Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

MPV/npc
Ref.: 1439/18

**DETERMINA RÉGIMEN DE CONTROL SANITARIO AL PRODUCTO SYALOX 300 PLUS COMPRIMIDOS.**

RESOLUCIÓN EXENTA Nº _____/

SANTIAGO, 6651 21.12.2018

**VISTO ESTOS ANTECEDENTES:** La solicitud manual de fecha 31 de enero de 2018 (Ref: 1439/18) solicitado por Q.F. Fresia Echeverria Moraga, en que envía a régimen de control sanitario al producto **SYALOX 300 PLUS COMPRIMIDOS**; el acuerdo de la Sesión Nº2/18 del Comité de Expertos Asesor en Régimen de Control Sanitario, realizada el 26 de julio de 2018; la Resolución Exenta Nº 5660, de fecha 16 de octubre de 2018, del Instituto de Salud Pública, que fuera publicada en el Diario Oficial del 7 de noviembre de 2018 y que abrió periodo de información pública en el procedimiento de régimen de control sanitario respecto de este producto; y

**CONSIDERANDO:**

**PRIMERO:** Que, el producto se presenta en forma de comprimidos y tiene la siguiente composición: 300 mg de ácido hialurónico como sal sódica (equivalente a 240 mg), 100 mg de extracto de *Boswellia serrata* (equivalente a 10 mg de 3-O- Acetyl-11α -ácido boswellico - AKBA) y excipientes;

**SEGUNDO:** Que, se administra por vía oral y su finalidad de uso es: Contribuir al mantenimiento de la piel normal, ayudando a mejorar la elasticidad e hidratación de la piel;

**TERCERO:** Que, para la evaluación de este producto se tuvo a la vista los siguientes antecedentes:

- Carta de Q.F. Fresia Echeverría Moraga, de fecha 31 de enero de 2018, mediante la cual solicita se determine el Régimen que le corresponde aplicar al producto SYALOX 300 PLUS COMPRIMIDOS, de River Pharma SRL, Italia. Señalando que desea ingresarlo a Chile como Suplemento Alimenticio, con la función de contribuir al mantenimiento de la piel normal, ayudando a mejorar la elasticidad e hidratación de la piel.
- Fórmula cuali-cuantitativa.
- Muestra del producto.
- Certificado del Ministerio della Salute de Italia, indicando que en Italia el producto se clasifica como Suplemento Alimenticio.
- Argumentación Técnica resumida;

**CUARTO:** Que, de acuerdo a la formulación del producto y a sus dos principios activos, se puede señalar lo siguiente:

- **Ácido Hialurónico como sal sódica:** *The Merck Index, 12th Edition, pág. 813-814*, señala que el ácido hialurónico es un mucopolisacárido natural de alta viscosidad; se encuentra en el cordón umbilical, en el humor vítreo, en el fluido sinovial, en articulaciones patológicas, en el estreptococo hemolítico grupo A y C y en la jalea de Wharton. También se comercializa en forma

de sal sódica. Se usa, en humanos, como coadyuvante en cirugías oftálmicas y en veterinaria, como coadyuvante en el tratamiento de sinovitis no infecciosas. Esta sustancia se encuentra en tendones y ligamentos en estructuras complejas con una matriz extracelular rica en colágeno y glicosaminoglicanos (incluyendo ácido hialurónico). Las estructuras de colágeno suelen estar protegidas por una vaina sinovial, que contiene el líquido sinovial, en las que pueden deslizarse sin fricción. El ácido hialurónico es uno de los principales componentes del líquido sinovial. Corresponde a un líquido viscoelástico que nutre al cartílago y lo protege de impactos. También está presente en el cartílago como partes de la matriz extracelular. En los tendones y ligamentos reduce la fricción y mejora el movimiento de la estructura en la vaina". Este Instituto no tiene productos de uso oral que contengan ácido hialurónico en su formulación. Existen productos autorizados en la categoría de cosméticos, con un número de 58 registros, en forma de geles o cremas para administración tópica; Dos (2) productos registrados como medicamento, los cuales presentan ácido hialurónico (sal sódica) o hialuronato sódico, de los cuales uno corresponde a solución oftálmica clasificada como lubricante ocular (Registro N° F-21495/14 HIALTEARS SOLUCIÓN OFTÁLMICA), indicado como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad; y el otro corresponde una solución que se administra por vía intra-articular y tienen condición de venta bajo receta médica (Registro N° F-400/18, HYALGAN SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/2 mL), con la indicación terapéutica aprobada de: "Tratamiento sintomático del dolor y de las alteraciones de la función articular en osteoartritis con o sin derrame en la articulación". Por otra parte, se han clasificado en RCS varios productos como dispositivos médicos, que contienen ácido hialurónico, solo o asociado, y que se administran vía inyectable, con fines estéticos (rellenar arrugas y modelar labios, o revitalizador antienvejecimiento): **a)** Resolución Exenta N° 11480, de fecha 30/12/03, de este Instituto, relativa a 4 productos que contenían NASHA (ácido hialurónico estabilizado de origen animal), denominados: RESTYLINE FINE LINES 0.4, RESTYLINE 0.4, RESTYLINE 0.7 y PERLANE 0.7. **b)** En el Diario Oficial del 18/07/2013, se publicaron las Resoluciones Exentas N° 1965, 1966, 1967, 1968, 1969, 1970, 1971 y 1972, todas de fecha 19/06/13 y de este Instituto, que clasificaron a los productos JUVEDERM ULTRA PLUS XC, X-HA, TEOSYAL PURE SENSE, RESTYLANE NATURAL BEAUTY FROM WITHIN, STYLAGE IPN-LIKE TECHNOLOGY, JUVEDERM VOLUMA WITH LIDOCAINE, NCTF 135 HA y JUVEDERM ULTRA XC, respectivamente. Además, este Instituto ha clasificado como medicamento varios productos de uso oral que contienen ácido hialurónico: El producto HYALMAS POLVO, que corresponde a ácido hialurónico y vitamina C, Resolución Exenta RW N° 23.037, de fecha 30/10/2013, publicada en el Diario Oficial del 14/11/2013; el producto ARTILANE que corresponde a una solución oral y se trata de una asociación de colágeno y ácido hialurónico, Resolución Exenta RW N° 23.304, de fecha 4/11/2013, publicada en el Diario Oficial del 14/11/2013; el producto MOVE FREE ULTRA, que corresponde a una asociación de colágeno desnaturalizado y ácido hialurónico, Resolución Exenta RW N° 3419, de fecha 23/09/2015, publicada en el Diario Oficial del 07/10/2015;

- **Extracto de *Boswellia serrata*:** Corresponde a la planta *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr, sin: *Boswellia balsamifera* Spreng., *Boswellia glabra* Roxb., denominada vulgarmente como Incienso indio (Salai). La materia prima consiste en la goma resinosa seca de *Boswellia serrata.* Es una planta nativa de la India. Contiene 5-9% de aceite esencial como componentes principales que

corresponden a á-tuyonas (50-61%), sabineno (5%), á-pineno (8%) y á-felandreno (2%). Los constituyentes de interés biológico corresponden a triterpenos pentacíclicos (ácidos boswellicos). Los usos terapéuticos apoyados por datos clínicos, indican la administración oral para el tratamiento de la artritis, asma bronquial, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Lo usos descritos en farmacopeas y documentos bien establecidos, señalan la administración oral para el tratamiento del reumatismo y artritis. En relación a los usos descritos en la medicina tradicional, se describen para el tratamiento de dolor abdominal, asma, tos, disentería, fiebre, ictericia, cálculos renales, granos, llagas y trastornos estomacales. También se usa como un agente antitoxina y emenagogo. La información toxicológica señala que se administró hierba molida en aceite de maíz a 100, 500 y 1000 mg/kg por peso corporal por 90 días en ratas. Demostrando que no existen efectos adversos a los 500 mg/kg de peso corporal. $LD_{50}$ > 2 g/kg. Se propone una dosis para la droga cruda: 1-3 g diarios y para extractos de 300-350 mg tres veces al día. Se encuentra en los listados oficial de la EFSA, de plantas que no pueden ser usadas como alimento por su toxicidad *(Singh, G.B., S. Bani, y S. Singh. «Toxicity and Safety Evaluation of Boswellic Acids» Phytomedicine 3, Nº 1 (mayo de 1996): 87-90. https://doi.org/10.1016/S0944-7113(96)80018-3. Singh, Pooja, K. Mathai Chacko, M. L. Aggarwal, Binu Bhat, R. K. Khandal, Sarwat Sultana, y Binu I Kuruvilla. «A-90 Day Gavage Safety Assessment of Boswellia serrata in Rats». Toxicology International 19, Nº 3 (2012): 273-78. https://doi.org/10.4103/0971-6580.103668; WHO monographs on selected medicinal plants", Volume 4, World Health Organization. Geneva, 2005 pag. 48-60).* Se ha evaluado en RCS el producto **OSTEO BI-FLEX CÁPSULAS**, que tenía dentro de su formulación este ingrediente vegetal asociado a otros ingredientes activos, el cual quedó clasificado como Producto Farmacéutico. Este Instituto tiene productos registrados como cosméticos con este ingrediente vegetal.

- De acuerdo a lo establecido en nuestra legislación, los suplementos alimentarios son una clase particular de alimentos que se definen como: ... *aquellos productos elaborados o preparados especialmente para suplementar la dieta con fines saludables y contribuir a mantener o proteger estados fisiológicos característicos tales como adolescencia, adultez o vejez. Su composición podrá corresponder a un nutriente, mezcla de nutrientes y otros componentes presentes naturalmente en los alimentos, incluyendo compuestos tales como vitaminas, minerales, aminoácidos, lípidos, fibra dietética o sus fracciones. Se podrán expender en diferentes formas de liberación convencional, tales como polvos, líquidos, granulados, grageas, comprimidos, tabletas, cápsulas u otras propias de los medicamentos"* (artículo 534, del D.S. Nº 977/96). Por otra parte, el artículo 538, del D.S. Nº 977/96, establece que: "Los niveles, máximo y mínimo, de vitaminas, minerales y demás componentes a que alude el artículo 534, serán establecidos por resolución del Ministerio de Salud, dictada en uso de sus atribuciones legales técnico normativas". A la fecha, el Ministerio de Salud solamente ha fijado límites para el uso de vitaminas y minerales en suplementos alimentarios, a través de la Resolución Exenta Nº 394 de 2002, del Ministerio de Salud.
- A este producto se le atribuye la siguiente finalidad: "contribuir al mantenimiento de la piel normal, ayudando a mejorar la elasticidad e hidratación de la piel", si bien la finalidad es cosmética, este producto no puede ser considerado un producto cosmético porque se administra por vía oral.

- Por otra parte, se quiere comercializar el producto como un "suplemento alimenticio", pero no correspondería a un suplemento alimenticio, porque la composición de SYALOX no es la de un alimento, ya que contiene extracto de un vegetal (*Boswellia serrata*), que tiene propiedades terapéuticas documentadas y además posee ácido hialurónico ingrediente que ya ha sido evaluado en RCS en formulaciones de otros productos de uso oral, los cuales han quedado clasificados como medicamento.
- En la siguiente tabla se detalla de acuerdo a la composición y características del producto evaluado, si aplica su uso en diferentes categorías de productos sometidos a control sanitario:
  - **C** : PRODUCTO COSMÉTICO
  - **DM** : DISPOSITIVO MÉDICO
  - **PF** : PRODUCTO FARMACÉUTICO
  - **P** : PESTICIDA DE USO SANITARIO Y DOMÉSTICO
  - **A** : ALIMENTO

| PRODUCTO | C | DM | PF | P | A |
|---|---|---|---|---|---|
| **Composición:**<br>Ac. Hialurónico<br>Extracto *B. serrata* | <br>SÍ<br>SÍ | <br>SÍ<br>NO | <br>SÍ<br>SÍ | <br>NO<br>NO | <br>NO<br>NO |
| **Finalidad de uso** | SÍ | NO | SÍ | NO | NO |
| **Forma de presentación** | NO | SI | SI | NO | SI |
| **Mecanismo de acción** | No aplica | No aplica | No aplica | No aplica | No aplica |
| **Vía de administración** | NO | SI | SÍ | NO | SÍ |
| **Calificación** | NO (vía adm., y forma de presentación) | NO (por composición de uno de sus ingredientes y finalidad de uso) | SI | NO (por forma de presentación, finalidad de uso, vía de administración y composición de sus ingredientes) | NO (por finalidad de uso y composición de sus ingredientes) |

**QUINTO:** Que, **SYALOX 300 PLUS COMPRIMIDOS**, fue evaluado en la Sesión N° 2/18, de fecha 26 de julio de 2018 del Comité de Expertos Asesor en Régimen de Control Sanitario, tal como consta en el acta correspondiente, en la que la totalidad de los miembros concluyó que SYALOX 300 PLUS COMPRIMIDOS, incluye los aspectos propios de un medicamento, por las siguientes razones:

a) Se trata de una formulación que se presenta en forma de comprimidos, que no califica como cosmético por la vía y la forma de presentación. No califica como dispositivo médico (DM) por

composición de uno de sus ingredientes y mecanismo de acción. Aunque su vía de administración es oral, no corresponde a un alimento por composición de sus ingredientes y finalidad de uso;

b) De acuerdo a lo señalado el producto corresponde a un producto farmacéutico porque posee ingredientes activos que tienen una actividad farmacológica;
c) El producto SYALOX 300 PLUS COMPRIMIDOS Incluye los aspectos propios de los medicamentos, en cuanto a composición, forma de administración, finalidad de uso y vía de administración;
d) Por lo tanto, para confirmar dicha clasificación y ser distribuido en el país como tal, deberá previamente someterse a un proceso de evaluación sanitaria respaldando su eficacia seguridad y calidad;
e) Mientras esto no se realice, y considerando el eventual riesgo para la salud de las personas, queda prohibida su distribución en el país. (DS N°3 arts., 7°, 17° y 207° según corresponda);

**SEXTO:** Que, mediante la Resolución Exenta N° 5660, de fecha 16 de octubre de 2018, de este Instituto, que fuera publicada en el Diario Oficial del 7 de noviembre de 2018, se abrió periodo de información pública en el procedimiento administrativo de determinación del régimen de control que corresponde aplicar a este producto, de 10 días hábiles, contados desde la publicación de dicha resolución en el Diario Oficial, no habiéndose formulado observaciones dentro del periodo de información pública iniciado por la Resolución Exenta N° 5660 de 2018; 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 fij

a 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 **SYALOX 300 PLUS COMPRIMIDOS**, solicitado por Q.F. Fresia Echeverria Moraga y fabricado por River Pharma SRL-Italia, 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.

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 8°, del Decreto N° 3 de 2010).

5. Devuélvase la muestra presentada.

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

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
JEFE

Q.F. ISABEL SÁNCHEZ CEREZZO
JEFA DEPARTAMENTO
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
- D. Fresia Echeverria Moraga
- Depto. Políticas Farmacéuticas y Profesiones Médicas, MINSAL
- SEREMI de Salud RM, Internaciones de Alimento
- ANAMED (1 original)
- Comunicaciones-ISP
- Gestión de Trámites
- UCD

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
MINISTRO DE FE

Transcribo fielmente
Ministro de Fe