

GZR/MPV/npc
Ref.: 5999/14

**DETERMINA RÉGIMEN DE CONTROL A APLICAR
AL PRODUCTO RESVERADOX FORTE.**

RESOLUCIÓN EXENTA Nº _____/

SANTIAGO,

1127 22.03.2016

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: El Oficio Nº4535 de fecha 18 de julio de 2014 de SEREMI Región Metropolitana, mediante el cual solicita evaluar y determinar régimen de control a aplicar al producto **RESVERADOX FORTE**, marca ARKOPHARMA, del peticionario GREENPHARMA S.A.; el acuerdo de la Sesión Nº 6/15 del Comité de Expertos Asesor en Régimen de Control Aplicable, realizada el 27 de octubre de 2015; la Resolución Exenta Nº 4905, de fecha 28 de diciembre de 2015, del Instituto de Salud Pública, que fuera publicada en el Diario Oficial del 13 de enero de 2016 y que abrió periodo de información pública en el procedimiento de régimen de control aplicable respecto de este producto; y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que el producto se presenta en forma de cápsulas y de acuerdo a lo declarado su fórmula sería la siguiente por cada cápsula de 506 mg: 110 mg de extracto seco de *Vitis vinifera* L., 100 mg de extracto seco de raíz de *Polygonum cuspidatum* (equivalente a 50 mg de resveratrol), 10 mg de Zinc, 50 µg de Selenio y excipientes;

SEGUNDO: Que, se le atribuyen finalidades de uso como protector celular frente al daño oxidativo;

TERCERO: Que RESVERADOX FORTE fue evaluado en la Sesión Nº 6/15, de fecha 27 de octubre de 2015, del Comité de Expertos Asesor en Régimen de Control Aplicable, tal como consta en el acta correspondiente, en la que se concluyó, por unanimidad, que él debe ser clasificado como producto farmacéutico, por los siguientes motivos:

- Se trata de una formulación que se presenta en forma de cápsulas de administración oral;
- Se le atribuyen finalidades de uso terapéuticas relacionadas con el daño oxidativo;
- De acuerdo a lo señalado en la fórmula el producto contiene 4 ingredientes activos, respecto de los cuales se puede indicar los siguiente:
 - Zn y Se:** De acuerdo a la fórmula declarada y a la dosis señalada se encontrarían dentro de los límites establecidos en la norma técnica 394 que "Fija Límites Mínimos y Máximos de Vitaminas y Minerales en Suplementos Alimentarios".
 - Extracto seco de *Vitis vinifera* L:** Corresponde a un ingrediente activo de formulaciones farmacéuticas, por las siguientes razones: La EMA tiene publicado el documento "Assessment report on *Vitis vinifera* L., folium". La droga vegetal descrita, corresponde a las hojas secas de la uva negra de pulpa roja, que son cosechadas en otoño después de cosechar la uva, de acuerdo a monografía de "Vigne Rouge" de la



(Ref.: 5999/14)

Cont. res. rég. control aplicable **RESVERADOX FORTE**

Farmacopea Francesa, existen antecedentes de productos registrados con este principio activo desde 1969 con indicaciones en várices, flebitis, tromboflebitis, calambres en la pantorrilla y el edema de la pierna. Las cápsulas y los comprimidos contienen 180 mg y 360 mg de extracto seco de hojas de vid. El perfil de seguridad de los extractos de hoja de vid puede ser descrito como aceptable, de acuerdo a todos los estudios clínicos con pacientes con insuficiencia venosa y al uso de productos en el mercado. Los resultados de seguridad obtenidos a partir de los estudios clínicos realizados hasta la fecha muestran que el uso oral de extractos de hoja de vid son bien tolerados por la mayoría de los pacientes. No se han reportado efectos adversos serios durante los ensayos clínicos y, cuando se informaron, ellos fueron leves y transitorios. En la base de datos GICONA se encontraron los siguientes fitofármacos que presentan como principio activo una preparación vegetal de *Vitis vinífera* L.: Hay 5 registros vigentes (N-328/09, N-340/09, N-330/09, N-8/11 y N-509/13), cuyo único principio activo es un extracto seco de semillas de *Vitis vinífera* L. Todos ellos tienen condición de venta directa. Los registros N-328/09, N-340/09 y N-330/09 tiene las siguientes indicaciones terapéuticas autorizadas: "Coadyuvante en el tratamiento de los síntomas de insuficiencia venosa. La capacidad antioxidante de *Vitis vinífera* podría contribuir a la profilaxis del envejecimiento celular". Las indicaciones del registro N-8/11 son: "Contribuye a la adecuada mantención de la función venosa y capilar periférica. La capacidad antioxidante de *Vitis vinífera* podría contribuir a la profilaxis del envejecimiento celular", el registro N-509/13, está aprobado para "Tratamiento a corto plazo de la insuficiencia venosa crónica".

- c. **Extracto seco de raíz de polygonum de *Polygonum cuspidatum* rico en resveratrol:** Esta planta se conoce como Polígono Japonés, Fallopija japónica, sinónimo: *Polygonum cuspidatum* o *Reynoutria japonica*, planta originaria de Japón, China y Corea, las flores se utilizan para la fabricación de miel y los tallos son comestibles y tienen un sabor extremadamente amargo, son fuente de resveratrol y glucósido piceído, el cual es un stilbeno siendo el mayor derivado del resveratrol. En Japón se usa como té denominado "Itadori" el cual es preparado hirviendo las raíces para extraer el resveratrol, que se usa para tratar enfermedades del corazón y accidentes vasculares, en el artículo de Burns y col. "Plant foods and herbal sources of resveratrol", del año 2002, se señala que el polígono japonés es una fuente concentrada de emodina que se encuentra en las raíces de esta planta y que se usa en la medicina tradicional china como laxante natural, utilizado en dosis de 20 a 50 mg al día. Se usa en la comida japonesa los brotes tiernos. Existen algunos reportes científicos que indican que dependiendo del solvente de extracción utilizado en la elaboración del extracto sería la proporción que se puede extraer de resveratrol y de emodina. El resveratrol de nombre IUPAC 5-[(E)-2-(4-hydroxyphenyl) ethenyl] benzene-1,3-diol o también conocido como 3,4',5'-stilbenetriol, $C_{14}H_{12}O_3$, peso molecular: 228,25 g/mol, existe en forma trans y cis. Puede ser de origen natural o sintetizado en el laboratorio, cuando hablamos de resveratrol de origen natural se trata de una sustancia producida por la planta como defensa ante ataques fúngicos denominada fitoalexina, que está presente en las uvas y en productos derivados como



(Ref.: 5999/14)

Cont. res. rég. control aplicable **RESVERADOX FORTE**

vino y mosto, y en otros alimentos como las ostras, el maní y las nueces. Se ha aislado de las raíces frescas de *Polygonum cuspidatum* (*The Index Merck Twelfth Edition, pag. 1402 - 1403*). El estudio que permitió dilucidar las propiedades del resveratrol se inició a partir del aislamiento de un compuesto presente en una leguminosa peruana *Cassia quinquangulata* Rich. (Leguminosae), con efecto inhibitor de la ciclooxygenasa que posteriormente fue identificado como resveratrol (trans-3,4,5-trihidroxiestilbeno), posteriormente otras pruebas con resveratrol revelaron actividad de amplio espectro como inhibidor de la carcinogénesis en las etapas de iniciación, promoción y progresión. Actualmente hay numerosos estudios de los cuales se está evaluando su actividad en animales y seres humanos. El efecto del resveratrol en la esperanza de vida de muchos organismos modelo sigue en controversia, ya que hay efectos inciertos en moscas de la fruta y gusanos nematodos (*Bass TM, Weinkove D, Houthoofd K, Gems D, Partridge L (October de 2007). «Effects of resveratrol on lifespan in Drosophila melanogaster and Caenorhabditis elegans». Mechanisms of Ageing and Development 128 (10): 546-52*). Existen muchos esfuerzos adicionales de investigación y en la actualidad se sabe que hay alrededor de 5.000 documentos relativos a algún aspecto de la acción del resveratrol, y varios ensayos clínicos se han hecho o se están llevando a cabo, y según lo que señalan algunos autores es bastante sorprendente ya que el resveratrol es una molécula extremadamente promiscua y se metaboliza rápidamente después de la administración oral, sus concentraciones séricas son muy bajas, por lo que sería mucho más efectivo usar moléculas a las que se les ha hecho alguna modificación estructural, que tendrían un efecto más potente, específico y con mejores propiedades farmacocinéticas (*Pezzuto J, A highly promiscuous molecule leads the way to monogamous interactions, Professor and Dean, College of Pharmacy, University of Hawaii at Hilo, Hilo, Hawaii 96720. Comunicación oral congreso*). Antecedentes de un ensayo positivo en humanos, en que han sido necesarias dosis extremadamente altas (3-5g) de resveratrol en una fórmula patentada, para bajar significativamente el nivel de azúcar en la sangre (*Elliott PJ, Jirousek M (April de 2008). «Sirtuins: novel targets for metabolic disease». Current Opinion in Investigational Drugs 9 (4): 371-8*). A pesar de su difusión comercial alegando los efectos antienvjecimiento del resveratrol, no existe evidencia científica para la aplicación de estos créditos en mamíferos. En cuanto a su papel como sustancia ergogénica en el deporte, se ha demostrado en animales de experimentación que mejora la capacidad física de los animales sometidos a una dieta enriquecida con este producto (*Fontán-Lozano, Á., Sáez-Cassanelli, J. L., Inda, M. C., de los Santos-Arteaga, M., Sierra-Domínguez, S. A., López-Lluch, G., ... & Carrión, Á. M. (2007). Caloric restriction increases learning consolidation and facilitates synaptic plasticity through mechanisms dependent on NR2B subunits of the NMDA receptor. The Journal of Neuroscience, 27(38), 10185-10195*). No obstante, son necesarios estudios en humanos para aclarar su verdadero papel en la fisiología y nutrición deportiva. Otro estudio apunta que el resveratrol puede ser contraproducente en personas que reciben quimioterapia con Taxol para un cáncer de mama (*Resveratrol attenuates the anticancer efficacy of*



(Ref.: 5999/14)

Cont. res. rég. control aplicable **RESVERADOX FORTE**

Paclitaxel in human breast cancer cells in vitro and in vivo. Fukui M, Yamabe N y Zhu BT. Eur J Cancer, 2010, Jul, 46(10):1882-91). En la base de datos Medline **disponible en:** <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>, aparecen alrededor de 91 papers publicados en los que se han estudiado diversas propiedades terapéuticas de resveratrol. Este Instituto tiene 62 productos cosméticos que contienen extracto de raíz de *Polygonum cuspidatum*, que aporta resveratrol, no existe otro tipo de productos registrados con este principio activo. Han pasado los siguientes productos por RCA que contienen resveratrol sólo o asociado y todos han sido clasificados como productos farmacéuticos: TIANSHI CÁPSULAS REVITALIZANTES, el cual contiene: "280 mg de extracto de la planta de uva en polvo, que contiene resveratrol 2.625 mg, y 70 mg de Oligosacáridos (polímeros de glucosa), en que a su principal constituyente, resveratrol, se le atribúan propiedades terapéuticas, Resolución Exenta N° 7849, de fecha 13/09/2005. LIXIR, que contiene extracto seco concentrado de raíz de *Polygonum cuspidatum* 100,0 mg (equivalente a resveratrol 98 mg), extracto seco concentrado de frutos sin jugo (semillas y piel) de *Vitis vinífera* 40 mg y excipiente, Resol. N°3500, de fecha 27 de diciembre de 2012, publicada en el diario oficial el 25 de septiembre de 2013. 4 LIFE® TRANSFER FACTOR CARDIOTM, producto en cápsulas que contenía resveratrol dentro de una asociación de varios principios activos, Resolución N° 6697, de fecha 9 de agosto de 2005. ACTIVITY PLUS, producto líquido en forma de ampolla bebible, compuesto de una mezcla de varios extractos vegetales, dentro de los cuales está presente el resveratrol, Resolución N°20.720, de fecha 2 de octubre de 2013. REVVNRG, mezcla de extractos vegetales, al menos dos de ellos con actividad laxante además del aporte de resveratrol, Resolución N° 2380, de fecha 29 de julio de 2013. NUTROF TOTAL CAPSULAS, el cual corresponde a una mezcla de vitaminas, minerales, extracto de uva rico en resveratrol y carotenoides luteína y zeaxantina, quedando clasificado como producto farmacéutico, porque estos dos últimos nutrientes no tiene límites en alimento, Resolución 12.998 de fecha 13 de junio de 2013. En la sesión N° 3/15 de RCA se ha clasificado como producto farmacéutico el producto RESVERATROL, el cual corresponde a cápsulas que contienen 500 mg de resveratrol, elaborado y envasado por Nutrpharm S.A. para la venta exclusiva de Ortholife Ltda. Por último el Reglamento sanitario de los Alimentos D.S. N° 977 (RSA) no menciona ni tiene límites para el resveratrol, tampoco aparece en el listado de sustancias antioxidantes del artículo 143° letras a) y b) del RSA. Por todas las razones antes expuestas este ingrediente activo corresponde a un ingrediente con propiedades farmacológicas, para ser usado en formulaciones farmacéuticas;

- d) Al producto se le atribuyen propiedades terapéuticas relacionadas con el daño oxidativo y el envejecimiento celular y no se usa en alimento;
- e) Por lo tanto, dada la composición y finalidad de uso de RESVERADOX FORTE, así como a los antecedentes antes descritos, este producto cumple con la definición de producto farmacéutico y para poder comercializarse en Chile debe contar previamente con un registro sanitario que demuestre, calidad, seguridad y eficacia;



(Ref.: 5999/14)

Cont. res. rég. control aplicable **RESVERADOX FORTE**

CUARTO: Que, mediante la Resolución Exenta N° 4905, de fecha 28 de diciembre de 2015, de este Instituto, que fuera publicada en el Diario Oficial del 13 de enero de 2016, se abrió periodo de información pública en el procedimiento administrativo de determinación del régimen de control que corresponde aplicar a este producto, de 10 día hábiles, contados desde la publicación de dicha resolución en el Diario Oficial, no habiéndose recibido en ese plazo ninguna observación para este procedimiento; y

TENIENDO PRESENTE: Lo dispuesto en el artículo 96° del Código Sanitario; en los artículos 8° y 9° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, aprobado por el Decreto N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud; la Resolución Exenta N° 4.023, del 4 de diciembre de 2013, del Instituto de Salud Pública de Chile; el artículo 59° letra b), del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley N° 2.763, de 1.979 y de las Leyes N° 18.933 y N° 18.469, del Ministerio de Salud; lo dispuesto en el Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile, aprobado por el Decreto Supremo Núm. 1.222, de 1.996, de la misma Secretaría de Estado; y las facultades delegadas por la Resolución Exenta N° 292, del 12 de febrero del 2.014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1. **ESTABLÉCESE** que el régimen que corresponde aplicar al producto **RESVERADOX FORTE**, marca ARKOPHARMA, del petionario GREENPHARMA S.A., es el propio de los **Productos Farmacéuticos**.
2. Por lo tanto, deberá regirse por las disposiciones del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, Decreto N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud.
3. De acuerdo a lo señalado en el artículo 8°, del Decreto N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud, desde la fecha de notificación de la presente resolución y mientras no se obtenga el registro sanitario de este medicamento, éste deberá ser retirado del mercado por parte de quien lo distribuye o expende, sin perjuicio de las responsabilidades sanitarias a que ello diere lugar.

(Ref.: 5999/14)

Cont. res. rég. control aplicable **RESVERADOX FORTE**

4. Lo dispuesto en la presente resolución también será aplicable al resto de los productos que contengan el o los componentes declarados como propios de un producto farmacéutico (artículo 8º, del Decreto N° 3 de 2010).

**ANÓTESE, COMUNÍQUESE, PUBLÍQUESE
EN EL DIARIO OFICIAL Y EN LA PÁGINA WEB ISP**


JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DRA. I. F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:

- Interesado
- Depto. Políticas Farmacéuticas y Profesiones Médicas, MINSAL
- Sección Registro Productos Farmacéuticos (1 original y 1 copia)
- Comunicaciones-ISP
- Gestión de Trámites
- UCD



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe