



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Análisis crítico de la regulación medicamentos  
biológicos en el contexto colombiano con  
referencia a la normatividad internacional y  
propuesta de una guía general de evaluación**

**Cristian Alberto Olaya Patiño**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia  
Bogotá, Colombia  
2016



**Análisis crítico de la regulación medicamentos  
biológicos en el contexto colombiano con  
referencia a la normatividad internacional y  
propuesta de una guía general de evaluación**

**Cristian Alberto Olaya Patiño**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:  
**Magister en Ciencias Farmacéuticas**

Director (a):  
Ph.D, Doctor Milton Josue Crosby Granados

Línea de Investigación:  
Biotecnología Farmacéutica  
Grupo de Investigación:  
Fortalecimiento Institucional de Servicios Farmacéuticos

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia  
Bogotá, Colombia  
2016



*(Dedicatoria)*

*A todas las personas que participaron en este proceso:*

*Agradezco a todas las personas que participaron durante este proceso y que ayudaron con su apoyo o palabras de motivación contribuyendo a lograr este objetivo.*

*A mi director de tesis Milton Josué Crosby Granados por su orientación, colaboración en todo este proceso que dio como fruto el presente trabajo.*



## Resumen

Los medicamentos de origen Biológico y biotecnológico son obtenidos a partir de células, tejido, fluidos animales o vegetales, virus, microorganismos, toxinas utilizando metodologías de DNAr, transgénesis, hibridoma, entre otras, como lo establece el Decreto 1782 de 2014 en sus definiciones. Estos han demostrado ser una nueva alternativa en el tratamiento de enfermedades de alto impacto sobre la salud con menor toxicidad por su semejanza con los componentes biológicos y para las cuales la terapia química convencional, ha evidenciado mayores efectos adversos inherentes a la química y la baja selectividad por el blanco terapéutico.

El desarrollo de medicamentos de origen biotecnológico ha conllevado al replanteamiento y evolución de la normatividad en cada país con el fin de reglamentar la comercialización de medicamentos y así garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los mismos.

En este contexto, Colombia no ha sido la excepción y la expedición en nuestro país del Decreto 1782 de 2014 que establece los requisitos sanitarios y el procedimiento de evaluación farmacológica y farmacéutica de los medicamentos biológicos para el trámite de registro sanitario es la muestra de esta situación. De otro lado, debido al alto costo de estos medicamentos, los gobiernos han mostrado una gran preocupación por generar estrategias que garanticen el acceso como parte de los derechos ciudadanos.

Con base en lo anterior, este trabajo pretende desde el punto de vista técnico y científico hacer una evaluación que permita desarrollar una propuesta de guía que proporcione una ágil y adecuada identificación de los requisitos generales exigidos y como estos pueden contribuir a certificar la calidad y seguridad de los productos que pretendan ingresar al mercado.

De otro lado mediante un análisis retrospectivo de la dinámica de mercado, la diversidad de oferta y las diferencias entre diferentes normativas, la evaluación del posible impacto

del establecimiento de esta reglamentación sobre el acceso a los medicamentos encontrando una dinámica favorable en este aspecto.

**Palabras clave: Medicamentos biológicos, biotecnología, acceso, precios, políticas, regulación, asuntos regulatorios**

### **Abstract**

Medicines of biological and biotechnological origin are obtained from cells, tissue, animal fluids or plant viruses, microorganisms, toxins using methodologies rDNA, transgénesis, hybridoma, among others, as set forth in Decree 1782 of 2014 in their definitions. These have proven to be a new alternative in the treatment of diseases of high impact on health with less toxicity for its resemblance to the biological components and for which conventional chemical therapy, it has shown greater inherent adverse effects chemistry and low selectivity the therapeutic target.

The development of drugs of biotechnological origin has led to rethinking and changing regulations in each country in order to regulate the marketing of medicinal and guarantee the safety, quality and efficacy thereof.

In this context, Colombia has not been the exception and issue in our country of Decree 1782 of 2014 which establishes the health requirements and the procedure for pharmacological evaluation and pharmaceutical biological medicinal products for processing health record is the sign of this situation. On the other hand, due to the high cost of these medicines, governments have shown great concern to generate strategies that ensure access as part of citizens' rights.

Based on the above, this work aims from the point of technically and scientifically makes an evaluation to develop a proposal for a guide that provides a quick and accurate identification of the required general requirements and how they can contribute to certify the quality and safety products seeking to enter the market.

On the other hand through a retrospective analysis of market dynamics, diversity of supply and the differences between different laws, assessing the possible impact of the establishment of this regulation on access to medicines finding a favorable dynamic in this regard

**Keywords: Biological drugs, biotechnology, access, prices, policies, regulations, regulatory affairs**



## TABLA DE CONTENIDO

Resumen.....	VII
Abstract.....	VIII
<b>TABLA DE CONTENIDO.....</b>	<b>XI</b>
Lista de Figuras.....	XIII
Lista de tablas .....	XIV
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO: .....</b>	<b>5</b>
2.1  MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS:.....	5
2.2  DESARROLLO Y ACCESO A LOS MEDICAMENTOS .....	8
2.2.1  DESARROLLO .....	8
2.2.2  ASPECTOS GENERALES SOBRE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....	10
2.3  PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....	13
2.2.3.1. FUENTE DE OBTENCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS .....	15
2.2.4. ESTABLECIMIENTO DE NORMATIVIDAD PARA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....	16
2.4  REGLAMENTACIÓN Y REGULACIÓN: .....	17
2.4.1  PERSPECTIVA DE LA REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	18
2.5  CALIDAD: .....	20
2.6  ACCESO A LOS MEDICAMENTOS.....	23
2.6.1  PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS:.....	25
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
3.1  GENERAL.....	27
3.2  ESPECÍFICOS .....	27
<b>4. METODOLOGÍA .....</b>	<b>29</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....</b>	<b>33</b>
5.1  NORMATIVA Y REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y/O BIOTECNOLÓGICO .....	35
5.1.1  COMPARACIÓN ENTRE LEGISLACIONES CON EL DECRETO COLOMBIANO .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
5.2  GUIA GENERAL DE EVALUACIÓN DE REGISTRO SANITARIO .....	45
5.3  ACCESO A LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....	48
<b>6. Conclusiones y recomendaciones.....</b>	<b>61</b>
6.1  Conclusiones.....	61
6.2  Recomendaciones.....	62
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>63</b>

7.1	Anexo A: Tabla Comparativa De Las Normativas Sobre Medicamentos Biológicos .....	63
7.2	Anexo B: Listado De Medicamentos Biológicos Comercializados Con Competidor .....	85
7.3	Anexo C: Guía general de evaluación de Registro sanitario de medicamentos biológicos.....	118
	GUIA GENERAL DE EVALUACIÓN PARA LA CONCESIÓN DE REGISTROS SANITARIOS PARA MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS .....	118
	<b>MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS .....</b>	<b>119</b>
7.3.1	ALCANCE.....	122
7.3.2	OBJETIVO.....	122
7.3.3	BASE LEGAL .....	122
7.3.4	INTRODUCCIÓN.....	122
7.3.5	EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA.....	123
7.3.6	EVALUACIÓN DE LA PUREZA DE LAS MATERIAS PRIMAS: .....	128
7.3.7	RUTA COMÚN: .....	129
7.3.8	INFORMACIÓN FARMACÉUTICA (CADA UNO FUNDAMENTO, REQUISITOS BASICOS, PRUEBAS CON QUE SE CUMPLE REFERENCIANDO FARMACOPEA Y REQUISITOS ESPECIALES DEPENDIENDO DEL GRUPO DE FAMILIA).....	136
7.3.9	CONSIDERACIONES ADICIONALES SEGÚN EL TIPO DE PRODUCTO: .	143
	ANEXO 1 Matriz de metodologías analíticas para asegurar los atributos de calidad	148
8.	<b>Bibliografía .....</b>	<b>163</b>

---

## Lista de Figuras

FIGURA 5 1 Características a evaluar en durante la determinación de la calidad de un producto biológico.	34
FIGURA 5 2 Secuencia general de producción de un medicamento biológico y aplicación de la normatividad para garantizar la aplicación de las GMP.	38
FIGURA 5 3 Secuencia de eventos en la caracterización de una proteína recombinante.	42
FIGURA 5 4 Parámetros a evaluar en el control de calidad de un producto biotecnológico	43

## LISTA DE GRAFICOS

GRAFICO 5 1 Comportamiento de precios años 2012-2014 productos comercializados con principio activo ABCIXIMAB	52
GRAFICO 5 2 Comportamientos de precios años 2012-2014 productos comercializados con principio activo ETARNERCEPT	53
Grafico 5 3Comportamiento de precios años 2012-2014 productos comercializados con principio activo INMUNOGLOBULINA ANTI D (RH)	54
GRAFICO 5 4 Comportamientos de precios años 2012-2014 productos comercializados con principio activo INMUNOGLOBULINA ANTI D (RH)	54
GRAFICO 5 5 Comportamiento de precios años 2012-2014 de productos comercializados con principio activo ALBUMINA	55

**Lista de tablas**

	<b>Pág.</b>
Tabla 2-1 Diferencias entre un medicamento biológico y de síntesis química (5) .....	7
Tabla 2-2 Características de los diferentes microorganismos celulares para expresión de proteínas recombinantes .....	12
Tabla 7-1 Listado de medicamentos Biológicos comercializados con competidor (Información extraída del listado de código único de medicamentos del INVIMA en su corte de Marzo de 2015) .....	85
Tabla 7-2 Métodos de purificación cromatográficos empleados para productos por biotecnología (61).....	130
Tabla 7-3 Ensayos para evaluar ausencia de virus (50) (51) .....	135
Tabla 7-4 Matriz de metodologías analíticas para asegurar los atributos de calidad .....	148

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde inicios del siglo pasado, el desarrollo creciente de la biología celular, la tecnología de fermentaciones, la inmunología y la química de proteínas, permitió el afianzamiento de la biotecnología y con ello el desarrollo de un sin número de vacunas y antisueros partiendo del conocimiento adquirido tiempo atrás con el descubrimiento de los antibióticos.

Más aún, el advenimiento de las técnicas de biología molecular y su aplicación en desarrollo de medicamentos dio inicio a la era de los biotecnológicos, los cuales han desplazado rápidamente a los biológicos obtenidos a partir del procesamiento de tejido animal. Esta tecnología ha permitido el desarrollo, siendo los primeros de esta tecnología los anticuerpos monoclonales, insulina y vacuna de la hepatitis B, desarrollados entre 1975 y 1983. (2)

Así, desde la década 70 a la fecha el uso de metodologías de DNAr, biología celular, anticuerpo monoclonales, proteínas terapéuticas, ha potenciado el desarrollo de medicamentos biotecnológicos por parte de la industria farmacéutica, siguiendo la visión de P. Ehrlich, pasando desde el Muromab (Orthoclon), el primer anticuerpos monoclonal totalmente de origen murino, al Rutuximab (anticuerpos quiméricos), hasta los anticuerpos humanizados 95 % humanos y 5 % murino como el Alentuzumab.

De otro lado el desarrollo de la tecnología del hibridoma postuló la ventaja terapéutica de los medicamentos obtenidos por biotecnología con respecto a la terapia química, la especificidad y baja toxicidad debido a su composición basada en unidades estructurales compatibles con el organismo (carbohidratos y aminoácidos), cuyos productos de degradación y metabólicos serian reutilizados por el organismo y la especificad del blanco terapéutico disminuyendo de esta forma la probabilidad de desarrollar efectos adversos por interacciones inespecíficas y producción de metabolitos tóxicos.

Así es como mediante la utilización de métodos biotecnológicos se ha obtenido una variedad de medicamentos para tratamiento de un gran número de enfermedades, que van desde el cáncer, hasta patologías cardiovasculares, autoinmunes, como el tratamiento de las alergias. (3)

En los últimos años, el área de la biotecnología farmacéutica ha encaminado sus esfuerzos para el desarrollo de nuevos tratamientos, proceso que involucra un alto costo de investigación enmarcado en la selección de nuevos blancos terapéuticos potenciales, producción, caracterización, estudios de especificidad y formulación. De esta forma, la producción de este tipo de medicamentos se transcribe en un proceso altamente costoso, que al final es reflejado en el precio final de los productos para los sistemas de salud y sus usuarios, dificultando el acceso de los mismos a la población, un ejemplo de esto es el caso del Avastin para el tratamiento de cáncer de colon en los Estados Unidos, que alcanzó un costo anual cercano a los US\$ 100.000 por año. (4)

Otro de los factores que demuestran el impacto de estos productos sobre los sistemas de salud de los países es el relacionado con los privilegios otorgados por las patentes y el monopolio de producción concentrado en unos pocos laboratorios y a la ausencia de competidores con adecuados estándares de calidad, reflejado en los Estados Unidos en un informe generado por la IMS Health donde se reportó que el gasto en salud por utilización de medicamentos biológicos en el 2006 fue de 40,3 billones de dolares, mostrando un incremento del 20 % con respecto al año inmediatamente anterior. (4)

El alto costo de estos medicamentos en el mercado, las limitaciones de los sistemas de salud para costear este tipo de productos y los problemas generados en este contexto, han forzado a diferentes países al desarrollo de empresas productoras de biológicos y biotecnológicos, como es el caso de Corea, China, India, Croacia, Serbia, Brasil y Argentina que han entrado en la competencia por este mercado. (4)

Esto ha llevado a una oferta de una variedad de medicamentos biotecnológicos que pueden influir notoriamente en el costo final y que deben al mismo tiempo para garantizar la calidad, eficacia y seguridad, factor que ha forzado a los países a desarrollar regulaciones que promuevan la libre competencia de los biotecnológicos de calidad

comparable reduciendo el gasto público y sobre todo salvaguardando la vida de los pacientes. (5)

Teniendo en cuenta el anterior contexto internacional, como parte de las estrategias ligadas a garantizar el acceso de medicamentos biológicos de calidad a la población, el Ministerio de Salud de Colombia generó el Decreto 1782 de 2014 que reglamenta la concesión de registros sanitarios de medicamentos de origen biológico y biotecnológico, el cual después de una ardua y prolongada discusión entre la industria multinacional, nacional, la academia, el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos), fue aprobado y se encuentra en proceso de implementación, para lo cual se están generando las diferentes guías para su ejecución.

En este ámbito la implementación o puesta en marcha de esta nueva reglamentación a nivel sanitario que permite la libre competencia entre diferentes productores, trae consigo múltiples desafíos, el de mayor preponderancia es el acceso a medicamentos de calidad donde se garantice calidad, seguridad y eficacia, teniendo como base que la tecnología de alto nivel empleada para su producción puede variar de un laboratorio a otro y que la EMA como organismo de referencia afirma que para otorgamiento de registro a un biológico tipo biosimilar, el productor debe demostrar que el proceso de producción utilizado sea superponible al utilizado por el laboratorio innovador parámetro que es el primer paso para demostrar la calidad del medicamento. (3)

En este aspecto y debido a las diferencias en cuanto a producción y normatividad acerca de los medicamentos biológicos entre los diferentes países, la Conferencia Internacional para Armonización (ICH) ha expedido una serie de guías que reúnen los principales aspectos para producción, control y registro, las cuales son el resultado de acuerdos entre los países miembros y en muchos casos luego son trasladadas al ámbito de la Organización Mundial de la Salud (WHO), quien establece recomendaciones en aras de garantizar la potencia, seguridad y eficacia de estos productos.

El ingreso de un número importante de medicamentos biológicos en Colombia a fines de la década del 90 y la falta de requerimientos específicos para evaluar y otorgar registros

a este tipo de medicamentos, demostraron que en el ámbito latinoamericano Colombia requería una normativa que estuviera a la vanguardia de las nuevas terapias.

Debido a los mitos e ideas creadas en torno a los medicamentos biológicos en nuestro país y expuestas anteriormente, el presente trabajo de investigación pretende estudiar y comparar la reglamentación sobre medicamentos biológicos y biotecnológicos en diferentes países, introduciéndolos al entorno colombiano, con la finalidad de hacer un aporte desde el punto de vista técnico, científico, acceso y calidad de este tipo de medicamentos con referencia a la estructura y función del Decreto Colombiano.

## **2. MARCO TEORICO:**

### **2.1 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS:**

De acuerdo con la WHO, en medicina droga hace referencia a cualquier sustancia con la capacidad para prevenir, curar o ampliar cualquier función mental, en farmacología, cualquier agente químico que altere la bioquímica de un proceso fisiológico de un tejido u órgano, o que pueda afectar la estructura y función del cuerpo.

Para la FDA, una droga es una sustancia reconocida en la farmacopea o formulario oficial, que sea utilizada para el diagnóstico, cura, tratamiento, alivio y prevención de una enfermedad.

En farmacología, una droga es definida como: cualquier sustancia química utilizada para el tratar, curar, prevenir o diagnosticar cualquier enfermedad o para mejorar el bienestar físico de un individuo.

El Código Federal de Regulaciones (CRF) de los Estados Unidos define una droga como:

- Cualquier sustancia reconocida por la farmacopea o el formulario nacional.
- Cualquier sustancia utilizada para tratar, curar, diagnosticar, mitigar o prevenir enfermedades en animales y humanos.
- Cualquier artículo diferente a un alimento destinado a generar un efecto sobre la estructura y función del organismo de humanos y animales.
- Cualquier sustancia utilizada en la preparación de un medicamento diferente al empaque

La fabricación de un medicamento bajo Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), debe permitir controlar el proceso dentro de los parámetros de calidad, asegurando el producto final, lo cual minimiza los efectos secundarios y con ello respalda la seguridad de la terapia, bajo la premisa de que estos efectos son propiedades inherentes a la composición de las drogas y no pueden ser afectados o modificados por los análisis de los mismos, pero si garantizan que los materiales, productos granel, formulaciones y producto terminado esten dentro de especificaciones los atributos principales como la identidad, potencia y pureza. (6)

Los medicamentos biológicos son aquellos obtenidos por procesamiento de fluidos, tejido animal u otro material de origen biológico utilizando tecnologías de DNA recombinante (DNAr), cultivo celular e hibridoma, encontrando dentro de estos productos hormonas recombinantes, factores de crecimiento, derivados de sangre, anticuerpos monoclonales, vacunas recombinantes y terapia génica, incluyendo a su vez virus, sueros, toxinas, antitoxinas, vacunas, inmunoglobulinas, polinucleotidos antisentido, células madre (*stem cells*) y terapia génica entre otros. (5) (7) (4) (8)

Los productos biológicos están constituidos por moléculas poliméricas, principalmente por cadenas de aminoácidos, o híbridos entre proteína y carbohidratos o ácidos orgánicos en el caso de los antibióticos. Además a diferencia de los medicamentos de síntesis química, son obtenidos por actividades metabólicas celulares y extraídas de tejido mediante la utilización de métodos físico-químicos. De otro lado debido a su alto peso molecular, por lo general mayor de 5.000 Daltons, y a los plegamientos de la cadena polipeptídica sobre si misma poseen estructuras de mayor complejidad que los medicamentos químicos convencionales. (5) (7) (4) (8)

Por su parte los medicamentos biológicos obtenidos mediante aplicación de técnicas de DNAr, utilizan cultivo tanto de células procariotas como eucariotas modificadas genéticamente, mediante introducción de material genético de diseño utilizando tecnología de fermentación lo que se traduce en un proceso con variables no controlables como la variabilidad inherente del microorganismo y que puede verse influenciado por muchos factores traducidos siempre en el producto final. (4) (5)

El primer medicamento biotecnológico fue aprobado por la FDA en 1982 Humulin una insulina humana hecha mediante tecnología de DNA recombinante, iniciando el camino de la industria farmacéutica orientada al desarrollo e innovación, que ha proporcionado nuevas herramientas para el desarrollo de terapias, orientadas a dianas terapéuticas específicas en diferentes sitios de la célula como en los procesos de transcripción, traducción, señalización, o, directamente sobre el DNA. (5) (9)

Así entonces tenemos como principal componente de los medicamentos biológicos las proteínas que son moléculas con el rol más dinámico y diverso en el organismo, participando como catalizadores de reacciones bioquímicas, formación de receptores, canales en membranas, proveer soporte estructural y transporte de moléculas, convirtiéndose en el mayor foco de la medicina moderna, para tratar las enfermedades siendo una oportunidad de generación de nuevas alternativas terapéuticas más específicas con menos efectos adversos. (10)

La tabla 2-1 describe las diferencias, más relevantes entre un medicamento de síntesis química y un medicamento biológico:

Tabla 2-1 Diferencias entre un medicamento biológico y de síntesis química (5)

<b>FÁRMACOS SINTÉTICOS</b>	<b>MEDICAMENTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO</b>
Producidos por síntesis química	Producidos biotecnológicamente mediante utilización de células
Bajo peso molecular	Alto peso molecular
Propiedades fisicoquímicas bien definidas	Propiedades fisicoquímicas complejas
Estable en diferentes condiciones	Sensible a cambios de temperatura y cizalla
Una única entidad con una alta pureza química y estándares claramente definidos	Mezclas heterogéneas difícil de estandarizar
Administrado a través de diferentes rutas	Usualmente administrado parenteralmente
Entrada rápida a circulación a través de capilares	Alcanzan vía circulatoria y vía sistema linfático

<b>FÁRMACOS SINTÉTICOS</b>	<b>MEDICAMENTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO</b>
Perfil farmacocinética con una buena absorción y distribución	Perfil farmacocinética con absorción sujeta a proteólisis, distribución limitada a plasma y fluidos extracelulares
A menudo toxicidad específica y no antigénicos, vía parenteral 50% de probabilidad de reacción alérgica	Toxicidad mediada por receptores, usualmente antigénico
Caracterizado completamente por métodos analíticos	Difícil de caracterizar
Facilidad de purificación	Requiere largos y complejos procesos de purificación
Contaminación generalmente eliminada, detectable y removible	Contaminación altamente posible con difícil detección y con remoción solo posible en algunos casos
El producto no cambia con cambios simples en el proceso	El producto es susceptible a cambios con alteraciones simples en el proceso.

Fuente: *Biosimilar: An Overview*. Sekhon, Bhupinder Singh y Saluja, Vikrant. 2011, Dovepress.

## **2.2 DESARROLLO Y ACCESO A LOS MEDICAMENTOS**

### **2.2.1 DESARROLLO**

Aunque los productos biológicos han existido desde la antigüedad, la industrialización, la investigación y desarrollo de los mismos es reciente. El primer fármaco biológico fue introducido al mercado en la década de los 80 por Genetech, una de las primeras empresas de biotecnología que inicio con la utilización de la ingeniería genética para obtener proteínas terapéuticas comerciales, consiguiendo éxitos como la insulina humana, hormona de crecimiento y la eritropoyetina, teniendo para 1994 cerca de 29 productos en el mercado estadounidense, lo que muestra claramente el acelerado crecimiento de este sector farmacéutico. (11)

De otro lado el cambio en las condiciones demográficas y ambientales a través del tiempo ha hecho que la demanda de medicamentos con mayor eficacia para el tratamiento de enfermedades con elevada mortalidad tenga un crecimiento exponencial, lo que ha impulsado a las compañías farmacéuticas a invertir mayores recursos en el desarrollo de nuevos tratamientos, transformando patologías de alta mortalidad, en enfermedades crónicas y elevando la esperanza de vida. (12) Este desarrollo de nuevas terapias está enfocado en la fisiopatología de la enfermedad con la finalidad de tener un mecanismo de acción controlado, con evaluación de la clínica y la eficacia de la misma, caracterizando la farmacodinamia, la farmacocinética y la diana terapéutica. (12)

El complejo proceso de descubrimiento y producción con lleva un alto número de pasos que implican un alto costo teniendo que más del 99% de los compuestos experimentales fallan o son descartados como tratamientos y tan solo unos pocos logran pasar de los ensayos preclínicos a los clínicos y finalmente a los procesos regulatorios de aprobación para comercialización. (9)

Teniendo en cuenta lo anterior y como parte de las acciones mundiales para promover la invención, se han creado los sistemas de patentes establecidos mediante acuerdos de la organización mundial del comercio, que constituyen la principal política encargada de mantener el balance de compensación inherente entre la dinámica de mercado y las formas genéricas de competencia, para garantizar la retribución al inventor y el acceso a los productos luego de esto. Es entonces que la vida efectiva de una patente está definida como el tiempo desde la fecha en que el producto es lanzado al mercado y hasta el vencimiento de los derechos otorgados a la misma y resulta ser inferior dados los tiempos de desarrollo necesarios para tener la información suficiente para la lograr la concesión de la patente y posteriormente en el caso de los medicamentos la aprobación por la autoridad regulatoria de cada país para poder ingresar y comercializar el producto. (11)

En este campo la reglamentación está dada por los acuerdos sobre aspectos de propiedad intelectual relacionados con el comercio (ADPIC) de la organización mundial del comercio que rigen desde 1995 para todos los países miembros y pueden llegar a proteger hasta por 20 años la exclusividad del uso de un descubrimiento, tratando de retornar el tiempo y gastos requeridos en la investigación y fomentar con ello la

invención. En el ámbito de este trabajo se estima que hacia el 2020 un gran porcentaje las patentes inicie su proceso de extinción y con ello el aumento en el ingreso de biosimilares a los diferentes mercados mundiales. (11)

Y este último panorama es evidenciado en la actualidad con la introducción en el mercado farmacéutico de los llamados biosimilares de medicamentos biológicos o biotecnológicos de primera generación. Productos que tienen una denominación con connotación legal, técnica y económica en cada país, aun con cuando son comparables entre sí: genéricos, biosimilares, de siguiente línea, biológicos de segunda entrada. (5)

Partiendo de lo anterior y debido al incremento en la oferta de medicamentos biológicos procedentes de diferentes países, con diferente metodologías de producción, parámetro que conlleva a una variación en la calidad, eficacia y seguridad se ha acelerado en Colombia la formulación de una reglamentación para productos de origen biológico y/o biotecnológico con la finalidad de garantizar que tanto los productos innovadores como los biosimilares sean de calidad, seguros y eficaces. (5)

## **2.2.2 ASPECTOS GENERALES SOBRE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

Los medicamentos biológicos fueron obtenidos durante muchos años a partir de tejido animal o tejido humano obtenido post-mortem, mediante la utilización de técnicas de extracción de proteínas, que utilizaban solventes orgánicos e inorgánicos y la aplicación de sucesivos pasos de purificación, con alta pérdida, baja actividad, contaminación residual no despreciable, de baja reproducibilidad debido al tejido utilizado que inducía la variación entre lotes.

Se podría afirmar sin lugar a duda que el desarrollo de la bioquímica, la biología molecular y la biología celular desde mediados del siglo pasado fueron el pilar que permitió el desarrollo de la tecnología del DNAr y la biotecnología.

Así, el conocimiento de la fisiología y genética microbiana de *Escherichia coli* y *Saccharomyces cerevisiae* permitió el desarrollo de los primeros medicamentos biológicos por aplicación de la biotecnología, viendo como ejemplos muromab, la vacuna contra hepatitis B, la insulina, la hormona de crecimiento en la década de los 80 y casi una década después el desarrollo de la eritropoyetina utilizando células animales. . (13)

Desde este momento, el desarrollo de medicamentos biológicos utilizando tecnología del DNAr, permitió el desarrollo de variados modelos de producción de proteínas recombinantes de uso terapéutico. (13)

Ahora bien con el avance de la normativa internacional guiada por el avance del conocimiento los controles clínicos y microbiológicos del material de partida se hicieron necesario, y esto sumado al bajo rendimiento de estos procesos y el alto costo, llevaron a la industria farmacéutica a la implementación de metodologías de mayor rendimiento y seguridad del material utilizado, que permitieran cumplir con requerimientos tanto económicos como de eficacia y seguridad para las entidades reguladoras. Bajo este paradigma la biotecnología y al tecnología del DNAr fueron introducidas dentro de los procesos de fabricación de medicamentos biológicos. (14)

Si bien las metodologías de producción a partir de muestras biológicas permite obtener una molécula de características químicas uniformes, sin tener en cuenta la denaturación inducida por la mecánica del proceso de extracción y la contaminación residual por la composición química del tejido, la tecnología de DNAr y biotecnología para producción in-vitro de las mismas moléculas introdujo nuevos retos e incertidumbre debido a la alta complejidad del proceso de manufactura y la obtención de mezcla de moléculas de la misma clase con pequeñas diferencias en su estructura y composición química como producto. (15)

En la actualidad, las proteínas terapéuticas recombinantes, biosimilares, Follow-on, etc, pueden ser agrupadas dependiendo de su actividad biológica, la cual incluye: anticuerpos, anticoagulantes, factores de coagulación, factores de crecimiento, enzimas, interleucinas y trombolíticos. Estas proteínas han sido producidas en microorganismos como bacterias, levaduras, hongos filamentosos, células de insecto, células de mamífero.

Teniendo que el 39% de proteínas componentes de productos han sido expresados en *Escherichia coli*, 15% en levaduras, 35% en células de ovario de hamster chino (CHO) y el 10% restante en otros modelos celulares de mamífero, las variaciones entre el proceso de fabricación entre diferentes casas comerciales, la utilización de diversos vectores y vehículos de expresión y diferencias de un lote a otro dentro del mismo laboratorio, hacen casi imposible obtener el mismo producto desde el punto de vista de molécula o principio activo, así como de impurezas (16) (17). La **tabla 2-2** describe las principales diferencias entre los diferentes tipos de células o vehículos utilizados para expresión y producción de proteínas recombinantes.

**Tabla 2-2 Características de los diferentes organismos celulares para expresión de proteínas recombinantes**

<b>Características de los diferentes organismos celulares para expresión de proteínas recombinantes</b>				
Característica	<i>Escherichia coli</i>	Levadura	Célula de mamífero	Baculovirus
Crecimiento	Rápido	Rápido	Lento	Lento
Medio de cultivo	Mínimo	Mínimo	Complejo	Complejo
Costo del proceso	Bajo	Bajo	Costoso	Costos
Nivel de expresión	Alto	Intermedio	Intermedio	Moderado
Secreción		Secreción al medio	Secreción al medio	Secreción al medio
<b>Modificación post-traducciona</b>				
Renaturación de proteína	Usualmente requerida	Dependiente de la proteína	No requerida	No requerida
N-glicosilación	NO	SI	SI	SI

O-glicosilación	NO	SI	SI	SI
Fosforilación	NO	SI	SI	SI
Acetilación	NO	SI	SI	SI
Carbocilación gamma	NO	SI	SI	SI

### 2.3 PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

La producción un medicamento biológico parte de los estudios preclínicos y clínicos donde estudia la fisiopatología de la enfermedad y se identifica con precisión el blanco terapéutico (diabetes - receptor-insulina). (18).

El desarrollo de la biología molecular ha sido el aspecto de mayor impacto en la producción de medicamentos biológicos. Los desarrollos de mayor impacto para el desarrollo de la biotecnología y producción de proteínas recombinantes de uso terapéutico o biotecnológicos son:

- Descubrimiento del DNA como material de la herencia.
- Capacidad transformante del DNA bacteriano.
- Descubrimiento de las enzimas de restricción.
- Establecimiento de los métodos para purificación y caracterización de proteínas
- Elucidación de la mecánica de duplicación y regulación de los procesos de transcripción de DNA y síntesis de proteínas.
- Establecimiento de los métodos de secuencia para proteínas y ácidos nucleídos.
- Establecimiento de los métodos de síntesis de péptidos sintéticos y nucleótidos
- Descubrimiento de los plásmidos de resistencia.
- Establecimiento de la metodología de amplificación por amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
- Descubrimiento de la transcriptasa reversa (RT)y establecimiento de la RT-PCR.

El establecimiento de estas metodologías facilitó el diseño la cadena de producción de medicamentos biotecnológicos y el diseño de las metodologías para control de calidad.

Los pasos secuenciales generales para producción de un medicamento biológico son:

1. Identificación de la proteína deficiente.
2. Secuencia de la región N-terminal y C-terminal de la proteína de interés.
3. Identificación y aislamiento del gen de interés.
4. Secuencia de nucleótidos del gen de interés.
5. Amplificación del gen de interés por técnicas de PCR/RT-PCR.
6. Secuencia de nucleótidos del gen amplificado.
7. Diseño y construcción del vector de expresión
8. Clonación del gen de interés.
9. Selección del vehículo de expresión.
10. Transformación del vehículo de expresión.
11. Selección de células transformadas estables.
12. Establecimiento y caracterización del Banco de Células.
13. Establecimiento de las condiciones de cultivo.
14. Producción de la proteína de interés.
15. Purificación de la proteína.
16. Caracterización de la proteína.
17. Formulación
18. Almacenamiento y manejo del medicamento biológico.

Los dieciocho pasos descritos anteriormente hacen parte de los procesos Upstream (1-14) y Downstream (15-18). Los primeros hacen parte de la readecuación de la materia prima utilizada durante el proceso de producción; diseño y caracterización del DNAr y mecánica de producción del principio activo (células procariotas o eucariotas levadura/animales) y controles microbiológicos de material de partida; los segundos comprenden el proceso de recuperación, purificación, caracterización de la proteínas de interés (pureza), controles de contaminación microbiológica, evaluaciones biológicas *in-vitro* e *in-vivo* (potencia, farmacocinética y seguridad), diseño de la formulación y estabilidad, entre otros. (19) (20)

### 2.2.3.1. FUENTES DE OBTENCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Los medicamentos biológicos pueden ser obtenidos a partir de fuentes naturales como tejido, fluidos animales, o mediante la utilización de cultivo de células transformadas mediante manipulación genética de origen microbianas, insectos o de mamífero.

Debido a la diferencia de origen filogenético relacionada con el genotipo y fenotipo de cada ser vivo, la maquinaria metabólica celular presenta diferencias sustanciales. Los productos obtenidos a partir de fluidos biológicos de origen humano, no presentan diferencias sustanciales entre si y garantizan ser compatibles con los componentes de los pacientes. Estas diferencias entre productos biológicos se hacen evidentes cuando estos productos son manufacturados utilizando maquinaria celulares diferentes a la humana.

Así entonces se han utilizado microorganismos con genotipos y fenotipos distantes al humano como la *Escherichia coli*, una levadura como el *Saccharomyces cerevisiae* que poseen presencia de gránulos, modificación post-traducciona de proteínas, contaminación residual, etc. (19) (20)

Por estas diferencias entre la maquinaria, bioquímica celular, la contaminación adventicia (lipopolisacaridos bacterianos (LPS), fragmentos de pared, proteínas inherentes al tejido o la célula productora, etc), los sustratos empleados para obtención de medicamentos biológicos deben ser rigurosamente calificados con el objeto de minimizar el riesgo por contaminación mediante el diseño de estrategias que permitan tanto su detección como su reducción o eliminación con el objeto de garantizar la calidad y seguridad de estos productos. (21) (22) (23)

**La tabla número 2.2**, describe las principales diferencias entre los diferentes organismos celulares empleados en la producción de medicamentos biológicos con sus respectivas ventajas y desventajas.

Además de los requerimientos para calificar o certificar la materia prima de la cual el producto biológico es obtenido, cualquier material utilizado durante los procesos cultivo

celular, de extracción, purificación y/o modificación al proceso, desde la utilización de cloruro de sodio hasta el más complejo reactivo químico o de origen biológico (suero de animales), debe ser calificado en concordancia con la normatividad vigente con el objeto de certificar la seguridad del producto final.

#### **2.2.4. ESTABLECIMIENTO DE NORMATIVIDAD PARA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

Posterior a la utilización de antisueros de conejo por Kitasato y von Berhing contra difteria, en 1901 se presenta el primer incidente de reacción adversa letal por la utilización de antisueros de caballo en humanos el cual causó la muerte de trece niños en St Louis Missouri. El segundo incidente relacionado con productos biológicos ocurrió con la vacuna de la viruela en Nueva Jersey donde murieron 9 niños. Estos dos eventos lamentables en la utilización de medicamentos biológicos, fueron atribuidos a la deficiencia en los procesos de producción y control de calidad. Así, en 1902, el congreso emite el Acto para Control de Biológicos, también conocido bajo el nombre de Ley de Virus-toxinas, el cual dio al gobierno americano el control sobre la producción de productos biológicos. A partir de este acto administrativo se promulga la primera regulación y el establecimiento de norma de de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para medicamentos y la creación del Centro para Evaluación e Investigación en Biológicos (*Center for Biologics Evaluation and Research-CBER*).

Así, desde 1904 han sido implementadas una serie de normas encaminadas a garantizar que todo medicamento cumpla con los parámetros de calidad, seguridad, potencia y eficacia, como parámetros con una relación estrecha con la pureza y estabilidad del producto. (2)

Teniendo en cuenta lo descrito en los numerales anteriores sobre complejidad del proceso de fabricación y estructural de un medicamento biológico, el fabricante de este debe presentar suficiente información encaminada a demostrar las características químicas, farmacéuticas, toxicológicas y clínicas del producto para que este sea aprobado por las autoridades sanitarias, encaminado a certificar que el producto cumpla

con parámetros como calidad, eficacia y seguridad. Basado en esto a nivel mundial y como parte de esto, países de referencia la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), un comité conformado por científicos, expertos de entidades regulatorias gubernamentales y de la industria, definieron parámetros relacionados con calidad seguridad y eficacia para medicamentos biológicos y biotecnológicos en Europa, Estados Unidos y Canadá, como recomendación que para el ajuste de la normatividad legal vigente en sus países miembros.

En términos generales, se podría afirmar que los medicamentos biológicos y biotecnológicos deben cumplir con la mayoría de estándares de calidad exigidos para cualquier medicamento químico parenteral, los cuales podrían en su mayoría corresponder a los de los antibióticos en cuando a calidad, potencia, eficacia y seguridad. Los requerimientos legales que debe cumplir un medicamento biológico y biotecnológico son universalmente los mismos: Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), Buenas Prácticas Clínicas (GCP), Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP), parámetros de bioseguridad y requerimientos de aplicación pueden presentar variación de un país a otro, lo que puede generar un abanico de probabilidades para exigencia de documentación, situación que podría dificultar el proceso de evaluación.

#### **2.4 REGLAMENTACIÓN Y REGULACIÓN:**

Como fue comentado en la sección 2.2.4 la reglamentación de los productos farmacéuticos es quizás la base de las políticas públicas, dado el impacto que tienen los mismos sobre la salud, por esta razón con el avance de la investigación y desarrollo para producción de nuevos medicamentos de origen biotecnológico, los diferentes países han ido evolucionado para modernizar los requisitos legales para producción, utilización y comercialización.

El establecimiento de las nuevas y más exigentes normas para producción y utilización de medicamentos biológicos y biotecnológicos de políticas y sus respectivas reglamentaciones es un tema debatido en los diferentes estamentos de cada país a nivel mundial dala la complejidad de estos frente a los productos convencionales de síntesis

química enmarcado en la garantía de calidad, seguridad y eficacia para el beneficio a los pacientes.

Esto nos lleva a concluir la importancia durante el proceso de aprobación de un medicamento el tener estándares claros de evaluación de la información clínica y científica que soporta un producto. (5)

#### **2.4.1 PERSPECTIVA DE LA REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

La expedición de las normas con el fin de dar cumplimiento a la función otorgada a un medicamento dentro del derecho a la vida de las personas, garantizando que en el mercado se encuentren productos de calidad seguros y eficaces mediante políticas públicas sobre la producción, control y utilización de los mismos. Agencias como la FDA (Food Drugs Administration) y EMA (European medicines agency) han desarrollado esquemas superponibles dentro del margen de los requerimientos técnicos necesarios para la aprobación. Encontrando como uno de los hallazgos más significativos la definición de producto biológico, que aunque ha sido ampliamente desarrollada, aún sigue siendo objeto de discusión e interpretación; por otro lado la Unión Europea ha definido este en términos de sustancia activa y métodos de manufactura. (24)

Los Estados Unidos parecen haber sido los primeros en expedir normatividad al respecto (año 1902) cuando fue aprobado el Biological Control Act que aplicaba para algunos virus, sueros terapéuticos, toxinas o análogos de productos usados para prevenir y curar enfermedades, después de haber estos productos ocasionado la muerte de algunos pacientes; luego de alrededor de 100 años, esta normatividad fue ampliada y se extendió a vacunas, sangre y derivados, productos alergénicos y proteínas.

Con el desarrollo de medicamentos biológicos obtenidos por métodos de DNAr y biotecnología desde la década de los 70 se generó una controversia en USA que después de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) en 1995, y utilizando como base la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y la Farmacopea Europea (EP) permitieron el desarrollo de guías con respecto a estos productos. Hacia el año 2012 se

expedido el primer borrador de la FDA como guía para productos basados en proteínas. (24)

De otra parte, para la Unión Europea, el termino medicamento biológico cubre un amplio espectro de productos farmacéuticos definidos como el producto compuesto por una sustancia activa biológica y que a su vez se define como la producida o extraída de una fuente biológica la cual es regida por la Directriz 2001/83/EC del parlamento europeo y que es claramente expuesto en las guías acordadas por la ICH ( international conference on harmonization). (24), La forma de evaluación y registro de medicamentos biotecnológicos se realiza por la EMA bajo el procedimiento EC 726/2004 que esta soportado en guías técnicas dependiendo del tipo de producto biológico (y si es innovador o un biosimilar) y el proceso de evaluación incluye la revisión por un comité científico compuesto por representantes de cada estado miembro quienes otorgan una decisión final. (25)

En cuanto al contexto Latinoamericano, la Organización Panamericana de la Salud (PAHO) ha desarrollado diferentes actividades con el objeto de estandarizar y armonizar la regulación en cuanto a medicamentos biológicos, evaluando las necesidades de las agencias regulatorias de cada país e identificando las diferencias existentes entre las regulaciones de cada país para así proveer una propuesta de armonización aún en construcción y que se adapte a cada mercado. Del análisis realizado por PAHO, se evidencio que el 75% de los países ha desarrollado regulaciones para este tipo de medicamentos, sin embargo no demuestran tener especificaciones para cada tipo de producto. En el caso de Bolivia, Ecuador, Costa Rica, Perú y República Dominicana los requerimientos son los mismos que una entidad de síntesis química puesto que aún no se tiene una legislación específica. En la mayoría de los países latinoamericanos, los estándares de revisión de estos productos se basan en las guías de la de FDA, EMA, ICH y Farmacopeas vigentes. (26) (27)

Con el fin de garantizar la entrada y comercialización de medicamentos biológicos y biotecnológicos en nuestro país, desde el año 2007 se dio inicio a la discusión entre diferentes estamentos gubernamentales y del sector privado que finalizaron con la expedición del Decreto 1782 de 2014 del Ministerio de Salud y Protección social, que se

encuentra a la espera de las guías necesarias para su ejecución, y que es parte del objeto del presente trabajo de maestría.

## **2.5 CALIDAD:**

El avance en el conocimiento del origen de la enfermedad ha incrementado la capacidad de diseño de nuevos medicamentos, más seguros y eficaces. En este aspecto, los medicamentos biológicos han ganado gran aceptación debido a su especificidad y "*menor toxicidad*", por su semejanza con los componentes biológicos naturales inherentes del paciente. Sin embargo, el costo final de estos medicamentos es mucho mayor que el de medicamentos de síntesis química, situación que crea preocupación sobre el sostenimiento del sistema de salud. (28)

La calidad es un parámetro que aplica tanto al proceso de producción como al producto terminado, por lo cual está íntimamente ligada a las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) con el objeto de tener un proceso reproducible y sólido, con la pureza, seguridad, eficacia y potencia deseados. Así entonces por ejemplo, durante el proceso de manufactura deben ser realizados múltiples ensayos y bioensayos como parte del control de calidad, caracterización del producto, pruebas de estabilidad, análisis fisicoquímicos y microbiológicos que garanticen la calidad del producto final y dar cumplimiento a los requisitos regulatorios.

Uno de los factores más influyentes en el desarrollo de una nueva molécula, es el diseño y validación del proceso de fabricación, que debe iniciar inmediatamente finalizada la fase de descubrimiento, proceso crítico para la aprobación del producto ante el organismo regulatorio del país. Los procesos inherentes a este tipo de productos tienen un proceso de validación más riguroso que los utilizados para moléculas de síntesis química, debido a la complejidad e inestabilidad estructural, condición que no permite replica con precisión el proceso y afecta ostensiblemente la calidad del producto final, generando variación en pureza, potencia y seguridad de un fabricante a otro. (29)

En el caso de los medicamentos biológicos, cambios en el proceso de manufactura pueden impactar directamente el rendimiento del proceso, dado el complejo metabolismo de los organismos usados en la producción y su respuesta susceptible a cambios en el ambiente puede ser impredecible. Así mismo son necesarios largos procesos de remoción de impurezas en el downstream.

Debe ser tenido en cuenta que los productos biológicos son medicamentos y por lo tanto deben cumplir con características que garanticen su seguridad, eficacia y calidad. De esta forma y con la intención de promover el cumplimiento de estos atributos es de gran importancia, la implementación de normas que permitan certificar que todo producto comercializado en el país cumpla con las normas internacionales de calidad y seguridad. Si bien, agencias reconocidas internacionalmente como la EMA (European medicines agency) y FDA (Food and Drug Administration) han expedido guías que contienen en su estructura diferencias con respecto a las de otros países, están adaptadas a un entorno socio-económico local y particular, diferencias que deben ser evaluadas con el fin de certificar su conveniencia o no en países del tercer mundo y en Colombia.

#### ▪ **PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS**

La caracterización fisicoquímica de una proteína incluye entre otros parámetros estructura, tamaño, masa, carga e hidrofobicidad. Estas características pueden ser determinadas mediante la utilización de técnicas instrumentales encaminadas a determinar modificaciones en estructura de primer o alto grado dentro de las cuales pueden ser citadas: mapeo de péptidos, discoísmo circular (DC), resonancia magnética nuclear, técnicas cromatográficas asociadas con absorción atómica masas, etc. (30)

#### ▪ **PUREZA**

La pureza afecta dos parámetros de todo medicamento, seguridad y eficacia. Por tal razón es primordial determinar la pureza y el perfil de impurezas presentes en un medicamento, bien sea químico o biológico. En el caso de los medicamentos biosimilares, el perfil de impurezas presentes debe ser aproximadamente similar al del

innovador. Una proteína está sometida a una serie de factores ambientales tanto químicos como bioquímicos que pueden afectar la integridad estructural durante el proceso de producción que pueden ser los responsables de la aparición de impurezas relacionadas con el producto (fragmentos de degradación, agregados, modificaciones post-traduccionales, reacciones redox sobre residuos de aminoácidos, acilación, etc.). (30)

#### ▪ ESTABILIDAD

Los estudios de estabilidad hacen parte del proceso de caracterización de un medicamento. Las proteínas pueden ser degradadas por inestabilidad química, y aunque parezca paradójico cuando son aisladas de su medio natural durante el proceso de purificación esta se incrementa. Dentro de las múltiples alteraciones que puede sufrir una proteína durante el proceso de readecuación para fabricación de un medicamento se encuentran: oxidación, desaminación, beta-eliminación, alteración en formación de puentes disulfuro, denaturación, agregación precipitación y adsorción a superficies. Los estudios de estabilidad deben incluir resultados que demuestren que el producto sometido a condiciones extremas sin sufrir alguna de estas alteraciones en su estructura. (30)

#### ▪ FARMACOCINÉTICA:

La farmacocinética es uno de los parámetros más importantes en el desarrollo de un medicamento y está íntimamente relacionada con la eficacia. Para que un medicamento sea eficaz, este debe llegar al sitio de acción en la cantidad y concentración necesaria, para que no ocurra un fallo terapéutico. (31)

Los péptidos y proteínas presentan una baja biodisponibilidad por vía oral debido a que son altamente inestables en el medio ácido del estómago, así como susceptibles a las

diferentes enzimas, por lo cual se consideran en general como vía de administración de escogencia para este tipo de medicamentos la vía parenteral. (31) (32)

▪ **INMUNOGENICIDAD:**

Debido a la naturaleza de los medicamentos biológicos al ser sustancias químicas de alto peso molecular de origen proteico, glicoproteico, polisacárido y de administración parenteral, existe una alta probabilidad de que los medicamentos de esta clase desarrollen respuesta inmune, más aun en pacientes que requieren su administración crónica.

La capacidad de los medicamentos biológicos y biotecnológicos para desarrollar respuesta inmune se encuentra en relación directa y con una alta probabilidad influenciada por el tamaño molecular (a mayor tamaño mayor probabilidad), la complejidad química y estructural. (Presentar modificaciones post-traduccionales), las formas denaturadas de la proteína, la formación de agregados que promueven la formación de neoantigenos estructurales, las reacciones hidrolíticas y oxidativas desarrolladas durante procesos de purificación.

Así entonces, la inmunogenicidad se refiere al potencial de las sustancias para causar en el cuerpo la producción de anticuerpos y generar una respuesta inmune contra un antígeno en particular, siendo una de las implicaciones a ser considerada durante el tiempo de uso de estos tratamientos, ya sea si es prolongado en el tiempo y a dosis repetitivas, teniendo como base que toda activación de la respuesta inmune esta basada en la dosis y frecuencia., las reacciones anafilacticas y alergicas desarrolladas durante el tratamiento con esta clase de medicamentos estarian ligadas al uso del producto. (4)

## **2.6 ACCESO A LOS MEDICAMENTOS**

Es acceso a los medicamentos es tal vez uno de los pilares de las políticas en salud y hoy en día enfrenta grandes retos debido a la cobertura y la fragilidad económica de los

sistemas de salud, los cuales se ven afectados de forma notoria por el alto costo de las terapias para en el tratamiento de enfermedades con alta mortalidad. En este aspecto el principal desafío está relacionado con la protección por patentes y el monopolio de estos nuevos productos por un pequeño grupo del sector farmacéutico. (33)

El acceso a los medicamentos está limitado por diferentes barreras dentro de las cuales pueden ser citadas la ausencia de un sistema de investigación para el desarrollo de medicamentos para patologías prevalentes en un país y región como es el caso de las enfermedades tropicales y por otro lado, la limitada disponibilidad del medicamento por bajo interés comercial y por último los inconvenientes relacionadas con los servicios de salud como su cobertura y las distancias geográficas que imposibilita el servicio adecuado, la gestión adecuada de los suministros médicos necesarios para cumplir con los tratamientos y la asequibilidad considerada como la mayor barrera al acceso y definida como el desequilibrio entre los recursos disponibles para financiar una terapia y el costo total pagado por los mismos. (33)

Como política de estado, en los países desarrollados la salud es considerada un parámetro de seguridad nacional, principalmente en el control de enfermedades infecciosas mediante la promoción de investigación en desarrollo de vacunas, antisueros, antibióticos y otros medicamentos. Así, la innovación y desarrollo hacen parte de los pilares del sistema llevando consigo el mejoramiento en la eficacia de los productos ya existentes y el desarrollo de nuevos fármacos para enfermedades nuevas o con alta prevalencia y mortalidad. Por estas razones los gobiernos han creado políticas encaminadas a promoción de la innovación y la protección de la propiedad intelectual como es el sistema de patentes. (33)

En su informe sobre salud publica la Organización Mundial de Salud en el 2006, genero un documento marco que promueve el desarrollo de nuevos modelos para incentivar la innovación, alternativos al sistema de patentes como es la financiación público nacional e internacional de la investigación la recompensa a la innovación mediante mecanismos alternativos o complementarios al sistema de patentes. (33)

Como una de las políticas para reducir el gasto derivado de las enfermedades de alto costo se han creado regulaciones con la finalidad de propender el ingreso de competidores al mercado, es allí donde los medicamentos biológicos similares aparecen y según la biologics Price competition and innovation act of 2009 (9, BPCI 2009) este tipo de productos deben ser altamente similares al de referencia a pesar que existan mínimas diferencias en el componente clínicamente activo, sin existir diferencias clínicamente significativas en términos de pureza, seguridad y potencia, utilizando el mismo mecanismo de acción para la condición o condiciones establecidas. (34)

### 2.6.1 PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS:

La competencia entre productores es necesaria para lograr dinamizar el mercado y lograr una reducción los precios; es así que en muchas de las normativas existentes se encuentra un articulado encaminado a favorecer la entrada de medicamentos biosimilares o "*follow-on*" en su término en inglés. En este contexto, es de gran importancia la exigencia sobre la garantía calidad de estos productos, dados los riesgos que implican, razón por la cual deben ser minimizados al máximo. (4)

Estos nuevos tratamientos debido a su desarrollo y producción son altamente costosos, generando un gasto a los pacientes y sistemas de salud en muchos casos de hasta 22 veces mayor que el invertido para un medicamento convencional. Esta situación ha generado una problemática para el acceso debido a que los diferentes sistemas de salud deben subsidiar este tipo de terapias, en países donde personas lo requieren y no pueden adquirirlo. (35).

En este punto muchos países incluyendo Colombia han generado reglamentaciones que permiten la entrada al mercado de competidores o biosimilares que logren demostrar seguridad, calidad y eficacia superponible a la de medicamentos innovadores, una vez hayan expirado las patente (35).

Las experiencias internacionales en países europeos, USA y Canadá, han mostrado ampliamente el derrotero que tiene los biosimilares en el mercado Colombiano. Luego de

varios años de la entrada en vigencia de la normativa que reglamenta los medicamentos similares alrededor de 14 productos han obtenido aprobación por la agencia europea entre ellos hormonas de crecimiento, eritropoyetinas y filgrastim (36) y se estima que pueden generar un ahorro de hasta 43.2 billones de dólares en 10 años siendo un porcentaje bastante alto teniendo en cuenta el alto costo que le genera al sistema estos tratamientos. (37)

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 GENERAL**

Desarrollar un análisis crítico sobre la normatividad vigente para productos biológicos en Colombia, haciendo una comparación con las exigencias de reglamentaciones internacionales, que permitan sustraer aspectos básicos y esenciales que definan la pertinencia del nuevo decreto de régimen de registros sanitarios de medicamentos biológicos y permitan la elaboración de una propuesta de guía para evaluación de los mismos en el contexto de nuestro país.

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

- Establecer las semejanzas y diferencias entre el decreto Colombiano para registro de medicamentos biológicos con la normatividad europea y americana.
  
- Evaluar el impacto del establecimiento de una normatividad sobre productos biológicos en el contexto colombiano con referencia a las evidencias internacionales, sobre el acceso de pacientes a este tipo de medicamentos de acuerdo a las políticas farmacéuticas nacionales e internacionales.
  
- Con base aspecto técnicos y científicos sobre la cadena de producción de medicamentos biológicos ensamblar una propuesta de guía para evaluación de los mismos con respecto al otorgamiento de registro sanitario



#### **4. METODOLOGÍA**

Estudio documental de la regulación de medicamentos de origen biológico en el contexto Colombiano con referencia a experiencias internacionales y la propuesta de una guía general de evaluación de registro sanitario.

A partir de la definición del problema de estudio enmarcado en el Decreto 1782 de 2014 del Ministerio de Salud y Protección Social y los objetivos a cumplir se realizó la definición del marco teórico conceptual en el cual estaría enmarcado el trabajo de investigación y que cuenta como principales delimitadores el alcance del Decreto en cuanto a las evaluaciones farmacéutica y farmacológica para obtención de un registro sanitario de un medicamento biológico, las definiciones del mismo, requisitos exigidos y los países de referencia. En este último punto es de aclarar que aunque el objetivo solo planteo en su momento la comparación con la legislación americana y Europea se tomaron en cuenta en primera instancia Argentina y Brasil por estar explícitos en el decreto y con respecto a los países pertenecientes a la OCDE debido a que el concepto de alta vigilancia sanitaria es ambiguo, se tomaron aquellos que en el contexto más cercano a nosotros (Latinoamérica) están certificados por OPS en este caso México como adicional.

Así entonces se eligió como marco conceptual los medicamentos de origen biológico, sus características, la importancia de los aspectos de calidad en este tipo de productos, las políticas de acceso a los medicamentos y los factores que impactan sobre esta última, enfocada en el contexto Colombiano, y las reglamentación regulatorias que existe en varios países versus el decreto emitido en 2014.

Para ello se recopiló información a través de bases de datos indexadas ( Ej, google academic, Pub med, science direct, Wiley, Springer, scopus, Free medical journals) en

búsquedas sistemáticas utilizando las palabras claves adecuadas según el marco contextual de la tesis tales como biologic medicines, therapeutic proteins, regulatory affairs, biotech, biotechnology, acceso a los medicamentos, quality, biosimilar, prices, intellectual property, manufacturing of biologics, issues of biologics, Access to medicines entre otros, utilizando las búsquedas simples y avanzadas tomando en estas últimas como principal campo las palabras clave, título y abstract, sin delimitación del área del conocimiento, ni los años de publicación de los artículos, lo que permitió encontrar una amplia bibliografía que fuese relevante para el tema.

Es de aclarar que luego de las búsquedas se revisaron los artículos encontrados, buscando aquellos que guardaran mayor relevancia y que son los que soportan el presente trabajo de grado.

Teniendo en cuenta el marco explicado anteriormente para la realización del comparativo entre las normativas de los países referencia y el Decreto Colombiano se tomaron las reglamentaciones de cada país o región ( en el caso de USA y Europa), así como las recomendaciones de OMS para los países sin tener en cuenta las guías específicas para tal fin con las que cuenta cada agencia regulatoria pues estos hacen de la ejecución de las normas y no hacen parte del alcance del objetivo propuesto.

Luego a partir de esta comparación y las conclusiones obtenidas se eligió el marco conceptual para la elaboración de la propuesta de guía general de evaluación, que se soporta en las guías, reglamentaciones y recomendaciones dadas en los países u organismos de armonización.

Así entonces a partir de la información recopilada y analizada se desarrolló lo siguiente:

Un comparativo entre las diferentes reglamentaciones establecidas dentro del marco conceptual aportando un análisis técnico científico del Decreto Colombiano en vigencia.

Una guía general de evaluación de registro sanitario enmarcada en los requisitos establecidos en el Decreto 1782 de 2014 y que permitiera tener una conceptualización recomendada de los mínimos requisitos, que faciliten la evaluación por nuestra agencia regulatoria y los solicitantes de registro.

Por último a partir del marco conceptual referente al acceso a los medicamentos recopilado en la bibliografía y mostrado en el marco teórico de este trabajo, donde se evidencio como principal barrera a superar en las Américas, y enunciada por la Organización Panamericana de la Salud, el alto costo de los medicamentos, con impacto negativo sobre los sistemas de salud, se realizó un análisis retrospectivo de los precios de los medicamentos biológicos registrados y comercializados con uno o varios competidores, seleccionando en base a la cantidad de información disponible y el número de competidores un medicamento de cada categoría global existente en el mercado Colombiano (Derivado de tecnología de DNA recombinante, Anticuerpo monoclonal y derivado de sangre y plasma), para luego tomando la información anual publicada por el Ministerio de Salud y Protección social desde el sistema SIMED, que recopila la información para el control de precios con corte Abril de 2015 , se desarrollo un análisis retrospectivo que permitiera concluir con respecto al acceso de los medicamentos en Colombia y el impacto de los competidores sobre los precios de los medicamentos biológicos y por ende su efecto sobre las políticas públicas destinadas a tener disponibles medicamentos para toda la población que lo requiera.



## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Antes de discutir los aspectos legales que regulan tanto la producción, autorización y comercialización de un medicamento, es conveniente tener en consideración algunos conceptos en farmacología. Tal vez el paradigma de mayor utilidad en el desarrollo de una normativa sobre medicamentos con el objeto de garantizar la pureza, seguridad, eficacia y potencia fue formulado por Paracelso al enunciar la diferencia entre una droga y un toxico en su expresión " *Toda sustancia es toxica y no hay nada sin toxicidad. Tan solo la dosis determina que sustancia no es toxica*". Esta expresión que parece simple a primera vista, encierra un nivel de exigencia de gran amplitud, así para poder tener certeza de la dosis correcta se debe determinar el grado de pureza del medicamento.

La pureza entendida como la garantía de lo reportado por el fabricante en el etiquetado como dosis orientado a determinar que el medicamento se encuentra dentro de un margen de seguridad o ventana terapéutica, es decir el límite de concentraciones entre las cuales un medicamento ejerce su efecto sin desarrollo de efectos tóxicos.

Además, al ser una sustancia pura, la toxicidad de dicha molécula dependerá tan solo de sus propiedades biológicas y no de la contaminación, pues estas ya fueron retiradas durante el proceso de fabricación y sobre este argumento, es claro hoy en día que los efectos tóxicos de los primeros biológicos, vacunas y antisueros fueron generados por la utilización de estándares de calidad no apropiados, los cuales fueron identificados y de ahí que naciera la implementación de las normas GMP para producción.

Si bien un medicamento biológico es diferente físico-químicamente a un medicamento de síntesis, ambos guardan una relación común entre sí, la pureza y el margen de seguridad, quedando el efecto toxico de los dos ligado al mecanismo de acción y la dosis.

Por esta razón, el proceso de producción de cualquiera de los dos debe permitir la trazabilidad de todo material que sea utilizado en la cadena de producción, con el objeto de determinar la concentración de los mismo en el producto terminado y su posible

relación con el desarrollo de efectos nocivos para el paciente como pueden el desarrollo de reacciones adversas.

Además, la pureza de una molécula es la que permite la caracterización fisicoquímica y que la desviación de las constantes físicas de la misma sea mínima. Para una proteína, la masa molecular, la secuencia N-terminal y C-terminal, la composición de aminoácidos, carbohidratos y la fórmula condensada en términos de C, H, O y N, son claramente indicativos de pureza. Finalmente, si el principio activo proteínico es puro, la potencia y eficacia serán óptimas al igual que la seguridad, siendo este último parámetro inherente a las moléculas, la vía de administración y el tipo de patología tratada. **La figura 5-1** describe los parámetros a tener en cuenta en la determinación de la calidad de una proteína terapéutica.

FIGURA 5-1 Características a evaluar en durante la determinación de la calidad de un producto biológico.

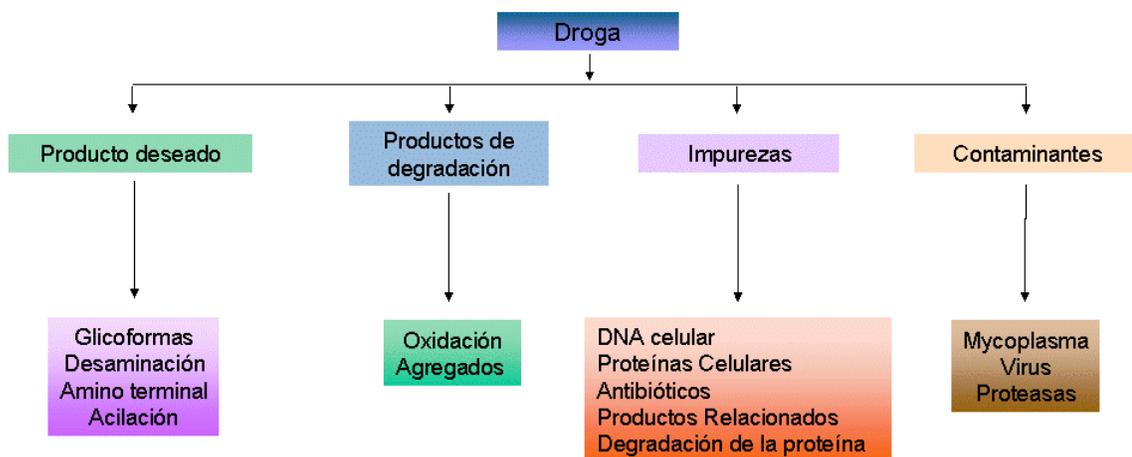


Imagen elaborada a partir de información de las referencias 38 a 42

Si bien para medicamentos químicos, los excipientes utilizados en el proceso de fabricación son examinados para evitar la interacción con el principio activo (ser inertes), estos también deben ser inocuos para el paciente. De ser cumplidos estos parámetros

con la utilización de las diferentes normas, toda toxicidad desarrollada por un medicamento será inherente a su mecanismo de actividad biológica y los productos derivados del metabolismo. Este último punto no es aplicable a los medicamentos biológicos, ya que los procesos metabolismos de detoxificación para estos, son los mismos involucrados en el recambio de la misma proteína en el organismo, siendo los productos de este metabolismo aminoácidos y compuestos glúcidos. (38) (39) (40) (41) (42)

Es válido en este punto mostrar que todos estos parámetros expuestos anteriormente y en el marco teórico están incluidas en las normativas y como se muestra en la **figura 5.2** estas son garantías para un biosimilar que es el aspecto más controversial entorno a esta normativa.

FIGURA 5-2 Parámetros a evaluar en el control de calidad de un producto biotecnológico

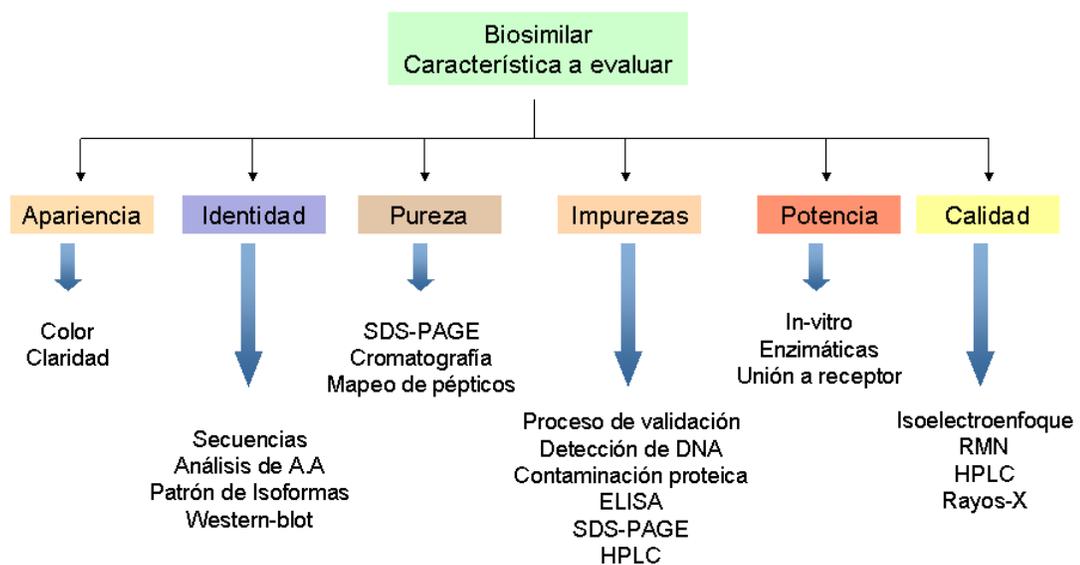


Imagen elaborada a partir de información de las referencias 38 a 42

## 5.1 NORMATIVA Y REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y/O BIOTECNOLÓGICO

El desarrollo de medicamentos biológicos y biotecnológicos utilizando como materia prima tejido animal y posteriormente métodos biotecnológicos, exige tanto a las entidades gubernamentales como productores, el diseño de políticas encaminadas a cumplir con los requerimientos de producción en concordancia con las normas GMP y al aseguramiento de la calidad de los mismos para cumplir con los requisitos de pureza, potencia, seguridad y eficacia.

En este contexto, la FDA fue la primera en expedir reglamentaciones regulatorias para tal fin, las cuales se extendieron a través del mundo. Los documentos que contienen los parámetros mínimos para demostrar calidad de medicamentos han sido a través de los años la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), La Farmacopea Británica (BP) y finalmente la Farmacopea Europea (EP); así bien estos manuales son los de mayor uso alrededor del mundo, los países más industrializados poseen una versión propia de estos documentos como es ejemplo el Codex Frances, Farmacopea Japonesa, etc. En este contexto es importante hacer mención al Código Federal de Registro de los Estados Unidos, (CFR), CFR- título21- subcapítulo F Biológicos, el cual describe la normativa a seguir y aplicar por FDA para este tipo de productos.

A partir de la generación de estas normas y la diferencia entre las mismas se organizó la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la cual genero un consenso para la producción de medicamentos biológicos y biotecnológicos. Las guías expedidas desde la década de los 80 con el propósito de obtener medicamentos que cumplan con las características de pureza, seguridad, eficacia y potencia requeridas para salvaguardar la salud y la vida de los pacientes hasta el momento son listadas a continuación:

- Contenido y formato para reporte de estudios clínicos (ICH 137/95)
- Guía para el estudio de propiedades carcinogénicas el producto (ICH 140/95)
- Estudios de toxicidad reproductiva e infertilidad en hombres (ICH 136/95)
- Estudios de estabilidad para formas nuevas de dosificación (ICH 280/95)
- Validación de metodologías analíticas (ICH 281/95)
- Determinación de impurezas de nuevos medicamentos (ICH 182/95)
- Manejo de datos de seguridad clínica y reportes periódicos de reportes de seguridad de productos en el mercado (ICH 288/95)
- Guía sobre principios generales para validación de procesos. Mayo 1987 (FDA 1987)

- Guía para la inspección de sistemas de agua de alta pureza. Julio 1993 (FDA, 1993b)
- Guía para inspección y validación de procesos de limpieza. Julio 1993 (FDA, 1993\*)
- Guía para productos estériles producidos por proceso aséptico. Junio 1987 (FDA, 1987)
- Guía para inspección de productos parenterales liofilizados 1993, (FDA, 1993b)
- USP. Ensayo de efectividad para preservantes antimicrobianos. NIH/ Instituto Nacional de Salud y guías para investigación en DNAr (1987.1988)

Estas normas han sido actualizadas periódicamente y son las que utilizan los países pioneros en este tipo de medicamentos y que han permitido el desarrollo de las normas de la Agencia de Medicamentos Europea (EMA)

- Guideline on the use of starting materials and intermediates collected from different sources in the manufacturing of non-recombinant biological medicinal products.
- Guideline on Quality of biological active substances produced by transgene expression in animals.
- ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities).
- Guideline on Development, Production, Characterisation and Specifications for Monoclonal Antibodies and Related Products.
- Production and quality control of animal immunoglobins and immunosera for human use.
- Quality of biotechnological products: Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological / biological products.
- Quality of biotechnological products: Analysis of the expression construct in cell lines used for production of rDNA-derived protein products.

- Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology.
- Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues.
- Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - Quality issues.

La **figura 5-3** describe la aplicación de las normas de certificación de un proceso de producción de medicamentos biológicos.

FIGURA 5-3 Secuencia general de producción de un medicamento biológico y aplicación de la normatividad para garantizar la aplicación de las GMP.



Imagen elaborada a partir de información de las referencias de la ICH y el proceso de manufactura

Desde el vencimiento de la protección por patente de muchos de los medicamentos biotecnológicos, los laboratorios competidores iniciaron su incursión en el mercado y aparecieron productos producidos en China, Corea, India, Argentina, Brasil entre otros, los cuales ingresaron a fines de la década de los 90. En Colombia desde 2011 y luego artículo 89 de la Ley 1438 de 2011 se inició el proceso de creación de una normativa

acoplada a los medicamentos de origen biológico y biotecnológico que cubriera las necesidades del país, evaluando de forma adecuada estas nuevas terapias para garantizar seguridad, calidad y eficacia en el producto que llega finalmente al paciente.

La normatividad contiene los parámetros para permitir el acceso de competidores al mercado y reducir los costos de acceso a los medicamentos para el tratamiento de enfermedades denominadas de alto costo, motivado por el vencimiento de patentes y el afán de los gobiernos de promover el ingreso de productos que se traduzcan en nuevas alternativas para satisfacer las necesidades en salud. (43)

Durante el proceso de formulación del decreto que regula la solicitud de registro de medicamentos biotecnológicos a nuestro país nació con el fin de establecer criterios específicos para las nuevas tecnologías que ya habían entrado al país, donde surgieron diferentes puntos de vista de acuerdo a los intereses de cada una de las partes que ofician como actores dentro del sistema de salud colombiano, dentro de las cuales se encontraban entidades gubernamentales, la academia, la industria nacional, industria multinacional, las sociedades científicas y de pacientes, lo que prolongó la discusión hasta el año 2014 donde finalmente con bastante polémica fue aprobado el Decreto 1782 de 2014 del Ministerio de Salud y Protección Social que reglamenta el régimen de registro sanitario y evaluación de los medicamentos Biológicos, (44)

Como parte del ejercicio académico de la presente tesis se realizó una comparación sobre los principales aspectos en los cuales está dividido el Decreto Colombiano, con respecto a la Normativa de los países de referencia Estados Unidos y Europa como objetivo principal, pero dadas las particularidades de los mercados emergentes se analizaron las reglamentaciones de algunos de los países de la región de acuerdo al marco conceptual establecido en la metodología, con la finalidad de dar un concepto técnico científico sobre la garantía que la normativa sobre los productos que lleguen al mercado.

Para realizar la comparación se tomaron los siguientes aspectos enmarcados en el Decreto 1782 de 2014 teniendo en cuenta su justificación:

**DEFINICIONES:** Cualquier normativa debe iniciar con una definición adecuada que muestre al interpretador de la norma el alcance de la misma, de ahí la importancia de comparar este aspecto.

**EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA:** Teniendo en cuenta que este proceso define la garantía de la seguridad y eficacia de un nuevo producto, es de vital importancia este aspecto como parte del proceso global de otorgación de una autorización de comercialización.

**RUTAS DE PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:** Este aspecto es uno de los más polémicos puesto que provee 3 diferentes caminos para la evaluación farmacológica de un medicamento como lo indica el Decreto 1782 (Ruta del expediente completo, ruta abreviada y ruta de comparabilidad)

**CRITERIOS DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA:** Este aspecto es de vital importancia muestra globalmente la robustez de la información a entregar.

**EVALUACIÓN FARMACÉUTICA:** Teniendo que estos requisitos garantizan la calidad del producto su revisión es necesaria.

**BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA:** Dado que este es quizás el pilar del aseguramiento de la calidad de un producto, es necesaria su revisión.

**FARMACOVIGILANCIA:** Es fundamental luego del otorgamiento de un registro sanitario la vigilancia post marketing.

En primera instancia como lo muestra **el Anexo 1** de la presente tesis se comparó el Decreto Colombiano con la normativa de los Estados Unidos objetivo inicial de la presente tesis (Title 21--Food And DrugsChapter I--Food And Drug Administration- FDA Department Of Health And Human Services Subchapter F--Biologics Part 600 Biological Products) y el .US. . TITLE III—General Powers And Duties of Public Health Service Washington 2013 y la Unión Europea (Directive 2001/83/EC Of The European Parliament And Of The Council of 6 November 2001),

Partiendo como criterio las diferencias encontradas para establecer el análisis crítico se encontró en primera instancia la disparidad de las definiciones entre cada una de las normativas donde solo se resalta en común el origen especificado (Biológico), y que es claramente explicado dado el contexto regulatorio de cada norma y que las definiciones están acopladas al alcance la misma.

Aspectos relacionados con la evaluación farmacológica y farmacéutica, buenas prácticas de manufactura hacen parte del Decreto Colombiano y están incluidos dentro de la normativa de estos dos países de referencia aunque no en el mismo texto guardan la misma esencia y que se definen específicamente en guías que muestran en gran detalle los aspectos relevantes que debe cumplir el fabricante para obtener una autorización de Comercialización y que son la base documental de la propuesta de guía parte del objeto del presente trabajo. (45) (46)

En cuanto a las rutas de expediente completo y abreviado como lo expone el Decreto Colombiano se encuentran planteadas tanto en la normativa Europea como en la Americana.

Por otro lado, solo la normativa americana hace explícita una vía abreviada como lo expone el decreto Colombiano y esto se debe al contexto regulatorio vivido en Estados Unidos donde a partir de la reforma a la salud (Affordable Care Act - ACA-) en la que se estableció el mandato de diseñar una ruta abreviada (abbreviated pathway) para el registro de biotecnológicos competidores y acoplada en la Public Health Service Act” (ley PHSA) en la sección 351 (K), donde el estándar de la comparabilidad es el centro, pero otorga a la FDA la discrecionalidad de reducir o eximir cualquier requisito (351(k)(2)(A)(ii)).

En este punto es válido afirmar que aunque la vía abreviada del Decreto Colombiano está en línea con enfoques internacionales, se debe tener en cuenta en la implementación de la norma, que agencias como la FDA contiene procedimientos centralizados donde se realiza control no solo sobre los productos, sino sobre toda la cadena de manufactura como lo demuestra la certificación de plantas, materiales de partida e insumos que ya garantizan que una gran parte de los requisitos exigidos se encuentran completos. En este punto es importante recomendar fortalecer la agencia regulatoria Colombiana con el fin de tener tanto el recurso humano como técnico que garantice una evaluación de

acuerdo a la esencia de la norma y al fundamento de su creación, garantizar seguridad, calidad y eficacia en este tipo de productos.

Con respecto a ruta de comparabilidad esta tiene el mismo fundamento que la del Decreto colombiano y es la comparación de innovador con el biosimilar para establecer la garantía de los parámetros mínimos del producto, a continuación se referencia un ejemplo donde se muestran los factores a evaluar en un ejercicio de comparabilidad En la **Figura 5-4**, (secuencia de parámetros utilizados para caracterizar una proteína recombinante, con el objeto de demostrar su semejanza con un patrón de referencia, en concordancia con la reglamentación de FDA y EMA).

FIGURA 5-4 Secuencia de eventos en la caracterización de una proteína recombinante.

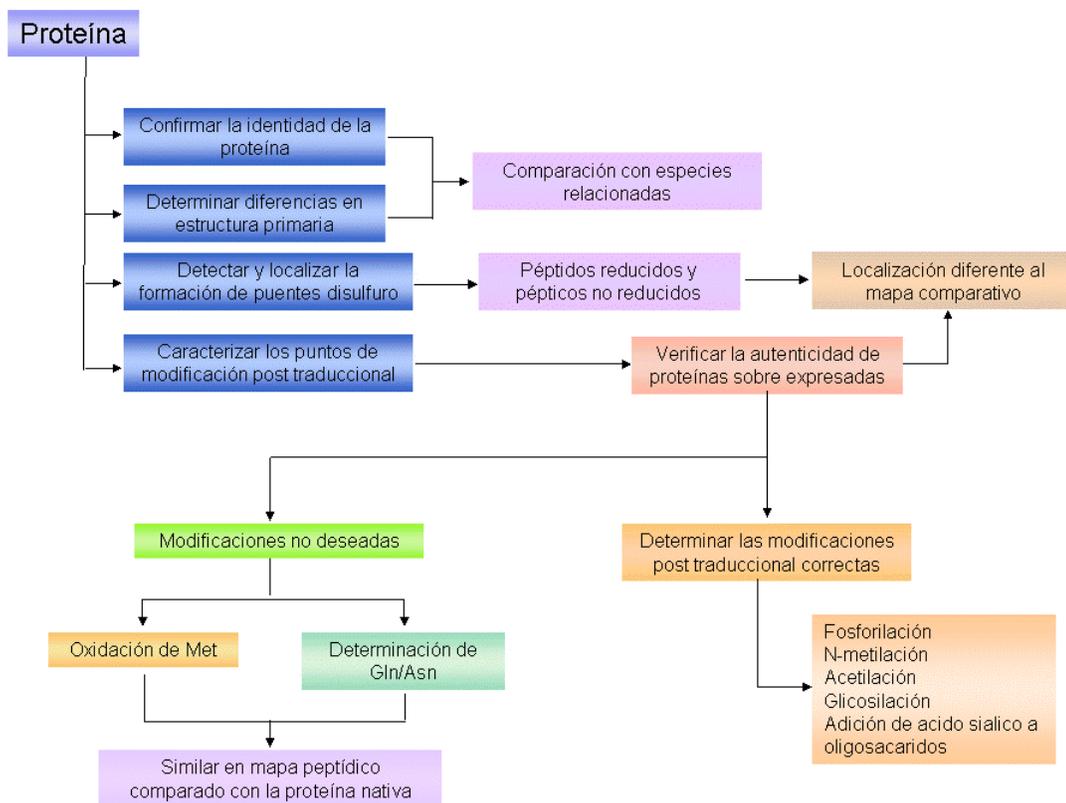


Imagen elaborada por el estudiante

Por su lado la normativa Europea aunque no hace mención de una ruta abreviada si centran su atención en la comparabilidad (donde se evalúan los parámetros del medicamento biosimilar frente al innovador), que permiten a la agencia sanitaria garantizar calidad y eficacia. En este aspecto es de tener en cuenta el ambiente regulatorio Europeo, donde existen procedimientos centralizados pero cada país también está en su derecho de retar estas decisiones, por lo cual una ruta abreviada aún no ha sido reglamentada.

Con respecto al cumplimiento de buenas prácticas de manufactura y farmacovigilancia se denota que las diferentes guías utilizan el mismo principio del Decreto Colombiano como lo es la certificación de las buenas prácticas de manufactura como se realiza a cualquier medicamento y la vigilancia de la seguridad post comercialización como herramienta que provee la vigilancia y control.

Es de aclarar que aunque la normativa de estos dos países de referencia es más global, sus agencias regulatorias poseen guías muy específicas que exponen los requisitos de forma detallada indicando la forma de evaluación, el tipo de producto y si es biosimilar o no, lo cual no está en contravía del Decreto Colombiano pues este establece guías mínimas para su ejecución pero deja abierta la puerta al mejoramiento continuo y establecimiento de otras si así se requiriera luego de la experiencia tras su implementación.

Teniendo en cuenta que aunque el objetivo propuesto solo tiene en cuenta la normativa Americana y Europea y de acuerdo al marco conceptual delimitado en la metodología desarrollada se hizo la comparación del decreto con la reglamentación global de otros mercados de la región con la finalidad de comparar con países con contextos regulatorios más cercanos al nuestro. (47) (48) (49)

El primer aspecto a comparar con estos otros mercados (mercados estudiados) fueron las definiciones, que presentan disparidad entre una y otra, manteniendo al igual que las de países desarrollados claridad sobre el origen biológico del fármaco y que denotan como se expuso anteriormente un marco regulatorio inherente al país y al alcance de la norma.

Con respecto a la evaluación farmacológica en caso de Argentina se centra en la evaluación de riesgo beneficio, mientras que la Mexicana especifica los estudios que deben ser presentados haciendo énfasis en los estudios no clínicos y clínicos exigidos igualmente para todos los medicamentos. Por su parte la normatividad de ANVISA de Brasil expresa variaciones en la modalidad de requisitos dependiendo de la complejidad de la molécula siempre buscando garantizar seguridad, calidad y eficacia.

En este aspecto es de resaltar que aunque los requerimientos varían, el foco sigue estando en garantizar, seguridad y eficacia, y que estas normativas expresan requisitos más detallados en guías establecidas por sus agencias regulatorias para la evaluación y que en su fundamento están basadas en normativa de países de referencia o recomendaciones de organismos internacionales que son el marco conceptual de la propuesta de guía por lo cual no se compararon específicamente con el Decreto.

Es de notar que entre estas normas, la Norma de Brasil es la única que refleja explícitamente la existencia de vías diferenciadas para evaluación farmacológica, existiendo dos, una de desarrollo individual para el producto innovador y una de desarrollo de comparabilidad orientada a los biosimilares o subsecuentes, evaluación que se encuentra presente en el Decreto colombiano 1782 de 2014.

Con respecto a la solicitud de información farmacéutica en los tres países latinoamericanos con respecto a la información básica necesaria para garantizar la calidad del mismo, la norma de Brasil y México exigen mayor detalle en la presentación, mientras los requerimientos de la norma Argentina son más generales.

Los procesos de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) y farmacovigilancia en todos los países, se encuentran en concordancia con los lineamientos de la OMS y documentos internacionales, teniendo como base garantía de calidad por un lado y Vigilancia post marketing de los productos.

A partir de la anterior comparación, se puede afirmar y concluir que al igual que en otros países latinoamericanos, la normativa Colombiana esta ensamblada en concordancia con guías y normas de países y regiones de referencia como USA y Europa. Es claro que se evidencian diferencias, pero están son entendidas dentro del marco regulatorio inherente

al país, donde el fundamento de asegurar calidad, seguridad y eficacia es claramente tenido en cuenta.

Es válido también afirmar que la norma Colombiana abarca todos los requisitos necesarios para garantizar un producto biológico que quiera entrar al mercado cumple con los parámetros mínimos de un medicamento. De otro lado la ruta abreviada es una muestra de la vanguardia de la norma Colombia, pero es necesario tener en cuenta los desafíos inherentes a la implementación que deben evaluarse con esta ruta específica.

Desde un punto de vista académico y basado en el conocimiento técnico y científico que proporciona el criterio como profesional farmacéutico y como apoyo a las rutas de evaluación del Decreto Colombiano es de considerar que si un fármaco está totalmente caracterizado en cuanto a todas sus propiedades fisicoquímicas, estructurales sin importar la complejidad del mismo y cuenta con los debidos controles de calidad, proceso de manufactura y producto terminado y los resultados de todo esto son concordantes con el medicamento innovador o de referencia, los riesgos en cuando la eficacia pueden ser mínimos y pueden ser claramente mitigados por los estudios requeridos en el Decreto y como lo requieran los expertos de la Sala Especializada de la Comisión revisora de medicamentos.

## **5.2 GUÍA GENERAL DE EVALUACIÓN DE REGISTRO SANITARIO**

Como parte de las obligaciones del estado para mantener el control y garantizar los derechos fundamentales de los ciudadanos consagrados en la Constitución Política de 1991, la generación de normas hace parte fundamental de las funciones del estado.

Conforme al Artículo 245 de la Ley 200 de 1993, corresponde al Gobierno Nacional reglamentar el régimen de registro sanitario de productos, incluidos los medicamentos (50), preambulo para la creación del Decreto 677 de 1995 que reglamento el régimen de registros sanitarios de medicamentos, que rige hoy en día. (51)

De esta manera y como parte de la evolución que deben tener las normas para acoplarse a los nuevos desafíos y avances del conocimiento humano, el artículo 89 de la Ley 1438 de 2011 estableció la obligación de la reglamentación del régimen de registros sanitario de medicamentos de origen biológico y biotecnológico como complemento a la regulación existente, en aras de garantizar seguridad, calidad y eficacia de estos productos cuando ingresen al mercado y es así como después de 3 años de discusión técnico científica y política de diferentes estamentos tales como academia, universidades, sociedades científicas, gremios, grupos pacientes, industria farmacéutica, ministerio de salud e INVIMA, teniendo puntos controversiales, entre ellos a nivel global la garantía de la calidad, la seguridad de estos productos y el incrementar el acceso a estos medicamentos dado su alto costo para sistema general de seguridad social en salud

Como resultado de estas discusiones en el 2014 se emitió el Decreto 1782 de 2014 que estableció los requisitos de evaluación farmacología y farmacéutica para los medicamentos biológicos el otorgamiento del registro sanitario, con la finalidad única de garantizar calidad, seguridad y eficacia de estas nuevas terapias, proporcionando un marco regulatorio tanto para innovadores como nuevos competidores que intenten ingresar al mercado. (44)

Teniendo en cuenta la alta experiencia tenida con el Decreto 677 de 1995 que demostró la necesidad de establecer guías claras, que proporcionen un marco detallado que permita tanto al evaluador de la agencia regulatoria, como al solicitante de registro sanitario acceder a una descripción más detallada de los requisitos contenidos en la norma, y en aras de poder agilizar la revisión y evaluación y que el solicitante presente de forma acertada los documentos necesarios para el cumplimiento de los requisitos.

En este contexto el presente trabajo de elabora una propuesta de guía general de evaluación de registro sanitario para medicamentos de origen biológico y biotecnológico, con el fin único desde la academia de proporcionar una herramienta técnico científica al INVIMA, que se pudiera acoplar a las políticas de estado.

La elaboración de la Guía partió de los resultados obtenidos para el cumplimiento del objetivo número uno del presente trabajo, que como se expuso anteriormente, donde se

mostró que en gran medida que las reglamentaciones de los países comparados y las dos regiones más grandes de referencia (Europa y USA), muestran la alineación del Decreto Colombiano. Es así que se estableció como marco conceptual las guías de las agencias regulatorias FDA y EMA que reglamentan los requisitos exigidos de una forma muy detallada con guías específicas por temas y tipos de productos, así como lineamientos marco de organizaciones de armonización que emiten recomendaciones como de OMS e ICH, estos últimos justificados por el hecho que al ser adoptados por los países se convierten en normas, por ejemplo las ICH para Europa.

A partir de lo anterior se recopiló y analizó toda la información disponible de estos organismos con respecto a los medicamentos biológicos y los aspectos técnicos contenidos en ellas, enmarcado en los requisitos ya establecidos en el Decreto 1782 de 2014.

De otro lado la organización y presentación de esta información es una propuesta que pretende dar mayor claridad a los aspectos regulatorios más sobresalientes para la otorgar un registro sanitario para un medicamento biológico, con lo cual se estaría teniendo en cuenta la situación nacional, dado el marco establecido.

Es válido resaltar que aunque el Decreto establece 3 vías de evaluación de registro sanitario la presente guía abarca todos los requisitos independientemente de la vía, teniendo en cuenta que tanto el solicitante como el evaluador solo se enfocaran y tomaran aquellos requisitos que exija el decreto para la vía específica.

Es importante decir que la propuesta de guía no contraviene las ya exigidas por el Decreto (Estabilidad, inmunogenicidad, comparabilidad, manejo del riesgo), sino que se integra las directrices del ministerio como propuesta complementaria y establece recomendaciones en aras de optimizar y estandarizar la evaluación de registros sanitarios de medicamentos biológicos, pero el criterio del grupo técnico y la sala especializada de comisión revisora del INVIMA de exigir más o menos información dependiendo de los requerimientos para cada producto sigue intacta.

En el anexo C se encuentra la Guía de evaluación propuesta que consta de la siguiente estructura:

- Una introducción que coloca en contexto al usuario de la guía y que proporciona la finalidad de la misma.
- El alcance, objetivo, base legal de la guía, que proporciona el fundamento de la misma.
- La guía se divide luego en dos capítulos evaluación farmacológica y evaluación farmacéutica, mostrando en cada uno los requisitos específicos de cumplimiento su significado y lo que la información técnico científica debe garantizar como mínimo para cumplimiento de la norma.

De acuerdo a lo anterior y como conclusión del objetivo tres la presente guía es una propuesta desde la academia a la ejecución de las políticas públicas del estado, teniendo como base que el fin único de la profesión farmacéutica, es garantizar que los medicamentos que llegan al paciente final, sean de calidad, seguros y eficaces, proporcionado una herramienta que complementa el trabajo que realiza el INVIMA y el Ministerio de Salud.

### **5.3 ACCESO A LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

El acceso a los medicamentos es quizás uno de los componentes de las políticas públicas más preocupantes por los gobiernos dado su impacto sobre la salud. Como se nombró anteriormente y según la organización panamericana de la salud una de las barreras más grandes para dar acceso a toda la población a medicamentos es el costo.

El gobierno Colombiano en los últimos años como parte de sus estrategias para dar un control efectivo a los precios de medicamentos ha implementado diversos mecanismos

entre los cuales se encuentra el control de precios sobre varios productos de alto recobro al FOSYGA , teniendo como parámetros para la asignación de precios, estudios farmacoeconomicos y estándares internaciones y de la región.

De otro lado el mayor gasto del sistema de seguridad social en salud, es el relacionado con tratamientos de enfermedades llamadas de alto costo y que constituyen en gran medida medicamentos de origen biológico y/o biotecnológicos.

Partiendo de esta premisa es justo establecer que una de las motivaciones, en la generación de una normativa específica para biológicos, era dar la pauta para promover el ingreso de competidores al mercado, luego del vencimiento de muchas de las patentes de biológicos de primera generación.

Es importante definir inicialmente que la competencia es una característica deseable que deben poseer los mercados, dado que conlleva a eficiencias en costos, precios bajos, mayor capacidad innovadora. En el sector farmacéutico este aspecto se basa en políticas de investigación y desarrollo, está regulado ampliamente por la responsabilidad sobre la salud pública que infiere un medicamento. (52)

La oferta está dividida en dos tipos de empresas, aquellas que se dedican a investigación, desarrollo, gestión del proceso regulatorio para nuevos productos, incluidos ensayos clínicos necesarios para la autorización de comercialización, fabricación, comercialización y suministro de medicamentos, protegidos por patentes como forma de retorno a la alta inversión en innovación y de otro lado empresas dedicadas a comercializar medicamentos competidores llamados genéricos cuando ha vencido la protección de patentes. (52)

La competencia no es algo nuevo ni inherente a los medicamentos biológicos pues ya los antecedentes han mostrado en los de síntesis que el ingreso de competidores proporciona, una dinámica orientada a la diversificación de alternativas terapéuticas de un mismo fármaco, potenciando la pérdida de participación de mercado por el innovador y una disminución consecuente de los precios año tras año.

De otro lado y siendo más técnicos aunque los medicamentos biológicos, pueden diferir por su complejidad y manufactura más sensible de los de síntesis, es claro que el comportamiento del mercado es el mismo y una de las estrategias para lograr romper barreras en el acceso a es dinamizar la oferta y demanda con el ingreso de competidores. Es precisamente esta hipótesis la que ha generado gran controversia por los diferentes actores dados los interés de por medio y estando bajo premisa del mantenimiento de calidad, seguridad y eficacia del producto que llegue al paciente final.

En Colombia de acuerdo con la Ley 81 de 1998 y las circulares 1 y 4 de 2004 y 2006, las entidades del sistema de salud están en obligación de reportar a la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos, información mensual de precios, de acuerdo al régimen en que se encuentre dicho producto ya sea control directo, libertad vigilada o libertad regulada; esta información es recopilada en el sistema de información de precios (SISMED), que hace parte del sistema integral de información de protección social (SISPRO). (53)

Partiendo de este contexto y teniendo en cuenta el estudio de Fedesarrollo sobre el gasto inherente a recobros relacionados con medicamentos biológicos, se estimó que varios medicamentos biológicos entre ellos Rituximab, Infliximab y Trastuzumab representan el 46% del gasto total en recobros del FOSYGA en el 2010 en una muestra de 47 presentaciones comerciales, presentando una tendencia al aumento y soportando en que la experiencia mundial donde cada vez estas nuevas tecnologías son más utilizadas por su alta eficacia.

Es así como la competencia entra a tener un papel importante en este contexto, y no es algo nuevo en el mercado Colombiano, dado que existen varios productos que ya tuvieron vencimiento de su patente y cuentan con un competidor o varios comercializados desde antes de la firma del Decreto 1782 de 2014, como muestra de esto en el Anexo 2 se muestran aquellos medicamentos en el mercado Colombiano con competidores y que comercializados actualmente según los datos obtenidos de SISMED en el corte del primer trimestre de 2015.

Así las cosas y como parte del presente trabajo de tesis se realizó un estudio observacional retrospectivo del comportamiento de los precios según los datos publicados por SISMED y disponibles a la fecha en años recientes, con el objetivo de conocer la tendencia aparente del mercado de los productos biológicos frente a la competencia.

De otro lado, la reglamentación de medicamentos biológicos en Colombia está orientada a incentivar el ingreso de competidores que cumplan estándares de calidad, seguridad y eficacia, con lo cual se impulsa una dinámica de mercado más extensa y una reducción en precios como se indicó anteriormente. Este análisis de la tendencia de precios en nuestro mercado de biológicos es un acercamiento claro y directo sobre el impacto del establecimiento del Decreto 1782 de 2014 en cuanto acceso.

Es de aclarar que la justificación en las experiencias internacionales para el análisis a través de precios está fundamentada en la bibliografía del marco teórico del presente trabajo, donde el problema del gasto público de los medicamentos no es solo un inconveniente de Colombia sino también la limitante más preponderante del acceso en otros países desarrollados y en vía de desarrollo.

Como forma de trabajo se tomó del total de medicamentos registrados en Colombia y reportado por el listado único de medicamento del INVIMA en el corte a Marzo de 2015 5121 presentaciones comerciales registradas y que según la definición del Decreto 1782, se consideran medicamentos biológicos, en concordancia con las bases de datos de Drugbank en su clasificación biotech drugs. De estos medicamentos, solo 3775 presentaciones comerciales corresponden a fármacos con competidores, lo que se traducen en términos de productos en 41 moléculas (**Tabla 4-1**) que corresponden a 428 productos (Anexo 2).

Tabla 4-1 Fármacos biológicos con competidores en el mercado

Farmaco	Tipo de producto
ABCIXIMAB	Anticuerpo monoclonal
ALBUMINA	Derivado de plasma
ASPARAGINASA	DNA recombinante
COAGULACION FACTOR IX	DNA recombinante
COAGULACION FACTOR VII	DNA recombinante
COAGULACION FACTOR XIII	DNA recombinante
COAGULACION FACTORES VIII	DNA recombinante
DALTEPARINA	DNA recombinante
ENOXAPARINA	DNA recombinante
ERITROPOYETINA	DNA recombinante
ESTREPTOKINASA	DNA recombinante
ETANERCEPT	DNA recombinante
FIBRINOGENO HUMANO	Derivado de plasma
FILGRASTIM	DNA recombinante
GONADOTROPINA CORIONICA	Derivado fluidos biológicos
GONADOTROPINA HUMANA MENOPAUSICA	Derivado fluidos biológicos
HEPARINA	Derivado órgano animal
INFLIXIMAB	DNA recombínate

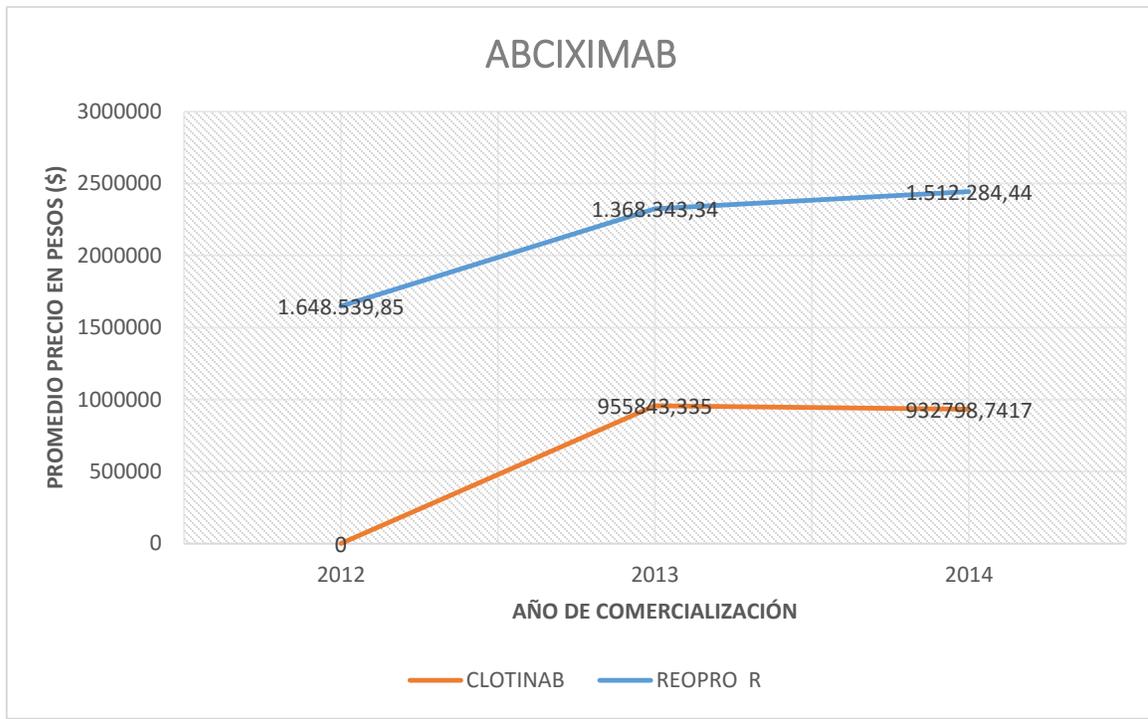
Farmaco	Tipo de producto
INMUNOGLOBULINA ANTI D (RH)	Derivado plasma
INMUNOGLOBULINA ANTITIMOCITICA (EQUINA)	Derivado fluido animal
INMUNOGLOBULINA HEPATITIS B	Derivado plasma
INMUNOGLOBULINA RABIA	Derivado plasma
INMUNOGLOBULINA TETANOS	Derivado plasma
INMUNOGLOBULINAS HUMANA NORMAL	Derivado plasma
INSULINA (HUMANA)	DNA recombinante
INSULINA ASPARTATO	DNA recombinante
INSULINA GLARGINA	DNA recombinante
INTERFERON ALFA-2A	DNA recombinante
INTERFERON ALFA-2B	DNA recombinante
INTERFERON BETA-1A	DNA recombinante
OPRELVEKIN	DNA recombinante
PEGFILGRASTIM	DNA recombinante
PEGINTERFERON ALFA-2B	DNA recombinante
TEICOPLANINA	Derivado fermentación
TOXINA BOTULINICA	Derivado fermentación
UROFOLITROPIN	Derivado fluido biológico
VON WILLEBRAND FACTOR Y	DNA recombinante

Farmaco	Tipo de producto
COAGULACION FACTOR VIII EN COMBINACION	

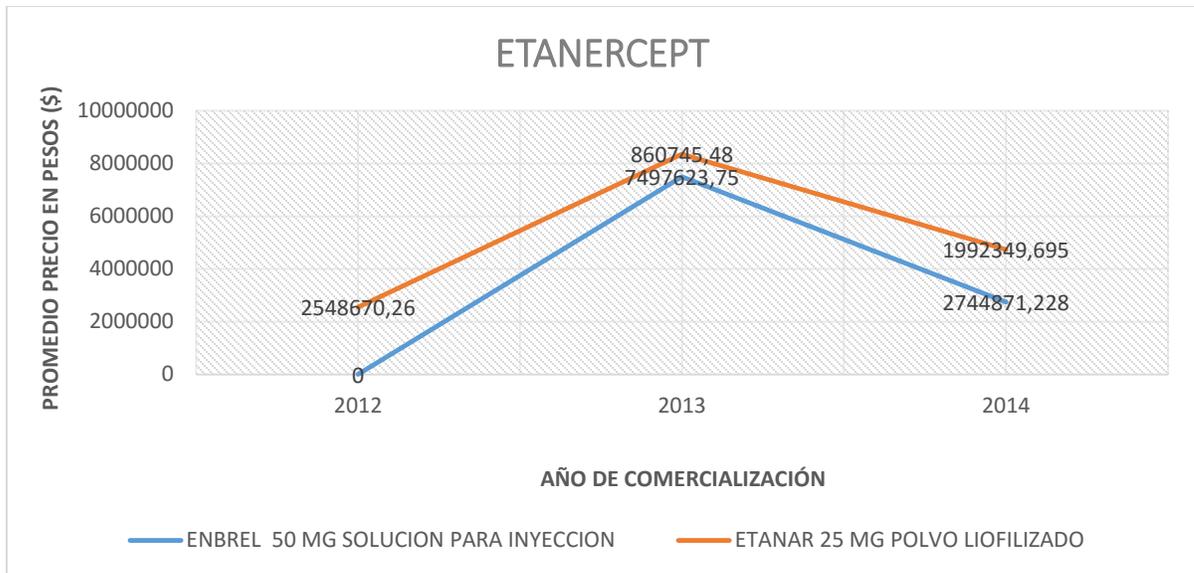
Con base en la tabla anterior se seleccionaron 4 fármacos con base en la representación del tipo de producto (Derivado de fluidos, DNA recombinante y anticuerpos monoclonales), número de competidores y datos disponibles, para luego realizar la consulta de la información de precios en SISMED tomando como inicio 2011, fecha desde la cual se usan reportes en (Excel) y muestran resultados de mayor confiabilidad. De esta forma se seleccionó Abciximab como representante de los anticuerpos monoclonales siendo el único que cuenta con competidores en el mercado, la Albumina humana como derivado de plasma con 8 productos competidores, Etarnecept como derivado de DNA recombinante junto con la inmunoglobulina anti D.

Es de aclarar que la información de SISMED se encuentra dividida de acuerdo a las ventas del canal comercial e institucional incluyendo laboratorios y mayoristas, teniendo en cuenta que los valores difieren de acuerdo al canal de mercado, se tomó un promedio de los precios en cada canal en cada año, para con ello hacer una comparación de la dinámica del precio promedio anualmente, los resultados se presentan a continuación en las siguientes graficas **(Graficas 5-1 a 5-5)**:

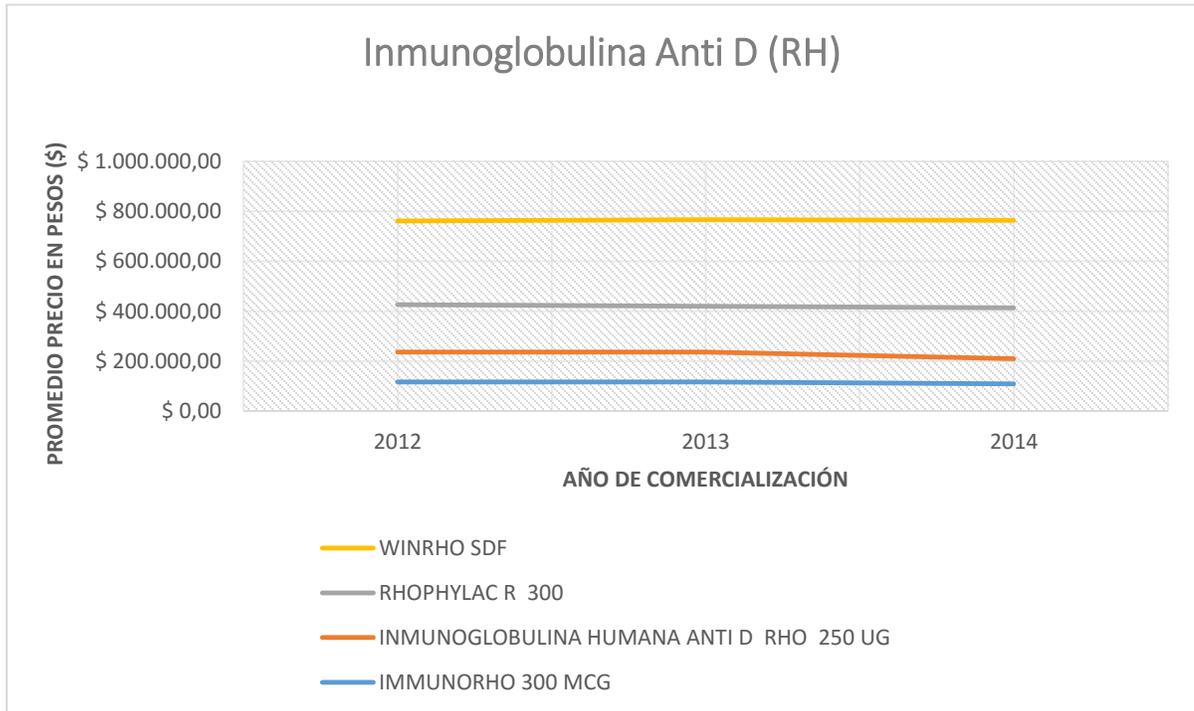
**GRAFICO 5-1 Comportamiento de precios años 2012-2014 productos comercializados con principio activo ABCIXIMAB**



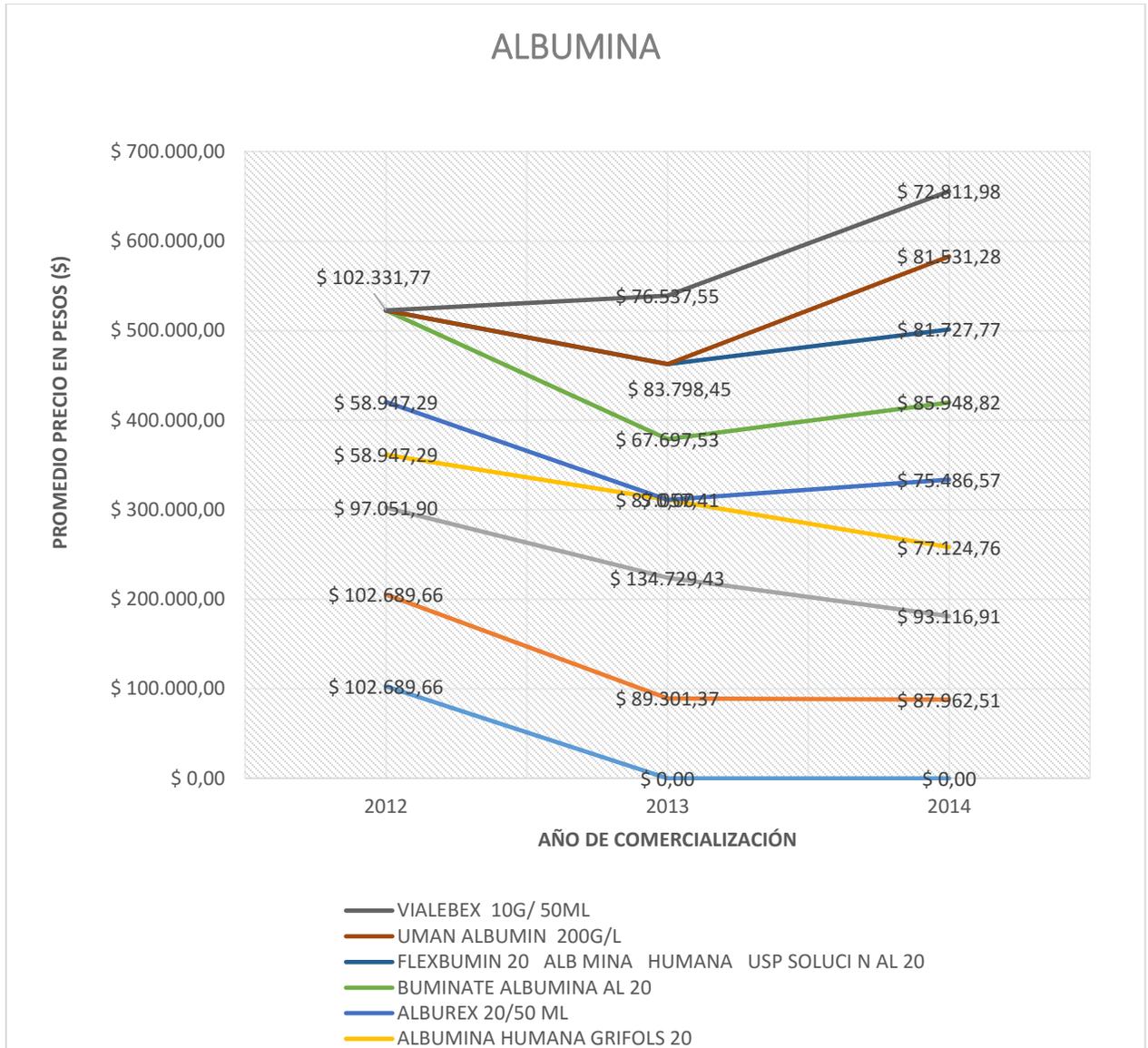
**GRAFICO 5-2 Comportamiento de precios años 2012-2014 productos comercializados con principio activo ETARNERCEPT**



**GRAFICO 5-3 Comportamiento de precios años 2012-2014 productos comercializados con principio activo INMUNOGLOBULINA ANTI D (RH)**



**GRAFICO 5-4 Comportamiento de precios años 2012-2014 productos comercializados con principio activo ALBUMINA**



A partir de los gráficos anteriores se puede evidenciar el cumplimiento de la hipótesis de la dinámica de mercado cuando existe competencia que conlleva a la reducción de precios año tras año, decreciendo el precio del innovador.

Este fenómeno se ve muy influenciado por el tiempo que lleve el competidor en el mercado y el número de competidores presentes en el mismo, es así que por ejemplo en el caso del Abciximab (Grafico 5.1) y el etarnecept (Grafico 5.2) donde solo existe un competidor los precios no varían mucho por el poco tiempo que lleva el competidor (2 años), mientras en el caso de la albúmina (Grafico 5.4) donde existen diversos competidores la dinámica comercial es más activa y se vislumbra aparentemente un cambio sustancial año a año en los precios, más evidente para la inmunoglobulina Anti D (Grafico 5.3), donde decrecieron en un alto porcentaje luego del ingreso de 4 competidores.

De esta forma es posible decir que en Colombia el ingreso de competidores de moléculas biológicas logra un cambio en la dinámica de mercado y la reducción de precios, con lo cual se beneficia el acceso a las nuevas tecnologías, al haber menor gasto por el sistema de seguridad social en salud, optimizando recursos y poder otorgar los servicios en salud a una mayor población.

Vale la pena decir que por la insuficiencia de datos en la medición realizada, teniendo en cuenta el poco tiempo en el mercado de estos productos, se recomienda realizar un estudio más prolongado para evidenciar una tendencia más clara de la situación Colombiana, pero el presente acercamiento permite denotar la proyección del mercado farmacéutico Colombiano de los medicamentos de origen biológico.



## **6. Conclusiones y recomendaciones**

### **6.1 Conclusiones**

- La evaluación comparativa de las diferentes normativas existentes muestra que el Decreto Colombiano 1782 de 2014 está estructurado y alineado con las normas de agencias como EMA y FDA y contiene los requisitos básicos para garantizar seguridad, calidad y eficacia, pero se debe tener atención especial en el proceso de implementación de la misma, dado los recursos necesarios que implica.
- Aunque la ruta abreviada no se encuentra en todas las regulaciones, es un indicio de la vanguardia de la norma Colombiana y provee una herramienta adicional en aras de promover la innovación y la competencia con garantía de los parámetros farmacéuticos claves.
- Tanto la normativa colombiana como las de la región están basadas en su fundamento en la normativa FDA y EMA y contienen los requisitos que permiten garantizar calidad, seguridad y eficacia.
- El acceso a los medicamentos se ve fortalecido con el Decreto 1782 ya que promueve el ingreso de competidores de medicamentos biológicos que ya perdieron patente, dinamizando el mercado.
- El análisis de precios denota que, sin la ejecución de la nueva normativa, el decrecimiento año tras año del precio del innovador, influenciado por el tiempo y la cantidad de competidores, lo cual refleja una perspectiva buena acoplada con las políticas farmacéuticas internacionales y Colombianas para aumentar el acceso a los medicamentos.

- La propuesta de guía de evaluación de los requisitos para la otorgación de registro sanitario, permitirá tanto al evaluador como al solicitante tener parámetros más claros y específicos para garantizar la agilidad en el proceso de evaluación por parte del INVIMA y fortalecer las políticas del estado.

## **6.2 Recomendaciones**

Una de las falencias que más ha afectado la evaluación y desarrollo de políticas claras en cuanto a la regulación de medicamentos biológicos y biotecnológicos, ha sido la ausencia de una comunidad académica formada en este campo. Como lo expresan los documentos de establecimiento de programas para generación de personal calificado en producción y aseguramiento de calidad de medicamentos biológicos y biotecnológicos, especialidades como la biología celular, la biología molecular y la inmunología son profesiones o especialidades que hace parte de la fundamentación básica de este tipo de expertos pero no hacen parte del núcleo de profesionalización en este campo. En este punto nuestro país adolece del un número adecuado de profesionales en este campo, lo cual se hizo evidente durante la elaboración del Decreto 1782 de 2014.

En este contexto, la ley de Ciencia y Tecnología, entidades como Colciencias y el ICFES, deberían desarrollar y establecer políticas para formación de profesionales Colombianos en este campo tal y como ha sido la política de países como Corea, China, India, Brasil, y Argentina, que han desarrollado industria farmacéutica en este campo. Esto permitiría a nuestro país en corto tiempo 5 -10 años tener una masa científica crítica sobre este tipo de tecnologías y productos con el fin de mejorar la capacidad del estado en este campo

## 7. ANEXOS

### 7.1 Anexo A: Tabla Comparativa De Las Normativas Sobre Medicamentos Biológicos

TEMÁTICA	Decreto 1782 de 2014 (COLOMBIA) (44)	Title 21--Chapter I-- FDA Subchapter F--Biologics Part 600: Biological Products (ESTADOS UNIDOS) (45) . TITLE III—General Powers And Duties of Public Health Service (54)	Directive 2001/83/EC (UNIÓN EUROPEA) (46)
DEFINICIONES	<p>Contempla únicamente dos términos básicos como medicamentos <i>biológicos</i> (aquellos derivados de organismos o células vivas o sus partes. Sus fuentes de obtención pueden ser tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal, virus, microorganismos y productos derivados de ellos) y <i>medicamentos de referencia</i> (como todo medicamento con registro sanitario ya aprobado por el INVIMA u otra agencia sanitaria de referencia).</p>	<p>Cuenta con una lista bastante amplia de términos para la comprensión del texto.</p> <p>Define a un <i>producto biológico</i> (PB) como cualquiera que esté constituido por un <b>virus</b> (una forma de vida atenuada cualquiera, la cual es causa de una enfermedad), un <b>siero terapéutico</b> (obtenido de sangre por remoción de células o con las células sanguíneas), una <b>toxina</b> (sustancia venenosa soluble para animales de laboratorio o para humanos en dosis menores a 1 mL o su equivalente en peso del producto, y al inyectarse produzca otra sustancia soluble que neutralice la sustancia</p>	<p>Las definiciones allí explicadas son variadas e ilustran todos los temas que pueden aparecer, citar o ser referenciado por la directiva.</p> <p><i>Medicamento</i> es definido como toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades humana, entre otras consideraciones. Luego especifica cuando se trata de un <i>medicamento inmunológico</i>, el cual consiste en <b>vacunas</b> (agentes empleados para generar inmunidad activa), <b>toxinas</b> (agentes utilizados para el diagnóstico del estado de inmunidad), <b>sueros</b> (agentes empleados para generar inmunidad pasiva) y <b>alérgenos</b> (medicamento destinado</p>

.TEMÁTICA	Decreto 1782 de 2014 (COLOMBIA) (44)	Title 21--Chapter I-- FDA Subchapter F--Biologics Part 600: Biological Products (ESTADOS UNIDOS) (45) . TITLE III—General Powers And Duties of Public Health Service (54)	Directive 2001/83/EC (UNIÓN EUROPEA) (46)
		<p>venenosa), una <b>antitoxina</b> (sustancia soluble en suero u otro fluido corporal de un animal inmunizado que es útil neutralizando la toxina con la que el animal fue inmunizado) o un <b>producto análogo</b> (derivado de la producción original) empleado para la prevención, tratamiento o cura de enfermedades o heridas en el ser humano.</p> <p>Considera a los <i>productos biológicos radioactivos</i> como el PB que es marcado con un radionucleido o está destinado para ser marcado con uno.</p>	<p>a detectar o provocar una alteración adquirida y específica en la respuesta inmunológica a un agente alergizante).</p> <p>Aparte, los <b>medicamentos derivados de sangre o plasma humanos</b> son todos aquellos a base de constituyentes sanguíneos preparados industrialmente, los que contienen en particular, albumina, factores de coagulación e inmunoglobulinas. Aquí se excluye a la sangre con su constitución completa del umbral de la norma.</p>

.TEMÁTICA	Decreto 1782 de 2014 (COLOMBIA) (44)	Title 21--Chapter I-- FDA Subchapter F--Biologics Part 600: Biological Products (ESTADOS UNIDOS) (45) . TITLE III—General Powers And Duties of Public Health Service (54)	Directive 2001/83/EC (UNIÓN EUROPEA) (46)
EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA (EF)	<p>Se define como el procedimiento evaluativo realizado por la entidad sanitaria, fundamentado en la seguridad, eficacia y calidad del medicamento. Dicha evaluación la realiza una sala especializada en este tipo de productos.</p> <p>La <b>eficacia</b> considera aspectos como: indicaciones, contraindicaciones, interacciones, precauciones, advertencias, farmacodinamia, farmacocinética y dosificación. La <b>seguridad</b> tiene en cuenta: efectos adversos presentes, inmunogenicidad, condiciones de comercialización y restricciones especiales. La <b>calidad</b> es intrínseca al producto y deberá ser considerada mediante los procedimientos avalados por las últimas ediciones vigentes de las farmacopeas oficiales o mediante certificados de análisis con técnicas validadas, si es preciso.</p> <p>El <i>balance riesgo-beneficio</i> es el eje de las discusiones de los tres aspectos, por lo que existen lineamientos especiales para cada caso, pues el producto final del estudio será la inclusión del medicamento con todo lo que ello implica.</p>	<p>No menciona de manera específica las consideraciones a tener en cuenta. Sin embargo desarrolla de forma minuciosa las consideraciones en las áreas de producción, los centros de producción animal, entre otras como elementos fundamentales en la <b>calidad</b> del producto, pero cuenta con guías específicas que evalúan en detalle estos aspectos y emitidas por la FDA.</p>	<p>Se mencionan los ejes en lo que se realizara la evaluación a nivel clínico: informaciones terapéuticas, contraindicaciones, reacciones adversas (frecuencia y gravedad), precauciones particulares de empleo (cuidados especiales por parte de las personas que manipulan el medicamento inmunológico y lo administran a los pacientes), utilización en caso de embarazo y lactancia, interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción, posología y modo de administración para adultos (y niños si es preciso), sobredosis (síntomas, socorros de urgencia, antídotos), advertencias especiales y efectos sobre la capacidad de conducir o manejo de maquinaria. La EMA detalla es sus guías la información necesaria para demostrar seguridad y eficacia.</p>

.TEMÁTICA	Decreto 1782 de 2014 (COLOMBIA) (44)	Title 21--Chapter I-- FDA Subchapter F--Biologics Part 600: Biological Products (ESTADOS UNIDOS) (45) . TITLE III—General Powers And Duties of Public Health Service (54)	Directive 2001/83/EC (UNIÓN EUROPEA) (46)
RUTAS DE PRESENTACIÓN DE INFORMACIÓN PARA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA	<p>Considera además las vías para la presentación de la información para la EF, aclarando que los estándares solicitados para la inclusión van a ser del mismo rigor independiente de la ruta.</p> <p>En general, debe ser presentada la descripción detallada del proceso y el lugar de producción, sistema de expresión, pruebas de identidad biológica, evaluación de la potencia, propiedades fisicoquímicas, evaluación de la actividad biológica y pureza, pruebas de inmunogenicidad y plan de gestión del riesgo. Dicha información deberá ser presentada de forma parcial en caso de tratarse de materias primas, según lo considere la sala especializada.</p> <p>La <b>ruta de expediente completo</b> debe contar con el respaldo de estudios preclínicos (in-vivo e in-vitro) y los ensayos clínicos con desenlaces clínicos relevantes.</p> <p>La <b>ruta de la comparabilidad</b> se basa en la verificación de parámetros entre el medicamento biológico de comparación y uno de referencia, el cual si no fue aprobado por el INVIMA, debe tener procedencia de los países de alta vigilancia sanitaria (miembros de la Organización para la</p>	Se especifica la ruta de Comparabilidad, expediente completo y abreviada, no explícitamente con estos nombres pero si en su fundamento.	No existen rutas diferenciales mencionadas en el documento, pero en las guías específicas si nombra la evaluación por comparabilidad adicional a la completa.

.TEMÁTICA	Decreto 1782 de 2014 (COLOMBIA) (44)	Title 21--Chapter I-- FDA Subchapter F--Biologics Part 600: Biological Products (ESTADOS UNIDOS) (45) . TITLE III—General Powers And Duties of Public Health Service (54)	Directive 2001/83/EC (UNIÓN EUROPEA) (46)
	<p>cooperación y el desarrollo económico – OCDE), agencias sanitarias definidas (EMA, ANVISA, ANMAT) o los señalados en el artículo 27 del decreto 677 de 1995; aun así se aclara que si no se considera absoluto el cumplimiento de calidad, eficacia y seguridad, a pesar de su aprobación por otro ente, se rechaza como medicamento de referencia.</p> <p>Dicho proceso deberá ser escalonado y secuencial, es decir desde la caracterización del ingrediente farmacéutico activo (IFA) hasta las fases pre clínicas y clínicas.</p> <p>Se nombra como referente al documento técnico “Recomendaciones para la evaluación de productos bioterapéuticos similares” adoptado por el Comité de expertos en estandarización biológica de la OMS, mientras este o presente contrariedades a la normatividad sanitaria vigente.</p> <p>La <b>ruta abreviada de comparabilidad</b> se aplica cuando el IFA está lo suficientemente respaldado en eficacia y seguridad, mediante experiencia clínica e información de farmacovigilancia robusta.</p>		

.TEMÁTICA	Decreto 1782 de 2014 (COLOMBIA) (44)	Title 21--Chapter I-- FDA Subchapter F--Biologics Part 600: Biological Products (ESTADOS UNIDOS) (45) . TITLE III—General Powers And Duties of Public Health Service (54)	Directive 2001/83/EC (UNIÓN EUROPEA) (46)
CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA	<p>Los criterios obligatorios a considerar, independiente de la ruta empleada, son: la evidencia global y la complejidad de la molécula.</p> <p>La <b>evidencia global</b> se refiere al perfil de eficacia-seguridad, ensayos clínicos y a los informes de farmacovigilancia disponibles en los países donde se comercializa, incluyendo el tiempo en el mercado de estudio. Esto debe hacerse con el medicamento en inspección, como con el conjunto de medicamentos que contengan un IFA altamente similar. Las fuentes de dicha información están estimadas en el marco de países y agencias sanitarias definidas.</p> <p>La <b>complejidad de la molécula</b> es asociada al número y secuencia de aminoácidos, además de sus configuraciones (2°, 3° y 4°). El nivel de caracterización es clave como referente de pureza y biosimilaridad.</p>	No son tratados en este documento, pero se especifican en las guías específicas de evaluación de la FDA.	No son tratados en este documento, , pero se especifican en las guías específicas de evaluación de la EMA

.TEMÁTICA	Decreto 1782 de 2014 (COLOMBIA) (44)	Title 21--Chapter I-- FDA Subchapter F--Biologics Part 600: Biological Products (ESTADOS UNIDOS) (45) . TITLE III—General Powers And Duties of Public Health Service (54)	Directive 2001/83/EC (UNIÓN EUROPEA) (46)
EVALUACIÓN FARMACÉUTICA	<p>La documentación necesaria para la evaluación consta de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Copia de la licencia de funcionamiento vigente en la cual se asegura cumplimiento de BPM.</li> <li>✓ Forma farmacéutica y presentación comercial</li> <li>✓ Composición o fórmula cuantitativa del producto, la cual identifica con nombre genérico y químico (IUPAC) todas las sustancias que formen parte de esta. Deberá presentarse dividida entre principios activos (IFA) y excipientes (estabilizadores, colorantes, vehículos entre otros).</li> <li>✓ Fórmula estructural y condensada de IFA, según corresponda.</li> <li>✓ Fórmula del lote estandarizado de fabricación.</li> <li>✓ Descripción detallada del proceso de fabricación, incluyendo una descripción de las etapas de obtención, purificación, caracterización, control de calidad (CC),</li> </ul>	<p>La normativa no especifica la documentación que se debe adjuntar sino define los lineamientos a seguir para que lo asegurado con la documentación, se cumpla.</p> <p>Los parámetros de los establecimientos, los equipos, manejo de animales y su cuidado son determinantes en el producto final resultante. A continuación se muestra en detalle los aspectos tratados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Las áreas de trabajo deben ser limpias, libres de partículas, suciedad u objetos innecesarios para la producción. Los refrigeradores, incubadoras, reactores y cuartos de incubación deben estar mantenidas en rangos de temperaturas definidas.</li> <li>✓ Los equipos deben ser aptos para esterilización, la cual debe ser probada con controles definidos a una mínima temperatura de 121,5 °C durante 20 minutos.</li> <li>✓ Los establecimientos de producción animal debe contar con las condiciones ambientales (luz, temperatura y espacio)</li> </ul>	<p>Se deberán presentar la siguiente información respaldada en documentos con evidencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nombre o razón social y domicilio o sede social del solicitante (fabricante).</li> <li>✓ Denominación del medicamento</li> <li>✓ Composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento, de acuerdo con la terminología ordinaria, excluyendo las fórmulas químicas empíricas, y con la denominación común internacional recomendada por la OMS, cuando exista tal denominación.</li> <li>✓ Descripción del modo de fabricación.</li> <li>✓ Indicaciones, contraindicaciones y reacciones adversas.</li> <li>✓ Posología, forma farmacéutica, modo y vía de administración y período de vigencia</li> <li>✓ Medidas de precaución o de seguridad al almacenar el medicamento.</li> <li>✓ Descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante (análisis cualitativo y cuantitativo de los componentes y del producto terminado), y pruebas especiales (pruebas de esterilidad, pruebas para la búsqueda de sustancias pirógenas, búsqueda de metales pesados, pruebas de estabilidad, pruebas</li> </ul>

.TEMÁTICA	Decreto 1782 de 2014 (COLOMBIA) (44)	Title 21--Chapter I-- FDA Subchapter F--Biologics Part 600: Biological Products (ESTADOS UNIDOS) (45) . TITLE III—General Powers And Duties of Public Health Service (54)	Directive 2001/83/EC (UNIÓN EUROPEA) (46)
	<p>estabilidad y actividad biológica. Cuando se trate de células o tejidos se deberá caracterizar en detalle el proceso de donación, selección obtención y descripción de los protocolos y características particulares.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Certificados de los patrones empleados en el CC, incluyendo los certificados analíticos emitidos por el fabricante del medicamento biológico y del proveedor del mismo, si es necesario.</li> <li>✓ Especificaciones de calidad y resultados de los CC durante el proceso de fabricación, además de materias primas, extendiéndose a los intermediarios de biosíntesis del IFA y al sistema de cierre, aportando certificados analíticos emitidos por el fabricante y el proveedor del medicamento biológico.</li> <li>✓ Especificaciones de calidad y resultados de los CC para el producto terminado (PT), anexando los certificados analíticos emitidos por el fabricante del medicamento biológico de tres lotes fabricados con el análisis en términos de</li> </ul>	<p>ideales para la garantía del trato digno con los animales. Deben estar aislados para evitar en lo posible problemas de zoonosis. También se determinan las cuarentenas en simios y animales en general cuando haya culminado su uso, durante la producción y antes de la incorporación a la misma.</p> <p>Los documentos específicos se relacionan en las guías de la FDA para fines de sometimiento de nueva entidad química.</p>	<p>biológicas y de toxicidad, controles de los productos intermedios de la fabricación).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Resultado de las pruebas fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas, toxicológicas y farmacológicas.</li> <li>✓ Resumen de las características del producto, con una o varias muestras o maquetas del embalaje exterior y del acondicionamiento primario del medicamento así como el prospecto.</li> <li>✓ Documento que indique que está autorizado en su país para fabricar medicamentos.</li> <li>✓ Copia de la autorización de comercialización obtenida para el medicamento en otro Estado miembro o en un tercer país, junto con la lista de los Estados miembros en los que se esté estudiando una solicitud de autorización presentada.</li> </ul> <p>Los aspectos específicos a tratar en la evaluación farmacéutica son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Incompatibilidades mayores</li> <li>✓ Vigencia tras la reconstitución del medicamento (cuando corresponda) o cuando el acondicionamiento primario sea abierto por primera vez.</li> <li>✓ Precauciones particulares de conservación</li> </ul>

.TEMÁTICA	Decreto 1782 de 2014 (COLOMBIA) (44)	Title 21--Chapter I-- FDA Subchapter F--Biologics Part 600: Biological Products (ESTADOS UNIDOS) (45) . TITLE III—General Powers And Duties of Public Health Service (54)	Directive 2001/83/EC (UNIÓN EUROPEA) (46)
	<p>consistencia en la producción. El perfil de impurezas deberá ser consistente con el método de fabricación del PT y del IFA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Metodología de análisis del PT, especificando la farmacopea oficial en donde se encuentra. En dado de que sea un método propio, deberá incluirse la validación de la técnica y los resultados completos de la misma.</li> <li>✓ Esquema a escala del proyecto de etiquetas.</li> <li>✓ Estudios de estabilidad y periodos de vida útil del producto.</li> <li>✓ Resumen de información farmacológica (vía de administración, dosis y frecuencia, indicaciones y uso terapéutico, contraindicaciones, efectos secundarios y advertencias).</li> </ul> <p>En dado caso de que se empleen materias primas o insumos de origen humano, deberá certificarse el cumplimiento de los Estándares Técnicos, Higiénicos y Sanitarios, o el equivalente en el país de origen, expedido por la autoridad competente.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Características del acondicionamiento primario,</li> <li>✓ Precauciones especiales para eliminar medicamentos no utilizados o en su caso, residuos derivados de dichos medicamentos.</li> </ul>

.TEMÁTICA	Decreto 1782 de 2014 (COLOMBIA) (44)	Title 21--Chapter I-- FDA Subchapter F--Biologics Part 600: Biological Products (ESTADOS UNIDOS) (45) . TITLE III—General Powers And Duties of Public Health Service (54)	Directive 2001/83/EC (UNIÓN EUROPEA) (46)
BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM)	El laboratorio fabricante deberán estar certificados en BPM conforme a la reglamentación expedida por el Ministerio de Salud y Protección social, el cual tendrá en cuenta los informes técnicos actualizados emitidos por la Organización Mundial de la Salud -OMS.  Los certificados de BPM deben ser presentados por la planta fabricante de IFA, del producto a granel (si aplica), del envasador y del producto terminado.	El cumplimiento de las mismas está fundamentado en la inclusión intrínseca del aseguramiento de la calidad mediante el estudio del personal, instalaciones, equipos y la profunda y extensiva documentación.	El cumplimiento de las mismas está fundamentado en la documentación solicitada para tal in y las garantías que se solicitan según la forma farmacéutica a fabricar.
FARMACOVIGILANCIA	Debe ser implementado por el laboratorio o titular del registro sanitario, con el fin de contar con un plan de gestión de riesgos y un programa de farmacovigilancia activa.  Cuando se trate de vacunas y hemoderivados, previo a la liberación de los lotes, deberá remitirse al INVIMA un informe resumido de la producción que contenga el informe del análisis del producto terminado y muestras de retención del producto.  La comercialización está condicionada a la aprobación del ente regulador.	Incluye un pequeño glosario que define entre otras a un evento adverso como cualquier situación adversa esperada asociada al uso de un PB en humanos, donde se considere o no la causalidad relacionada con el PB. Pueden suceder durante el abuso del producto, su uso clínico cotidiano, una sobredosis intencional o no, o simplemente una falla terapéutica.  También hablan del evento adverso no esperado cuando no se mencione su posible aparición en las etiquetas detalladas del producto.  Entre otras, considera de manera detallada las alertas que deben tenerse en cuenta, los requerimientos informativos que deberán tener	Dedica un capítulo completo referido a la información relacionada con los datos relativos al consumo de los medicamentos durante su comercialización.  Este sistema tendrá igualmente en cuenta cualquier información relativa al uso indebido y al abuso de los medicamentos que pueda repercutir sobre la evaluación de sus beneficios y riesgos.  Incluye las consideraciones de las presuntas reacciones adversas como base para toda decisión del mencionado consejo.  Además, establece los protocolos de almacenamiento de información, reacción - respuesta a toda información necesaria en aras de velar por la seguridad de quien consume el medicamento.

<p><b>.TEMÁTICA</b></p>	<p><b>Decreto 1782 de 2014 (COLOMBIA) (44)</b></p>	<p><b>Title 21--Chapter I-- FDA Subchapter F--Biologics Part 600: Biological Products (ESTADOS UNIDOS) (45) . TITLE III—General Powers And Duties of Public Health Service (54)</b></p>	<p><b>Directive 2001/83/EC (UNIÓN EUROPEA) (46)</b></p>
		<p>estos reportes, las diferentes formas de reportar y los abordajes resultados de dichas alertas, como la revocación de la licencia, además de los reclamos que esto pudiera suscitar.</p>	

TEMÁTICA	Disposición ANMAT 7075 de 2011 (ARGENTINA) (49)	Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSAI -2013 (MÉXICO) (47)	Resolução RDC nº 55/2010 (16/12/2010) RDC nº 49/2011 (20/09/2011) (BRASIL) (48)
DEFINICIONES	<p>No contiene un articulado específico con definiciones, sin embargo, refiere los términos definidos por el decreto 150 de 1992 en donde se fija el concepto de <b>medicamento</b> como toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra. Este concepto comprende a aquellos de origen sintético, semisintético y a los de origen biológico, especificando que están compuestos por proteínas, ácidos nucleicos, azúcares o una combinación compleja de estas sustancias o son entidades vivientes tales como células, tejidos o derivados de estos. Su origen puede ser humano, animal o de microorganismos, además de ser obtenido por medios biotecnológicos u otras tecnologías, aclarando que en caso de ser así se deberá describir de formas más detallada su estructura y su proceso de manufactura.</p>	<p>En la norma oficial para la autorización de medicamentos, registro, renovación y modificaciones aparecen variedad de definiciones, debido a su detallada estructura.</p> <p>Se define <b>medicamento</b> como toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Esta definición incluye a los productos con nutrimentos, siempre y cuando contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a los alimentos naturales, además que se presente en alguna forma farmacéutica (FF) definida y contenga una indicación, terapéutica, preventiva o rehabilitatoria.</p> <p>Aparte, incluye a los <b>medicamentos biotecnológicos (MBT)</b> como todos aquellos que hayan sido producidos por biotecnología molecular, los cuales como IFA un <b>biofármaco</b>. Indica a además que los <b>MBT innovadores</b> (el primero en obtener el registro en territorio mexicano) podrán</p>	<p>En el marco de esta regulación, se definen términos específicos, pero no excluyentes, de productos farmacéuticos biológicos.</p> <p>Se define medicamentos biológicos como moléculas complejas de alto peso molecular obtenidas a partir de fluidos biológicos (biomedicamentos), tejidos de origen animal o procedimientos biotecnológicos por medio de manipulación o inserción de otro material genético, además de las alteraciones genéticas debidas a irradiación, productos químicos o selección forzada. La clasificación de estos especifica las siguientes definiciones:</p> <p><b>Alérgenos</b> son las sustancias de origen animal o vegetal que pueden introducir una respuesta de inmunoglobulina E y/o una reacción alérgica de tipo I.</p> <p>Los <b>anticuerpos monoclonales</b> son inmunoglobulinas derivadas de un mismo clon de linfocito B, cuya clonación y propagación se realizan en líneas celulares continuas.</p> <p>Cuando se habla de <b>hemoderivados</b> se</p>

TEMÁTICA	Disposición ANMAT 7075 de 2011 (ARGENTINA) (49)	Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSAI -2013 (MÉXICO) (47)	Resolução RDC nº 55/2010 (16/12/2010) RDC nº 49/2011 (20/09/2011) (BRASIL) (48)
	<p>Incluye el término <b>droga farmacéutica y principio activo</b> como toda sustancia o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético que poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana.</p> <p>Finalmente define <b>especialidad medicinal</b> como todo medicamento designado por su nombre convencional o por el nombre genérico (denominación de una asociación o combinación de principios activos a dosis fijas adoptada por la autoridad sanitaria nacional o la denominación común internacional recomendada por la OMS) que corresponda a su composición y contenido, preparado y envasado uniformemente para su distribución y expendio, de composición cuantitativa definida, declara y verificable, de forma farmacéutica estable y acción terapéutica comprobable.</p>	<p>ser referencia para aquellos <b>MBT no innovadores o biocomparables</b> (todos aquellos que siendo no innovadores demuestren ser comparables en términos de seguridad, calidad y eficacia con el MBT de referencia).</p>	<p>habla de los productos obtenidos a partir del plasma humano, sometidos a procesos de industrialización y normalización, los cuales brindan calidad, estabilidad, actividad y especificidad.</p> <p>Los <b>probióticos</b> son preparaciones que contienen microorganismos definidos y viables en cantidades suficientes para la homeostasis microbiana de un compartimento del hospedero, para así generar un efecto benéfico en la salud del hospedero.</p> <p>Las <b>vacunas</b> son medicamentos inmunobiológicos que cuentan con una o más sustancias antigénicas que al ser inoculadas son capaces de inducir inmunidad específica activa, con el fin de proteger, reducir la severidad o combatir la enfermedad por el agente original o antígeno.</p> <p>Finalmente, define a los <b>sueros hiperinmunes</b> como inmunoglobulinas heterólogas enteras o fragmentadas, purificadas, obtenidas a partir del plasma de animales hiperinmunizados con sustancias</p>

TEMÁTICA	Disposición ANMAT 7075 de 2011 (ARGENTINA) (49)	Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSAI -2013 (MÉXICO) (47)	Resolução RDC nº 55/2010 (16/12/2010) RDC nº 49/2011 (20/09/2011) (BRASIL) (48)
			tóxicas originadas por animales, microorganismos o virus.
EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA (EF)	El <i>balance riesgo-beneficio</i> es el eje de las discusiones de los tres aspectos, por lo que existen lineamientos especiales para cada caso, pues el producto final del estudio será la inclusión del medicamento con todo lo que ello implica.	Presenta las consideraciones clínicas y preclínicas de forma específica para cada tipo de medicamentos.  Para el caso de que sean nuevas moléculas o simplemente nuevos registros debe presentarse (cuando precise):  <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Estudios farmacodinámicos</li> <li>✓ Farmacodinamia relacionada con las indicaciones propuestas</li> <li>✓ Farmacodinamia general</li> <li>✓ Interacciones farmacológicas</li> <li>✓ Estudios farmacocinéticos</li> <li>✓ Farmacocinética de dosis única</li> <li>✓ Farmacocinética de dosis repetidas</li> <li>✓ Estudios de absorción y distribución en animales y animales gestantes.</li> </ul>	La evaluación farmacológica depende de la vía que se escoja para la solicitud del registro.  Si se opta por el desarrollo individual, los estudios preclínicos pueden tener una limitada extensión, incluyendo necesariamente la complejidad de la molécula, grado de caracterización, grado de pureza, mecanismo de acción, potencial tóxico e índice terapéutico. La información de estudios clínicos I y II, puede ser o no comparativa), a diferencia de los estudios en fase III, en donde se deberá mostrar superioridad o equivalencia clínica en relación con el producto nuevo. Esto no aplica para productos biológicos con indicación oncológica.  El desarrollo comparativo maneja otras

TEMÁTICA	Disposición ANMAT 7075 de 2011 (ARGENTINA) (49)	Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSAI -2013 (MÉXICO) (47)	Resolução RDC nº 55/2010 (16/12/2010) RDC nº 49/2011 (20/09/2011) (BRASIL) (48)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Estudios de biotransformación y excreción en animales                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Toxicología</li> <li>✓ Toxicología dosis única</li> <li>✓ Toxicología a dosis repetidas</li> </ul> </li> <li>✓ Genotoxicidad y mutagenicidad                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Carcinogenicidad</li> </ul> </li> <li>✓ Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tolerancia local (si es preciso)</li> </ul> </li> <li>✓ Estudios clínicos controlados y diseñados para demostrar la indicación terapéutica propuesta (I, II, III)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Estudios de farmacovigilancia (si se comercializa en otros países)</li> </ul> </li> <li>✓ Estudios riesgo-beneficio (para combinaciones de IFA)</li> </ul> <p>Estos requisitos aplican de forma general para medicamentos genéricos (adicionando estudios de biodisponibilidad bioequivalencia), hemoderivados y vacunas.</p>	<p>directrices. Referido a estudios preclínicos, se consideraran necesarios los estudios farmacodinámicos relevantes para las indicaciones pretendidas y los estudios de toxicidad a cumulada, incluyendo los parámetros cinéticos de toxicidad, desarrollados en especies relevantes.</p> <p>Por otro lado, los estudios clínicos incluirán información detallada de farmacocinética y farmacodinamia, además de estudios esenciales de seguridad y eficacia clínica.</p>

TEMÁTICA	Disposición ANMAT 7075 de 2011 (ARGENTINA) (49)	Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSAI -2013 (MÉXICO) (47)	Resolução RDC nº 55/2010 (16/12/2010) RDC nº 49/2011 (20/09/2011) (BRASIL) (48)
RUTAS DE PRESENTACIÓN DE INFORMACIÓN PARA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA	No existen rutas diferenciales mencionadas en el documento.	No existen rutas diferenciales mencionadas en el documento.	<p>Se diferencian dos vías de presentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Vía de desarrollo individual: método regulatorio que podrá ser empleado por un producto biológico para la obtención del registro, en la cual se debe presentar los datos totales sobre el desarrollo, producción, control de calidad, datos preclínicos y clínicos para la demostración de la calidad, eficacia y seguridad del producto.</li> <li>✓ Vía de desarrollo por comparabilidad: método regulatorio que podrá ser empleado por un producto biológico para la obtención de registro, en la que se compara en términos de calidad, eficacia y seguridad entre el producto presentado para ser comparable y el producto biológico comparador.</li> </ul>

TEMÁTICA	Disposición ANMAT 7075 de 2011 (ARGENTINA) (49)	Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSAI -2013 (MÉXICO) (47)	Resolução RDC nº 55/2010 (16/12/2010) RDC nº 49/2011 (20/09/2011) (BRASIL) (48)
CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA	Los principios de <b>calidad, seguridad y eficacia</b> son las directrices en las que se basa la evaluación de la inclusión de los medicamentos en el mercado argentino.	En el documento no se definen las herramientas o criterios para la evaluación, debido a que el análisis se realiza de forma global. Sin embargo, los principios de <b>calidad, eficacia y seguridad</b> son la base de todo el documento, siendo nombrados desde la parte legal hasta la parte técnica y de requerimientos adicionales por parte del solicitante del registro.	Los criterios de evaluación dependen de la vía que se escoja, sin embargo el eje de calificación yace en los principios de <b>calidad, seguridad y eficacia</b> .
EVALUACIÓN FARMACÉUTICA	<p>La información necesaria para el certificado de inscripción Registro de Especialidades Medicinales (REM) de origen biológico es:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Número de identificación del certificado.</li> <li>✓ Nombre del producto.</li> <li>✓ Forma farmacéutica.</li> <li>✓ Presentación(es) comercial(es).</li> <li>✓ Número de registro de la especialidad medicinal.</li> <li>✓ Fecha de inscripción en el registro.</li> <li>✓ Fecha de vencimiento en el registro.</li> <li>✓ Composición, incluyendo las</li> </ul>	<p>Para todos los <b>productos hemoderivados</b>, se deben describir claramente los aspectos de la recolección de los materiales biológicos de partida, destacando el cumplimiento de las normas aplicables.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ El material de partida procederá de donantes saludables y seleccionados según el criterio, mediante plasmaféresis o donación sanguínea total.</li> <li>✓ Expediente Maestro del plasma, que contiene la información e recolección para el pool de plasma, relevante para la fabricación, incluyendo el crioprecipitado y los constituyentes del IFA. Incluye</li> </ul>	<p>Se solicitará una revisión técnica del producto la cual deberá incluir y especificar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nombre y dirección de los fabricantes del IFA, excipientes, acondicionamiento y del banco de células</li> <li>✓ Nombre y dirección del emisor del certificado de liberación de los lotes de producto terminado.</li> <li>✓ Datos generales del producto (FF, formulación completa, entre otros).</li> <li>✓ Estudios de estabilidad, clínicos y preclínicos.</li> </ul>

TEMÁTICA	Disposición ANMAT 7075 de 2011 (ARGENTINA) (49)	Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSAI -2013 (MÉXICO) (47)	Resolução RDC nº 55/2010 (16/12/2010) RDC nº 49/2011 (20/09/2011) (BRASIL) (48)
	<p>referencias de calidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Periodo de validez (referencias de estabilidad).</li> <li>✓ Condiciones de almacenamiento</li> <li>✓ Titula del registro, incluyendo país de origen.</li> <li>✓ Fabricante(s), países del IFA, intermedios, semielaborados y medicamento. <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Indicaciones.</li> <li>✓ Contraindicaciones.</li> <li>✓ Precauciones.</li> <li>✓ Advertencias.</li> </ul> </li> <li>✓ Resumen técnico del producto. El perfil de impurezas deberá ser consistente con el método de fabricación del PT y del IFA.</li> <li>✓ Metodología de análisis del PT, especificando la farmacopea oficial en donde se encuentra. En dado de que sea un método propio, deberá incluirse la validación de la técnica y los resultados completos de la misma.</li> <li>✓ Esquema a escala del proyecto de etiquetas.</li> </ul>	<p>además especificaciones de calidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Del fármaco se pide la información general, denominación genérica, descripción del origen, fabricación, nombre del fabricante, protocolo de validación del proceso de fabricación, control de calidad, monografía y especificaciones del mismo. En caso de que sea un maquilador, se deberá presentar el certificado de análisis del fabricante.</li> <li>✓ De los excipientes se especificará nombre, descripción y función de cada uno de ellos, estén o no en el producto final.</li> </ul> <p>Para las <b>vacunas</b>, se considera la información general de los hemoderivados, además de las características básicas del biofármaco y de sus excipientes. Se solicita además que se brinde información específica e individual de cada antígeno, tal como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa (si aplica) de polisacáridos y proteínas. Si procede,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Información específica de las etapas de fabricación, validación del proceso y etapas críticas.</li> <li>✓ Información del CC, descripción de los patrones empleados, análisis empleados, validación de las metodologías y las especificaciones de los controles.</li> <li>✓ Descripción de los cuidados de almacenamiento del IFA, producto a granel, excipientes o producto terminado. <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Descripción del acondicionamiento del IFA, producto a granel, excipientes o producto terminado.</li> </ul> </li> <li>✓ Validación de la cadena de transporte almacenamiento del IFA, producto a granel, excipientes o producto terminado.</li> <li>✓ Descripción de las soluciones, componentes y medios de cultivo empleados en la fabricación.</li> <li>✓ Información de los excipientes. <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Protocolos de estabilidad.</li> <li>✓ Contaminantes e impurezas.</li> </ul> </li> </ul>

TEMÁTICA	Disposición ANMAT 7075 de 2011 (ARGENTINA) (49)	Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSAI -2013 (MÉXICO) (47)	Resolução RDC nº 55/2010 (16/12/2010) RDC nº 49/2011 (20/09/2011) (BRASIL) (48)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Estudios de estabilidad y periodos de vida útil del producto.</li> <li>✓ Resumen de información farmacológica (vía de administración, dosis y frecuencia, indicaciones y uso terapéutico, contraindicaciones, efectos secundarios y advertencias).</li> </ul> <p>Aclara que la inclusión en el REM puede ser negada cuando se trate de alguno de los siguientes supuestos (no taxativos):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La relación riesgo –beneficio no sea favorable.</li> <li>✓ No se justifique suficientemente la eficacia terapéutica.</li> <li>✓ El medicamento no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada, o su calidad sea inferior a la esperada.</li> <li>✓ Los datos e informaciones contenidos en la documentación provista por el solicitante en el expediente de solicitud de</li> </ul>	<p>indicar sitios de glicosilación u otra modificación realizada.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Se debe especificar el control de clonación y expresión del gen, construcción genética y estructurada del vector de expresión, origen e identidad del gen clonado, medidas de promoción y control del gen clonado en célula huésped.</li> <li>✓ Para bancos celulares y uso de huevos fertilizados, deberá informarse de su origen, identificación y certificados de calidad.</li> </ul> <p>En ambos casos, deberá incluirse la descripción de los métodos analíticos empleados, indicando de la monografía que se habla en la Farmacopea de los Estados Unidos de México (FEUM) o de otra farmacopea aceptada oficialmente.</p>	<p>Dependiendo de cada tipo de producto, las condiciones e información evaluada serán diferentes y específicas.</p>

TEMÁTICA	Disposición ANMAT 7075 de 2011 (ARGENTINA) (49)	Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSAI -2013 (MÉXICO) (47)	Resolução RDC nº 55/2010 (16/12/2010) RDC nº 49/2011 (20/09/2011) (BRASIL) (48)
	<p>inscripción y /u obtenidos durante las verificaciones realizadas por la agencia durante la evaluación, resulten erróneos, incumplan las normas vigentes, resulten inconsistentes y/o no sustenten lo proclamado.</p> <p>✓ Por consideración de la ANMAT se estime necesario sustentado en consideraciones de salud pública.</p>		
BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM)	<p>Las políticas de buena manufactura son claras pero tienen disposiciones diferentes según el origen del producto.</p> <p>De forma general, se solicita el certificado de buenas prácticas de fabricación emitido por la agencia ANMAT con su correspondiente disposición de respaldo.</p> <p>Si se habla de un uno importado, el laboratorio fabricante debe estar certificado con BPM del país de origen.</p>	<p>Cuando se especifican los requisitos y puntos de evaluación en toda la documentación, refiriéndose a la información de calidad, se evidencia la importancia de las BPM mediante la requisición obligatoria de los certificados de buenas prácticas de fabricación de IFA y excipientes.</p> <p>Se referencia la norma oficial mexicana NOM-164-SSA1-1998 como el compendio de dichas prácticas.</p>	<p>Menciona que toda empresa inmersa en los protocolos de fabricación de un producto biológico deberán cumplir las buenas prácticas de fabricación, emitido por ANVISA.</p>

TEMÁTICA	Disposición ANMAT 7075 de 2011 (ARGENTINA) (49)	Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSAI -2013 (MÉXICO) (47)	Resolução RDC nº 55/2010 (16/12/2010) RDC nº 49/2011 (20/09/2011) (BRASIL) (48)
FARMACOVIGILANCIA	<p>Define las especificaciones de la información postcomercialización, definiéndolo como el procedimiento mediante el cual las empresas y las redes de vigilancia pública generan información que se aporta a la autoridad sanitaria sobre la eficacia y seguridad de un medicamento biológico, incluidos los de origen biotecnológico, partiendo de la experiencia reportada de forma espontánea y/o a través de estudios clínicos de fase IV.</p> <p>Indica además que deberá implementarse un sistema integral de captación de reportes, análisis epidemiológico, evaluación y manejo de riesgos y procedimientos de reporte e información detallados, los cuales permitan al fabricante o importador del PB o biotecnológico un control del perfil de eficacia y seguridad durante el ciclo de vida del mismo.</p> <p>Considera de manera específica y taxativa las acciones obligatorias:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Presentación ante la agencia reportes periódicos de seguridad,</li> </ol>	<p>En principio se solicita el informe del programa y todos los certificados que correspondan a la verificación de la emisión de los reportes. Es específico para el caso de medicamentos huérfanos, dada la poca información farmacoepidemiológica de los mismos; pero de manera general solicita renuientemente los estudios clínicos de tipo IV como documento fundamental para la adjudicación del registro.</p> <p>Se referencia la norma oficial mexicana NOM-220-SSA1-2012 como el compendio de instrucciones para la instalación y operación de farmacovigilancia.</p>	<p>Indica que independiente de la vía que se considere, es estrictamente necesaria la presentación de un plan de farmacovigilancia, junto con un plan de minimización del riesgo, de acuerdo a la legislación sanitaria vigente. Además deberán ser monitoreadas su seguridad y eficacia por el sistema de farmacovigilancia de la empresa propietaria del registro.</p>

TEMÁTICA	Disposición ANMAT 7075 de 2011 (ARGENTINA) (49)	Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSAI -2013 (MÉXICO) (47)	Resolução RDC nº 55/2010 (16/12/2010) RDC nº 49/2011 (20/09/2011) (BRASIL) (48)
	<p>los que permitan la evaluación en estudios longitudinales.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Presentación del plan de farmacovigilancia definido, durante la solicitud del registro.</li> <li>3. Identificación bien definida del medicamento biotecnológico.</li> <li>4. Informar a la agencia sobre la aparición de eventos/efectos adversos imprevistos asociados con el mismo que pudieran implicar restricciones en su uso, durante la comercialización.</li> <li>5. Todo estudio deberá incluir número de pacientes expuestos, evaluación de reacciones adversa y de sus notificaciones, estudio de la influencia de los factores fisiopatológicos y estudio del impacto en el Sistema Nacional de Salud (si corresponde).</li> </ol>		

**7.2 Anexo B: Listado De Medicamentos Biológicos Comercializados Con Competidor**

**7-1 Listado de medicamentos Biológicos comercializados con competidor (Información extraída del listado de código único de medicamentos del INVIMA en su corte de Marzo de 2015)**

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>CLOTINAB SOLUCION INYECTABLE</b>	ISU ABXIS CO. LTD.	ABCIXIMAB
<b>REOPRO (R)</b>	JANSSEN BIOLOGIC B.V.	ABCIXIMAB
<b>ALBUMINA HUMANA 20 %</b>	OCTAPHARMA A.G.	ALBUMINA
<b>ALBUMINA HUMANA AL 20% CON BAJO CONTENIDO DE SAL.</b>	BIOTEST PHARMA GMBH	ALBUMINA
<b>ALBUMINA HUMANA GRIFOLS 20%</b>	INSTITUTO GRIFOLS S.A.	ALBUMINA
<b>ALBUMINA HUMANA NORMAL AL 20%</b>	VALENTECH S.A.S.	ALBUMINA
<b>ALBURAAS 20 %</b>	RARE ANTIBODY ANTIGEN SUPPLY, INC.	ALBUMINA
<b>ALBUREX 20/100 ML</b>	CSL BERHING A.G.	ALBUMINA
<b>ALBUREX 20/50 ML</b>	CSL BERHING A.G.	ALBUMINA
<b>ALBUREX 25/100 ML</b>	CSL BERHING A.G.	ALBUMINA
<b>ALBUREX 25/50ML</b>	CSL BEHRING AG	ALBUMINA
<b>FLEXBUMIN 20%, ALBÚMINA ( HUMANA), USP SOLUCIÓN AL 20%</b>	BAXTER HEALTHCARE CORPORATION	ALBUMINA
<b>HUMAN ALBUMIN 20 % BEHRING</b>	CSL BEHRING GMBH	ALBUMINA

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>100 ML.</b>		
<b>HUMAN ALBUMIN 20 % BEHRING 50 ML.</b>	CSL BEHRING GMBH	ALBUMINA
<b>SERALBUMIN 20</b>	GRIFOLS THERAPEUTICS INC.	ALBUMINA
<b>SERALBUMIN-25 SOLUCIÓN INYECTABLE</b>	GRIFOLS THERAPEUTICS INC.	ALBUMINA
<b>UMAN ALBUMIN 200G/L</b>	KEDRION S.P.A.	ALBUMINA
<b>VIALEBEX ® 10G/ 50ML</b>	LFB BIOMEDICAMENTS	ALBUMINA
<b>VIALEBEX ®20G/100ML</b>	LFB BIOMEDICAMENTS	ALBUMINA
<b>ZENALB 20</b>	BPL (BIO PRODUCT LABORATORY)	ALBUMINA
<b>ASPARAGINASA</b>	MEDAC GMBH	ASPARAGINASA
<b>KIDROLASE 10000 UI</b>	EUSAPHARMA	ASPARAGINASA
<b>L-ASPARAGINASE FOR INJECTION 10.000 IU</b>	VHB MEDI SCIENCES LIMITED	ASPARAGINASA
<b>BORTEN® 3.5 MG POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE</b>	HETERO LABS LIMITED	BORTEZOMIB
<b>BORTEZOMIB 3.5 MG SANDOZ</b>	SANDOZ GMBH	BORTEZOMIB
<b>BORTEZOMIB 3.5MG</b>	VENUS REMEDIES LIMITED	BORTEZOMIB
<b>BORTEZOMSEVEN 3.5</b>	SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S	BORTEZOMIB
<b>BOTEMIB®</b>	SCANDINAVIA PHARMA LTDA.	BORTEZOMIB
<b>VELCADE®</b>	JANSSEN CILAG S.A.	BORTEZOMIB

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>VELZOME 3.5 MG</b>	NOVARTIS DE COLOMBIA S.A	BORTEZOMIB
<b>AIMAFIX® 500 U.I. POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN DE INFUSIÓN INTRAVENOSA</b>	KEDRION S.P.A.	COAGULACION FACTOR IX
<b>BENEFIX ® 1000 UI</b>	PFIZER S.A.S.	COAGULACION FACTOR IX
<b>BENEFIX ® 250 U.I.</b>	PFIZER S.A.S.	COAGULACION FACTOR IX
<b>BENEFIX 500 U.I. POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE</b>	PFIZER S.A.S.	COAGULACION FACTOR IX
<b>BENEFIX® 3000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE</b>	PFIZER S.A.S.	COAGULACION FACTOR IX
<b>BERININ P- 600 U.I.</b>	CSL BEHRING GMBH	COAGULACION FACTOR IX
<b>BERININ® - P 1200 U.I.</b>	CSL BEHRING GMBH	COAGULACION FACTOR IX
<b>BETAFACT ® 500 UI/ 10 ML</b>	LFB BIOMEDICAMENTS	COAGULACION FACTOR IX
<b>HAEMONINE ® 1000</b>	BIOTEST PHARMA GMBH	COAGULACION FACTOR IX
<b>HAEMONINE ® 500</b>	BIOTEST PHARMA GMBH	COAGULACION FACTOR IX
<b>IMMUNINE ® 600 U.I. CONCENTRADO DE FACTOR IX</b>	BAXTER HEALTHCARE CORPORATION	COAGULACION FACTOR IX
<b>NANOTIV 1000 IU</b>	OCTAPHARMA PHARMAZEUTIKA PRODUKTIONSGES	COAGULACION FACTOR IX

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
	M.B.H	
<b>NANOTIV 500 I.U.</b>	OCTAPHARMA PHARMAZEUTIKA PRODUKTIONSGES M.B.H	COAGULACION FACTOR IX
<b>OCTANINE F 1000 U.I.</b>	OCTAPHARMA A.G.	COAGULACION FACTOR IX
<b>OCTANINE F 250 U.I.</b>	OCTAPHARMA A.G.	COAGULACION FACTOR IX
<b>OCTANINE® F 500 U.I.</b>	OCTAPHARMA A.G.	COAGULACION FACTOR IX
<b>REPLENINE® - VF 1000 UI</b>	BCN MEDICAL S.A.	COAGULACION FACTOR IX
<b>REPLENINE® - VF 250 UI</b>	BIO PRODUCTS LABORATORY LIMITED	COAGULACION FACTOR IX
<b>REPLENINE® -VF 500 UI</b>	BPL (BIO PRODUCT LABORATORY)	COAGULACION FACTOR IX
<b>RIXUBIS ® 2000 UI</b>	LABORATORIOS BAXTER S.A.	COAGULACION FACTOR IX
<b>RIXUBIS ® 3000 UI</b>	LABORATORIOS BAXTER S.A.	COAGULACION FACTOR IX
<b>RIXUBIS ® 500 UI</b>	LABORATORIOS BAXTER S.A.	COAGULACION FACTOR IX
<b>RIXUBIS 1000UI</b>	LABORATORIOS BAXTER S.A.	COAGULACION FACTOR IX
<b>RIXUBIS 250 UI</b>	LABORATORIOS BAXTER S.A.	COAGULACION FACTOR IX
<b>CONCENTRADO DE FACTOR VII</b>	BAXTER A.G.	COAGULACION FACTOR VII
<b>NOVOSEVEN® RT 2 MG</b>	NOVO NORDISK A/S,	COAGULACION

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
		FACTOR VII
<b>BERIPLAST P 3 ML.</b>	CSL BEHRING GMBH	COAGULACION FACTOR XIII
<b>TISSUCOL® KIT ADHESIVO BIOLOGICO DE DOS COMPONENTES.</b>	BAXTER A.G.	COAGULACION FACTOR XIII
<b>ADVATE 1500 UI</b>	LABORATORIOS BAXTER S.A.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>ADVATE 2000 UI</b>	LABORATORIOS BAXTER S.A.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>ADVATE® 1000UI</b>	LABORATORIOS BAXTER S.A.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>ADVATE® 250 UI</b>	LABORATORIOS BAXTER S.A.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>ADVATE® 500 UI</b>	LABORATORIOS BAXTER S.A.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>BERIATE 1000 U.I.</b>	CSL BEHRING GMBH	COAGULACION FACTORES VIII
<b>BERIATE 250 U.I.</b>	CSL BEHRING GMBH	COAGULACION FACTORES VIII
<b>BERIATE® P 500U.I.</b>	CSL BEHRING GMBH	COAGULACION FACTORES VIII
<b>EMOCLOT 1000 U.I.</b>	KEDRION S.P.A.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>EMOCLOT 500 U.I</b>	KEDRION S.P.A.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>FACTANE ® 500 U.I</b>	LFB BIOMEDICAMENTS	COAGULACION FACTORES VIII
<b>FACTOR HUMANO ANTIHEMOFILICO METODO M</b>	BAXTER HEALTHCARE	COAGULACION FACTORES VIII

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>HEMOFIL M</b>	CORPORATION	
<b>FACTOR VIII DE COAGULACION HUMANO 250 UI/II</b>	CSL LIMITED	COAGULACION FACTORES VIII
<b>FACTOR VIII DE COAGULACION HUMANO 500 UI</b>	CSL LIMITED	COAGULACION FACTORES VIII
<b>FANHDI 1000 U.I.</b>	INSTITUTO GRIFOLS S.A.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>FANHDI 250 U.I. FACTOR VIII ANTIHEMOFILICO</b>	INSTITUTO GRIFOLS S.A.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>FANHDI 500 U.I. FACTOR VIII ANTIHEMOFILICO</b>	INSTITUTO GRIFOLS S.A.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>FANHDI® 1500 U.I.</b>	INSTITUTO GRIFOLS S.A.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>FEIBA 2500UI</b>	BAXTER A.G.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>GREEN GENE RECOMBINANT</b>	GREEN CROSS CORPORATION	COAGULACION FACTORES VIII
<b>GREEN VIII LYOPHILIZED 500 UI</b>	GREEN CROSS CORPORATION	COAGULACION FACTORES VIII
<b>GREEN VIII LYOPHILIZED® 250UI</b>	GREEN CROSS CORPORATION	COAGULACION FACTORES VIII
<b>HAEMATE P 250 U.I.</b>	CSL BEHRING GMBH	COAGULACION FACTORES VIII
<b>HAEMOCTIN SDH 1000</b>	BIOTEST A.G	COAGULACION FACTORES VIII
<b>HAEMOCTIN SDH 250</b>	BIOTEST PHARMA GMBH	COAGULACION FACTORES VIII
<b>HAEMOCTIN SDH 500</b>	BIOTEST A.G	COAGULACION FACTORES VIII
<b>HEMORAAS 250 I.U.</b>	RARE ANTIBODY ANTIGEN SUPPLY,	COAGULACION FACTORES VIII

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
	INC.	
<b>HEMORAAS 500 I.U.</b>	RARE ANTIBODY ANTIGEN SUPPLY, INC.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>KOATE ® D.V.I 1000UI</b>	GRIFOLS THERAPEUTICS INC.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>KOATE ® D.V.I. 250 UI.</b>	GRIFOLS THERAPEUTICS INC.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>KOATE MR D.V.I.</b>	GRIFOLS THERAPEUTICS INC.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>OCTANATE 1000 UI.</b>	OCTAPHARMA PHARMAZEUTIKA PRODUKTIONSGES M.B.H	COAGULACION FACTORES VIII
<b>OCTANATE 250 UI.</b>	OCTAPHARMA PHARMAZEUTIKA PRODUKTIONSGES M.B.H	COAGULACION FACTORES VIII
<b>OCTANATE 500 UI.</b>	OCTAPHARMA PHARMAZEUTIKA PRODUKTIONSGES M.B.H	COAGULACION FACTORES VIII
<b>OPTIVATE ® FACTOR ANTIHEMOFILICO HUMANO VIII 500 UI DE DOBLE INACTIVACION VIRAL</b>	BIO PRODUCTS LABORATORY LIMITED	COAGULACION FACTORES VIII
<b>RECOMBINATE FACTOR ANTIHEMOFILICO(RECOMBINANTE ) 1000UI</b>	BAXTER HEALTHCARE CORPORATION	COAGULACION FACTORES VIII
<b>RECOMBINATE® FACTOR ANTIHEMOFILICO</b>	BAXTERHEALTHCAR E CORPORATION	COAGULACION FACTORES VIII

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>(RECOMBINANTE) 500 UI</b>		
<b>RECOMBIMATE® FACTOR ANTIHEMOFILICO (RECOMBINANTE) 250 UI</b>	BAXTER HEALTHCARE CORPORATION	COAGULACION FACTORES VIII
<b>XYNTHA® 1000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE</b>	PFIZER S.A.S.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>XYNTHA® 500 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE</b>	PFIZER S.A.S.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>XYNTHA® 2000 UI</b>	PFIZER S.A.S.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>XYNTHA® 250 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE</b>	PFIZER S.A.S.	COAGULACION FACTORES VIII
<b>DALTEPARINA SODICA 2500 UI INYECCION</b>	COMERCIAL MEDICA S.A.S.	DALTEPARINA
<b>DALTEPARINA SODICA INYECCIÓN 5000 UI</b>	COMERCIAL MEDICA S.A.S.	DALTEPARINA
<b>FRAGMIN 2500 UI SOLUCION INYECTABLE</b>	PFIZER S.A.S.	DALTEPARINA
<b>FRAGMIN 7500 UI ANTI-XA/ 0.3 ML SOLUCION INYECTABLE</b>	PFIZER S.A.S.	DALTEPARINA
<b>FRAGMIN® 10000 UI ANTI FACTOR - XA / 0,4 ML SOLUCION INYECTABLE</b>	PFIZER S.A.S.	DALTEPARINA
<b>FRAGMIN® 5000 UI SOLUCION INYECTABLE</b>	PFIZER S.A.S.	DALTEPARINA
<b>ETERSA 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS</b>	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S	DASATINIB
<b>ETERSA 50 MG TABLETAS</b>	LABORATORIO	DASATINIB

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>RECUBIERTAS</b>	FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.	
<b>ETERSA 70 MG TABLETAS RECUBIERTAS</b>	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S	DASATINIB
<b>ETERSA® 100 MG TABLETAS</b>	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.	DASATINIB
<b>ETERSA® 70 MG TABLETAS</b>	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.	DASATINIB
<b>SPRYCEL® 100 MG TABLETA RECUBIERTA</b>	BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.	DASATINIB
<b>SPRYCEL® 140 MG TABLETA RECUBIERTA</b>	BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.	DASATINIB
<b>SPRYCEL® 20 MG TABLETA RECUBIERTA</b>	BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.	DASATINIB
<b>SPRYCEL® 50 MG TABLETA RECUBIERTA</b>	BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.	DASATINIB
<b>SPRYCEL® 70 MG TABLETA RECUBIERTA</b>	BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.	DASATINIB
<b>SPRYCEL® 80 MG TABLETA RECUBIERTA</b>	BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.	DASATINIB

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>CLASINA 20 MG SOLUCION INYECTABLE</b>	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.	ENOXAPARINA
<b>CLASINA® 40 MG SOLUCION INYECTABLE</b>	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.	ENOXAPARINA
<b>CLASINA® 60 MG SOLUCION INYECTABLE</b>	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.	ENOXAPARINA
<b>CLASINA® 80 MG SOLUCION INYECTABLE</b>	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.	ENOXAPARINA
<b>CLENOX ®</b>	PROCAPS S.A.	ENOXAPARINA
<b>CLENOX ®</b>	PROCAPS S.A	ENOXAPARINA
<b>CLENOX®</b>	PROCAPS S.A.	ENOXAPARINA
<b>CLEXANE ® 300 MG/ 3 ML VIAL</b>	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	ENOXAPARINA
<b>CLEXANE 40 MG/ 0,4 ML INYECTABLE.</b>	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	ENOXAPARINA
<b>CLEXANE 60MG / 0,6ML</b>	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	ENOXAPARINA
<b>CLEXANE AMPOLLAS 80MG/ 0,8 ML</b>	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	ENOXAPARINA
<b>CLEXANE AMPOLLAS X 100 MG/ 1ML</b>	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	ENOXAPARINA
<b>CLEXANE INYECTABLE 20 MG / 0,2</b>	SANOFI-AVENTIS DE	ENOXAPARINA

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>ML.</b>	COLOMBIA S.A.	
<b>ENOXALOW® 20 MG</b>	BLAU FARMACÉUTICA S.A	ENOXAPARINA
<b>ENOXALOW® 40 MG</b>	BLAU FARMACÉUTICA S.A	ENOXAPARINA
<b>ENOXALOW® 60 MG</b>	BLAU FARMACÉUTICA S.A.	ENOXAPARINA
<b>ENOXALOW® 80 MG</b>	BLAU FARMACÉUTICA S.A.	ENOXAPARINA
<b>ENOXAPARINA 80 MG/0.8 ML SOLUCION INYECTABLE</b>	PHARMAYECT S.A.	ENOXAPARINA
<b>ENOXAPARINA SODICA 60 MG / 0.6 ML SOLUCIÓN INYECTABLE</b>	PHARMAYECT S.A.	ENOXAPARINA
<b>ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 40 MG / 0.4 ML</b>	PROCLIN PHARMA S.A	ENOXAPARINA
<b>ENOXAPARINA SÓDICA 20 MG / 0.2 ML SOLUCIÓN INYECTABLE</b>	PHARMAYECT S.A.	ENOXAPARINA
<b>ENOXAPARINA SODICA 20MG/0.2ML SOLUCION INYECTABLE</b>	GLAND PHARMA LIMITED	ENOXAPARINA
<b>ENOXAPARINA SÓDICA INYECTABLE 20 MG / 0.2 ML</b>	PROCLIN PHARMA S.A	ENOXAPARINA
<b>ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 80 MG/0.8 ML</b>	PROCLIN PHARMA S.A	ENOXAPARINA
<b>ENOXAPARINA SODICA SOLUCION INYECTABLE 40 MG/0.4 ML</b>	GLAND PHARMA LIMITED	ENOXAPARINA
<b>ENOXAPARINA SODICA SOLUCION INYECTABLE 60 MG/0.6 ML</b>	GLAND PHARMA LIMITED	ENOXAPARINA
<b>ENOXAPARINA SODICA SOLUCION INYECTABLE 80 MG/0.8 ML</b>	GLAND PHARMA LIMITED	ENOXAPARINA

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>ENOXATAL - ENOXAPARINA SODICA 80 MG/0.8 ML - JERINGA PRELLENADA</b>	VITALIS S.A. C.I.	ENOXAPARINA
<b>ENOXATAL- ENOXAPARINA SÓDICA 40 MG/0.4 ML JERINGA PRELLENADA</b>	VITALIS S.A. C.I.	ENOXAPARINA
<b>ENOXATAL® ( ENOXAPARINA SODICA 60 MG/0.6 ML)</b>	VITALIS S.A. C.I.	ENOXAPARINA
<b>ENOXOPARINA SODICA INYECTABLE 60 MG /0.6 ML</b>	PROCLIN PHARMA S.A	ENOXAPARINA
<b>ENOXPAR INYECTABLE 20 MG 0,2 ML</b>	LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.	ENOXAPARINA
<b>ENOXPAR(R) INYECTABLE 40 MG /0.4 ML</b>	LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.	ENOXAPARINA
<b>ENOXPAR(R) INYECTABLE 60 MG /0.6 ML</b>	LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.	ENOXAPARINA
<b>ENOXPAR(R) INYECTABLE 80 MG/ 0,8 ML</b>	LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.	ENOXAPARINA
<b>ENOXTROM 40 MG / 0.4 ML SOLUCIÓN INYECTABLE</b>	ASWELF MEDICAL LIMITADA	ENOXAPARINA
<b>EXIRINA® ENOXAPARINA SODICA 20 MG/0.2 ML</b>	BIOTOSCANA FARMA S.A.	ENOXAPARINA
<b>EXIRINA® ENOXAPARINA SODICA 60MG/0.6 ML</b>	BIOTOSCANA FARMA S.A.	ENOXAPARINA
<b>EXIRINA® ENOXAPARINA SODICA 80 MG/ 0,8 ML</b>	BIOTOSCANA FARMA S.A.	ENOXAPARINA
<b>EXIRINA® ENOXAPARINA SÓDICA 40MG/0.4 ML</b>	BIOTOSCANA FARMA S.A.	ENOXAPARINA

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>NOXARIN 60 MG /0.6 ML</b>	ALLIANCE MANAGEMENT SOLUTIONS & CO S.A.	ENOXAPARINA
<b>NOXARIN® 40 MG/04 ML</b>	ALLIANCE MANAGEMENT SOLUTIONS & CO S.A.	ENOXAPARINA
<b>NUROX SOLUCION INYECTABLE 20MG/ 0.2ML</b>	LABORATORIO CHILE S.A	ENOXAPARINA
<b>EPOYET</b>	PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S. A. "PROCAPS S. A."	ERITROPOYETINA
<b>EPOYET 10000 U.I. POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE</b>	PROCAPS S.A.	ERITROPOYETINA
<b>EPOYET 2000</b>	PROCAPS S.A.	ERITROPOYETINA
<b>EPOYET 4000</b>	PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S. A. "PROCAPS S. A."	ERITROPOYETINA
<b>ERITINA® INYECTABLE 2000 U.I./ML</b>	DONG-A ST CO., LTDA.	ERITROPOYETINA
<b>ERITROMAX ® 2000 U.I. / 0.5 ML JERINGA PRELLENADA</b>	BLAU FARMACEUTICA S.A.	ERITROPOYETINA
<b>ERITROMAX ® 4000 UI / 0.4 ML JERINGA PRELLENADA</b>	BLAU FARMACÉUTICA S.A.	ERITROPOYETINA
<b>ERITROMAX 10.000 U.I.</b>	BLAU FARMACÉUTICA S.A.	ERITROPOYETINA

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>ERITROMAX 40.000 U.I.</b>	BLAU FARMACÉUTICA S.A	ERITROPOYETINA
<b>ERITROMAX® 2000 U.I. / ML</b>	BLAU FARMACÉUTICA S.A.	ERITROPOYETINA
<b>ERITROMAX® 4000 U.I./ML</b>	BLAU FARMACÉUTICA S.A.	ERITROPOYETINA
<b>ERITROMAX® LIOFILIZADO 2000 U.I.</b>	BLAU FARMACÉUTICA S.A	ERITROPOYETINA
<b>ERITROMAX® LIOFILIZADO 4000 U.I.</b>	BLAU FARMACÉUTICA S.A.	ERITROPOYETINA
<b>ERITROPOYETINA</b>	SCANDINAVIA PHARMA LTDA.	ERITROPOYETINA
<b>ERITROPOYETINA</b>	SCANDINAVIA PHARMA LTDA.	ERITROPOYETINA
<b>ERITROPOYETINA 2000 UI</b>	LABORATORIOS BAXTER S.A.	ERITROPOYETINA
<b>ERITROPOYETINA 2000 UI</b>	VALENTECH PHARMA COLOMBIA S.A.S.	ERITROPOYETINA
<b>ERITROPOYETINA 2000 UI / ML</b>	NUBENCO ENTERPRISES INC	ERITROPOYETINA
<b>ERITROPOYETINA 4.000 U.I X 1 ML</b>	NUBENCO ENTERPRISES, INC.	ERITROPOYETINA
<b>ERITROPOYETINA 4000 UI</b>	VALENTECH PHARMA COLOMBIA S.A.S.	ERITROPOYETINA
<b>ERITROPOYETINA 4000 UI SOLUCIÓN INYECTABLE</b>	SCANDINAVIA PHARMA LTDA.	ERITROPOYETINA
<b>ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE</b>	CIMAB S.A.	ERITROPOYETINA
<b>ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE 2000UI/ML</b>	CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR (CIM)	ERITROPOYETINA

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>GENOPOYET® 2000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE</b>	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.	ERITROPOYETINA
<b>HEBERITRO ® 2000 UI</b>	HEBER BIOTEC S.A.	ERITROPOYETINA
<b>HEMOTIN-EPO® 2000 U.I/ML SOLUCIÓN INYECTABLE</b>	BIOLOTUS BIOTECH LTDA	ERITROPOYETINA
<b>RECORMON ® POLVO LIOFILIZADO 50.000 UI/10 ML</b>	F. HOFFMANN - LA ROCHE LTDA	ERITROPOYETINA
<b>RECORMON SOLUCION INYECTABLE 2000 UI / 0,3 ML.</b>	F. HOFFMAN-LA ROCHE LTD	ERITROPOYETINA
<b>STREPTONASE 750.000 UI</b>	BLAU FARMACÉUTICA S.A.	ESTREPTOKINASA
<b>STREPTONASE 1.500.000 UI</b>	BLAU FARMACÉUTICA S.A	ESTREPTOKINASA
<b>STROKINASE ® 1500000UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE</b>	BHARAT SERUMS AND VACCINES LIMITED	ESTREPTOKINASA
<b>ENBREL® 25 MG SOLUCION PARA INYECCION</b>	PFIZER S.A.S.	ETANERCEPT
<b>ENBREL® 50 MG SOLUCION PARA INYECCION</b>	PFIZER S.A.S.	ETANERCEPT
<b>ETANAR 25 MG POLVO LIOFILIZADO</b>	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.	ETANERCEPT
<b>ETANAR 25 MG POLVO LIOFILIZADO</b>	FOCUS PHARMACEUTICALS S.A.	ETANERCEPT
<b>BAXTER ARTISS</b>	BAXTER A.G.	FIBRINOGENO

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
		HUMANO
<b>TISSEEL® CONGELADO</b>	LABORATORIOS BAXTER S.A.	FIBRINOGENO HUMANO
<b>BIOFIGRAN 300 MCG</b>	PROCAPS S.A.	FILGRASTIM
<b>BIOFIGRAN 480MG</b>	PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S. A. "PROCAPS S. A."	FILGRASTIM
<b>FILGRASTIM 300 MCG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE</b>	SCANDINAVIA PHARMA LTDA.	FILGRASTIM
<b>GENFILGRAS SOLUCIÓN INYECTABLE 300 MCG/ML</b>	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.	FILGRASTIM
<b>HEBERVITAL 0.3 MG</b>	HEBER BIOTEC S.A.	FILGRASTIM
<b>INMUNEF 30 UI SOLUCION INYECTABLE</b>	LABORATORIOS LEMERY S.A. DE C.V.	FILGRASTIM
<b>INMUNEF 48 M UI SOLUCION INYECTABLE</b>	LABORATORIOS LEMERY S.A. DE C.V.	FILGRASTIM
<b>LEUCOSOS® INYECTABLE 300MCG</b>	DONG-A ST CO., LTDA.	FILGRASTIM
<b>NEUPOGEN SOLUCIÓN INYECTABLE 300MCG/ 1 ML</b>	AMGEN MANUFACTURING LIMITED	FILGRASTIM
<b>NEUPOGEN® SOLUCION INYECTABLE 30 MU/0,5 ML</b>	AMGEN MANUFACTURING LIMITED	FILGRASTIM
<b>VALGRASTIM® 300 MCG</b>	VALENTECH S.A.S.	FILGRASTIM
<b>ZARZIO 48 MU/0.5 ML SOLUCION INYECTABLE</b>	SANDOZ GMBH	FILGRASTIM

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>ZARZIO® 30 MU/0,5 ML SOLUCION INYECTABLE O PARA PERFUSION EN JERINGA PRECARGADA</b>	SANDOZ GMBH	FILGRASTIM
<b>CHORAGON 5000</b>	FERRING GMBH	GONADOTROPINA CORIONICA
<b>GONAGAM-HCG® 5000 UI</b>	ZONEPHARMA S.A.S.	GONADOTROPINA CORIONICA
<b>PREGNYL® INYECTABLE 5000 U.I.</b>	N.V. ORGANON	GONADOTROPINA CORIONICA
<b>GONAGAM ® HMG</b>	ZONEPHARMA S.A.S. CON DOMICILIO EN CALI COLOMBIA	GONADOTROPINA HUMANA MENOPAUSICA
<b>GONAGAM HMG® 150 UI</b>	ZONEPHARMA S.A.S.	GONADOTROPINA HUMANA MENOPAUSICA
<b>MENOPUR</b>	FERRING GMBH	GONADOTROPINA HUMANA MENOPAUSICA
<b>MENOPUR ® 600 UI</b>	FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A.	GONADOTROPINA HUMANA MENOPAUSICA
<b>MERIONAL 150 UI (GONADOTROPINA MENOPAUSICA HUMANA (HMG) 150 UI)</b>	CENTRO DE BIOMEDICINA REPRODUCTIVA DEL VALLE S.A. FECUNDAR	GONADOTROPINA HUMANA MENOPAUSICA
<b>MERIONAL 75 UI (GONADOTROPINA MENOPAUSICA HUMANA (HMG) 75 UI)</b>	IBSA - INSTITUTO BIOCHEMIQUE S.A.	GONADOTROPINA HUMANA MENOPAUSICA
<b>HEPARINA I.V.</b>	FEPARVI LTDA	HEPARINA

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>HEPARINA SODICA</b>	PROCAPS S.A.	HEPARINA
<b>HEPARINA SODICA 25.000 UI INYECTABLE</b>	COMERCIAL MEDICA LTDA	HEPARINA
<b>HEPARINA SODICA 5000UI/ML</b>	LABORATORIO SANDERSON S.A.	HEPARINA
<b>HEPARINA SODICA INYECTABLE 5.000U.I. / ML</b>	B.BRAUN MELSUNGEN AG	HEPARINA
<b>INYECCION DE HEPARINA SODICA 25000 U.I. Y DEXTROSA AL 5%.</b>	BAXTER HEALTHCARE CORPORATION OF PUERTO RICO	HEPARINA
<b>LIOTON 1000 GEL</b>	A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITI S R L	HEPARINA
<b>SUMIMED HEPAMAX-S ®</b>	BLAU FARMACÉUTICA S.A.	HEPARINA
<b>BIOTINIB ® CAPSULAS 100 MG</b>	BIOTOSCANA FARMA S.A.	IMATINIB
<b>BIOTINIB® 400 MG TABLETAS RECUBIERTAS</b>	BIOTOSCANA FARMA S.A.	IMATINIB
<b>GLIVEC ® 400 MG COMPRIMIDO CON CUBIERTA PELICULAR</b>	NOVARTIS PHARMA A.G.	IMATINIB
<b>IMATERO</b>	HETERO LABS LIMITED	IMATINIB
<b>IMATINIB 100 MG CAPSULAS</b>	HUMAX PHARMACEUTICAL S.A.	IMATINIB
<b>IMATINIB CAPSULAS 100 MG</b>	HEALTH NET E.U	IMATINIB
<b>IMATINIB CAPSULAS 100MG</b>	OKASA PHARMA PVT LTDA.	IMATINIB

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>IMATINIB TABLETAS 400 MG</b>	HEALTH NET E.U	IMATINIB
<b>LEMATIN 100MG TABLETAS</b>	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD,	IMATINIB
<b>LEMATIN 400 MG TABLETAS</b>	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD,	IMATINIB
<b>LEUSOMIN TABLETAS 400 MG</b>	LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.	IMATINIB
<b>LEUSOMIN TABLETAS 100 MG</b>	LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.	IMATINIB
<b>LEUTINIB 100</b>	VITALCHEM LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.	IMATINIB
<b>LEUTINIB 400</b>	VITALCHEM LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.	IMATINIB
<b>MATIB® ( IMATINIB 400 MG TABLETAS)</b>	HUMAX PHARMACEUTICAL S.A.	IMATINIB
<b>MATINAC® 400</b>	SCANDINAVIA PHARMA LTDA.	IMATINIB
<b>MATINAC® 100</b>	SCANDINAVIA PHARMA LTDA.	IMATINIB
<b>PROCAPS IMATIN 100 MG</b>	PROCAPS S.A.	IMATINIB
<b>PROCAPS IMATIN 400 MG</b>	PROCAPS S.A.	IMATINIB
<b>ZEITE 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS</b>	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S	IMATINIB

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>ZEITE 400MG TABLETAS CUBIERTAS</b>	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.	IMATINIB
<b>ZOLTEC® 400</b>	LABORATORIOS LEGRAND S.A.	IMATINIB
<b>ZOLTEC® CAPSULAS 100 MG</b>	LABORATORIOS LEGRAND S.A.	IMATINIB
<b>REMICADE POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE.</b>	JANSSEN CILAG S.A.	INFLIXIMAB
<b>REMSIMA 100 MG</b>	OLI MED COLOMBIA SAS	INFLIXIMAB
<b>IMMUNORHO 300 MCG</b>	KEDRION S.P.A.	INMUNOGLOBULINA ANTI D (RH)
<b>INMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI - D (RHO) - 300 MICROGRAMOS</b>	FARMACUBA	INMUNOGLOBULINA ANTI D (RH)
<b>INMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI D (RHO) 250 UG</b>	FARMACUBA	INMUNOGLOBULINA ANTI D (RH)
<b>RHOGAM 300 MCG INMUNOGLOBULINA RHO (D) ULTRAFILTRADA PLUS</b>	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS INC.	INMUNOGLOBULINA ANTI D (RH)
<b>RHOPHYLAC(R) 300</b>	CSL BEHRING A.G.	INMUNOGLOBULINA ANTI D (RH)
<b>WINRHO SDF</b>	AMAREY NOVA MEDICAL S.A.	INMUNOGLOBULINA ANTI D (RH)
<b>NULOJIX® 250 MG/ VIAL POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA</b>	BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.	INMUNOGLOBULINA ANTITIMOCITICA (EQUINA)
<b>THYMOGAM</b>	BHARAT SERUMS AND VACCINES LIMITED	INMUNOGLOBULINA ANTITIMOCITICA (EQUINA)

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>HYPERHEP B ®</b>	GRIFOLS THERAPEUTICS INC.	INMUNOGLOBULINA HEPATITIS B
<b>IMMUNOHBS 1000 UI/3ML</b>	KEDRION S.P.A.	INMUNOGLOBULINA HEPATITIS B
<b>IMMUNOHBS 180 UI SOLUCIÓN INYECTABLE</b>	KEDRION S.P.A.	INMUNOGLOBULINA HEPATITIS B
<b>IMMUNOHBS 540 IU</b>	KEDRION S.P.A.	INMUNOGLOBULINA HEPATITIS B
<b>INMUNOGLOBULINA HUMANA HEPATITIS B ( SOLUCIÓN ESTÉRIL PARA INYECCION INTRAMUSCULAR) 500 UI</b>	BIO PRODUCTS LABORATORY LIMITED	INMUNOGLOBULINA HEPATITIS B
<b>INMUNOGLOBULINA HUMANA HEPATITIS B 200 UI</b>	BIO PRODUCTS LABORATORY LIMITED	INMUNOGLOBULINA HEPATITIS B
<b>FAVIRAB</b>	SANOFI PASTEUR S.A.	INMUNOGLOBULINA RABIA
<b>HUMAN RABIES IMMUNOGLOBULIN</b>	BPL (BIO PRODUCT LABORATORY)	INMUNOGLOBULINA RABIA
<b>HYPERTET</b>	GRIFOLS THERAPEUTICS INC	INMUNOGLOBULINA TETANOS
<b>TETANEA 1.500 U.I./ML</b>	SANOFI PASTEUR S.A.	INMUNOGLOBULINA TETANOS
<b>TETANUS GAMMA KEDRION® 250 UI/1 ML</b>	KEDRION S.P.A.	INMUNOGLOBULINA TETANOS
<b>BERIGLOBINA - P</b>	CSL BEHRING GMBH	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>BERIGLOBINA P X 2 ML INYECTABLE</b>	CSL BEHRING GMBH	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>BLAUIMUNO</b>	BLAU FARMACÉUTICA	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
	COLOMBIA S.A.S	
<b>CLAIRYG® 5G/100 ML</b>	LFB BIOMEDICAMENTS	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>CLAIRYG® 10G / 200 ML</b>	LFB BIOMEDICAMENTS	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>CLAIRYG® 2.5G / 50 ML, SOLUCION PARA INFUSION</b>	LFB BIOMEDICAMENTS	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>FLEBOGAMMA 10% DIF 10G/100ML SOLUCION PARA PERFUSION</b>	INSTITUTO GRIFOLS, S.A	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>FLEBOGAMMA 10% DIF SOLUCION PARA PERFUSION 20G/200ML</b>	INSTITUTO GRIFOLS S.A.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCION PARA PERFUSION 0.5 G /10ML</b>	INSTITUTO GRIFOLS, S.A	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCION PARA PERFUSION 10 G/200ML</b>	INSTITUTO GRIFOLS, S.A	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCION PARA PERFUSION 2.5 G / 50ML</b>	INSTITUTO GRIFOLS, S.A	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCION PARA PERFUSION 20 G /400ML</b>	INSTITUTO GRIFOLS, S.A	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>FLEBOGAMMA® IV LIQUIDA PASTEURIZADA</b>	INSTITUTO GRIFOLS S.A.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>FLEBOGAMMA® 10% DIF SOLUCION PARA PERFUSIÓN 5 G/50 ML</b>	INSTITUTO GRIFOLS S.A.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>FLEBOGAMMA® 5 % DIF 100 MG / ML SOLUCION PARA PERFUSION</b>	INSTITUTO GRIFOLS, S.A	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>GAMMANORM® 10 ML</b>	OCTAPHARMA A.G.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>GAMMANORM® 20ML</b>	OCTAPHARMA A.G.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>GAMMARAAS 5%</b>	RARE ANTIBODY	INMUNOGLOBULINA

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
	ANTIGEN SUPPLY, INC.	S HUMANA NORMAL
<b>GAMUNEX® -C 10% INMUNOGLOBULINA INYECCION (HUMANA)</b>	GRIFOLS THERAPEUTICS INC.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>HEPATECT®CP X 2ML (INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERIMUNE CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B)</b>	BIOTEST PHARMA GMBH	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>HEPATECT® CP 2000 U.I X 40ML (INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERINMUNE CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B)</b>	BIOTEST PHARMA GMBH	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>HEPATECT®CP 500 UI (INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B)</b>	BIOTEST PHARMA GMBH	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>HIZENTRA 4G / 20ML</b>	CSL BEHRING AG	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>HIZENTRA® 1G/5ML</b>	CSL BEHRING AG	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>HIZENTRA® 2G/ 10ML</b>	CSL BEHRING AG	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>HUMAN ANTI - D INMUNOGLOBULIN S/D 1.500 UI</b>	BPL (BIO PRODUCT LABORATORY)	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>IG VENA 5 G / 100 ML</b>	KEDRION S.P.A.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>IG VENA 1 G / 20 ML</b>	KEDRION S.P.A.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>IG VENA 2.5G/50ML</b>	KEDRION S.P.A.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>INMUNOGLOBULINA G (IGG) - 2.5 G</b>	FARMACUBA	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA HUMANA 50MG/ML</b>	GREEN CROSS CORPORATION	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>INTRAGAM® P 6% 12G/200 ML</b>	CSL LIMITED	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>INTRAGAM® P 6% 3 G / ML</b>	CSL LIMITED	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>INTRAGLOBIN ® F X 100 ML</b>	BIOTEST PHARMA G.M.B.H.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>INTRAGLOBIN® F X 50 ML</b>	BIOTEST PHARMA GMBH	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>INTRATECT ® X 100 ML</b>	BIOTEST A.G	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>INTRATECT ® X 20 ML</b>	BIOTEST PHARMA GMBH	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>INTRATECT ® X 50 ML</b>	BIOTEST A.G	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>INTRATECT ® X 50 ML</b>	BIOTEST PHARMA GMBH	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>INTRATECT® X 200 ML</b>	BIOTEST PHARMA GMBH	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>KIOVIG ®</b>	LABORATORIOS BAXTER S.A.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>OCTAGAM 2G/20 ML</b>	OCTAPHARMA A.G.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>OCTAGAM 5 G/100 ML</b>	OCTAPHARMA AG	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>OCTAGAM ® 10 G/100 ML</b>	OCTAPHARMA A.G.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>OCTAGAM 20G/200 ML</b>	OCTAPHARMA A.G.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>OCTAGAM 5G/50 ML</b>	OCTAPHARMA A.G.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>OCTAGAM® 1G/ 20 ML</b>	OCTAPHARMA AG	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>OCTAGAM® 2,5 G/50 ML</b>	OCTAPHARMA AG	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>PENTAGLOBIN * 50ML</b>	BIOTEST A.G	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>PENTAGLOBIN ® 10 ML</b>	BIOTEST A.G	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>PENTAGLOBIN® 100 ML</b>	BIOTEST A.G	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>PRIVIGEN 10% (10G/100 ML)</b>	CSL BEHRING A.G.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>PRIVIGEN 10% (20G/200ML)</b>	CSL BEHRING A.G.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>PRIVIGEN 10% (5G/50 ML)</b>	CSL BEHRING AG	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>PRIVIGEN® 10% (2.5 G/25ML)</b>	CSL BEHRING A.G.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>SANDOGLOBULINA 3 G</b>	CSL BEHRING A.G.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>SANDOGLOBULINA 6 G</b>	CSL BEHRING A.G.	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>SANDOGLOBULINA® 1G.</b>	CSL BEHRING AG	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>SUBGAM</b>	BIO PRODUCTS LABORATORY LIMITED	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>TEGELINE ® 50 MG/ML, POLVO Y SOLVENTE PARA PERFUSIÓN</b>	LFB BIOMEDICAMENTS	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>TEGELINE® 5 G/100 ML, POLVO Y SOLVENTE PARA PERFUSION</b>	LFB BIOMEDICAMENTS	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>VIGAM® LIQUID INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL 5%</b>	BIO PRODUCTS LABORATORY LIMITED	INMUNOGLOBULINA S HUMANA NORMAL
<b>APIDRA ®</b>	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA (HUMANA)
<b>BIOSULIN ® L</b>	MJ BIOPHARM PVT LTD	INSULINA (HUMANA)
<b>BIOSULIN®</b>	MJ BIOPHARM PVT LTD	INSULINA (HUMANA)
<b>GANSULIN 30R</b>	TONGHUA DONGBAO PHARMACEUTICAL CO. LTD	INSULINA (HUMANA)
<b>GANSULIN N</b>	TONGHUA DONGBAO PHARMACEUTICAL CO. LTD	INSULINA (HUMANA)
<b>GANSULIN R</b>	TONGHUA DONGBAO PHARMACEUTICAL CO. LTD	INSULINA (HUMANA)
<b>GLUMASIN- R ® INSULINA HUMANA REGULAR</b>	MJ BIOPHARM PVT LTD	INSULINA (HUMANA)
<b>GLUMASIN® -N</b>	MJ BIOPHARM PVT LTD	INSULINA (HUMANA)
<b>HUMULIN 70/30</b>	ELI LILLY AND COMPANY	INSULINA (HUMANA)
<b>HUMULIN N SUSPENSION INYECTABLE</b>	ELI LILLY AND COMPANY	INSULINA (HUMANA)
<b>HUMULIN R SOLUCION INYECTABLE</b>	ELI LILLY AND COMPANY	INSULINA (HUMANA)
<b>INSUGEN 30/70 (BIFASICA ISOFANO)</b>	BIOCON LIMITED	INSULINA (HUMANA)

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>INSUGEN N (ISOFANO)</b>	BIOCON LIMITED	INSULINA (HUMANA)
<b>INSUGEN® R (REGULAR)</b>	BIOCON LIMITED	INSULINA (HUMANA)
<b>INSULEX ® N</b>	LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V.	INSULINA (HUMANA)
<b>INSULEX R 100 UI/ML (INSULINA HUMANA)</b>	LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V.	INSULINA (HUMANA)
<b>INSUMAN N</b>	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA (HUMANA)
<b>INSUMAN® N</b>	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA (HUMANA)
<b>INSUMAN® R</b>	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA (HUMANA)
<b>INSUMAN® R.</b>	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA (HUMANA)
<b>NOVOLIN ® N INSULINA DE 100 UI/ML</b>	NOVO NORDISK A/S	INSULINA (HUMANA)
<b>NOVOLIN 70/30 INSULINA</b>	NOVO NORDISK A/S	INSULINA (HUMANA)
<b>NOVOLIN® R INSULINA</b>	NOVO - NORDISK A/S	INSULINA (HUMANA)
<b>NOVORAPID® 100 U/ML</b>	NOVO - NORDISK A/S	INSULINA ASPARTATO
<b>BASALOG ®</b>	BIOCON LIMITED	INSULINA GLARGINA
<b>LANTUS ® 100 U / ML (INSULINA GLARGINA)</b>	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA GLARGINA
<b>LANTUS 100 IU/ML (INSULINA GLARGINA)</b>	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA GLARGINA
<b>PODEVTA® 100 UI/ML SOLUCION INYECTABLE (EN CARTUCHO)</b>	WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA GLARGINA

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>PODEVTA® 100UI/ ML SOLUCION INYECTABLE VIAL</b>	WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.	INSULINA GLARGINA
<b>INFERGEN®</b>	THREE RIVERS PHARMACEUTICALS	INTERFERON ALFA- 2A
<b>ROFERON - A SOLUCION INYECTABLE 9 MUI / 0.5 ML</b>	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.	INTERFERON ALFA- 2A
<b>ROFERON - A SOLUCION INYECTABLE 3 MUI / 0.5 ML</b>	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.	INTERFERON ALFA- 2A
<b>ROFERON -A SOLUCION INYECTABLE 6 MUI/0.5 ML</b>	F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD.	INTERFERON ALFA- 2A
<b>VITERON -A 6 MIU</b>	DONG-A PHARMACEUTICAL CO. LTD.	INTERFERON ALFA- 2A
<b>XYTOFEN- IFN(R)</b>	BIOLOTUS BIOTECH LTDA	INTERFERON ALFA- 2A
<b>HEBERON ALFA R SOLUCION SIN ALBUMINA 10 M</b>	HEBER BIOTEC S.A.	INTERFERON ALFA- 2B
<b>HEBERON ALFA R SOLUCION SIN ALBUMINA 3M</b>	HEBER BIOTEC S.A.	INTERFERON ALFA- 2B
<b>HEBERON ALFA R SOLUCION SIN ALBUMINA 5M</b>	HEBER BIOTEC S.A.	INTERFERON ALFA- 2B
<b>INTRON A MULTIDOSE PEN 18 MUI /DISPENSADOR</b>	SHERING CORPORATION, USA	INTERFERON ALFA- 2B
<b>INTRON A MULTIDOSE PEN 30 MUI/DISPENSADOR</b>	SHERING CORPORATION, USA	INTERFERON ALFA- 2B
<b>INTRON A SOLUCION INYECTABLE (H.S.A.- FREE) 10 MUI</b>	MERCK SHARP & DOHME CORP.	INTERFERON ALFA- 2B
<b>INTRON® A MULTIDOSE PEN 60 MUI/DISPENSADOR</b>	SCHERING CORPORATION, USA	INTERFERON ALFA- 2B
<b>LEMERON 10 MUI - LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION</b>	LABORATORIOS LEMERY S.A. DE C.V.	INTERFERON ALFA- 2B

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>INYECTABLE</b>		
<b>LEMERON 18 MUI</b>	LABORATORIOS LEMERY S.A. DE C.V.	INTERFERON ALFA- 2B
<b>AVONEX® INTERFERON BETA-1A JERINGA PRELLENADA</b>	STENDHAL COLOMBIA S.A.S.	INTERFERON BETA- 1A
<b>REBIF® 44 MCG / 0.5 ML MULTIDOSIS</b>	MERCK S.A.	INTERFERON BETA- 1A
<b>REBIF® 44 MCG/0.5ML SOLUCION INYECTABLE</b>	MERCK S.A.	INTERFERON BETA- 1A
<b>VALENTIFERON BETA® 30 MCG</b>	VALENTECH PHARMA COLOMBIA S.A.S	INTERFERON BETA- 1A
<b>NEUMEGA® 5 MG.</b>	PFIZER S.A.S.	OPRELVEKIN
<b>PROLEUKIN- INYECTABLE LIOFILIZADO I.V. SUBCUTANEO</b>	ASOFARMA S.A.I. Y C.	OPRELVEKIN
<b>GENFILGRAS® PEG</b>	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.	PEGFILGRASTIM
<b>NEULASTIM® SOLUCION INYECTABLE 6 MG/0.6 ML</b>	AMGEN MANUFACTURING LIMITED	PEGFILGRASTIM
<b>CYLATRON® 200 MCG</b>	MERCK SHARP & DOHME CORP.	PEGINTERFERON ALFA-2B
<b>CYLATRON® 300 MCG</b>	MERCK SHARP & DOHME CORP.	PEGINTERFERON ALFA-2B
<b>PEG INTRON 80 MCG.</b>	MERCK SHARP & DOHME CORP.	PEGINTERFERON ALFA-2B
<b>PEG-INTRON® PEN 100 MCG.</b>	MERCK SHARP & DOHME CORP.	PEGINTERFERON ALFA-2B

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>PEG-INTRON® PEN 120 MCG.</b>	MERCK SHARP & DOHME CORP.	PEGINTERFERON ALFA-2B
<b>TEICOPLANINA</b>	LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A	TEICOPLANINA
<b>TEICOPLANINA 200 MG</b>	VITALIS S.A. C.I.	TEICOPLANINA
<b>TEICOPLANINA 400 MG</b>	VITALIS S.A. C.I.	TEICOPLANINA
<b>BOTOX® 100U</b>	ALLERGAN INC.	TOXINA BOTULINICA
<b>BOTOX® BTX-A® 200U</b>	ALLERGAN INC	TOXINA BOTULINICA
<b>BOTOX® BTX-A® 50</b>	ALLERGAN INC.	TOXINA BOTULINICA
<b>DYSPORE® 300 U</b>	IPSEN PHARMA	TOXINA BOTULINICA
<b>DYSPORE®</b>	IPSEN PHARMA	TOXINA BOTULINICA
<b>LANTOX 100 U</b>	DERMACARE S.A.	TOXINA BOTULINICA
<b>LANTOX 50U</b>	DERMACARE S.A.	TOXINA BOTULINICA
<b>MAGNION 200 U</b>	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S	TOXINA BOTULINICA
<b>MAGNION 50 U</b>	HUGEL INC,	TOXINA BOTULINICA
<b>MAGNION® 100 U</b>	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S	TOXINA BOTULINICA
<b>NEURONOX® 50 U</b>	HUMAX PHARMACEUTICAL S.A.	TOXINA BOTULINICA
<b>NEURONOX® 100 UI</b>	HUMAX PHARMACEUTICAL S.A.	TOXINA BOTULINICA
<b>SIAX®</b>	GLOBAL SKIN LTDA.	TOXINA BOTULINICA

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>DECAPEPTYL 11.25 MG</b>	DEBIOPHARM RESEARCH & MANUFACTURING S.A	TRIPTORELIN
<b>DECAPEPTYL 3.75 MG INYECTABLE LIOFILIZADO</b>	DEBIOPHARM RESEARCH & MANUFACTURING S.A	TRIPTORELIN
<b>DECAPEPTYL® 22.5MG</b>	DEBIOPHARM RESEARCH & MANUFACTURING S.A	TRIPTORELIN
<b>DIPHERELINE 3.75 MG</b>	IPSEN PHARMA	TRIPTORELIN
<b>GONAPEPTYL DAILY</b>	FERRING GMBH	TRIPTORELIN
<b>GONAPEPTYL® DEPOT</b>	FERRING GMBH	TRIPTORELIN
<b>BRAVELLE</b>	FERRING ARZNEIMITTEL GMBH	UROFOLITROPIN
<b>FOSTIMON®</b>	CENTRO DE BIOMEDICINA REPRODUCTIVA DEL VALLE S.A. FECUNDAR	UROFOLITROPIN
<b>GONAGAM FSH 75 UI</b>	ZONEPHARMA S.A.S.	UROFOLITROPIN
<b>GONAGAM-FSH® 150 UI</b>	ZONEPHARMA S.A.S.	UROFOLITROPIN
<b>DRIED FACTOR VIII 8Y 500 UI</b>	BIO PRODUCTS LABORATORY, BPL	VON WILLEBRAND FACTOR Y COAGULACION FACTOR VIII EN COMBINACION

<b>PRODUCTO</b>	<b>TITULAR</b>	<b>FARMACO</b>
<b>DRIED FACTOR VIII,TYPE 8Y</b>	BPL (BIO PRODUCT LABORATORY)	VON WILLEBRAND FACTOR Y COAGULACION FACTOR VIII EN COMBINACION
<b>HAEMATE - P1000 U.I.</b>	CSL BEHRING GMBH	VON WILLEBRAND FACTOR Y COAGULACION FACTOR VIII EN COMBINACION
<b>HAEMATE P. 500 U.I.</b>	CSL BEHRING GMBH	VON WILLEBRAND FACTOR Y COAGULACION FACTOR VIII EN COMBINACION
<b>IMMUNATE 500 UI FACTOR VIII DE COAGULACION</b>	BAXTER A.G.	VON WILLEBRAND FACTOR Y COAGULACION FACTOR VIII EN COMBINACION
<b>IMMUNATE® FACTOR VIII DE COAGULACION 250 UI</b>	BAXTER A.G.	VON WILLEBRAND FACTOR Y COAGULACION FACTOR VIII EN COMBINACION
<b>IMMUNATE® 1000 UI FACTOR VIII DE COAGULACION</b>	BAXTER A.G.	VON WILLEBRAND FACTOR Y COAGULACION FACTOR VIII EN COMBINACION
<b>WILATE 450 UI</b>	OCTAPHARMA A.G.	VON WILLEBRAND FACTOR Y

PRODUCTO	TITULAR	FARMACO
		COAGULACION FACTOR VIII EN COMBINACION
<b>WILATE 500UI</b>	OCTAPHARMA A.G	VON WILLEBRAND FACTOR Y COAGULACION FACTOR VIII EN COMBINACION
<b>WILATE® 900 UI</b>	OCTAPHARMA A.G.	VON WILLEBRAND FACTOR Y COAGULACION FACTOR VIII EN COMBINACION
<b>WILATE®1000</b>	OCTAPHARMA A.G	VON WILLEBRAND FACTOR Y COAGULACION FACTOR VIII EN COMBINACION

### 7.3 Anexo C: Guía general de evaluación de Registro sanitario de medicamentos biológicos

#### GUIA GENERAL DE EVALUACIÓN PARA LA CONCESIÓN DE REGISTROS SANITARIOS PARA MEDICAMENTOS BIOLOGICOS

##### Tabla de contenido:

GUIA GENERAL DE EVALUACIÓN PARA LA CONCESIÓN DE REGISTROS  
SANITARIOS PARA MEDICAMENTOS BIOLOGICOS... ¡Error! Marcador no definido.

MEDICAMENTOS BIOLOGICOS.....	¡Error! Marcador no definido.
ALCANCE .....	¡Error! Marcador no definido.
OBJETIVO .....	¡Error! Marcador no definido.
BASE LEGAL .....	¡Error! Marcador no definido.
INTRODUCCIÓN .....	¡Error! Marcador no definido.
EVALUACIÓN FARMACOLOGICA .....	¡Error! Marcador no definido.
EFICACIA (ESTUDIOS CLINICOS): .....	¡Error! Marcador no definido.
FARMACOCINETICA.....	¡Error! Marcador no definido.
FARMACODINAMIA .....	¡Error! Marcador no definido.
INDICACIONES: .....	¡Error! Marcador no definido.
CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS .....	¡Error!
<b>Marcador no definido.</b>	
DOSIFICACIÓN .....	¡Error! Marcador no definido.
ENSAYOS CLINICOS CON DESENLACES RELEVANTES ..	¡Error! Marcador
<b>no definido.</b>	
SEGURIDAD.....	¡Error! Marcador no definido.
INMUNOGENICIDAD.....	¡Error! Marcador no definido.
EVALUACIÓN DE LA PUREZA DE LAS MATERIAS PRIMAS: .....	¡Error!
<b>Marcador no definido.</b>	
RUTA COMUN: .....	¡Error! Marcador no definido.
SISTEMA DE EXPRESIÓN (TAMBIEN MATERIAS PRIMAS	¡Error! Marcador
<b>no definido.</b>	
PRUEBAS DE IDENTIDAD BIOLOGICA DE MATERIAS PRIMAS: .....	¡Error!
<b>Marcador no definido.</b>	
EVALUACIÓN DE LA POTENCIA DE MATERIAS PRIMAS ..	¡Error! Marcador
<b>no definido.</b>	
PROPIEDADES FISICOQUIMICAS (SEGÚN FARMACOPOEIA VIGENTE O TECNICAS VALIDADAS) DE MATERIAS PRIMAS.	¡Error! Marcador no definido.
EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLOGICA DEMATERIAS PRIMAS	¡Error!
<b>Marcador no definido.</b>	

EVALUACIÓN DE LA PUREZA DEMATERIAS PRIMAS ..	¡Error! Marcador no definido.
PLAN DE GESTION DEL RIESGO .....	¡Error! Marcador no definido.
INFORMACIÓN FARMACEUTICA (CADA UNO FUNDAMENTO, REQUISITOS BASICOS, PRUEBAS CON QUE SE CUMPLE REFERENCIANDO FARMACOPEA Y REQUISITOS ESPECIALES DEPENDIENDO DEL GRUPO DE FAMILIA).....	¡Error! Marcador no definido.
FORMULA CUALICUANTITATIVA.....	¡Error! Marcador no definido.
FORMULA ESTRUCTURAL Y CONDENSADA DE LOS PRINCIPIOS	
ACTIVOS.....	¡Error! Marcador no definido.
PATRONES DE REFERENCIA PRINCIPIOS ACTIVOS ( CERTIFICADOS ANALITICOS EMITIDOS POR EL FABRICANTE DE MEDICAMENTO BIOLOGICO Y DEL PROVEEDOR DEL MISMO) .....	¡Error! Marcador no definido.
ESPECIFICACIONES DE CALIDAD PRINCIPIO ACTIVO Y PRODUCTOS INTERMEDIOS.....	¡Error! Marcador no definido.
ESPECIFICACIONES CALIDAD MATERIAS PRIMAS .....	¡Error! Marcador no definido.
ESPECIFICACIONES EN PROCESO.....	¡Error! Marcador no definido.
ESPECIFICACIONES CALIDAD PRODUCTO TERMINADO.	¡Error! Marcador no definido.
METODOLOGIAS ANALISIS DE PRODUCTO TERMINADO	¡Error! Marcador no definido.
VALIDACIÓN DE METODOLOGIAS DE ANALISIS DE PRODUCTO TERMINADO .....	¡Error! Marcador no definido.
ESTUDIOS DE ESTABILIDAD .....	¡Error! Marcador no definido.
VALIDACIÓN DE PROCESOS PRINCIPIO ACTIVO .....	¡Error! Marcador no definido.
CONSIDERACIONES ADICIONALES SEGÚN EL TIPO DE PRODUCTO:	¡Error! Marcador no definido.
DERIVADOS DNA RECOMBINANTE: .....	¡Error! Marcador no definido.
ANTICUPERPOS MONOCLONALES .....	¡Error! Marcador no definido.
PRODUCTOS DE EXPRESIÓN EN PLANTAS TRANSGENICA: .....	¡Error! Marcador no definido.
PRODUCTOS MEDIANTE EL USO DE LENTIVIRUS: .....	¡Error! Marcador no definido.
INMUNOGLOBULINAS:.....	¡Error! Marcador no definido.
TERAPIA SOMATICA: .....	¡Error! Marcador no definido.
DERIVADOS DE PLASMA:.....	¡Error! Marcador no definido.

## MEDICAMENTOS BIOLOGICOS

En la historia de la humanidad, los medicamentos biológicos han jugado un papel importante en el control de la enfermedad. Si bien existen indicios de la utilización de

medicinas naturales en culturas ancestrales, los medicamentos de mayor complejidad fueron los derivados de organismos vivos como los animales. La sangre por esencia ha sido el componente biológico más estudiado debido a sus implicaciones tanto en vida como en la muerte. Los primeros medicamentos utilizados con propiedad por su especificidad en el tratamiento de patologías, fueron aquellos destinados al tratamiento de las enfermedades infecciosas.

El primer desarrollo científico en este camino fue la vacuna contra la viruela diseñada por Jenner, siendo el segundo avance notable de la tecnología para desarrollo de medicamento, el diseño de anticuerpos contra toxinas bacterianas como la tetánica y difteria por Kitasato y von Behring. Posterior a estos desarrollos, la aparición de la quimioterapia con la utilización del salvarsan 606 diseñado por P Earlich para tratamiento de la infecciones del aparato reproductor humano a principios del siglo pasado, fueron avances que dirigieron el conocimiento científico al desarrollo de medicamentos biológicos (vacunas) y los antibióticos para tratamiento de la causa de mayor mortalidad, las infecciones por microorganismos patógenos.

La biotecnología ha sido la herramienta base para la obtención de los medicamentos biológicos y es una especialidad de la microbiología que estudia los microorganismos para desarrollo de procesos industriales específicos. Con el advenimiento de la biología molecular y la ingeniería genética desarrollada con el descubriendo de la estructura del ácido desoxirribonucleico (DNA), por Watson y Crick, la elucidación de los mecanismos de transcripción y traducción, la biotecnología desarrolla microorganismos genéticamente modificados para resolver el problema de rendimiento de los medicamentos biológicos obtenidos a partir de tejidos y fluidos biológicos animales.

La Farmacología define medicamento como cualquier sustancia química utilizada para el tratamiento, curar, prevenir o diagnosticar cualquier enfermedad o para mejorar el bienestar físico de un individuo.

Por su parte el Código de Regulación Federal americano define medicamento como:

- Cualquier sustancia reconocida por la farmacopea o el formulario nacional.
- Cualquier sustancia utilizada para tratar, curar, diagnosticar, mitigar o prevenir enfermedades en animales y humanos.
- Cualquier artículo diferente a un alimento destinado a generar un efecto sobre la estructura y función del organismo de humanos y animales.
- Cualquier sustancia utilizada en la preparación de un medicamento diferente al empaque

Como las drogas, los medicamentos biológicos son diseñados para tratamiento de enfermedades y otras condiciones medicas, prevención y diagnostico .

En este contexto, cualquier medicamento sin importar su categoría química o clasificación debe cumplir con dos parámetros:

- (i) Equivalencia farmacéutica – Sustancia activa idéntica.
- (ii) Bioequivalencia – Farmacocinética comparable

De acuerdo a la definición de la FDA (Food and Drug Administration), los productos biológicos son productos médicos que pueden ser concebidos a través de una gran variedad de orígenes (humano, animal, microorganismos).

Otros productos biológicos son utilizados para diagnostico o prevención de enfermedades. Algunos ejemplos de productos biológicos son las vacunas, sangre y productos para transfusión o fracciones plasmáticas, extractos alergénicos usados para diagnostico y tratamiento, células y tejidos humanos para transplantes (tendón, ligamentos y hueso), terapia génica y celular. Los productos biológicos pueden ser obtenidos a partir de material animal, o por métodos de DNA recombinante o biotecnología, entre otros.

Para una molécula pequeña o medicamento de síntesis química, la designación de genérico puede ser utilizada si la bioequivalencia terapéutica es avalada frente al medicamento de referencia. En este caso la bioequivalencia corresponde al desarrollo de perfiles de farmacocinética y farmacodinamia superponibles. Las variaciones que puedan

presentar las dos formulas del mismo medicamento son inherentes a diferencia en los procesos de fabricación y el tipo de excipientes utilizados para su fabricación

En el caso de las proteínas terapéuticas, o medicamentos biológicos, el termino genérico no puede ser aplicado a copias de la misma proteína terapéutica, debido a la complejidad química y estructural. Estas características son difícilmente replicadas intralaboratorio e interlaboratorios, debido a diferencias mínimas o grandes en los procesos de producción y formulación.

Si el medicamento cumple con estas dos características, no son requeridas las pruebas para demostrar eficacia clínica, ni algunos de los ensayos de seguridad.

### **7.3.1 ALCANCE**

La presente guía es aplicable a la adjudicación de un registro sanitario de un producto Biológico y está dirigida tanto a solicitantes como evaluadores.

### **7.3.2 OBJETIVO**

Describir los requisitos farmacéuticos necesarios para la concesión de un registro sanitario de un producto biológico de acuerdo a lo dispuesto en el Decreto 1782 de 2014.

### **7.3.3 BASE LEGAL**

Decreto 1782 de 2014 que establece los requisitos y procedimientos para las evaluaciones Farmacológica y farmacéutica de los medicamentos biológicos durante el trámite de un registro sanitario-

### **7.3.4 INTRODUCCIÓN**

La presente guía pretende guiar al evaluador y al solicitante de un nuevo registro de acuerdo a los requisitos estipulados en el Decreto 1782 de 2014, para la concesión de un registro sanitario de un producto biológico. Teniendo en cuenta que aunque la presente

guía aborda la descripción de los requisitos generales, el evaluador o la comisión revisora de medicamentos tienen el criterio para discernir entre la robustez (solidez/veracidad) de los soportes presentados y como estos aseguran la calidad del producto que será comercializado.

Por otro lado aunque existen diferentes vías para la evaluación farmacológica, esta guía provee la descripción del trámite por la vía completa, dependiendo de la seleccionada por el solicitante y al decreto 1782 de 2014, para lo cual el solicitante presentara los requisitos correspondientes.

### 7.3.5 EVALUACIÓN FARMACOLOGICA

- **EFICACIA (ESTUDIOS CLINICOS):**

La eficacia hace referencia a demostrar que un fármaco tiene un beneficio terapéutico al ser comparado con la utilización de una u otra tecnología para tratar determinada patología. (55). La eficacia de un medicamento debe estar definida estrictamente para una población, grupo etario y una indicación, soportada en estudios clínicos. (56)

Es deber de las Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos evaluar y dar concepto sobre la suficiencia, robustez (solidez/veracidad) estadística de la evidencia clínica presentada sobre el beneficio, su efecto sobre la supervivencia, que sean concordantes con la eficacia de un medicamento (57) (58).

En este contexto vale la pena resaltar algunas características que debe tener un estudio clínico adicionales a las expresadas en el Artículo 7 del decreto 1782 de 2014 Estudios preclínicos in- vivo e in- vitro y ensayos clínicos en los desenlaces clínicos relevantes para sustentar la eficacia de un medicamento. (58)

- **Evidencia substancial:** Debe haber una evidencia consistente que permita concluir que el fármaco tiene el efecto deseado bajo las condiciones prescritas, recomendadas y sugeridas.

- Debe asegurarse pureza, seguridad y potencia, lo cual puede ser realizado a través de la correlación entre datos serológicos y la eficacia.
- La cantidad de la evidencia puede estar soportada con base en estudios existentes de eficacia, evaluación de una nueva población, diferentes dosis, regímenes de dosificación, formas farmacéuticas, evaluando diferentes fases de una enfermedad en estudios únicos o multicéntricos (56).
- Las indicaciones deben ser establecidas claramente y consistentemente estando definidas para una enfermedad diana o condición distintiva del tratamiento (paliativo, curativo o modificador de la evolución o la progresión de la enfermedad, prevención, e diagnóstico entre otros); para este fin debe estar claramente definida tanto la población a tratar como las restricciones del caso. (59)

#### ▪ FARMACOCINETICA

La farmacocinética se refiere al estudio de los procesos de adsorción, distribución, metabolismo y excreción. (60)

En aras de soportar la eficacia y seguridad de un medicamento se debe sustentar la farmacocinética del proceso para el mismo.

En el caso de los medicamentos de origen biológico o biotecnológico se deben tener en cuenta lo siguiente (61) (62):

- En el estudio deben ser tenidos en cuenta los genes que codifican para los transportadores, enzimas que metabolizan el fármaco, dianas terapéuticas y biomarcadores. (63)
- El estudio debe contener información tanto de la eficacia del tratamiento como las reacciones adversas, teniendo en cuenta la variabilidad genética, polimorfismo de las enzimas o transportadores, las vías de metabolismo y distribución del fármaco (63)

- Estudios de diferencias sustanciales interindividuales en la farmacocinética del fármaco y la influencia en la eficacia o seguridad en una población específica explicado por factores intrínsecos o extrínsecos. (63)
- Las metodologías utilizadas para el análisis de las muestras tomadas en los estudios clínicos deben estar debidamente validadas y acordes con las guías armonizadas ICH para tal fin, reportando en su protocolo y reporte de validación los aspectos de selectividad, límite inferior de cuantificación, respuesta en función del rango de calibración, exactitud precisión, efectos de matriz, estabilidad de los analitos, estabilidad del estándar bajo condiciones de almacenamiento y durante el ensayo, bien sea en solución o extracto bajo las condiciones de almacenamiento y procesamiento. (64) (65)
- La farmacocinética debe ser caracterizada al utilizar una dosis simple y en condiciones estables en poblaciones relevantes; los siguientes parámetros deben ser evaluados: **Absorción:** estudios in vivo en voluntarios sanos, con medicamento administrado por diferentes vías. **Eliminación:** Se debe identificar la principal vía de eliminación. **Dosis y tiempo dependientes:** Las relaciones dosis concentración pueden ser no proporcionales dependiendo del impacto relativo de la capacidad limitante de las barreras de distribución y eliminación del producto. **Unión a componentes de sangre:** Receptores solubles a unirse a proteínas terapéuticas alterando la farmacocinética. **Alteraciones químicas intencionales en la estructura de la proteína para mejorar su farmacocinética:** modificaciones que prolonguen la vida media de la proteína, la actividad de cada isoforma puede ser investigada in vitro y las diferencias en actividad son encontradas en perfil farmacocinético. **Variabilidad:** la inter-variabilidad entre sujetos debe ser estimada basados en los datos de dosis individual desde perspectivas de seguridad y eficacia. . **Interacciones:** interacciones con el CYP P450 se debe realizar cuando la proteína induzca cambios en los proceso de eliminación **Inmunogenicidad:** debe ser caracterizada la variabilidad en la respuesta de anticuerpos contra el fármaco . (64) (61) (66)

- **FARMACODINAMIA**

La actividad biológica puede ser evaluada usando ensayos in vitro para determinar qué efectos del producto pueden estar relacionados con la actividad clínica. El uso de líneas celulares y/o cultivos de células primarias puede ser útil para examinar los efectos directos sobre el fenotipo celular y la proliferación. En las líneas celulares in vitro derivadas de células de mamíferos pueden ser utilizadas para predecir los aspectos específicos tanto de actividad in vivo como para evaluar cuantitativamente la sensibilidad relativa de diversas especies (incluida la humana) al medicamento. Tales estudios pueden ser diseñados para determinar: la ocupación y afinidad por receptor, efectos farmacológicos, ayudar en la selección de una especie animal correspondientes para obtener información sobre la farmacología y toxicología. Los resultados combinados in-vitro como los in-vivo pueden contribuir a la extrapolación de los resultados a seres humanos. En estudios in-vivo proporcionan información sobre la actividad farmacológica, incluyendo la definición de mecanismo(s) de acción, permiten a menudo realzar la justificación del uso propuesto del producto en estudios clínicos.

Para los anticuerpos monoclonales, las propiedades inmunológicas de este deben describirse en detalle, incluyendo su especificidad antigénica, la unión del complemento, cualquier reactividad no intencional y/o la citotoxicidad hacia los tejidos humanos distintos del objetivo previsto. Tales estudios de reactividad cruzada deben llevarse a cabo por procedimientos inmunohistoquímicos apropiadas usando una gama de tejidos humanos.  
(66)

- **INDICACIONES:**

Deberán estar soportadas de acuerdo a los estudios clínicos de eficacia

- **CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

Relaciona aquellas situaciones donde el medicamento no se considera seguro para su administración. (59) y deberán estar soportadas de acuerdo a los estudios de eficacia y seguridad del medicamento.

- **DOSIFICACIÓN**

La dosificación se refiere a la cantidad de medicamento que debe ser administrado al paciente para obtener el efecto terapéutico deseado. La dosificación deberá ser claramente especificada para cada ruta de administración y para cada indicación. Las recomendaciones de dosis deberán ser especificadas por intervalo de dosis por cada categoría, cuando sea apropiado. La frecuencia de la dosificación se debe ser descrita en unidades de tiempo incluyendo las poblaciones a las cuales está indicado el producto. (59)

- **ESTUDIOS PRECLINICOS (IN VIVO E INVITRO)**

Deben ser evaluados los posibles efectos indeseables por expresión en una ruta no apropiada, en cantidades inapropiadas. El diseño de los estudios de toxicidad debe incluir la ruta de administración, dosis y régimen de dosificación a ser utilizado en los estudios clínicos. Así como los materiales utilizados para administrar el medicamento ( Ej. Liposomas de un complejo con de DNA) .

Todos los estudios tanto In vivo e In vitro deben conducir a caracterizar tanto como sea posible los componentes del producto, incluyendo el sistema de expresión escogido y determinar las variables que influirán en la seguridad del producto tales como posibles reacciones inmunológicas, reacciones adversas o mutagenesis (cuando existe el riesgo de inserción al genoma del huésped).

Los modelos escogidos y especies animales dentro del diseño del estudio deben demostrar que el gen es expresado en el lugar adecuado, en las células y nivel apropiado, para la obtención de la actividad funcional deseada.

Los estudios de toxicidad de dosis única deberán proporcionar la información de la máxima exposición sistémica al tratamiento, pero deberán ser realizados estudios de dosis repetidas para poder determinar los potenciales efectos de la terapia continua con el producto bajo condiciones similares a las que se usaran en pacientes, lo que proveerá la información a usar en los estudios clínicos en cuanto a dosis y regímenes de dosificación. (67) (61) (66)

Las posibles interacciones entre el envase primario y el producto deben ser investigadas para proveer cualquier alteración en la potencia del producto farmacéutico. Así como las posibles interacciones con otros componentes del producto, sobre todo aquellas que afecten la antigenicidad del producto. (68)

- **ENSAYOS CLINICOS CON DESENLACES RELEVANTES**

Los estudios clínicos deben proveer información de las características del producto, su uso clínico, poblaciones clínicas objetivo, vía de administración, duración del tratamiento, dosis apropiada, farmacocinética, farmacodinamia y la eficacia sobre la base de la seguridad, incluyendo los desenlaces clínicos relevantes. Debera ser establecido el perfil de seguridad del producto en humanos, basados en la información obtenida de estudios preclínicos (67)

- **SEGURIDAD**

Deben ser presentados estudios que garanticen no solo la seguridad en humanos posteriores sino del desarrollo clínico en sí mismo, incluyendo la selección de especies animales, la edad, estado fisiológico, el sistema de administración, la dosis, vía de administración, régimen y estabilidad del material de ensayo. (69)

Adicionalmente, debe ser suministrada información sobre los estudios de toxicidad realizados durante el desarrollo del producto que demuestren la seguridad del producto (estudios de toxicidad aguda y crónica). (61)

- **INMUNOGENICIDAD**

La inmunogenicidad es un parámetro muy importante que debe ser evaluado dada la respuesta inmune no deseada provocada por el producto y no relacionadas con la enfermedad. Debe ser mostrado los resultados de estudios pertinentes que permitan demostrar el perfil inmunogenico del producto y la seguridad del mismo en cuanto a este

aspecto. (70) (66). Estos estudios deberán realizarse y presentarse de acuerdo con la guía de inmunogenicidad que indica el Artículo 22 del Decreto 1782 de 2014. (58)

### **7.3.6 EVALUCACION DE LA PUREZA DE LAS MATERIAS PRIMAS:**

#### **▪ SEGURIDAD VIRAL:**

La evaluación de microorganismos adventicios debe garantizar la ausencia de cualquier virus y/o bacteria, que pueda provenir de la fuente original, el master cell bank o que pudiese introducirse durante la procesos productivo, para ello se deben utilizar los métodos in-vivo o in vitro adecuados que permitan la detección de cualquier entidad viral, así mismo el proceso productivo debe garantizar los medios de purificación necesarios para garantizar la seguridad viral. (71) (72) (73)

### **7.3.7 RUTA COMUN:**

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL PROCESO Y LUGAR DE PRODUCCIÓN (TAMBIEN MATERIAS PRIMAS) INCLUIDA LA MATERIA PRMA (OBTENCIÓN, PURIFICACIÓN, CARACTERIZACIÓN, CONTROL DE CALIDAD, ESTABILIDAD Y ACTIVIDAD BIOLOGICA) DONACIPON, SELECCIPON, DESCRIPCIÓN DE LOS PROTOCOLOS.

El proceso de manufactura debe ser mostrado en forma de diagrama de flujo y en secuencia descriptiva del mismo, incluyendo los controles en proceso de cada paso y los movimientos de los materiales o intermediarios que sean realizados. (74) (75) (73)

Además, debe ser descrita con detalle la ruta de producción incluyendo los aspectos críticos en proceso como la variación de las proteínas huésped y la composición de la matriz utilizada, así como los posibles productos, niveles de contaminación permitidos, siendo definidos los pasos en el proceso tanto en el Upstream (producción), como en el Downstream (recuperación). (76) (67) (68)

Todos los materiales utilizados en el proceso de manufactura deben ser listados, identificados y se debe reportar toda la información que pueda tener un efecto notorio sobre la calidad de la sustancia activa. (77) (67) (78)

Es importante describir los materiales a usar, incluido el sustrato celular usado, los parámetros de proceso que afectan los atributos de calidad especialmente aquellos que causan variación en el perfil de impurezas de las sustancias activas. (74) (78) (73)

Los métodos utilizados para purificación y sus controles durante el proceso, incluyendo los límites de especificación deben ser descritos en detalle, justificados y validados. Es necesario describir todos los métodos para inactivar o eliminar los posibles contaminantes microbianos o cualquier agente transmisible (si hubiese el caso según el método de obtención del principio activo y su origen especial cuidado en medicamentos derivados de plasma y fluidos humanos o animales) como medida de vital importancia en la garantía de seguridad del producto. (67) (79) (80) (81) (71) (73)

Los métodos más corrientemente utilizados para purificación de medicamentos biológicos se encuentran descritos en la USP, capítulo 1045. Los métodos descritos son los siguientes teniendo en cuenta que el fabricante en las etapas de desarrollo debe seleccionar el más adecuado que puede estar o no estar descrito en la siguiente tabla; en cualquiera de los casos debe ser validado dentro del proceso respectivo. (82)

**Tabla 7-2 Métodos de purificación cromatográficos empleados para productos por biotecnología (61)**

Cromatografía focalizada
Cromatografía en fase reversa
Cromatografía de interacción hidrofóbica
Cromatografía por transferencia de carga
Cromatografía de exclusión por tamaño (tamizado molecular)

Cromatografía de intercambio iónico
Aniónico
Catiónico
Cromatografía de afinidad
Química
Anticuerpos monoclonales
Receptores celulares
Colorante/Ligando
Quelatos metálicos

En el caso de transferencia de genes, los pasos en la construcción de todo el constructo de DNA recombinante (*constructo*) debe ser descrito, incluyendo la fuente del plásmido(s) utilizado y subclones generados durante el procedimiento de clonación. Además, todos los componentes funcionales del mismo deben ser descritos tales como secuencias reguladoras (origen de replicación, promotores virales/eucariotas, donantes y aceptores de empalme, secuencias de terminación), marcos alternativos de lectura y marcadores de selección deben estar claramente indicados y la información sobre el origen y la función de estos elementos debe ser proporcionada. La utilización de todos los elementos específicos o regiones de ADN debe estar justificada en especial atención a la naturaleza del marcador de selección. (67)

El banco celular debe ser caracterizado detalladamente incluyendo el origen de la línea celular, si es atributo crítico de calidad (identidad, pureza, estabilidad), así mismo se debe diferenciar entre el banco maestro y el banco de trabajo dentro del proceso de fabricación.. (83) (84) (79) (78) (73).

El banco de células debe ser caracterizado en cuanto a identidad, que incluirá características fenotípicas y genotípicas, así como la morfología de la célula. Un ejemplo de pruebas para determinar la identidad del banco de células son las que utilizan

marcadores DNA para detectar polimorfismos genéticos. En cuanto a la pureza deben ser realizadas pruebas respectivas de acuerdo a la farmacopeia para determinar la carga microbiana incluyendo Mycoplasma. Así como garantizar la seguridad viral como fue descrito con anterioridad. (78) (73)

- SISTEMA DE EXPRESIÓN (TAMBIEN MATERIAS PRIMAS)

El sistema de expresión escogido se debe justificar, su selección racional, incluyendo historia, origen y características biológicas.. (76) (67) (73) La información de la estabilidad (número de copias del gen en relación, la productividad del cultivo, eliminaciones o inserciones que afecten la expresión del vector y la proteína producida) y las características del constructo de expresión debe estar documentada, incluyendo el origen (Identificación y célula origen), identificación, aislamiento, secuencias de nucleótidos y funciones de cada una (capacidad reguladora y codificación) deben ser descritos y justificados. (67) (79) (85) (73)

El constructo de expresión debe ser suficientemente caracterizado por utilización de técnicas de ácidos nucleídos para evaluar la secuencia codificante y asegurar que la secuencia incorporada en la célula es la correcta y se mantiene durante el cultivo hasta el final de la producción. (84) (79) (85) (73)

El método de preparación del DNA que codifica para la proteína debe ser descrito incluyendo la fuente y función de cada parte del constructo de expresión, incluyendo la estructura del plásmido y la metodología de inserción del mismo. (84) (85) (73)

El método de transgénesis seleccionado debe ser descrito en detalle, ya sea por transfección, electroporación de membrana embrionaria de la celular o métodos alternativos. (79)

- PRUEBAS DE IDENTIDAD BIOLÓGICA DE MATERIAS PRIMAS:

La sustancia activa, excipientes y producto terminado deben ser caracterizados según su naturaleza y propiedades, logrando determinar los elementos estructurales responsables de la actividad biológica tales como sitio activo, sitio de unión a ligando, receptor. (68)

- Terapia somática:

La identidad de los componentes celulares debe ser suministrada en función de la población de las células y el origen, además de ser caracterizada en términos fenotípicos y genotípicos. Los componentes celulares de origen alogénico deben incluir marcadores de histocompatibilidad e identificar polimorfismos genéticos con referencia específica al uso previsto.. (86)

- EVALUACIÓN DE LA POTENCIA DE MATERIAS PRIMAS

La potencia de productos de inmunoterapia basados en células puede ser medida utilizando ensayos in vivo e in vitro. Un ensayo de potencia adecuadamente validado debe ser basado en determinación del efecto biológico definido tan cerca como sea posible del mecanismo de acción / respuesta clínica. (86) (87)

En los medicamentos basados en células, las principales funciones celulares como la viabilidad, auto renovación, muerte y diferenciación son fundamentales en términos de calidad, funcionalidad y sostenibilidad del sistema; estos deben ser monitoreados durante la producción y la liberación. (86)

Con ensayos in vitro, una respuesta bioquímica o fisiológica se puede medir a nivel celular y puede ser adecuado como una medida directa de la actividad biológica de forma rutinaria, así como para monitoreo de la consistencia en el análisis de los lotes liberados. Parámetros mensurables, por ejemplo, la lisis in vitro de las células diana por células T específicas de tumor (CD8), la producción de citoquinas in vitro por las células

específicas, por ejemplo, linfocitos en respuesta a la del producto, y la capacidad de co-estimuladoras de las células dendríticas (DCs).

Cuando una medida directa de la potencia no es posible, sustitutos de potencia pueden ser desarrollados para verificar la actividad biológica de la muestra de ensayo a condición de que una correlación entre el sustituto y la actividad biológica definida haya sido demostrada. El análisis de sustitutos puede comprender diferentes tipos de pruebas, incluyendo la determinación de marcadores de superficie celular, marcadores de activación, la secreción de factores, la expresión de un patrón de expresión único producto del gen o proteína. Sustituto de la potencia puede ser desarrollado para tanto in vitro como in vivo en pruebas de potencia.

Si el mecanismo de acción del medicamento puede ser claramente relacionada con antígenos específicos (antígenos es decir, específicos de tumores, antígenos asociados a tumores), el ensayo de potencia podría basarse en la cuantificación de estos antígenos mediante métodos adecuados (por ejemplo, citometría de flujo). Sin embargo, una consideración especial se debe dar a la validación de métodos no estándar si se utiliza para las pruebas de liberación de los lotes. (87)

**MEDICAMENTOS DE TERAPIA CELULAR:** Los medicamentos de terapia celular somática humana deben demostrar una viabilidad celular como parámetro de la integridad del producto y puede ser utilizado como un control durante el proceso. (87)

- PROPIEDADES FISICOQUIMICAS (SEGÚN FARMACOPOEIA VIGENTE O TECNICAS VALIDADAS) DE MATERIAS PRIMAS

Los atributos críticos de calidad son propiedades físicas, químicas o microbiológicas pueden tener un límite apropiado, rango o distribución para asegurar un producto de calidad deseable. Estas características son típicamente aquellas que afectan la identidad, pureza, actividad biológica, potencia y estabilidad del producto. Además, estas características, de calidad deben ser determinadas teniendo en cuenta el uso del producto

activo desde el entendimiento de las propiedades físicas, químicas, biológicas y microbiológicas que pueden influir en el producto terminado. (67) (79) (73)

Así mismo debe ser evaluada la estructura de la proteína producida ya que esta puede sufrir modificaciones post traduccionales (Ej: N y O glicosilaciones, acetilaciones, hidroxilaciones, carboxilaciones) y provocar efectos adversos en el paciente. (79) (85) (73)

- **EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE MATERIAS PRIMAS**

La actividad biológica puede ser evaluada usando ensayos in vitro para determinar qué efectos del producto relacionados con la actividad clínica. El uso de líneas celulares y/o cultivos de células primarias puede ser útil para examinar los efectos directos sobre el fenotipo celular y la proliferación, así como para determinar, por ejemplo, la ocupación del receptor, la afinidad del receptor, y/o los efectos farmacológicos. En estudios in vivo se puede ser evaluada la actividad farmacológica, incluyendo la definición de mecanismo (s) de la acción, se utilizan a menudo para apoyar la justificación del uso propuesto del producto en estudios clínicos.

Para los anticuerpos monoclonales, las propiedades inmunológicas del anticuerpo deben describirse en detalle, incluyendo su especificidad antigénica, la unión del complemento, y cualquier reactividad no intencional y/ o la citotoxicidad hacia los tejidos humanos distintos del objetivo previsto. Tales estudios de reactividad cruzada deben llevarse a cabo por procedimientos inmunohistoquímicos apropiadas usando una gama de tejidos humanos. (69)

- **EVALUACIÓN DE LA PUREZA DE MATERIAS PRIMAS**

El grado de pureza deseable y alcanzable dependerá de la naturaleza y el producto revisado, el método de producción, purificación y se deberá establecer entre unos límites dados. (67) (79) (73). La ausencia de material extraño debe ser evaluada con los métodos adecuados, ya sea virus, agentes transmisibles o extraños que impliquen un posible riesgo en el producto final. (71) (73)

**Tabla 7-3 Ensayos para evaluar ausencia de virus (50) (51)**

PRUEBAS PARA EVALUAR AUSENCIA DE VIRUS EN EL PRODUCTO	
Retrovirus y virus endógenos	
	Infectividad
	Microscopia electrónica
	Transcriptasa reversa
Virus no endógenos y virus extraños	
	Ensayos in vitro e in vivo
	Pruebas de producción de anticuerpos

- PLAN DE GESTION DEL RIESGO

Debe incluir una análisis del riesgo (debe estar acoplado a la guía de manejo del riesgo dispuesta según el Decreto 1782 de 2014) que permita ayudar a identificar y justificar los aspectos críticos que tiene potencial de afectar críticamente los atributos de calidad del producto final.

### **7.3.8 INFORMACIÓN FARMACEUTICA (CADA UNO FUNDAMENTO, REQUISITOS BASICOS, PRUEBAS CON QUE SE CUMPLE REFERENCIANDO FARMACOPEA Y REQUISITOS ESPECIALES DEPENDIENDO DEL GRUPO DE FAMILIA)**

- **FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada material debe estar debidamente justificado por su elección y uso en el proceso. (74) Las unidades en las cuales el principio activo sea expresado en terminos de unidades biológicas o en unidades biológicas por unidades de masa (UI ó UI/mg) deberan ser indicados. (88) (89) Cuando no ha sido establecida una referencia internacional, debera ser utilizado la nomenclatura de unidades establecidas por el fabricante las cuales deben estar debidamente justificadas. (90) (91)

- **FORMULA ESTRUCTURAL Y CONDENSADA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS**

- **PATRONES DE REFERENCIA PRINCIPIOS ACTIVOS (CERTIFICADOS ANALITICOS EMITIDOS POR EL FABRICANTE DE MEDICAMENTO BIOLOGICO Y DEL PROVEEDOR DEL MISMO)**

El material primario de referencia debe SER establecido y deben adjuntarse los certificados analíticos emitidos por el fabricante del producto biológico y el proveedor del mismo. En el caso en el cual no esté disponible en el mercado estándares como es el caso de nuevas entidades químicas, el estándar in-house debe estar debidamente caracterizado y SER obtenido a partir de lotes representativos de producción y materiales clínicos. El material referencia a usar debe siempre estar calibrado contra el material de referencia primario in-house. La información de producción, purificación y especificaciones de calidad deben incluirse como soporte de este tipo de estándares de referencia. (92) (93) (82) (73)

▪ ESPECIFICACIONES DE CALIDAD PRINCIPIO ACTIVO Y PRODUCTOS INTERMEDIOS

Las especificaciones deben cubrir los siguientes atributos de calidad (92) (93) (73):

- Descripción y apariencia: provee una declaración cualitativa que describe el estado físico de la sustancia.
- Identidad: Debe estar basado en características estructurales (por ej: se pueden utilizar ensayos fisicoquímicos, biológicos e inmunoquímicos).
- Pureza e impurezas: Puede identificar por diferentes métodos o combinación del mismo y preverán información de las sustancias diferentes al producto deseado contenidas, que pueden ser impurezas relacionadas.
- Potencia: El ensayo de potencia del producto terminado puede ser suficiente para suplir el del principio activo.
- Cantidad: Contenido de proteína en masa.

▪ ESPECIFICACIONES CALIDAD MATERIAS PRIMAS

Los materiales o reactivos biológicos deben evaluarse para establecer la presencia o ausencia de agentes endógenos, adventicios o deletéreos. Todos los materiales introducidos durante la producción deben demostrar una reducción del riesgo de transmisión de las encefalopatía espongiforme trasmisible. (92)

▪ ESPECIFICACIONES EN PROCESO

Deben incluirse las especificaciones del proceso debidamente justificados y con límites establecidos, realizados en las etapas críticas del proceso. (92)

▪ **ESPECIFICACIONES CALIDAD PRODUCTO TERMINADO**

Los criterios de aceptación deben ser establecidos y justificados sobre la base de los datos obtenidos de los lotes utilizados en los estudios preclínicos y/o clínicos, los datos de los lotes utilizados para la demostración de la consistencia de fabricación y los datos de los estudios de estabilidad, y los datos pertinentes de desarrollo. (92) (91) (94) (93)

La justificación de las especificaciones de calidad debe estar alineada con el proceso de manufactura, la estabilidad del producto, el desarrollo del producto y los procedimientos analíticos. (92) (93)

**Descripción y apariencia** (92): Descripción del estado físico del producto

**Identidad** (92): Se basara en las correspondientes pruebas fisicoquímicas

**Propiedades fisicoquímicas** (92) (93):

- Determinación de la composición
- Propiedades Físicas (Peso molecular ( SDS PAGE), Patrón de isoformas, Absortividad molar o coeficiente de extinción (UV/visible), patrones electroforéticos ( SDS page, Western-blot, electroforesis capilar), Cromatografía, Espectroscopia)
- Estructura primaria ( secuencia de aminoácidos, composición en aminoácidos, secuencias amino y carboxilo terminal, mapeo peptidico, presencia de grupos sulfihidrilo y puentes disulfuro, carbohidratos)
- Patrón de heterogeneidad del producto ( presencia o no de glicoformas)

**Actividad biológica** (92) (93):

- Ensayo biológico debidamente validado ( Animales o cultivo celular o ensayos bioquímicos o ensayos de unión a ligando)

**Propiedades inmunoquímicas** (92) (93):

- Pruebas de unión anticuerpo-antígeno (incluye reactividad cruzada) ej. ELISA, Western-Blot

**Pureza, impurezas y contaminantes** (92) (95) (93) (73):

- Límites establecidos de impurezas encontradas: estas pueden ser derivadas del sustrato celular (proteínas del organismo huésped, ácidos nucleicos), inmunoensayos pueden ser utilizados. Componentes del cultivo celular como antibióticos, suero y otros componentes del medio. Provenientes del proceso Downstream como enzimas, agentes químicos y bioquímicos, sales inorgánicas, solventes, promotores, ligandos y otras sustancias de desecho.
- Productos de degradación: Pueden ser formas truncadas ( SDS page o HPLC), formas modificadas ( HPLC, electroforesis capilar, espectroscopia de masas, dicroísmo circular), agregados (cromatografía exclusión por tamaño y electroforesis capilar)

**Cantidad (92):**

- Cuantificación de la cantidad de proteína

**Esterilidad:** Los productos destinados a administración por vía IV deben demostrar ausencia de pirógenos (LAL) (96)

Nota: Un ensayo biológico para medir la actividad biológica solo puede ser remplazado por pruebas fisicoquímicas solo cuando existe información suficiente acerca del medicamento incluyendo estructura de orden superior que pueda establecer correlaciones entre la actividad biológica y la estructura, cuando existe un histórico de la producción bien establecido . (92)

- CERTIFICADOS DE ANALISIS PRODUCTO TERMINADO 3 LOTES
- CERTIFICADOS DE ANALISIS DE MATERIAS PRIMAS
- METODOLOGIAS ANALISIS DE PRODUCTO TERMINADO

Debe ser caracterizar en cuanto a propiedades físico-químicas, actividad biológica, propiedades inmunoquímicas, pureza e impurezas mediante técnicas apropiadas. (92)

▪ VALIDACIÓN DE METODOLOGIAS DE ANALISIS DE PRODUCTO TERMINADO

Los procedimientos analíticos deben ser validados de acuerdo a las guías ICH establecidas para la validación de metodologías analíticas evaluando criterios de especificidad, reproducibilidad, precisión, exactitud, linealidad, límite de detección y límite de cuantificación, si no corresponden a los incluidos en las Farmacopeias vigentes y reconocidas en Colombia. (92) (97) (98)

▪ INFORMACIÓN FARMACOLOGICA

▪ ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Los estudios de estabilidad deberán ser presentados cumpliendo lo establecido en la guía de estabilidad que se relaciona en el Artículo 32 del Decreto 1782 de 2014. (58)

▪ VALIDACIÓN DE PROCESOS PRINCIPIO ACTIVO

**7.3.8.1.1** Fundamento:

La Validación del método de producción de un principio activo de origen biológico o biotecnológico permite garantizar que el proceso se lleva de una forma estandarizada, reproducible y confiable y producirá una sustancia activa con unos atributos de calidad deseados.

Es necesario tener en cuenta que un reporte y validación de procesos debe tener en cuenta lo siguiente:

- Los estudios deben confirmar que el proceso de manufactura se desarrolla con criterios predeterminados para producir una sustancia activa de determinada calidad.
- Deben ser identificadas debidamente las entradas y salidas del proceso y en cada paso, junto con su potencial criticidad justificando las mismas.
- Contener un análisis del riesgo (debe estar acoplado a la guía de manejo del riesgo dispuesta según el Decreto 1782 de 2014) que permita ayudar a identificar y justificar los atributos de los materiales usados así como de los parámetros en el

proceso que tiene potencial de afectar críticamente los atributos de calidad del producto final.

- Cada paso del proceso debe ser evaluado de acuerdo a su capacidad para contribuir en la producción de un producto con una calidad deseada operando de acuerdo al proceso descrito y a los controles en proceso. (73) (99) (73)
- Debe ser realizada una evaluación de los pasos del proceso y el mismo en conjunto se desarrollan a una escala comercial según lo previsto en el desarrollo del mismo.
- Debe ser evaluado el proceso en el peor de los casos o funcionando en condiciones anormales para sustentar que el mismo es capaz de producir un producto con atributos de calidad apropiados aun en estas condiciones.
- Debe ser incluida la evidencia de un programa de seguimiento que permita constatar que el proceso se sigue manteniendo efectivo durante todo el tiempo. (99) (73)

- Aspectos claves

Teniendo en cuenta que los procesos de producción de productos de origen biológico o biotecnológico son altamente variables es necesario tener en cuenta lo siguiente:

- **UPSTREAM:** Debe ser evaluada cada una de las fases del cultivo celular basándose en un análisis del activo y/o intermediarios obtenidos en cada fase.
- El nivel de detalles proporcionado debe soportar todos los parámetros críticos del proceso, incluyendo la evaluación de las características específicas de las células como morfología, crecimiento, número de células, viabilidad, marcadores bioquímicos, marcadores inmunogénicos, productividad, consumo de oxígeno y glucosa, producción de amonio o lactato), así como los parámetros de proceso y condiciones de operación (tiempo, temperatura, tasa de agitación, volúmenes de trabajo, velocidad media, inducción de producción) y las condiciones utilizadas para terminar la fermentación o el ciclo de cultivo celular e iniciar la cosecha deben ser apropiadamente definidos y evaluados.

- La información relevante al final de los pasos de cultivo (rendimiento, número máximo de generación o nivel de duplicación de la población, consistencia de crecimiento celular, viabilidad, duración y pureza microbiana) deben ser presentados.
- **DOWNTREAM PROCESS:** El proceso downstream comienza cuando la primera etapa después de la última cosecha es conducida a un producto con características deseables. Esto puede incluir etapas requeridas para la disrupción celular, concentración de intermediarios del fármaco y remoción de impurezas y productos relacionados, pulir procedimientos pero también re plegamiento de proteínas o modificaciones potenciales de las proteínas de interés.
- El tiempo donde el producto es almacenado y transportado deben ser evaluados apropiadamente y se deben conducir en condiciones reales y simulando el peor caso. (99)

### 7.3.9 CONSIDERACIONES ADICIONALES SEGÚN EL TIPO DE PRODUCTO:

#### ▪ DERIVADOS DNA RECOMBINANTE:

Los derivados de DNA recombinante son aquellos fármacos producidos en un sistema biológico. Debe controlarse muy bien el origen de los materiales de partida, por lo tanto la caracterización de las líneas huésped y otros materiales utilizados en la producción la acorde validación de los procesos de purificación. (73)

#### ▪ ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales son inmunoglobulinas con especificidad definida derivadas desde una línea celular monoclonal, los caules pueden ser generados a través de recombinación de DNA, tecnología de hibridoma, inmortalización de linfocitos B entre otras metodologías. Estos tienen actividades biológicas que son caracterizadas por uniones específicas a un ligando (comúnmente conocido como antígeno) y pueden ser

dependientes de una función inmune efectuada como es el caso de anticuerpos dependientes citotoxicidad celular y complementar dependiente de citotoxicidad. (100)

**Desarrollo de anticuerpos monoclonales:** La estructura de los anticuerpos monoclonales puede ser justificada con respecto a su mecanismo de acción, actividad biológica y estabilidad, incluyendo la discusión de la idoneidad de un producto con propiedades inmunoquímicas y la importancia e integridad de la función efectora. (100)

El riesgo de inducir a respuestas inmunes debe ser considerado especialmente cuando la no existe una alta homología con las inmunoglobulinas humanas.

La seguridad viral debe ser evaluada demostrando que los posibles virus contaminantes son eliminados o su concentración reducida a través de las etapas del proceso de fabricación. . (100)

La caracterización fisicoquímica deberá incluir la determinación: clase, subclase, la composición de la cadena liviana y la estructura primaria del anticuerpo monoclonal. La secuencia de aminoácidos debe ser deducida de la secuenciación de ADN y confirmada experimentalmente mediante métodos adecuados (por ejemplo, mapeo de péptidos, secuenciación de aminoácidos, análisis de espectrometría de masas). La variabilidad de secuencias de aminoácidos N y C terminales debe ser analizada. Así como los grupos sulfridrilo, contenido de carbohidratos, glicosilaciones entre otras modificaciones de la proteína. (100)

Las propiedades inmunológicas del anticuerpo deben ser caracterizadas por completo. Los ensayos de unión del anticuerpo a los antígenos purificados, para determinar la afinidad, avidéz e inmunoreactividad, reactividad involuntaria y citotoxicidad de los tejidos distintos al objetivo deben ser documentados. (100)

▪ **PRODUCTOS DE EXPRESIÓN EN PLANTAS TRANSGENICA:**

Es un sistema alternativo de producción de proteínas recombinantes. El fabricante debe describir el origen de la secuencia de nucleótidos que codifica para la proteína y las modificaciones posteriores a la secuencia de DNA. Así como el método de transformación

y del constructo de la expresión deben ser descritos donde se indique la vía, el origen y las partes del sistema de expresión.

En cuanto al proceso de producción debe describir con detalle el sitio, la ubicación geográfica, la calidad y naturaleza de los sustratos de crecimiento, suministro de agua y otras materias primas, condiciones meteorológicas ( estaciones), condiciones del ambiente (cultivos, flora y fauna a los alrededores), cumplimiento de Buenas Prácticas Agrícolas. Por otro lado debe describir las técnicas y métodos de cultivo, eliminación de malezas y sistema que evite la contaminación con material genético extraño, detección y eliminación de plagas, fertilizantes a usar. Los métodos de manipulación y procesamiento de la biomasa deben ser detallados y validados.

El análisis del riesgo debe estar acorde con la guía dispuesta para tal fin según el Decreto 1782 de 2014, conteniendo controles y pruebas sobre las materias primas, materiales reactivos y excipientes, barreras como medidas agrícolas para evitar la entrada de contaminación, pruebas in vitro e in vivo que demuestren la ausencia de agentes extraños en las etapas de producción y los procedimientos validados de inactivación y eliminación viral. (101)

- **PRODUCTOS MEDIANTE EL USO DE LENTIVIRUS:**

Son virus de naturaleza retroviral que pueden ser usados como método de transferencia y expresión de genes heterologos (transgenes).

dDebe ser descrito con detalle todos los medios usados para reducir cualquier patogenicidad asociada con el lentivirus de tipo salvaje usado como base en la producción. (102)

- **INMUNOGLOBULINAS:**

Inmunoglobulinas se preparan a partir de suero o plasma de los animales inmunizados. Los productos purificados se componen principalmente de inmunoglobulina y son parcialmente productos purificados y por lo tanto podría contener otros componentes del suero de las inmunoglobulinas. Estos medicamentos contienen una mezcla de los

diferentes anticuerpos, pero se enriquecen en anticuerpos específicos contra un antígeno diana particular.

El principio activo de cualquier inmunoglobulina / inmunosuero debe caracterizarse por métodos químicos y biológicos, tanto en el desarrollo como los controles rutinarios para el producto terminado en el proceso de liberación.

El producto no debe contener anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con los tejidos humanos en un grado que puedan afectar a la seguridad clínica. Se deben especificar la cepa, origen y número de los animales usados. El Transporte y la introducción de los animales en la producción deben ser descritos y seguidos según el procedimiento, incluida la definición de las medidas de cuarentena.

El protocolo y los resultados de la vigilancia de la salud de las colonias de animales deben estar bien documentados.

Los antígenos usados deben caracterizarse adecuadamente y la información sobre el origen y el método de preparación debe ser proporcionada, así como las pruebas que se deben hacer previamente para garantizar la inocuidad de las muestras. (103)

▪ TERAPIA SOMATICA:

Son productos basados en células viables de origen alogénico o autólogo sometidas a un proceso de fabricación, que pueden estar combinadas con componentes no celulares y que fueron modificadas o no genéticamente.

Dado que el tipo de productos debe plantearse el análisis del riesgo de acuerdo al origen celular, proceso de fabricación, componentes y uso terapéutico.

Los procesos de fabricación de este tipo de productos generalmente no incluyen la esterilización terminal, etapas de purificación, eliminación de virus y /o etapas de inactivación dada la naturaleza del mismo y la viabilidad celular, por lo cual estos parámetros deben mantenerse durante toda la cadena productiva del medicamento. (86)  
(73)

El banco de células maestro debe estar debidamente caracterizado. Cada sustancia utilizada durante el proceso debe ser evaluada en cuanto a su idoneidad para el uso previsto, pureza microbiana y bajo nivel de endotoxinas. Los aditivos biológicamente activos como medios de cultivo, factores de crecimiento y anticuerpos deben evaluarse de acuerdo a la identidad, pureza, esterilidad, actividad biológica y ausencia de agentes extraños, y se deberán incluir las respectivas especificaciones. (86) (73)

El mecanismo específico de acción es a menudo difícil de identificar y es más dependiente de la funcionalidad de los componentes celulares que actúan de una manera "similar a un tejido" como un todo. Por lo tanto, cuando se considera el grado de caracterización, los siguientes aspectos deben tenerse en cuenta: i) células autólogas vs células alogénicas, ii) extensivamente o mínimamente manipulados in vitro, iii) inmunológicamente activo o neutral, iv) capacidad proliferativa de las células, v) organización como tejido e interacciones dinámicas entre las células y los componentes estructurales y el uso previsto. (86)

- DERIVADOS DE PLASMA:

Comprende aquellos productos derivados de plasma en muchos casos las proteínas contenidos en ellos que son útiles como terapéuticos tales como la albumina, factores de coagulación e inmunoglobulinas. Uno de los aspectos más relevantes a tener en cuenta en este tipo de productos es la contaminación por lo cual se debe tener especial atención a demostrar la seguridad viral (Ausencia de posibles virus transmisibles). Se debe hacer una verificación de las donaciones y bancos de plasma como parte de la evaluación del riesgo. Los atributos de calidad de los productos intermedios deben ser demostrados, así como las metodologías de separación y/o fraccionamiento necesarias en el proceso de producción del producto derivado de plasma.. (104) (105) (106)

El origen del plasma debe ser debidamente descrito en cuanto a las características de o los donantes del mismo, la metodología de selección de los donantes, revisión de las donaciones, evaluación del banco de plasma, metodologías de inactivación y/remoción de contaminantes virales. (106)





METODOLOGIA	PRINCIPIO ACTIVO	PRODUCTO TERMINADO	DERIVADOS SANGRE	TERAPIA GENICA	DESCRIPCIÓN	IDENTIFICACIÓN	VALORACIÓN	PUREZA	FISICO-QUIMICAS	FUNCIONALIDAD	CARACTERIZACIÓN	SEGURIDAD	Impurezas relacionadas proceso	Impurezas relacionadas producto terminado	Referencia USP/ICH	Farmacopeia europea
glucagon																
Espectrofotometría (IR y/o UV)	X	x	x			X	X	X							USP(197), ICH Q6A	2,2,24 ;
Cromatografía (papel, capa delgada, columna, Gases, HPLC)	X	x	x	x		X	X	X	X		X		SG	X	USP(621), ICH Q6A; USP(1045)	2,2,26; 2,2,27; 2,2,28; 2,2,229; 2,2,30;
Electroforesis	X	x	x	x		X	X	X	X				SG	X	USP(726; 723), ICH Q6A; USP(1045)	2,2,31
Espectrofotometría de masas	X	x	x			X	X	X	X		X		X	X	USP(736), ICH Q6A	2,2,43

METODOLOGIA	PRINCIPIO ACTIVO	PRODUCTO TERMINADO	DERIVADOS SANGRE	TERAPIA GENICA	DESCRIPCIÓN	IDENTIFICACIÓN	VALORACIÓN	PUREZA	FISICO-QUIMICAS	FUNCIONALIDAD	CARACTERIZACIÓN	SEGURIDAD	Impurezas relacionadas proceso	Impurezas relacionadas producto terminado	Referencia USP/ICH	Farmacopeia europea
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear	X	x	x			X	X	X	X	X	X		X	X	USP (761), ICH Q6A USP(1761)	2,2,33
Análisis de aminoácidos	X	x	x			X	X	X	X	PT; SG	X		X		USP(1052) (1045)	2,2,56
Electroforesis capilar, capilar, cromatografía electrocinética micelar	X	x	x			X	X	X	X	X	X		X	X	USP (1053)	2,2,47
Mapeo peptico	x	x	x			X	X	X	X	X	X		X		USP(1055); USP(1045)	2,2,55

METODOLOGIA	PRINCIPIO ACTIVO	PRODUCTO TERMINADO	DERIVADOS SANGRE	TERAPIA GENICA	DESCRIPCIÓN	IDENTIFICACIÓN	VALORACIÓN	PUREZA	FISICO-QUIMICAS	FUNCIONALIDAD	CARACTERIZACIÓN	SEGURIDAD	Impurezas relacionadas proceso	Impurezas relacionadas producto terminado	Referencia USP/ICH	Farmacopeia europea
															)	
Electroforesis gel poliacrilamida, SDS PAGE	x	x	x			X	X	X	X	X	X		X		USP(1056)	2,2,31
Proteínas totales	x	x	x	x		X	X	X	X	X	X		X		USP(1057)	2,5,33
Pruebas inmunológicas	x	x	x	x		X	X	X		X	X		X	X	USP(1102)	2,7,1
ELISA	x	x	x	x		X	X	X		X	X		X	X	USP(1103)	2,7,1
extracción y secuenciación ácidos nucleídos y	x	x						X	X		X		X		USP(1126) (1127) USP(1125)	2,6,21

METODOLOGIA	PRINCIPIO ACTIVO	PRODUCTO TERMINADO	DERIVADOS SANGRE	TERAPIA GENICA	DESCRIPCIÓN	IDENTIFICACIÓN	VALORACIÓN	PUREZA	FISICO-QUIMICAS	FUNCIONALIDAD	CARACTERIZACIÓN	SEGURIDAD	Impurezas relacionadas proceso	Impurezas relacionadas producto terminado	Referencia USP/ICH	Farmacopeia europea
amplificación																
Proteínas Kjeldahl (461), lowry, Biuret, Bradford,	X						X								USP(1045)	
Rotación óptica	X	X					X								EP (2,2,7); 781	2.2.7
Prueba de Endotoxinas bacterianas		X	X					X				X			USP (85)	2,6,14
Pruebas de pirógenos		X	X					X							USP (151)	2,6,8
Valoración	X	X						X							USP(1045)	2,7,1

METODOLOGIA	PRINCIPIO ACTIVO	PRODUCTO TERMINADO	DERIVADOS SANGRE	TERAPIA GENICA	DESCRIPCIÓN	IDENTIFICACIÓN	VALORACIÓN	PUREZA	FISICO-QUIMICAS	FUNCIONALIDAD	CARACTERIZACIÓN	SEGURIDAD	Impurezas relacionadas proceso	Impurezas relacionadas producto terminado	Referencia USP/ICH	Farmacopeia europea
tes inmunológicas															)	
Hibridación del DNA	X	X						X								2,6,14
Unión a proteínas	X	X						X								
Isoelectroforesis e IEF	X	X	X			X	X	X	X	X	X		X		USP (1053) (1054)	2,2,54
Espectroscopia de masas	X	X						X					X		736	2,2,43
Recuento microbiano	X	X						X				x	X		USP(61)	2,6,1; 2,6,27
Pruebas de microorganismos específicos	X	X	x					X					X		USP(62)	2,6,1; 2,6,27

METODOLOGIA	PRINCIPIO ACTIVO	PRODUCTO TERMINADO	DERIVADOS SANGRE	TERAPIA GENICA	DESCRIPCIÓN	IDENTIFICACIÓN	VALORACIÓN	PUREZA	FISICO-QUIMICAS	FUNCIONALIDAD	CARACTERIZACIÓN	SEGURIDAD	Impurezas relacionadas proceso	Impurezas relacionadas producto terminado	Referencia USP/ICH	Farmacopeia europea
os																
Pruebas de esterilidad	X	X	x					X				x			USP(71)	2,6,1
Pruebas para Mycolasma	X	X						X				x	X		USP(63)	2,6,7
Antibióticos	X	X						X					X		USP (81)	
metales pesados	X	X						X					X		231	2,4,8
impurezas elementales 232, 233; disolventes residuales 467;	X	X						X					X			solventes resi 5,4

METODOLOGIA	PRINCIPIO ACTIVO	PRODUCTO TERMINADO	DERIVADOS SANGRE	TERAPIA GENICA	DESCRIPCIÓN	IDENTIFICACIÓN	VALORACIÓN	PUREZA	FISICO-QUIMICAS	FUNCIONALIDAD	CARACTERIZACIÓN	SEGURIDAD	Impurezas relacionadas proceso	Impurezas relacionadas producto terminado	Referencia USP/ICH	Farmacopeia europea
ácido acético péptidos 503																
Espectros coquímica plasma	X							X					X		730	
perdida por secado	X		x					X					X		731	2,2,32
Espectrofotometría y dispersión de luz	X	x	x			X	X	X	X		X		X		851	
determinación agua	X	x	x					X					X		921	2,5,12
Análisis proteínas y glicanos	X	x	x					X	PT	X	X		X		1084	2,2,59
suero		x						X					X		90	

METODOLOGIA	PRINCIPIO ACTIVO	PRODUCTO TERMINADO	DERIVADOS SANGRE	TERAPIA GENICA	DESCRIPCIÓN	IDENTIFICACIÓN	VALORACIÓN	PUREZA	FISICO-QUIMICAS	FUNCIONALIDAD	CARACTERIZACIÓN	SEGURIDAD	Impurezas relacionadas proceso	Impurezas relacionadas producto terminado	Referencia USP/ICH	Farmacopeia europea
fetal bovino																
suero bovino		x						X					X		1024	2262
pH 791,	X		x		X				SG						;831; 791	EP (2.2.3)
Punto fusión	X		x		x											2.2.14
Distribución tamaño de partícula	X	x							X						786	2,2,30
índice refracción	X				x				X						; 831	2,2,6
Cromatografía iónica	X		x			SG			X						1065	2,2,46
osmolaridad y osmolalidad		x	x						X						785	2,2,35

METODOLOGIA	PRINCIPIO ACTIVO	PRODUCTO TERMINADO	DERIVADOS SANGRE	TERAPIA GENICA	DESCRIPCIÓN	IDENTIFICACIÓN	VALORACIÓN	PUREZA	FISICO-QUIMICAS	FUNCIONALIDAD	CARACTERIZACIÓN	SEGURIDAD	Impurezas relacionadas proceso	Impurezas relacionadas productos terminados	Referencia USP/ICH	Farmacopeia europea
análisis constructo	X										X				1048	
resonancia plasmon superficial	X	x	x				X			X	X				1105	
técnicas de ac nucleídos micro matrices	X	x						PT			X		X		; USP(1125); 1128	
Técnicas de ac nucleídos genotipificación	X	x					PT	PT			X		X		; USP(1125); 1129	
microscopia electrónica de barrido	X	x									X				1181	

METODOLOGIA	PRINCIPIO ACTIVO	PRODUCTO TERMINADO	DERIVADOS SANGRE	TERAPIA GENICA	DESCRIPCIÓN	IDENTIFICACIÓN	VALORACIÓN	PUREZA	FISICO-QUIMICAS	FUNCIONALIDAD	CARACTERIZACIÓN	SEGURIDAD	Impurezas relacionadas proceso	Impurezas relacionadas producto terminado	Referencia USP/ICH	Farmacopeia europea
envases vidrio		x	x								X				660	3,2,1
envases plástico		x	x								X				661	3,1,4; 3,1,5; 3,2,2
Envases para sangre y componentes sangre			x								x					3,1,1
envases pruebas desempeño		x	x								X				671	
partículas inyectables		x	x								X				7888	
P reactividad biológica	x	x	x							X		X			USP (87)	

METODOLOGIA	PRINCIPIO ACTIVO	PRODUCTO TERMINADO	DERIVADOS SANGRE	TERAPIA GENICA	DESCRIPCIÓN	IDENTIFICACIÓN	VALORACIÓN	PUREZA	FISICO-QUIMICAS	FUNCIONALIDAD	CARACTERIZACIÓN	SEGURIDAD	Impurezas relacionadas con el proceso	Impurezas relacionadas con el producto terminado	Referencia USP/ICH	Farmacopea europea
in vitro																
Pruebas de reactividad biológica in vivo		x	x							x		x			USP(88)	
Caracterización, identificación y tipificación de cepas bacterianas	x	x	x					x		x		x	x		USP(1113)	
técnicas basadas en ácidos nucleídos para detectar trazas de	x	x	x					PT			x	x			, USP(1125); USP(1130)	

METODOLOGIA	PRINCIPIO ACTIVO	PRODUCTO TERMINADO	DERIVADOS SANGRE	TERAPIA GENICA	DESCRIPCIÓN	IDENTIFICACIÓN	VALORACIÓN	PUREZA	FISICO-QUIMICAS	FUNCIONALIDAD	CARACTERIZACIÓN	SEGURIDAD	Impurezas relacionadas proceso	Impurezas relacionadas producto terminado	Referencia USP/ICH	Farmacopeia europea
ácidos nucleídos																
plasma humano	x	x	x									HD			USP(1180)	
agentes antimicrobianos contenido		x	x									X			341	
seguridad viral		x										X			1050	5,01,07
examen microscópico		x	x									X			1111	
eficacia microbiana			x									X			51	
indicadores biológicos esterilizar			x									X			1035	

METODOLOGIA	PRINCIPIO ACTIVO	PRODUCTO TERMINADO	DERIVADOS SANGRE	TERAPIA GENICA	DESCRIPCIÓN	IDENTIFICACIÓN	VALORACIÓN	PUREZA	FISICO-QUIMICAS	FUNCIONALIDAD	CARACTERIZACIÓN	SEGURIDAD	Impurezas relacionadas con el proceso	Impurezas relacionadas con el producto terminado	Referencia USP/ICH	Farmacopeia europea
monitoreo ambiental			x									x			1116	

## 8. Bibliografía

1. *History of Industrial biotechnology*. Demain, Arnold. s.l. : WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGa, 2010.
2. *Science and the regulation of biological products, from a rich History to a Challenging future*. Kathryn, Zoon. s.l. : Center for Biologics evaluation and research, Food and Drug Association, 2012.
3. EuropaBio. Guide to Biological Medicines A focus on Biosimilar Medicines. [En línea] [Citado el: 4 de Agosto de 2014.] uropaBio. (26 de Octubre de 2011). Guide to Biological Medicines [http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide\\_to\\_biological\\_medicines\\_a\\_focus\\_on\\_biosimilar\\_medicines.pdf](http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf).
4. Sahr, Robert N. The Biologics price competition and innovation act: innovation must come before price competition. [En línea] Boston college intellectual property and technology forum, 2009. <http://www.bciptf.org>.
5. *Biosimilar: An Overview*. Sekhon, Bhupinder Singh y Saluja, Vikrant. 2011, Dovepress.
6. *Drug safety, drug quality, drug analysis*. Görög, S. 48:247-253., s.l. : J Pharm Biomed Anal. .
7. *Biopharmaceuticals and biotechnology medicines: an issue of nomenclature*. Walsh, Gary. 15, s.l. : European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001.
8. *Biotech pharmaceuticals and biotherapy: an overview*. . Steinberg FM, Raso J. 48-59, s.l. : J Pharm Pharm Sci. , 1998, Vol. 1.
9. *Biotechnology and Drug Discovery: From Bench to bedside*. Yoav, Avidor, Nicola, Mabeesh y Haim, Matzkin. 12, s.l. : Souther Medical Association, 2003, Vol. 96.
10. *Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification*. Benjamin Leader, Quentin Baca, David Golan. s.l. : Nature reviews, 2008, Vol. 7.
11. Henry, Grabowski. Patents and New product Development in the Pharmaceutical and Biotechnology industries. [aut. libro] Charles Smith y Donnell James. *The process of New Drug Discovery and Development*. s.l. : Taylor & Francis, 2006.

12. *Risks in new drug development: Approval success rates for investigational drugs.* Dimassi, Joseph A. 6, s.l. : Clinical pharmacology and therapeutics , 2004, Vol. 69.
13. *Recombinant therapeutic proteins: production platforms and challenges.* . Dingermann, T. s.l. : Biotechnology Journal., 2007, Vols. 3: 90-97.
14. *Recombinant Proteins for Therapy* . Buckel, P. 17: 450-456, s.l. : Trends in Pharmacological Sciences, 1996.
15. *Basic Facts about Biosimilars* . Nowicki, Micchat. 30: 267-272, s.l. : Kidney and Blood Pressure Research, 2007.
16. *Production of Recombinant Proteins by Microbes and Higher Organisms* . Demain, A.L. y Vaishnav, P.. s.l. : Biotechnology Advances, 2009, Vols. 27: 297 - 306.
17. *Recent innovation in Therapeutic Recombinant Proteins.* Dabhole, P. M. 10 -18, s.l. : Pharma Bio World , 2014.
18. *Improvements in the preparation of insulin, alkaline extraction of pancreas.* Dudley, W.H. y Starling, W. 18: 147-150, s.l. : Biochemical Journal.
19. *Safety evaluation of biological and biotechnology-derived medicines Toxicology.* A.D., Dayan. 105: 59-68, 1995.
20. *Recombinant expression systems in the pharmaceutical industry.* Schmidt, F.R. 65: 363–372, s.l. : Appl Microbiol Biotechnol, 2004.
21. *Regulatory considerations when developing biological products.* Kozak, R.W., Durfor y Scribner, C.L. 9: 203-210, s.l. : Cytotechnology , 1992.
22. *Source materials. in: " Safety in Cell and Tissue Culture.* Stacey, G., Doyli, A. y Tyrrel, D. 1; 1-25, 1998.
23. *Review of the current use and evaluation of cell substrates for producing biologicals in selected countries.* Kang, H-N., y otros. 43: 153-157, s.l. : Biologicals. , 2015.
24. Richard Kingham, Gabriela Klasa, Krista Hessler Carver. Key Regulatory Guidelines for the Development of Biologics in the United States and Europe. [aut. libro] Manmohan Singh Wei Wang. *Biological Drug Products: Development and Strategies.* s.l. : Wiley, 2013.
25. European Medicines Agency . *About us: información general de la EMA.* [En línea] [Citado el: 24 de 07 de 2015.] <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

26. *Review of regulation of biological and biotechnological products in Latin American and Caribbean countries*. Maria L. Pombo, José L. Di Fabio, María de los A. Cortés. Washington DC : International Association for Biologicals. Elsevier Ltd., 2009, Vol. 37.
27. *Meeting report of WHO informal consultation on regulatory evaluation of therapeutic biological medicinal products*. World Health Organization. 2007.
28. *Biotech Drugs: Biological Therapeutic agents*. Godfrey Grech, Anthony Fenech. 15, s.l. : Journal of the Malta Collegue of Pharmacy pacrtice , 2009.
29. *Process Validation During Clinical Development of Biological Medicinal Products*. Schmitt, Siegfried. s.l. : Tocuch Briefing Development Process Validation, 2009.
30. *Instability, stabilization, and formulation of liquid protein pharmaceuticals*. Wang, W. 185: 129-188, s.l. : International Journal of Pharmaceutics, 1999.
31. *The effect of physical barriers and properties on the oral absorcion of particules*. Daniel Norris, Navneet Puri, Patrick Sinko. 2-3, s.l. : Advanced drug delivery reviews, Vol. 341.
32. *Sustained delivery of proteins for novel therapeutic products*. Raymont, Bartus. 5389, s.l. : American Associayion for the Advancement od science, 1998, Vol. 281.
33. *El acceso a los medicamentos de alto costo en las Américas: Contexto, desafíos y Perspectivas*. Salud, Organización Panamericana de la. Washington : Organizacion Panamericana de la Salud, 2009.
34. *farmacos biotecnologicos biosimilares, bioequivalentes*. Tejerina T, Medina U. 4, s.l. : Actualidad en farmacologia y terapeutica, 2012, Vol. 10.
35. *The potencial american market for generic biological treatments and the associated cost savings*. Shapiro, Robert, singh, Karan y Mukin, Megha. 2008.
36. *Biosimilars seven years on: Where are we and what's next?* Karsten, Dalgaard y Evers Matthias, Santos da Silva Jorge. s.l. : Mackinsey&Comoany, 2013.
37. Everett Ehrlich, Elizabeth Wright. Biogenerics: What they are, why they are important, and their economic value to taxáyers and consumers. [En línea] 2007. [www.cagw.org](http://www.cagw.org).
38. *The Role of Excipients in Determining the Pharmaceutical and Therapeutic Properties of Medicinal Agents*. Alleva, G.N., Zhuravleva, M.V. y Khafizyanova, R. Kh. 43: 51 - 56., s.l. : Pharmaceutical Chemistry Journal., 2009.
39. *Use of excipients to control aggregation in peptide and protein formulations*. . Maggio, E.T. 1: 40 - 49., s.l. : J. Excipients and Food Chem., 2010.

40. *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations*. . Powell, M.F., Nguyen, T. y Baloian, L. 52: 238 - 311., s.l. : Journal of Pharmaceutical Science & Technology. , 1998.
41. *Excipient–Drug Interactions in Parenteral Formulations*. . Akers, M.J. 91: 2283 - 2300, s.l. : Journal of Pharmaceutical Sciences, 2002.
42. *Clinical pharmacokinetics of unbound docetaxel: role of polysorbate 80 and serum proteins*. Loos, W.J., y otros. 74:364 - 371., s.l. : Clinical Pharmacol Ther, 2003.
43. *Ley 1438 de 2011*. Ministerio de protección Social.
44. Ministerio de Salud y Protección social. Decreto 1782 de 2014. s.l. : Ministerio de Salud y Protección Social, 2014.
45. Office of the Federal register. Code of Federal Regulations Title 21 part 600 Biological products. 2015.
46. European Parliament and of the council. Directive 2001/83/EC communiti code relating to medical products for human use. 2001.
47. Secretaria de Salud Estados Unidos Mexicanos. Proyecto norma 257-SSA1-2013 Autorización de medicamentos, registro, renovación y modificaciones. 2013.
48. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Resolución de la dirección colegiada- RDC N° 55 de 16 de Diciembre de 2010. 2010.
49. Ministerio de Salud, Secretaria de políticas, Regulación e Institutos ANMAT. Disposición 7075 de 14 de Octubre de 2011. 2011.
50. Congreso de la Republica de Colombia. Ley 100 de 1993. Bogota : Congreso de la republica de Colombia, 1993.
51. Ministerio de Salud. Decreto 677 de 1995. Bogota : s.n., 1995.
52. comission, European. Resumen analítico del Informe de investigación sectorial sobre el sector farmacéutico. *Competition and Sector inquiry and follow-up*. [En línea] 2009. [Citado el: 20 de Junio de 2015.] [http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/communication\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/communication_es.pdf).
53. Zapata Juan Gonzalo, Steiner Roberto. Pertinencia de incentivar la competencia en el mercado de medicamentos biotecnológicos en Colombia y su impacto en las Finanzas del sector salud. [En línea] 17 de Febrero de 2012. [Citado el: 17 de Julio de 2015 .] <http://www.fedesarrollo.org.co/wp-content/uploads/2011/08/Pertinencia-de-incentivar-la-competencia-Informe-Final-Versi%C3%B3n-17-de-Febrero-2012.pdf>.

54. Office of the legislative counsel of the US . Title II general powers and duties of public health service. Washington : s.n., 2013.
55. Thaul, Susan. How FDA Approves Drugs and Regulates Their Safety and Effectiveness . *Congressional Research Service*. 25 de Julio de 2012.
56. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Providing clinical evidence of Effectiveness for human Drug and Biological products. *FDA*. [En línea] Mayo de 1998.  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm078749.pdf>.
57. Ministerio de Salud. Decreto Número 936 de 1996. 27 de Mayo de 1996.
58. Ministerio de Salud y Protección social . Decreto 1782 de 2014 . 18 de Septiembre de 2014.
59. European Medicines Agency. A guideline on summary of product characteristics (SmPC). *EMA*. [En línea] Septiembre de 2009.  
[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc\\_guideline\\_rev2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf).
60. Urso, R., Bardi, P. y G.Giordi. A short introduction to pharmacokinetics. *European Review for Medicinal and Pharmacological Sciences*. Italia : s.n., 2002.
61. International Conference on Harmonisation of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3(R2). *ICH*. [En línea] 11 de Junio de 2009.  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3\\_R2/Step4/M3\\_R2\\_\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2__Guideline.pdf).
62. —. Pharmacokinetics: Guidance for repeated dose Tissue Distribution Studies S3B. *ICH*. [En línea] 27 de Octubre de 1994.  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S3B/Step4/S3B\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S3B/Step4/S3B_Guideline.pdf).
63. European Medicines Agency. European medicines agency. *Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products*. [En línea] 12 de Diciembre de 2011.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/02/WC500121954.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/02/WC500121954.pdf).
64. —. Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins. *EMA*. [En línea] 24 de January de 2007.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003029.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003029.pdf).

65. —. Guideline on bioanalytical method validation. *EMA*. [En línea] 21 de Julio de 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500109686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf).
66. International Conference on Harmonisation of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Preclinical Safety evaluation of biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1). *ICH*. [En línea] 16 de Julio de 1997. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S6\\_R1/Step4/S6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf).
67. European Medicines Agency. Note for guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products. *EMA*. [En línea] 24 de Abril de 2001. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500003987.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003987.pdf).
68. —. Development pharmaceuticals for biotechnological and biological products. *EMA*. [En línea] Octubre de 1999. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003603.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003603.pdf).
69. —. ICH Guideline S6 (R1)- preclinical safety evaluation of biotechnology derived pharmaceuticals. *EMA*. [En línea] Junio de 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002828.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002828.pdf).
70. —. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology derived therapeutic protein. *EMA*. [En línea] 13 de Diciembre de 2007. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003946.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf).
71. —. Note for guidance on quality of biotechnological products: Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin. *EMA*. [En línea] Octubre de 1997. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002801.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002801.pdf).
72. International Conference on Harmonisation of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal origin Q5A(R1). *ICH*. [En línea] 23 de Septiembre de 1999. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q5A\\_R1/Step4/Q5A\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5A_R1/Step4/Q5A_R1_Guideline.pdf).

73. World Health Organization. Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. *WHO*. [En línea] 2013.  
[http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA\\_DB\\_final\\_19\\_Nov\\_2013.pdf](http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final_19_Nov_2013.pdf).
74. European Medicines Agency . ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances ( chemical entities and biotechnological/biological entities). *EMA*. [En línea] Mayo de 2011.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/06/WC500107636.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/06/WC500107636.pdf).
75. International Conference on Harmonisation of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Development and manufacture of drug Substances ( Chemical Entities and biotechnological/Biological Entities) Q11. *ICH*. [En línea] 1 de Mayo de 2012.  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf).
76. European Medicines Agency. Guideline on Quality of biological active substances produced by transgene expression in animals. *EMA*. [En línea] 30 de Mayo de 2013.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/06/WC500144136.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144136.pdf).
77. European Medicines Agency . Guideline on the use of starting materials and intermediates collected from different sources in the manufacturing of non-recombinant biological medicinal products. *EMA*. [En línea] 27 de Junio de 2013.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/07/WC500145739.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500145739.pdf).
78. International Conference on Harmonisation of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Derivation and characteriation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products Q5D. *ICH*. [En línea] 16 de Julio de 1997.  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q5D/Step\\_4/Q5D\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5D/Step_4/Q5D_Guideline.pdf).
79. European MEdicines Agency. Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology. *EMA*. [En línea] Diciembre de 1994.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003433.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003433.pdf).
80. European Medicines Agency. Guideline on the warning on trasmissible agents in summary of product characteristics (SmPCS) and package leaflets for plasma-derived medicinal products. *EMA*. [En línea] 15 de Diciembre de 2011.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/12/WC500119001.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119001.pdf).

81. —. Guideline on the adventitious agent safety of urine derived medicinal products. *EMA*. [En línea] 21 de Noviembre de 2013.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500155484.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155484.pdf).

82. Convention, The United States Pharmacopeial. *USP 37 NF 32*. Rockville : The United States Pharmacopeial Convention , 2014.

83. European Medicines Agency. Note for guidance on quality of biotechnological products: Derived and characterisation of cell substrates used for production of Biotechnological/Biological products. *EMA*. [En línea] Marzo de 1998.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003280.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003280.pdf).

84. —. Note for guidance on quality of biotechnological products: Analysis of the expresion construct in cell lines used for production of r-DNA derived protein products.

*EMA*. [En línea] Julio de 1996.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002802.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002802.pdf).

85. International Conference on Harmonisation of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Quality of Biotechnological products: Analysis of the expression construct in cell used for production of r-DNA derived protein products Q5B. *ICH*. [En línea] 30 de Noviembre de 1995.

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q5B/Step4/Q5B\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5B/Step4/Q5B_Guideline.pdf).

86. European Medicines Agency. Guideline on human Cell based medicinal products.

*EMA*. [En línea] 21 de Mayo de 2008.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003894.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003894.pdf).

87. —. Guideline on potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer. *EMA*. [En línea] 10 de Octubre de 2007.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003814.pdf).

88. European Mecines Agency. Concept paper on otency declaration labelling for biological medicinal products wich contain modified proteins as active substance. *EMA*.

[En línea] 17 de Febrero de 2011.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/03/WC500103311.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/03/WC500103311.pdf).

89. European Medicines Agency. Guideline on the declaration of quantitative composition/potency labelling of biological medicinal products that contain modified proteins as active substance. *EMA*. [En línea] 20 de Febrero de 2014.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/03/WC500163595.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/03/WC500163595.pdf).

90. —. Guideline on potency labelling for insulin analogue containing products with particular reference to the use of international units or units. *EMA*. [En línea] 24 de Mayo de 2006.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003612.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003612.pdf).

91. —. Guidance on the description of composition of pegylated (conjugated) proteins in the SPC. *EMA*. [En línea] 14 de Mayo de 2003.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003661.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003661.pdf).

92. European Medicines Agency . Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/Biological products. *EMA*. [En línea] Septiembre de 1999.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002824.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002824.pdf).

93. International Conference on Harmonisation of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Specifications: test procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological products Q6B. *ICH*. [En línea] 10 de Marzo de 1999.

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q6B/Step4/Q6B\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6B/Step4/Q6B_Guideline.pdf).

94. —. Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical Substances Q6A. *ICH*. [En línea] 6 de Octubre de 1999.

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf).

95. —. Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R5). *ICH*. [En línea] 17 de Julio de 2011.

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C\\_R5\\_Step4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf).

96. European Medicines Agency. Guideline on the replacement of rabbit pyrogen testong by an alternative test for plasma derived medicinal products. *EMA*. [En línea] 23 de Abril de 2009.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003599.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003599.pdf).
97. —. Test on samples of biological origin. *EMA*. [En línea]  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003498.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003498.pdf).
98. International Conference on Harmonisation of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of Analytical Procedures: text and Methodology Q2(R1). *ICH*. [En línea] 27 de Octubre de 1994.  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf).
99. European Medicines Agency . Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission. *EMA*. [En línea] 25 de Abril de 2014.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/04/WC500165805.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165805.pdf).
100. European Medicines Agency. Guideline on development, production, characterisation and specifications for monoclonal antibodies and related products. *EMA*. [En línea] 18 de Diciembre de 2008.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003074.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003074.pdf).
101. —. Guideline on the quality of biological active substances produced by stable transgen expression in higher plants. *EMA*. [En línea] 24 de Julio de 2008.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003154.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003154.pdf).
102. European Medicines Agency . Guideline On development and manufacture of Lentiviral vectors. *EMA*. [En línea] 26 de MAyo de 2005.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500003984.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003984.pdf).
103. European Medicines Agency. Note for guidance on production and quality control of animal immunoglobulins and inmunosera for human use. *EMA*. [En línea] 24 de Julio de 2002.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003222.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003222.pdf).

104. —. Guideline on plasma-derived medicinal products. *EMA*. [En línea] 21 de Julio de 2011.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/07/WC500109627.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500109627.pdf).
105. —. Guideline on assessing the risk for viruses transmission new chapter 6 of the note for guidance on plasma derived medicinal products. *EMA*. [En línea] 21 de Octubre de 2004.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003753.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003753.pdf).
106. World Health Organization. Report Series N° 941 Annex 4 WHO Recommendations for the production, control and regulation of Human Plasma For Fractionation. *WHO*. [En línea] 2007. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js19650en/>.