

GZR/MPV/npc
Ref.: ID397374/18

**DETERMINA RÉGIMEN DE CONTROL SANITARIO AL
PRODUCTO FOLEX LÁPIZ SOLUCIÓN 4 mL.**

RESOLUCIÓN EXENTA Nº _____

SANTIAGO, 5067 27.12.2019

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La solicitud manual de fecha 9 de abril de 2018 (Ref.: ID397374/18), requerida por Subdepartamento Fiscalización, mediante la cual se solicita la evaluación en régimen de control sanitario al producto **FOLEX LÁPIZ SOLUCIÓN 4 mL**; el acuerdo de la Sesión N°3/18 del Comité de Expertos Asesor en Régimen de Control Sanitario, realizadas el 24 de octubre de 2018; la Resolución Exenta N°375 de fecha 25 de enero de 2019, que fuera publicada en el Diario Oficial el 12 de febrero de 2019 y que abrió periodo de información pública en el proceso de Régimen de Control Sanitario respecto de este producto; Las observaciones recibidas dentro del periodo de observación pública; la reevaluación del producto en la sesión N°3/19 del Comité de Expertos Asesor en Régimen de Control Sanitario, realizadas el 8 de agosto de 2019; la decisión de la comisión de mantener la clasificación del producto; y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, de acuerdo a lo dispuesto en el artículo 96 del Código Sanitario, el Instituto de Salud Pública de Chile es la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia se contienen en este Código y sus reglamentos, correspondiendo asimismo a este Instituto, de oficio o a petición de parte, resolver el régimen de control sanitario que pudiere ser aplicable a determinadas sustancias o productos, conforme a sus características o finalidad perseguida;

SEGUNDO: Que, en este contexto, mediante la petición del Subdepartamento Fiscalización se solicita se determine el Régimen de Control Sanitario del producto **FOLEX LÁPIZ SOLUCIÓN 4 mL**;

TERCERO: Que, el producto se presenta en forma de solución de uso tópico y exhibe la siguiente composición cualitativa:

Aceite esencia esencial de *Thymus mastichina* L. (tomillo blanco)

Eucalyptus citriodora Hook.

Ácido láctico

CUARTO: Que, corresponde a una solución incorporada en un aplicador en forma de lápiz, la cual se gira en la parte superior para liberar el producto sobre las uñas de los pies y está indicado como tratamiento de eficacia comprobada contra los hongos que causan la onicomycosis. Indicando una aplicación dos veces al día durante el primer mes, posteriormente una vez al día;

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

- Memorando N°016 de jefa Subdepto. Registro y autorizaciones sanitarias, de fecha 22/01/2018, mediante el cual solicita se tome muestra del producto;
- Memorando N°078 de jefa Subdepto. Fiscalización, que indica se tomó muestra del producto en Farmacia Cruz Verde, con fecha 2 de abril de 2018 y se envía a la Unidad de Régimen de Control Sanitario para su evaluación.
- Evaluación del producto en sesión N°3/18 de Régimen Control Sanitario de fecha 24 de octubre de 2018, ocasión en que la comisión sugiere clasificar al producto como producto farmacéutico, porque los antecedentes que acompañan al producto FOLEX LÁPIZ SOLUCIÓN 4 mL, incluyen los aspectos propios de un medicamento, por las siguientes razones:
 1. Se trata de una formulación que se presenta en forma de solución incorporada en un aplicador para uñas del pie, en forma de lápiz, que no califica como cosmético por la finalidad de uso. No califica como dispositivo médico (DM) por la inclusión de ingredientes de origen vegetal cuyo mecanismo de acción no se ajusta a la definición de DM. Por su vía de administración y finalidad de uso, no corresponde a un alimento ni a un pesticida de uso sanitario y doméstico;
 2. De acuerdo a lo señalado el producto corresponde a un producto farmacéutico porque posee ingredientes activos que tienen una actividad farmacológica y porque está indicado con una finalidad terapéutica como antimicótico;
 3. El producto FOLEX LÁPIZ SOLUCIÓN 4 mL Incluye los aspectos propios de los medicamentos, en cuanto a composición, forma de administración, finalidad de uso y vía de administración;
 4. 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;
 5. Mientras esto no se realice, y considerando el eventual riesgo para la salud de las personas, queda prohibida su distribución en el país. (D.S. N°3 arts. 7°, 17° y 207° según corresponda);
- Resolución Exenta N°375 de fecha 2019, que abrió periodo de información pública para los productos del Acta N°3/18 de RCS, publicada en el Diario Oficial el 12 de febrero de 2019.
- Observaciones a la clasificación del producto, de fecha 26 de febrero y dentro del plazo de periodo de información pública abierto por Resolución Exenta N° 375/19. Las observaciones presentadas por el Sr. Julio Jiménez de Abbott incluyen los siguientes antecedentes:
 1. Un artículo denominado "Blackwell Publishing Ltd. Antifungal activity of Thymus oils and their major compounds".
 2. Guía para la clasificación de DM de la Comunidad Europea.
 3. Resolución de Registro del Producto en Holanda.
 4. Carta declaración de Pronova Laboratories Parte I.
 5. Carta declaración de Pronova Laboratories Parte II.
 6. Resoluciones de Registro de Autoridades Israel.
 7. Carta de apelación.
 8. Certificado de Revisión de antecedentes que acompañan al DM del año 2016.

- Antecedentes presentados por la Dra. Janepsy Díaz Tito, MSc PhD, Jefa Departamento de Asuntos Científicos y de Departamento de Dispositivos Médicos del Instituto de Salud Pública de Chile, que incluye información bibliográfica, relacionada con el efecto antimicótico y mecanismo de acción de los monoterpenos, que se detalla:
 1. El artículo: *de Oliveira Lima, M. I., de Medeiros, A. A., Silva, K. S., Cardoso, G. N., De Oliveira Lima, E., & De Oliveira Pereira, F. (2017). Investigation of the antifungal potential of linalool against clinical isolates of fluconazole resistant Trichophyton rubrum. Journal de Mycologie Medicale, 27(2), 195-202;*
 2. El artículo: *Cavaleiro, C., Salgueiro, L., Gonçalves, M. J., Hrimpeng, K., Pinto, J., & Pinto, E. (2015). Antifungal activity of the essential oil of Angelica major against Candida, Cryptococcus, Aspergillus and dermatophyte species. Journal of natural medicines, 69(2), 241-248;*
 3. El artículo: *Barchiesi, F., Silvestri, C., Arzeni, D., Ganzetti, G., Castelletti, S., Simonetti, O., ... & Abruzzetti, A. (2009). In vitro susceptibility of dermatophytes to conventional and alternative antifungal agents. Medical mycology, 47(3), 321-326;*
 4. El artículo: *Silva, K. V., Lima, M. I., Cardoso, G. N., Santos, A. S., Silva, G. S., & Pereira, F. O. (2017). Inibitory effects of linalool on fungal pathogenicity of clinical isolates of Microsporum canis and Microsporum gypseum. Mycoses, 60(6), 387-393;*
 5. El artículo: *Pereira, F. D. O., Mendes, J. M., Lima, I. O., Mota, K. S. D. L., Oliveira, W. A. D., & Lima, E. D. O. (2015). Antifungal activity of geraniol and citronellol, two monoterpenes alcohols, against Trichophyton rubrum involves inhibition of ergosterol biosynthesis. Pharmaceutical biology, 53(2), 228-234;*
 6. El artículo: *Ramsewak, R. S., Nair, M. G., Stommel, M., & Selanders, L. (2003). In vitro antagonistic activity of monoterpenes and their mixtures against 'toe nail fungus' pathogens. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 17(4), 376-379;*
 7. El artículo: *Miron, D., Battisti, F., Silva, F. K., Lana, A. D., Pippi, B., Casanova, B., ... & Schapoval, E. E. (2014). Antifungal activity and mechanism of action of monoterpenes against dermatophytes and yeasts. Revista Brasileira de farmacognosia, 24(6), 660-667;*
- Antecedentes presentados por el solicitante y el informe de estos nuevos antecedentes para la revisión de cada miembro de la comisión;

SEXTO: Que, respecto al producto a sus ingredientes y a la información detallada precedentemente es posible señalar lo siguiente:

1. Que, trabajos presentados en la revisión bibliográfica de Asuntos científicos refieren lo siguiente:
 - a. *Investigation of the antifungal potential of linalool against clinical isolates of fluconazole resistant Trichophyton rubrum*, En el cual se investigó la actividad del monoterpeno linalool contra el hongo de piel *Trichophyton rubrum*, resistente al antimicótico Floconazol. Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) en ensayos *in vitro*, comparando linalool y ketoconazol, usado como control positivo, determinando finalmente que el crecimiento micelial de *T. rubrum* fue inhibido por linalool (*de Oliveira Lima, M. I., de Medeiros, A. A., Silva, K. S., Cardoso, G. N., De Oliveira Lima, E., & De Oliveira Pereira, F. (2017). Investigation of the antifungal potential of linalool against clinical isolates of fluconazole resistant Trichophyton rubrum.*

- Journal de Mycologie Medicale*, 27(2), 195-202). **NOTA₁**: no se refiere el mecanismo de acción por el que el monoterpeno linalool ejerce la acción antimicótica. **NOTA₂**: El aceite esencial de Tomillo (cualquiera de sus especies), tiene carvacrol y timol principalmente el linalool está en menor cantidad;
- b. Antifungal activity of the essential oil of *Angelica major* against, en el que se determinó la composición y actividad antifúngica del aceite esencial (EO) de la planta *Angelica mayor* y sus componentes principales α -pineno y *cis*- β -ocimeno contra levaduras y mohos clínicamente relevantes. Se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM). Determinando que no tienen una actividad citotóxica muy potente, si no que una acción antimicótica por el efecto sobre el tubo germinal del hongo *Candida* (Cavaleiro, C., Salgueiro, L., Gonçalves, M. J., Hrimpeng, K., Pinto, J., & Pinto, E. (2015). Antifungal activity of the essential oil of *Angelica major* against *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* and dermatophyte species. *Journal of natural medicines*, 69(2), 241-248). **NOTA₁**: no se explica el mecanismo de acción por el que el α pineno y β ocimeno ejercerían su acción sobre el tubo germinal de *Candida*. **NOTA₂**: El aceite esencial de Tomillo (cualquiera de sus especies), tiene carvacrol y timol principalmente no hay antecedentes que tenga α pineno y/o β ocimeno;
- c. In vitro susceptibility of dermatophytes to conventional and alternative antifungal agents, del año 2009, que se refiere un estudio en el que se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) y otros parámetros de crecimiento en la viabilidad hifal, comparando el efecto de fluconazol (FLU), un lipopéptido denominado PAL y un aceite esencial de árbol del té: γ -terpineno (TER), contra varios hongos *Microsporum Canis* y *Trichophyton Rubrum*. Observando una mayor actividad con TER, mientras que no hubo diferencias en los tres fármacos, pero PAL era significativamente más activo que el FLU para reducir la viabilidad hifal frente a ambos géneros de dermatofitos. Este estudio muestra que PAL ejerce una actividad in vitro contra dermatofitos al menos similar a la observada con FLU y sugiere que este compuesto podría ser un candidato prometedor en el Tratamiento de infecciones por dermatofitos (Barchiesi, F., Silvestri, C., Arzeni, D., Ganzetti, G., Castelletti, S., Simonetti, O., ... & Abruzzetti, A. (2009). In vitro susceptibility of dermatophytes to conventional and alternative antifungal agents. *Medical mycology*, 47(3), 321-326);
- d. Inibitory effects of linalool on fungal pathogenicity of clinical isolates of *Microsporum canis* and *Microsporum gypseum*, del año 2017, el cual se refiere a un estudio con el alcohol monoterpeno linalool sobre los hongos que producen dermatomicosis en humanos. En este estudio se evaluó, la actividad antifúngica *in vitro* de linalool y ketoconazol (como control positivo) frente a hongos *M. canis* y *M. gypseum*. Determinando la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la mínima concentración fungicida (MFC). Midiendo la producción de conidios y la germinación y el efecto sobre la membrana celular fúngica (liberación de material intracelular). Determinando que linalool causó fuga de material intracelular. En el paper se indica que como los monoterpenos son compuestos hidrofóbicos que interactúan preferentemente con la membrana celular aumentan la fluidez y la permeabilidad de la membrana, lo que afecta el funcionamiento de proteínas de membrana y, consecuentemente, control osmótico, y celular (Silva, K. V., Lima, M. I., Cardoso, G. N., Santos, A. S., Silva, G. S., & Pereira, F. O. (2017). Inibitory

(Ref.: ID397374/18)

Cont. res. rég. control sanitario FOLEX LÁPIZ SOLUCIÓN 4 mL.

effects of linalool on fungal pathogenicity of clinical isolates of Microsporum canis and Microsporum gypseum. Mycoses, 60(6), 387-393;

- e. Antifungal activity of geraniol and citronellol, two monoterpenes alcohols, against *Trichophyton rubrum* involves inhibition of ergosterol biosynthesis, año 2015 en que se determinó la actividad antifúngica de los aceites esenciales de geraniol y el citronelol, teniendo como objetivo investigar los efectos inhibitorios y posible mecanismo de actividad antifúngica de geraniol y citronelol contra cepas de *T. rubrum*. Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM), germinación conidial, infectividad en fragmentos de uñas humanas y morfogénesis de *T. rubrum*. Se midieron los efectos sobre la pared celular (prueba con sorbitol) y la membrana celular (liberación de material intracelular y la biosíntesis de ergosterol). Determinando que se inhibió el crecimiento micelial, germinación de conidios y crecimiento de hongos en fragmentos de uñas. Se indujo la formación de hifas anchas, cortas y torcidas en la morfología del hongo *T. rubrum*. Con sorbitol, geraniol la CIM se incrementó en 64 veces y el citronelol en 32 veces. Las drogas causaron fugas de material intracelular e inhibición de la biosíntesis de ergosterol. Los resultados de este estudio sugieren que los fármacos dañan la pared celular y la membrana celular de *T. rubrum* a través de un mecanismo que parece implicar la inhibición de la biosíntesis de ergosterol (Pereira, F. D. O., Mendes, J. M., Lima, I. O., Mota, K. S. D. L., Oliveira, W. A. D., & Lima, E. D. O. (2015). Antifungal activity of geraniol and citronellol, two monoterpenes alcohols, against *Trichophyton rubrum* involves inhibition of ergosterol biosynthesis. *Pharmaceutical biology, 53(2), 228-234*). **NOTA: La inhibición de la biosíntesis de ergosterol implica la acción en ciertas etapas de la síntesis del ergosterol; inhibiendo específicamente algunas enzimas;**
- f. In vitro Antagonistic Activity of Monoterpenes and Their Mixtures Against 'Toe Nail Fungus' Pathogens, de año 2003, en el cual se determinó el efecto antibiótico de los ingredientes considerados activos del medicamento denominado Meijer® (aceite de eucalipto, alcanfor y Mentol) así como los ingredientes considerados inactivos (timol, aceite de trementina, aceite de nuez moscada y aceite de hoja de cedro), se estudiaron *in vitro* frente a hongos responsables de la onicomiosis, como *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum* y *Epidermophyton stockdale*. Los datos de zonas de inhibición revelaron que el alcanfor (1), el mentol (2), el timol (3) y el aceite de *Eucalyptus citriodora* fueron los componentes más eficaces contra los organismos de prueba. Revelaron que las formulaciones que consisten en concentraciones de 5 mg / ml de cada uno tienen el potencial de ser efectivas para controlar la onicomiosis (Ramsewak, R. S., Nair, M. G., Stommel, M., & Selanders, L. (2003). In vitro antagonistic activity of monoterpenes and their mixtures against 'toe nail fungus' pathogens. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 17(4), 376-379*). **NOTA: no explica el mecanismo de acción;**
- g. Antifungal activity and mechanism of action of monoterpenes against dermatophytes and yeasts, el cual se refiere a la determinación del efecto de aceites volátiles como agentes antifúngicos. Evaluando la actividad antifúngica del geraniol, nerol, citral, neral y geranial (monoterpenos), y terbinafina y anidulafungina como drogas de control. Determinando que los monoterpenos eran más activos contra dermatofitos, siendo *Trichophyton rubrum* la especie de

hongo más sensible a los monoterpenos. Los isómeros TRANS mostraron mayor actividad antifúngica que los CIS. Se investigó el mecanismo de acción determinando daño en la **pared celular** del hongo, mediante el ensayo de protección de sorbitol y también se determinó daño en la **membrana celular**, mediante ensayo de afinidad de ergosterol. Los monoterpenos mostraron una afinidad por el ergosterol al relacionar su mecanismo de acción con la célula. Desestabilización de la membrana. Se sugiere que el mecanismo de acción de esta clase de drogas está relacionado con la **unión a ergosterol** y una desestabilización posterior de las membranas celulares fúngicas (*Miron, D., Battisti, F., Silva, F. K., Lana, A. D., Pippi, B., Casanova, B., ... & Schapoval, E. E. (2014). Antifungal activity and mechanism of action of monoterpenes against dermatophytes and yeasts. Revista Brasileira de farmacognosia, 24(6), 660-667*);

2. En cuanto a la farmacología de los anti fúngicos en general es posible señalar que la acción se puede ejercer por las siguientes vías:
 - a. Sobre la pared celular, impidiendo su síntesis.
 - b. Sobre la membrana, alterando su permeabilidad o impidiendo su síntesis, o la de componentes esenciales como el ergosterol.
 - c. Sobre los mecanismos implicados en la división celular.
3. Por otra parte, es sabido que los antimicóticos actualmente disponibles para el tratamiento de las micosis, se pueden dividir en las siguientes familias:
 - a. **Antifúngicos que actúan sobre la membrana citoplasmática:**
 - i. Polienos: anfotericina B desoxicolato y derivados de anfoterina B con complejos lipídicos.
 - ii. Triazoles: fluconazol e itraconazol.
 - b. **Antifúngicos que actúan sobre la pared celular:**
 - i. Inhibidores de la síntesis de glucanos: caspofungina acetato.
4. Además, es importante señalar que la anfotericina B es un fármaco antifúngico que captura al ergosterol. **Se enlaza al ergosterol** y crea un poro polar en las membranas fúngicas. Esto ocasiona que los iones (fundamentalmente potasio y protones) y otras moléculas se filtren, lo que matará la célula. El miconazol, el itraconazol, y el clotrimazol también inhiben la síntesis de ergosterol.
5. Los aceites y extractos de plantas, principalmente de clavo, orégano, tomillo y algunos otros, presentan actividad inhibitoria contra ciertos microorganismos. Es sabido que los aceites esenciales ejercen su actividad antimicrobiana actuando en ciertos sitios de acción, donde pueden ocurrir los siguientes efectos:
 - a. Daño a la membrana celular citoplasmática.
 - b. Degradación de la pared celular.
 - c. Daño a las proteínas.
 - d. Filtración del contenido celular.
 - e. Coagulación del citoplasma.
 - f. Disminución de la fuerza motriz.
6. Una característica importante de los componentes de los aceites esenciales es su hidrofobicidad, la cual permite la separación de los lípidos de la membrana celular y la mitocondria, desordenando la estructura y haciéndola más permeable, lo que provoca la filtración de iones y otros contenidos celulares. Por otra parte, se sabe que los componentes de los aceites esenciales también parecen actuar sobre las proteínas de las células que se encuentran embebidas en la membrana

(Ref.: ID397374/18)

Cont. res. rég. control sanitario **FOLEX LÁPIZ SOLUCIÓN 4 mL.**

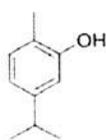
citoplasmática. Las enzimas ATPasa que se encuentran localizadas en dicha membrana pueden ser alcanzadas por las moléculas lipídicas, viéndose afectada la regulación de energía y la síntesis de componentes estructurales. Además, hay antecedentes que señalan que la actividad de los aceites esenciales contra levaduras se debe al daño ocasionado a algunos sistemas enzimáticos involucrados con la producción de energía y síntesis de componentes estructurales. Algunos compuestos fenólicos cruzan la membrana citoplasmática e interaccionan con proteínas y enzimas de membrana, causando un flujo opuesto de protones, afectando la actividad celular (*García-García, R. M., & Palou-García, E. (2008). Mecanismos de acción antimicrobiana de timol y carvacrol sobre microorganismos de interés en alimentos. Temas selectos de ingeniería de alimentos, 2(2), 41-51.*

7. Las especies de *Thymus spp.*, contienen principalmente Timol y Carvacrol. Estos compuestos corresponden a monoterpenos, la estructura química del carvacrol está representada por un grupo fenólico, con un alto poder hidrofóbico. Se encuentra en un 45% en el tomillo, en cuanto a su mecanismo de acción, este es el responsable de desintegrar la membrana externa de las paredes de los microorganismos, en este caso de la levadura, incrementando así la permeabilidad de la membrana citoplasmática, provocando la salida de proteínas, entre ellas ATP (*Burt, S. A., van der Zee, R., Koets, A. P., de Graaff, A. M., van Knapen, F., Gaastra, W., ... & Veldhuizen, E. J. (2007). Carvacrol induces heat shock protein 60 and inhibits synthesis of flagellin in Escherichia coli O157: H7. Appl. Environ. Microbiol., 73(14), 4484-4490.* En cambio, el timol, se encuentra en un 50% en el aceite esencial de tomillo. En cuanto a su mecanismo de acción el timol es capaz de desintegrar la membrana externa de las levaduras, permitiendo la salida de los constituyentes químicos esenciales para su metabolismo, es importante mencionar que la acción del timol es dependiente de factores como el tipo de microorganismo, el pH del medio y la temperatura de incubación (*Lambert, R. J. W., & Pearson, J. (2000). Susceptibility testing: accurate and reproducible minimum inhibitory concentration (MIC) and non-inhibitory concentration (NIC) values. Journal of applied microbiology, 88(5), 784-790.*

8. Estructuras químicas de algunos aceites esenciales

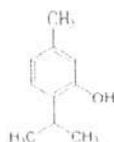
i.

Carvacrol:



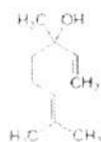
ii.

Timol:



iii.

Linalool:



9. La información entregada por asuntos científicos presenta siete papers de los cuales sólo tres se refieren al probable mecanismo de acción de los monoterpenos:

(Ref.: ID397374/18)

Cont. res. rég. control sanitario **FOLEX LÁPIZ SOLUCIÓN 4 mL**.

- a. Oliveira Lima, del año 2017, no se refiere al mecanismo de acción por el que el monoterpeno linalool ejerce la acción antimicótica, sólo se determina el efecto anitimicótico.
 - b. En Cavaleiro, C, del año 2015, no se explica el mecanismo de acción por el que el α pineno y β ocimeno ejercerían su acción sobre el tubo germinal de *Candida*.
 - c. Barchiesi, F., del año 2009, no se explica el mecanismo de acción por el que el aceite del árbol de té (*g*-terpineno) actúa sobre la viabilidad hifal de varios hongos, comparado con fluconazol.
 - d. Silva, K. V., de año 2017, se refiere al efecto de linalool sobre la membrana celular causando fuga de material intracelular. Se indica que como los **monoterpenos son compuestos hidrofóbicos que interactúan preferentemente con la membrana celular aumentan la fluidez y la permeabilidad de la membrana**, lo que altera el funcionamiento de proteínas de membrana y, consecuentemente, control osmótico, y celular.
 - e. Pereira, F. D. O., de año 2015, en el que se determinó la actividad antifúngica de los aceites geraniol y el citronelol. Sugiriendo que éstos dañan la pared celular y la membrana celular del hongo a través de un mecanismo que parece **implicar la inhibición de la biosíntesis de ergosterol**.
 - f. En Ramsewak, R. S., de año 2003, no se hace referencia al mecanismo de acción por el que los aceites esenciales de esa fórmula farmacéutica ejercen el efecto antimicótico, solamente se determinó que las formulaciones en concentraciones de 5 mg / ml eran efectivas.
 - g. Finalmente, Miron, D., de 2014, se refiere a la determinación de la actividad antifúngica del geraniol, nerol, citral, neral y geranial (monoterpenos) y sugiere que el mecanismo de acción de esta clase de drogas está relacionado **con la unión a ergosterol y una desestabilización posterior de las membranas celulares fúngicas**.
10. El mecanismo antifúngico por el que actúan los aceites esenciales es similar al de los antimicóticos convencionales, ejerciendo su acción por las mismas vías -Pared celular, impidiendo su síntesis - o a través de la membrana celular - alterando su permeabilidad o impidiendo su síntesis, o la de componentes esenciales como el ergosterol - Además, el mecanismo de acción planteado para los aceites esenciales geraniol, nerol, citral, neral y geranial, es similar al de Anfotericina B que captura al ergosterol, se enlaza a éste y crea un poro polar en las membranas fúngicas. Esto ocasiona que los iones (fundamentalmente potasio y protones) y otras moléculas se filtren, lo que matará a la célula. Por otra parte, el miconazol, itraconazol, y clotrimazol inhiben la síntesis de ergosterol tal como se plantea que actuaría el geraniol;

SÉPTIMO: Que, **FOLEX LÁPIZ SOLUCIÓN 4 mL**, fue re-evaluado en la Sesión N°3/19, de fecha 8 de agosto de 2019 del Comité de Expertos Asesor en Régimen de Control Sanitario, tal como consta en el acta correspondiente, en la que la mayoría de los miembros concluyó que se debe mantener la clasificación como producto farmacéutico del producto **FOLEX LÁPIZ SOLUCIÓN 4 mL**, por las siguientes razones:

- a) Se trata de una formulación que se presenta en forma de solución de uso tópico en uñas, con ingredientes activos de aceites esenciales de origen vegetal con acción fungicida y antimicrobiana, que no califica como cosmético por finalidad de uso y mecanismo de acción, no califica como dispositivo médico (DM) porque los ingredientes activos no tienen un uso previsto como DM,

(Ref.: ID397374/18)

Cont. res. rég. control sanitario **FOLEX LÁPIZ SOLUCIÓN 4 mL**.

- a) tampoco califica como alimento y Pesticida de uso sanitario y doméstico, por composición, finalidad de uso, forma de presentación, mecanismo de acción y vía de administración;
- b) De acuerdo con lo señalado el producto se ajusta a la definición de un producto farmacéutico porque posee ingredientes activos que tienen una finalidad farmacológica, cuyo mecanismo de acción es similar al de los fungicidas y antimicrobianos;
- c) El producto **FOLEX LÁPIZ SOLUCIÓN 4 mL** 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);

OCTAVO: Que, mediante la Resolución Exenta N°375, de fecha 25 de enero de 2019, de este Instituto, que fuera publicada en el Diario Oficial del 12 de febrero de 2019, 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, habiéndose formulado observaciones dentro del periodo de información pública iniciado por la Resolución Exenta N°375 de 2019; 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° 959, del 17 de abril de 2019, 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, 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 **FOLEX LÁPIZ SOLUCIÓN 4 mL**, solicitado por Subdepartamento Fiscalización, 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 con 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.: ID397374/18)

Cont. res. rég. control sanitario FOLEX LÁPIZ SOLUCIÓN 4 mL.

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).
5. **TÉNGASE PRESENTE** que de conformidad con lo dispuesto en los artículos 53 y 54 del Código Sanitario, queda prohibida cualquiera forma de publicación o propaganda referente a higiene, medicina preventiva o curativa y ramas semejantes que, a juicio del Instituto de Salud Pública, tienda a engañar al público o a perjudicar la salud colectiva o individual, tomando en cuenta que se considerará que desde el punto de vista sanitario se engaña al público y se perjudican los intereses de la población, cuando por medio de publicaciones, proyecciones y transmisiones o cualquier otro sistema de propaganda audio-visual, se anuncien como productos medicinales, nutritivos o de utilidad médica aquellos que no hayan sido autorizados o reconocidos como tales por este Instituto.

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



DRA. MARÍA JUDITH MORA RIQUELME
DIRECTORA (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:

- Subdepartamento Fiscalización
- Depto. Políticas Farmacéuticas y Profesiones Médicas, MINSAL
- SEREMI de Salud RM, Internaciones de Alimento
- ANAMED (1 original)
- Comunicaciones-ISP
- Gestión Trámites (1 original)