

INFORME DE EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE RÉGIMEN DE CONTROL SANITARIO N° 45-A/25

Nombre: PROLIVA 60 SACHET
Solicitado por: NUTRAPHARM S.A.
Referencia: RE2429257/25
Fecha ingreso: 07-03-2025

I.- ANTECEDENTES:

1. Con fecha 26 de julio de 2024, bajo referencia RE2295149, ingresa a trámite de admisibilidad, PROLIVA 60 SACHET;
2. Se revisa completitud de antecedentes, se confirma que estos están incompletos. Se elabora resolución de inadmisibilidad. El 30 de agosto de 2024, se recibe respuesta dentro del plazo. Se revisan antecedentes y se confirma que la respuesta es parcial, lo cual queda descrito en la Resolución de admisibilidad N° 34125, de fecha 23 de septiembre de 2024, en la que se señala lo siguiente: Que, en este contexto, NUTRAPHARM S.A., dio respuesta parcial a lo solicitado en la Resolución Exenta RW N° 29040, del 12 de agosto del 2024, debido a que:
 - (a) De acuerdo a la información entregada el ingrediente principal del producto corresponde a un extracto acuoso pulverizado de la semilla de linaza, el que luego ha sido granulado con etil-celulosa.
 - (b) El flujograma no coincide con lo descrito en la fórmula, ni con lo señalado por escrito, pues indica que usa alcohol para precipitar y además no detalla el proceso de extracción.
 - (c) No presenta ningún certificado para este producto o alguno similar, que se refiera a su categorización en algún otro país.
 - (d) La información científica aportada no está directamente relacionada con el efecto atribuido.
3. Con fecha 13 de noviembre de 2024 el interesado ingresa más antecedentes adicionales al trámite, llama la atención la vía de ingreso, considerando que lo que se debía hacer, era solicitar segunda etapa de evaluación para que el trámite fuera evaluado.
4. Con fecha 7 de marzo de 2025, se recibe en la bandeja de entrada de la URCS-MC la solicitud electrónica para la "Determinación de Régimen de Control Sanitario (RCS), clasificación de producto o sustancia, (por producto o sustancia)", ingresada bajo referencia: RE2429257/25, para el producto PROLIVA 60 SACHET, presentado por NUTRAPHARM S.A.

II.- CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO:

1. De acuerdo a lo señalado por el solicitante, se trata de un producto en polvo para uso oral, el cual describe como: "Dispositivo medico como coadyuvante en la adsorción de grasas, parte de los azucares y carbohidratos provenientes de la dieta que contiene polvo granulado de mucilago de semilla de linaza (*Linum usitatissimum* L.)". Con la siguiente composición: polvo granulado de mucilago de la semilla de linaza (*Linum usitatissimum* L.) y sorbitol. Lo presenta con la siguiente finalidad de uso: "Dispositivo médico - coadyuvante en la adsorción de grasas, parte de los azucares y carbohidratos provenientes de la dieta". Solicita una dosis de: 1 sachet, 2 veces al día.;
2. De acuerdo a lo indicado por el solicitante, el mecanismo de acción del producto es mecánico, porque el componente mucilago de semilla de linaza (*Linum usitatissimum* L), ejerce su acción: *a través de su capacidad de captar agua y posteriormente, por su capacidad de hinchamiento formando un gel viscoso e indigerible que adsorbe las grasas, parte de los azucares y carbohidratos provenientes de la dieta en el estómago, siendo este no digerible y posteriormente, eliminándose naturalmente a través de las heces.*

III.- FÓRMULA DEL PRODUCTO: Declara la siguiente composición:
Polvo granulado de mucilago de la semilla de linaza (*Linum usitatissimum* L.) y sorbitol.

IV.- DOCUMENTACIÓN ENTREGADA POR EL SOLICITANTE:

1. **Declaración de composición:** presenta un documento de InQpharm, que corresponde a declaración de composición gránulos de mucílago de linaza (FSM), Flaxslim™, revisión N.º 2, fecha de emisión: 23 de octubre de 2024, una página. Señala la composición y dice que **se usa agua como disolvente para la extracción, y etanol como agente precipitante para las etapas de precipitación.** Indicando además que, el alcohol ayuda a precipitar el mucílago de forma selectiva y que las proteínas, los lípidos y otras impurezas permanecen solubles en cierta medida en la mezcla de alcohol y agua, lo que facilita el aislamiento del mucílago.
2. **Flujograma gránulos de mucilago:** Presenta un documento de INQPHARM CONSUMER HEALTH LTD, en el cual se describen las etapas en la que luego de varios procesos, por filtración, se realiza la separación del mucílago líquido del residuo sólido de linaza, el cual luego se concentra por evaporación para continuar con precipitación de la goma de linaza en alcohol en una proporción 3:1 de alcohol agua. En el documento señala que, el mecanismo de precipitación del alcohol en este proceso se basa en varios efectos como polaridad, deshidratación y separación de proteínas y lípidos. *El mucílago es soluble en agua debido a su naturaleza hidrofílica. Al añadir alcohol, disminuye la polaridad de la solución. Los polisacáridos, como el mucílago, son menos solubles en alcohol que en agua, lo que provoca su precipitación.* El alcohol también causa la deshidratación de las moléculas de mucílago. Esta deshidratación reduce la solubilidad del mucílago en la solución, facilitando la precipitación. En el **proceso de extracción**, el agua desempeña un papel crucial como disolvente debido a su capacidad para disolver e hidratar los polisacáridos del mucílago presentes en las semillas de lino. El mucílago es un polisacárido hidrofílico (que atrae el agua) compuesto por diversos azúcares, que se disuelven fácilmente en agua. Las moléculas de agua interactúan con estos azúcares, rompiendo los enlaces de hidrógeno dentro de la estructura del polisacárido y permitiendo su disolución. Cuando las semillas de lino se sumergen en agua, la capa de mucílago en la superficie de la semilla se hincha debido a la absorción de agua. Esta hinchazón aumenta la superficie, lo que favorece la liberación de mucílago al agua circundante. A continuación, describe el diagrama de flujo del proceso de granulados de mucílago de linaza
3. **Certificado de análisis de gránulos de semilla de linaza:** se trata de un documento de InQpharm, que corresponde a especificaciones del material gránulos de mucílago de linaza (GML), revisión N.º 1, fecha de emisión: 21 de octubre de 2024 dos páginas. Se especifican aspectos físico-químicos, metales pesados, aspectos microbiológicos, otros aspectos analíticos.
4. **Resumen científico:** Presenta un resumen de varios trabajos.
5. **Método del índice de hinchamiento de la Farmacopea (European Pharmacopeia swelling index method):** Presenta un documento de InQpharm, que corresponde a especificaciones del material gránulos de mucílago de linaza (GML), revisión N.º 1, fecha de emisión: 21 de octubre de 2024 dos páginas. Describe un método de acuerdo a lo descrito en la farmacopea europea. "El índice de hinchamiento mide la capacidad de hinchamiento en solución acuosa y se expresa como el volumen total (en mililitros) ocupado por 1 gramo de muestra. Se evaluó la capacidad de hinchamiento *in vitro*, demostrando que 1 gramo de gránulos de mucílago de linaza se hincha hasta más de 333 ml. Señala además que hay una correlación de la capacidad de hinchamiento con el mecanismo de acción: Señalando que el producto es un dispositivo médico para el tratamiento y **la prevención de la obesidad, el exceso de peso y el control general del peso, así como para la reducción del colesterol.** Debido a que los gránulos de mucílago de linaza que están formados a partir de un extracto de linaza tienen una alta capacidad de hinchamiento, lo que aumenta significativamente su tamaño original y forma un gel espeso y a su vez un complejo no digerible que atraparía las grasas de la dieta (incluido el colesterol), los carbohidratos y los azúcares en el estómago, reduciendo la sensación de hambre, además de la ingesta de calorías y el nivel de colesterol, lo cual ayudaría a perder peso de forma eficaz. Indicando además que este gel espeso e indigerible también retrasa el vaciamiento gástrico,

lo que permitiría prevenir el aumento repentino de glucosa en sangre y, por lo tanto, reducir los antojos de comida (**nota: para toda esta teoría no pone ninguna bibliografía**). Indica, además que, el mucílago de linaza, proporciona una fuente de fibra, principalmente fibra soluble y hace referencia a los beneficios de la fibra y señala sus respectivas referencias. Añadiendo que las personas con una ingesta regular de fibra tienen un menor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, hiperlipidemia y obesidad, principalmente a través de la saciedad o la regulación del apetito con su respectivo sustento bibliográfico. A continuación, indica que, de acuerdo al método de la farmacopea europea se demuestra que el mucílago de linaza forma un gel viscoso que se hincha considerablemente al hidratarse, al igual que las gomas y mucílagos, que forman geles y retienen agua. Y agrega que los efectos fisiológicos de este tipo de fibra muestran las características de la fibra soluble en agua, sustentándolo con su respectiva cita bibliográfica. Además, dice que, el mucílago de linaza consiste principalmente en polisacáridos solubles en agua que forman un gel viscoso al mezclarse con agua y agrega que por tal razón exhibe propiedades funcionales únicas, como poder de hinchamiento, capacidad espumante, actividad emulsionante y capacidad de absorción de grasas, para lo cual cita a Gray, 2006; Kaewmanee et al., 1999 y Kristensen et al., 2011. Agrega, además que, la capacidad de aumentar la viscosidad del contenido digestivo es típica de la fibra dietética soluble, como las pectinas y las gomas, tal como lo señala Capuano, 2017. Reitera lo mismo en relación a que las fibras solubles aumentan la viscosidad y la capacidad de retención de agua del contenido digestivo, e inducen la formación de geles en el estómago, citando a Tan et al., 2017. A continuación, cita varios autores que hacen referencia al consumo de fibra soluble, y las mejoras en el metabolismo de lípidos, carbohidratos y colesterol por la unión directa de los polisacáridos a las sales biliares, o por, atrapamiento temporal de las sales biliares. Señalando que los polisacáridos de la dieta pueden unirse, adsorber o atrapar otros componentes dietéticos durante el tránsito gastrointestinal, *tal como lo señala Capuano, 2017*. Agregando que por la formación de gel de la fibra *se retarda la absorción de glucosa y se impide la digestión y la absorción de nutrientes en el intestino, de acuerdo con Dhingra et al., 2012*. Por lo que finalmente proponen que la propiedad de hinchamiento/gelificación del mucílago de linaza, al ser el modo de acción principal, contribuye a las propiedades funcionales de atrapamiento de grasas, carbohidratos y azúcares del dispositivo médico.

6. **Información científica:** Presenta los siguientes artículos:
- a. Un artículo del año 2017, titulado: **Effects of dietary fibers with high water-binding capacity and swelling capacity on gastrointestinal functions, food intake and body weight in male rats**: Se trata de un estudio cuyo objetivo fue investigar los efectos de la suplementación con fibra dietética soluble con alta capacidad de retención de agua (CRA) y capacidad de hinchamiento (CH) sobre la masa del tracto gastrointestinal, evaluando las propiedades fisicoquímicas del contenido digestivo, el tiempo medio de retención gastrointestinal (TMR), el peso corporal y la ingesta de alimento en ratas macho, las cuales se dividieron en cuatro, un grupo control y otros tres grupos alimentados con harina de Konjac, un tipo de maíz pregelatinizado más Goma Guar y mismo maíz más Goma Xantana, obteniendo que los grupos de maíz + Goma Guar y de Harina de Konjac, tuvieron una ingesta diaria promedio de alimentos menor que el grupo control, pero todos los grupos no mostraron diferencias en el peso corporal final ni en la tasa de aumento de peso. Los grupos maíz + Goma Guar y Harina de Konjac, provocaron un aumento de leucocitos y células somáticas en el contenido estomacal, y un aumento de peso del contenido fecal, debido al mayor contenido de humedad fecal, y además estos grupos presentaron una ingesta diaria promedio de alimento menor que el grupo control, pero todos los grupos no mostraron diferencias en el peso corporal final ni en la tasa de aumento de peso. El trabajo concluye que la mezcla de maíz más Goma Guar en la dieta de ratas macho parece facilitar la modulación de los leucocitos y las células somáticas en el contenido estomacal y la reducción de la ingesta de alimento (Tan, C., Wei, H., Zhao, X., Xu, C., & Peng, J. (2017). Effects of dietary fibers with high water-binding capacity and swelling capacity on gastrointestinal functions, food intake and body weight in male rats. Food & nutrition research). *En este trabajo si bien se usan fibras como Konjac, Goma Guar y Goma*

Xantana, no se está usando linaza, ni tampoco se hace alusión acerca del mecanismo de acción de estas fibras usadas.

b. El Trabajo: Chemical Composition and Health Benefits of Flaxseed: hace referencia a una revisión que se centra en datos recientes sobre la composición química de la linaza y sus efectos beneficiosos, destacando la presencia de omega 3, proteína, fibra dietaria, micronutrientes (vitamina E y minerales) y lignanos. Cabe destacar que no menciona para ninguno de estos componentes algún mecanismo relacionado con una acción fisicoquímica, ni tampoco alguna propiedad relacionada con la que se le quiere atribuir a este producto. El trabajo concluye que la linaza posee propiedades nutricionales y funcionales. De hecho, su contenido de compuestos como ácidos grasos poliinsaturados, aminoácidos esenciales, vitamina E, lignanos y fibra dietética la convierte en una fuente para satisfacer las necesidades básicas de la dieta humana y mantener la salud. Sus propiedades saludables se relacionan con actividades antiinflamatorias, antioxidantes y anticancerígenas, así como con la reducción del colesterol, la disminución de enfermedades cardiovasculares y la prevención de la diabetes. Sin embargo, en cuanto a sus propiedades funcionales, la linaza contiene bajas cantidades de compuestos perjudiciales para la salud, como el cadmio, los glucósidos cianogénicos y los inhibidores de la tripsina, que se eliminan comúnmente mediante procesos térmicos y mecánicos, como la cocción en microondas, la autoclave y la ebullición (Bernacchia, R., Preti, R., & Vinci, G. (2014). Chemical composition and health benefits of flaxseed. *Austin J Nutri Food Sci*, 2(8), 1045.). *Tal como se indica este artículo no hace referencia al mecanismo de acción propuesto, ni tampoco a las propiedades atribuidas a este producto.*

c. Dietary fibres in the regulation of appetite and food intake. Importance of viscosity: Este artículo hace referencia a las fibras dietéticas el papel que desempeñan en la dieta como promover el control de la ingesta energética y reducir el riesgo de desarrollar obesidad, debido a las propiedades fisicoquímicas, que favorecerían la señalización temprana de la saciedad y prolongando o intensificando la sensación de saciedad por el aumento de la viscosidad del contenido intestinal. Señala que las fibras dietéticas viscosas inducen espesamiento al mezclarse con líquidos, e incluyen muchas fibras dietéticas solubles como gomas, pectinas, alginatos de algas y β -glucanos. El grado de espesamiento depende de diversos factores, como la estructura, la composición química, la concentración y el peso molecular. En relación a un posible mecanismo de acción, de las fibras dietéticas viscosas y su acción en la regulación del apetito, señala que las fibras dietéticas no se absorben en el intestino delgado y su masticación suele requerir más tiempo y esfuerzo, lo que contribuye a la sensación de saciedad por las señales que llegan al cerebro y también porque las fibras dietéticas viscosas absorben grandes cantidades de agua, lo que aumenta la distensión estomacal, desencadenando señales vagales aferentes de saciedad, lo que hace que las fibras dietéticas viscosas actúen a través de factores mecánicos. Indica, además que la mayoría de los estudios relacionan la ingesta de fibras dietéticas viscosas con un retraso en el vaciamiento gástrico, pero no todos los estudios señalan esto. Por otra parte, indica que mientras que la saciedad gástrica es de origen mecánico, la saciedad intestinal suele depender de los nutrientes, donde las señales de saciedad se liberan tras la estrecha interacción entre la pared intestinal y los nutrientes. La exposición de la mucosa intestinal a los nutrientes induce la liberación de péptidos reguladores del apetito que funcionan como hormonas o activan vías neuronales. Además, señala textual que *las fibras dietéticas viscosas aumentan la viscosidad de la digesta en el intestino delgado y, por lo tanto, prolongan el tiempo de tránsito intestinal y la tasa de absorción de nutrientes. La tasa de absorción modificada de nutrientes y, por lo tanto, la presencia prolongada de nutrientes en el intestino delgado afecta la liberación de péptidos, lo que a su vez afecta el vaciamiento gástrico y la señalización al sistema nervioso central. En la zona proximal del intestino delgado, la presencia de grasa y proteína provoca la liberación de colecistoquinina (CCK), mientras que el péptido similar al glucoagón 1 y el péptido YY (PYY) resultan de respuestas más distales (Blundell y Halford, 1994; Chaudhri, Small y Bloom, 2006). La grelina es una señal de hambre secretada*

principalmente por el estómago y el duodeno (Overduin, Frayo, Grill, Kaplan y Cummings, 2005), y sus niveles aumentan durante el ayuno y disminuyen al comer, lo que ha llevado a sugerir que la grelina podría estar involucrada en el inicio de la ingesta de alimentos (Cummings, 2006). Además, el aumento de la viscosidad de la digesta provoca un engrosamiento de la capa de agua no agitada, lo que representa una mayor barrera para la absorción (Gray, 2006; Leeds, 1987) y, posiblemente, para la interacción entre los nutrientes y las células liberadoras de péptidos en la mucosa. Además, también se puede observar un aumento del freno ileal con el consumo de fibra dietética. La exposición de la mucosa intestinal en el íleon a los nutrientes activará el freno ileal, lo que resulta en una disminución de la tasa de vaciado gástrico, así como del tránsito intestinal, junto con una reducción de la secreción ácida, de enzimas pancreáticas y de ácidos biliares (Maljaars, Peters y Masclee, 2007). Finalmente, se ha propuesto que la fermentación afecta la saciedad. Se ha planteado la hipótesis de que la fermentación colónica resulta en un aumento de la producción de ácidos grasos de cadena corta podría estimular las células L del colon para que produzcan varias hormonas reguladoras del apetito, como PYY y GLP-1 (Peters, Boers, Haddeman, Melnikov y Qvyjt, 2009). Sin embargo, no se ha establecido completamente una relación causal entre la fermentación y la saciedad. Esto es difícil de determinar, ya que las fibras fermentables también contribuyen a una menor densidad energética o a un aumento de la viscosidad. En relación a Viscosidad de soluciones y digesta gastrointestinal, hace referencia a las semillas de linaza en específico, señalando que un estudio comparó la hidratación hídrica y la capacidad de absorción de grasas de diferentes fuentes de fibra dietética, en el cual se observó que el contenido de mucílago de las muestras fue proporcional a la capacidad de hidratación hídrica (CRA), ya que las semillas de psyllium, las cáscaras de linaza y las cáscaras de mostaza, todas ricas en mucílago (50, 21 y 12 % de mucílago, respectivamente), exhibieron la mayor capacidad de hidratación hídrica. Indicando, además que, la lignina, presente en las cáscaras de girasol, contribuyó a una mayor capacidad de absorción de grasas; por lo tanto, se concluye que, **la viscosidad podría ser menos importante para la capacidad de absorción de grasas de las fibras dietéticas**. También el trabajo hace referencia a estudios clínicos en humanos relacionados con viscosidad y regulación del apetito. Finalmente, el trabajo concluye: **La evidencia clínica del papel de la viscosidad en la mediación de una respuesta fisiológica relacionada con la regulación del apetito no está firmemente establecida, aunque la mayoría de los estudios citados sí encuentran una mayor sensación de saciedad o plenitud con bebidas enriquecidas con fibra dietética viscosa. Sin embargo, los estudios que no encuentran efectos o que los encuentran negativos también reportan las diferencias más pequeñas en la viscosidad entre el tratamiento control y el tratamiento activo, lo que indica que un aumento significativo en la viscosidad es necesario para una respuesta fisiológica clínicamente relevante. El efecto sobre la viscosidad de la digestión inducido por comidas sólidas frente a líquidas debe abordarse en el futuro, al igual que la posibilidad de que el efecto saciante observado con fibras dietéticas viscosas sea un fenómeno transitorio y que pueda ocurrir una adaptación tanto a la viscosidad como a la distensión gástrica. Estos aspectos deben investigarse más a fondo para explicar completamente la contribución de las fibras dietéticas viscosas a la regulación del apetito, tanto a corto como a largo plazo.** (Kristensen, M., & Jensen, M. G. (2011). Dietary fibres in the regulation of appetite and food intake. Importance of viscosity. *Appetite*, 56(1), 65-70.) Tal como se indica este artículo faltan estudios para aseverar que la viscosidad sería un factor influyente, y poder determinar que las semillas de lino, actúan exclusivamente a nivel local en el estómago y no hay efectos en el intestino y, por lo tanto, poder decir que su efecto es sólo mecánico.

- d. **Flaxseed as a source of functional ingredients:** Este artículo hace referencia a las propiedades nutricionales de la Linaza, por su alto contenido de ácido alfa-linolénico, de lignanos, fibra soluble y proteínas, que son compuestos biológicamente activos en la prevención de algunas enfermedades crónicas no transmisibles (Rubilar, M., Gutiérrez, C., Verdugo, M., Shene, C., & Sineiro, J. (2010). Flaxseed as a source of functional ingredients. *Journal of soil science*

and plant nutrition, 10(3), 373-377.). *Tal como se indica este artículo hace referencia a las propiedades nutricionales de la linaza, lo cual no está en cuestionamiento.*

- e. Composition and Physiological Properties of Several Sources of Dietary Fiber:** Este artículo indica que, en un estudio en ratas, se evaluaron las propiedades funcionales y los efectos fisiológicos de fuentes de fibra dietética con un contenido de fibra detergente neutra (31-99%). La alta capacidad de hidratación hídrica de las semillas de psyllium y las vainas de lino, que contienen mucílago, se asoció con baja digestibilidad, alto volumen y peso de las heces, y bajos niveles de triglicéridos séricos. En cambio, otros vegetales con menos contenido de mucílago o pectina, mostraron una capacidad intermedia de hidratación hídrica y como agentes de carga en el tracto gastrointestinal, las cuales presentaron altas propiedades de absorción de grasas, alta digestibilidad y altos niveles de triglicéridos séricos (Sosulski, F. W., & Cadden, A. M. (1982). Composition and physiological properties of several sources of dietary fiber. Journal of Food Science, 47(5), 1472-1477).
- f. Novel Rhamnogalacturonan I and Arabinoxylan Polysaccharides of Flax Seed Mucilage:** En este artículo se analiza la composición del mucílago viscoso de la semilla de lino (*Linum usitatissimum*) señalando que es una mezcla de compuestos (ramnogalacturonano I y arabinoxilano), los cuales poseen muchas ramificaciones y sustituciones lo cual les confiere muchas propiedades y funciones a los heterocompuestos que no están presentes en ninguno de los polímeros por separado (Naran, R., Chen, G., & Carpita, N. C. (2008). Novel rhamnogalacturonan I and arabinoxylan polysaccharides of flax seed mucilage. Plant physiology, 148(1), 132-141).
- g. Flaxseed—a potential functional food source:** En este artículo se hace referencia al uso como alimento en específico a los alimentos funcionales y se hace una revisión, de los nutrientes, antinutrientes, propiedades funcionales, procesamiento, metabolismo y beneficios para la salud de las moléculas bioactivas, como los ácidos grasos esenciales, los lignanos y la fibra dietética de la linaza (Kajla, P., Sharma, A., & Sood, D. R. (2015). Flaxseed—a potential functional food source. Journal of food science and technology, 52(4), 1857-1871.).
- h. Variation in the Composition of Water-Soluble Polysaccharides in Flaxseed:** Este artículo se refiere al análisis de 109 muestras de de linaza (*Linum usitatissimum* L.) procedentes de doce regiones geográficas, que incluían aceite, fibra y variedades con semillas marrones y amarillas, para determinar la composición de polisacáridos hidrosolubles, carbohidratos totales, proteínas y aceite. Encontrando diferentes concentraciones de El rendimiento de carbohidratos y el contenido de azúcares de la fracción de polisacáridos hidrosolubles de las muestras de linaza fueron independientes del contenido de proteína y aceite. Las muestras de linaza, al agruparse por región geográfica o tipo, pueden diferenciarse mediante el análisis de componentes principales (Oomah, B. D., Kenaschuk, E. O., Cui, W., & Mazza, G. (1995). Variation in the composition of water-soluble polysaccharides in flaxseed. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 43(6), 1484-1488.).
- i. Variation in the Composition of Water-Soluble Polysaccharides in Flaxseed: Introducción:** Este estudio tuvo por objetivo, evaluar el beneficio y la tolerabilidad de dos dosis de un mucílago de linaza patentado en la reducción del peso corporal en personas con sobrepeso y obesidad moderada. Se realizó un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y bicéntrico, 108 participantes (índice de masa corporal: 25–<35 kg/m²) fueron asignados aleatoriamente para recibir el compuesto patentado en dosis alta y en dosis baja o placebo. Se indicó a los participantes que consumieran un sobre del producto en investigación o un placebo equivalente, antes o con las comidas principales dos veces al día y que siguieran una dieta equilibrada pero hipocalórica (reducción del 20 % de las necesidades energéticas diarias del individuo) durante 12 semanas. En la semana 0 (línea base) y en las semanas 4, 8 y 12 de los períodos de intervención, se midieron el peso corporal, el IMC, la composición de grasa corporal y las circunferencias de cintura y cadera de los participantes. Se tomaron muestras de sangre para evaluar la seguridad en la visita de selección (semana -2) y al final del estudio. Los investigadores

evaluaron los eventos adversos mediante entrevistas a los participantes y se registraron en cada visita posterior a la selección. Los resultados señalan que al final del estudio de 12 semanas, la reducción de peso corporal fue mayor en el grupo de dosis alta frente a placebo y en el grupo de dosis baja frente a placebo, en comparación con el grupo placebo. El 68 % y el 46 % de los participantes del grupo de dosis alta y dosis baja, respectivamente, experimentaron una pérdida de peso de al menos el 5 %, en comparación con el 9 % de los participantes del grupo placebo. Se observaron disminuciones significativas en la circunferencia de la cintura y la cadera tanto en el grupo de alta dosis como en el de baja dosis en comparación con el grupo placebo. El grupo de alta dosis presentó una reducción significativamente mayor de la masa grasa corporal que el grupo placebo. Las infecciones de las vías respiratorias y los síntomas gastrointestinales fueron los principales eventos adversos reportados, y ninguno de ellos se relacionó con la ingesta de del compuesto. Conclusión: Los resultados demostraron que compuesto es seguro y eficaz para la reducción del peso corporal en ambas dosis en personas con sobrepeso y obesidad moderada. *Tal como se indica esta investigación evalúan los efectos farmacológicos para adelgazar del mucílago de linaza, pero no hace referencia a su mecanismo de acción.*

V.- INFORMACIÓN CIENTÍFICA DEL INGREDIENTE ACTIVO, SELECCIONADA POR EL EVALUADOR:

1. Corresponde al vegetal conocido vulgarmente como Linaza, de denominación científica *Linum usitatissimum* L., sin: *Linum crepitans* (Boenn.) Dumort., *Linum humile* Mill., familia Linaceae.
2. La monografía EMA (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2015/07/WC500189486.pdf) sobre los usos medicinales de la linaza, hace referencia a lo siguiente:
 - a. **¿Qué es la semilla de lino?** «Semilla de lino» es el nombre común de las semillas de la planta *Linum usitatissimum* L. Las semillas maduras y secas para uso medicinal se obtienen de plantas cultivadas. Los medicamentos a base de plantas que contienen semilla de lino, también conocida como *Linum semen*, se administran por vía oral. La semilla de lino puede encontrarse también combinada con otras sustancias vegetales en algunos medicamentos a base de plantas. Dichas combinaciones no se contemplan en este resumen.
 - b. **¿Cuáles son las conclusiones del HMPC sobre sus usos medicinales?** El HMPC ha llegado a la conclusión de que la semilla de lino puede utilizarse para tratar el estreñimiento habitual o en circunstancias en las que se requiere que las heces sean más blandas para facilitar el tránsito. El HMPC ha llegado también a la conclusión de que, teniendo en cuenta que lleva mucho tiempo utilizándose en la práctica, la semilla de lino puede utilizarse para aliviar las molestias gastrointestinales leves (del estómago y el intestino). La semilla de lino solo debe usarse en adultos y niños de más de 12 años de edad. Si el estreñimiento persiste durante más de 3 días o las molestias gastrointestinales leves durante más de 7 días, mientras se está tomando semilla de lino, se debe consultar a un médico o profesional sanitario cualificado. En el prospecto que acompaña al medicamento se pueden encontrar instrucciones detalladas sobre cómo utilizar los medicamentos que contienen semilla de lino y quién puede usarlos.
 - c. **¿Cómo actúan los medicamentos que contienen semilla de lino?** La semilla de lino se hincha con el agua en el intestino para formar una sustancia de consistencia gelatinosa densa (mucílago). Esto ayuda a ablandar las heces y facilita el tránsito intestinal. Además, al hincharse, la semilla de lino dilata el intestino y provoca un efecto de estiramiento que acelera el paso de las heces por el mismo. Es probable que el mucílago de la semilla de lino forme una capa que recubra la mucosa del tubo digestivo, lo que la protegería de la irritación. Este efecto puede reducir las molestias gastrointestinales.
 - d. **¿Qué información respalda el uso de los medicamentos que contienen semilla de lino?** Las conclusiones del HMPC sobre el uso de la semilla de lino para tratar el estreñimiento se basan en su «uso tradicional». Esto significa que existen datos en la literatura científica que ofrecen pruebas de la eficacia y

seguridad de la semilla de lino cuando se usa de esta forma, los que abarcan un periodo como mínimo de 10 años en la UE. En esta evaluación, el HMPC tuvo en cuenta un cierto número de estudios clínicos que mostraban el efecto de la semilla de lino sobre el estreñimiento y las heces duras. Los estudios demostraron que la semilla de lino reduce el estreñimiento habitual. Las conclusiones del HMPC sobre el uso de medicamentos que contienen semilla de lino para aliviar las molestias gastrointestinales leves se basan en su «uso tradicional» en este trastorno. Esto quiere decir que, aunque no haya pruebas suficientes procedentes de ensayos clínicos, la eficacia de estos medicamentos a base de plantas es plausible y se dispone de pruebas de que se han utilizado de forma segura en estos casos durante al menos 30 años (incluidos los últimos 15 años en la UE). Además, el uso previsto no requiere supervisión médica. Aunque existe un estudio clínico inicial disponible sobre la semilla de lino en el tratamiento de las molestias gastrointestinales leves, es demasiado limitado para poderlo usar como prueba, por lo que las conclusiones del HMPC para esta indicación se basan en que lleva mucho tiempo utilizándose en la práctica. Para más información sobre los estudios evaluados por el HMPC, ver el informe de evaluación del HMPC.

- e. **¿Cuáles son los riesgos asociados a los medicamentos que contienen semilla de lino?** Se han notificado efectos secundarios frecuentes (observados en 1 a 10 pacientes de cada 100) con la semilla de lino, como la hinchazón abdominal. Muy raramente se han notificado reacciones alérgicas, a veces graves. La semilla de lino no debe utilizarse en pacientes con dificultad para tragar o con cualquier problema de garganta. La semilla de lino no debe utilizarse para tratar el estreñimiento en pacientes con un cambio brusco de hábitos intestinales de más de 2 semanas de duración, ni con hemorragia anal no diagnosticada, ni en caso de que el estreñimiento no se alivie a pesar del uso de laxantes. Tampoco debe utilizarse en pacientes con bloqueo o constricción anómala del tubo digestivo, parálisis intestinal o dilatación anormal del intestino grueso, ni tampoco con enfermedades del esófago (el tubo que comunica la boca con el estómago). La información sobre los riesgos asociados con los medicamentos que contienen semilla de lino, incluidas las precauciones para su uso seguro, puede consultarse en la monografía que se encuentra en la pestaña «All documents» de la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: ema.europa.eu/Find medicine/Herbal medicines for human use.
 - f. **¿Cómo se aprueban en la UE los medicamentos que contienen semilla de lino?** Las solicitudes de autorización de comercialización y/o registro de los medicamentos que contienen semilla de lino deberán presentarse a las autoridades nacionales responsables en materia de medicamentos, que evaluarán la solicitud para el medicamento a base de plantas y tendrán en cuenta las conclusiones científicas del HMPC. La información sobre el uso y la autorización de los medicamentos que contienen semilla de lino en los Estados miembros de la UE se deberá solicitar a las autoridades nacionales pertinentes.
 - g. **Otras informaciones sobre los medicamentos que contienen semilla de lino:** Si desea más información sobre la evaluación efectuada por el HMPC de los medicamentos que contienen semilla de lino, incluidas las conclusiones del Comité, ver la pestaña «All documents» de la página web de la Agencia: ema.europa.eu/Find medicine/Herbal medicines for human use. Para obtener más información sobre tratamientos con los medicamentos que contienen semilla de lino, lea el prospecto que acompaña al medicamento o consulte a su médico o farmacéutico. Esta es la traducción del resumen para el público general del informe de evaluación original del HMPC, preparado en inglés por la Secretaría de la EMA.
3. De acuerdo a lo señalado en el punto anterior, es posible verificar que las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos a Base de Plantas (HMPC), se basan en la información de sustento de los Estados miembros de la UE tienen en cuenta para evaluar las solicitudes de autorización de medicamentos a base de plantas y se corrobora que la Monografía de la EMA, hace referencia a los usos terapéuticos relacionados con el **tratamiento del estreñimiento habitual o cuando es necesario una defecación fácil con heces blandas**. En ningún caso se hace referencia a un efecto relacionado con la **adsorción** de grasas y carbohidratos provenientes de la dieta.

4. Por otra parte, en el documento de Alemania “**List of Substances of the Competent Federal Government and Federal State Authorities – Category “Plants and plant parts”**”, se señala que las semillas de *Linum usitatissimum* L., se encuentran en columna F, lo cual quiere decir, que este vegetal se usa normalmente en los alimentos en una medida limitada. También está en columna MP, lo cual quiere decir que, se usa como medicamento (producto medicinal). Además, está en columna denominada “trad. MP”, lo cual significa que, también puede ser producto medicinal tradicional. Por último, está en columna B lo cual quiere decir, que es una sustancia cuyo uso recomendado está restringido en los alimentos. En la columna de Observaciones dice: Monografía positiva, indicaciones: estreñimiento habitual, colon afectado por laxantes, colon irritable, diverticulitis, como preparación de papilla para gastritis y enteritis, autorización de comercialización estándar: 1099.99.99, ESCOP monografía: estreñimiento, síndrome del intestino irritable, enfermedad diverticular, tratamiento sintomático a corto plazo de gastritis y enteritis, monografía HMPC: tratamiento del estreñimiento habitual o en afecciones en las que es deseable una defecación fácil con heces blandas, uso tradicional, tóxico II (Wink/Wyk). Mientras que, en la columna de riesgos dice: Casos de intoxicación en humanos causados por glucósidos cianogénicos presentes en el lino no conocidos hasta la fecha (Hager, Frohne/Pfänder). En la columna de “Sustancias críticas para la planta”, hace referencia a glucósidos cianogénicos, lignanos. Por último, en la columna de “Dosis farmacológicamente efectiva”, dice: **Comisión E:** 1 cucharada/150 ml líquido, 2-3 veces al día. **ESCOP:** 5-10 g de fármaco/día. **HMPC:** 10-15 g, 2-3 veces al día. No administrar a niños menores de 12 años (*Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), ed. List of Substances of the Competent Federal Government and Federal State Authorities. Cham: Springer International Publishing, 2014. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-10732-5>.*).
5. Las semillas de linaza contienen glucósidos cianogénicos (CG) son derivados glicosídicos de α -hidroxinitrilos. Estos cuando se alteran por el pastoreo, se hidrolizan y en el proceso liberan cianuro de hidrógeno (HCN), el cual puede inducir una inhibición rápida y drástica del sistema respiratorio en las mitocondrias. La ingesta continua de plantas con niveles bajos de CG puede causar daños principalmente en el sistema nervioso con una dosis letal oral aguda de HCN para seres humanos entre 0,5 y 3,5 mg/kg. Por lo anterior es esencial tener un adecuado procesamiento de esta especie para llegar a los niveles óptimos, ya que el contenido total de HCN para la linaza es de 740 a 1600 mg (*Gopalakrishnakone, P. Plant toxins. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg, 2017.*).
6. En Chile no se pueden superar los 0,1 mg de ácido cianhídrico por gramo de harina seca de linaza (*Reglamento Sanitario de los Alimentos DS N°977/96*).
7. El anexo de la EFSA que hace referencia a las propiedades saludables, señala que las semillas de *Linum usitatissimum*, en relación a la salud emocional: **La declaración sería:** Mejora el estado de ánimo. **La redacción propuesta, sería:** Ayuda a mejorar el estado de ánimo. Contribuye al bienestar emocional. Ayuda a la relajación y al bienestar mental. Contribuye a una relajación óptima. **Aclaración:** Gracias a su alto contenido en ácidos grasos esenciales, el lino mejora el estado de ánimo. El lino aumenta la relajación. En cuanto a su modo de empleo, señala: Linaza y aceite de linaza. Al menos 1,5 g de aceite de linaza al día o una cantidad equivalente a al menos 700 mg de ácido alfa linoleico (ALA) al día. Se refiere a la declaración ID 601 (<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2011.2050>).
8. En Chile las semillas de la linaza (*Linum usitatissimum*) están autorizadas para la obtención de aceite comestible (Aceites obtenidos de frutos o sus partes o de semillas oleaginosas DS 977/96), también las semillas pueden ser usadas en la fabricación de alimentos, pero por la presencia de mucílago en las semillas este ingrediente vegetal también podría tener un efecto laxante de volumen y por lo tanto, podría corresponder a un producto farmacéutico. La literatura disponible se refiere a posibles usos como un laxante debido a su alto contenido de fibra soluble. Las semillas de linaza contienen glucósidos cianogénicos (CG) son derivados glicosídicos de α -hidroxinitrilos. Por lo que el Reglamento Sanitario de los establece un límite para la harina de linaza, que no puede ser más de 0,1 mg de ácido cianhídrico por gramo de harina seca (DS N°977/96). Por lo tanto, es esencial tener un adecuado procesamiento de estas semillas para llegar a los niveles óptimos.

9. Por otra parte, la Norma Técnica N° 133, que fuera aprobada por el Decreto Exento N° 25, de fecha 18/01/2012, del Ministerio de Salud, ha catalogado las semillas de *Linum usitatissimum* como medicamento herbario tradicional (artículo 27°, del Decreto N°3 de 2010), para los siguientes usos: "estreñimiento, dolor de estómago, gastritis, colon irritable, afecciones de la vejiga y riñones". Para uso interno por vía oral, la cual se prepara con 1 cucharada de las semillas sin masticar con una a dos tazas de agua. Tal como lo indica el DS N°3/10, si se va a usar con este fin, no puede estar mezclado ni en una forma farmacéutica como sería una cápsula u otra forma de presentación farmacéutica.
10. La Farmacopea Herbal Británica enumera sus efectos laxantes, antitusivos y emolientes.
11. En la revisión relacionada con sus componentes químicos y las actividades biológicas del *Linum usitatissimum* (Konuklugil, B., & Bahadır, Ö. (2004). *LINUM USITATISSIMUM L. AND ITS CHEMICAL CONSTITUENTS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES*. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 33(1), 63-84. https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000400), se indica que, las semillas de este vegetal son ricas en ácido α -linolénico y fibra, y su componente principal son los lignanos, en particular el diglucósido de secoisolariciresinol. Los lignanos presentes en la planta de linaza son precursores del enterodiol y la enterolactona, conocidos como lignanos de mamíferos, que poseen actividad anticancerígena. Los lignanos presentes en la linaza consumidos como alimento **son convertidos en enterodiol y enterolactona por la flora intestinal humana**. Además, de sus otras propiedades nutricionales, la linaza posee propiedades anticancerígenas debido a su rico contenido en lignanos.
 - a. Las sustancias activas identificadas y aisladas a partir de estudios químicos sobre *L. usitatissimum* son:
 - i. **Flavonoides:** Se han aislado un total de diecisiete flavonoides de diferentes partes de la planta de lino, la mayoría de los cuales son flavonoides C-glicosilados antocianatos. Sustancias aisladas del grupo de los fenilpropanoides, distintas de las antocianinas y los flavonoides.
 - ii. **Lignanos:** son moléculas de origen natural con importantes actividades biológicas. Están presentes en aproximadamente 90 familias del reino vegetal, incluso en el café y el té. Se forman mediante la unión de dos unidades fenilpropanoides (C6-C3) en las posiciones 8-8' (P-P'). Los lignanos están despertando un gran interés como fitohormonas, y se ha informado que su consumo dietético reduce el riesgo de cáncer de mama y colon, así como de enfermedad coronaria. Los lignanos aislados de *L. usitatissimum* son el secoisolariciresinol diglucósido (SDG) y el pinoresinoldiglucósido. El SDG es el precursor del enterodiol y la enterolactona, conocidos como lignanos de mamíferos.
 - iii. **Heterósidos cianogénéticos:** Se encuentran en las semillas, producen ácido cianhídrico al hidrolizarse. Se han aislado los siguientes compuestos, que contienen cianuro dentro de su estructura: linamarina, lotaustralina, linustatina y neolinustatina. En un estudio, los brotes y los frutos jóvenes de lino contenían más del 90 % de monoglucósidos, y en los frutos más maduros, el contenido de diglucósidos alcanzó el 30 %. Los diglucósidos estaban particularmente presentes en la semilla. La linustatina constituía aproximadamente dos tercios del total de glucósidos cianogénicos, y la neolinustatina un tercio. Se determinó que, si bien los monoglucósidos estaban presentes en altas concentraciones en las hojas durante el proceso de crecimiento, estaban ausentes en las raíces y los tallos. Se detectó la presencia de glucósidos cianogénicos en la harina remanente, tras la extracción del aceite de linaza utilizado como alimento. Se sabe que los glucósidos cianogénicos son factores antinutricionales. El método desarrollado para la eliminación de estos compuestos implica una extracción con disolventes en dos etapas con alcohol-amoníaco-agua-hexano. Esto elimina la mayoría de los glucósidos cianogénicos de la linaza.
 - iv. **Lípidos:** Estudios realizados hasta la fecha indican que la proporción de ácidos grasos presentes en la linaza se sitúa entre el 30 y el 40 %. Entre los aceites fijos, predominan los ácidos grasos insaturados: ácido linoleico (36-50 %), ácido linolénico (10-25 %) y ácido oleico (13-30 %). Los ácidos grasos saturados constituyen entre el 5 y el 11 %, principalmente ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico.

- v. **Mucílago:** El mucílago aislado de las semillas contiene galactosa, xilosa, ramnosa y ácido galacturónico como componentes mayoritarios, con glucosa, arabinosa y fucosa como componentes minoritarios.
 - vi. **Proteínas y enzimas:** Se han aislado dos enzimas de las semillas de *Linum usitatissimum*, que corresponden a la linustatinasa y la linamarasa. También se han aislado péptidos de la linaza. Estos péptidos se han denominado ciclolinopéptidos A, B, C, D, E, F, G, H e I, el contenido proteico promedio se considera del 34,5%. Las proteínas aisladas son la linina, la conlinina y la lutinina. Estas proteínas son ricas en ácido aspártico, glutámico, arginina, cisteína y glicina. El estudio señala que una de las razones importantes para el uso dietético de la linaza, son las **propiedades inmunoestimulantes** por el contenido de glutamina, mientras que la arginina **protege contra las enfermedades cardíacas**.
 - vii. **Esteroles:** El análisis GC-MS de la linaza reveló que contiene un 2% de colesterol, un 13% de sitosterol, campesterol, estigmasterol, A5-avenasterol, un 9% de cicloartenol y un 2% de 24-metilencicloartanol.
- b. En relación a los efectos farmacológicos de la linaza, el estudio señala que, las diferentes partes de *L. usitatissimum* son utilizadas como fármacos, incluyen: las semillas secas y maduras, el aceite de linaza obtenido de las semillas, las fibras de lino y la planta entera en su estado fresco de floración. Se ha informado que las semillas se utilizan internamente como: laxante de volumen para el estreñimiento crónico, irritaciones del tracto digestivo, tratamiento sintomático a corto plazo de gastritis y enteritis, irritaciones de las mucosas, tos crónica y bronquitis. Externamente, como cataplasma, se utilizan como emoliente y analgésico. Los usos aprobados por la Comisión E Alemana, incluyen: internamente, para el estreñimiento crónico, daño de colon causado por el uso indebido de laxantes, colon irritable, diverticulitis, y mucílago en gastritis y enteritis. Externamente, como cataplasma, se utilizan para la inflamación local. El Índice Mercaptano (polaridad) recomienda su uso externo como emoliente. Los siguientes efectos farmacológicos, se explican:
- i. **Efecto anticancerígeno:** Estudios actuales sugieren que existe una relación entre las enfermedades crónicas y la dieta, y que este es el factor ambiental más importante, especialmente en el desarrollo del cáncer. Se ha sugerido que no solo una dieta rica en fibra, sino también los lignanos y sus precursores, podrían influir en este efecto. La linaza, que pertenece a este grupo, contiene un alto contenido de fibra y aceite. Entre el 55% y el 58% de este aceite consiste en ácido linoleico, gran cantidad de lignanos como diglucósido de secolariciresinol (SDG), siendo el SDG el precursor de los enterolignanos (enterodiol, enterolactona), los cuales tienen propiedades antioxidantes, estrogénicas y antiestrogénicas, estudios recientes han demostrado que el pinoresinol y el matairezinol facilitan la conversión de los enterolignanos en un 55-100% de lariciresinol. El secoisolaricirezinol y el diglucósido de secoisolaricirezinol, encontrados en la linaza, son precursores del enterodiol y la enterolactona. Los cuales son producidos por bacterias en los intestinos a partir de dietas altas en fibra. **Los lignanos de las plantas se unen a las matrices de fibra. Las bacterias en el colon causan hidrólisis, eliminando el grupo azúcar y liberando secoisolaricirezinol. Subsiguientemente, el enterodiol se oxida por desmetilación, formando entelactona.** Estudios recientes han determinado que la linaza es la fuente más rica de secoisolariciresinol y su glucósido (SDG). Las estructuras de estos lignanos (ED, EL) son similares a las de los estrógenos, estradiol y dietilestilbestrol, así como al tamoxifeno, un estrógeno/antiestrógeno débil ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer de mama. Con base en estas propiedades estructurales, estudios han demostrado que (ED) y (EL) tienen efectos estrogénicos, antiestrogénicos, antioxidantes, antiproliferativos y antiaromatasa débiles. Dada su alta producción, se ha sugerido que estos lignanos podrían utilizarse contra el cáncer de mama. Otro estudio reveló que el cáncer de colon se desarrolló lentamente en ratas alimentadas con linaza. Como resultado de estudios posteriores, se descubrió que la linaza era eficaz contra el cáncer de colon al reducir la actividad de la glucuronidasa, y que no existía diferencia en este efecto entre las semillas de linaza desgrasadas y las no fraccionadas. Otro estudio realizado el mismo año, reveló que, si bien la linaza era más eficaz

- contra los tumores de cáncer de mama ya establecidos, el SDG tenía un efecto inhibidor sobre los tumores en desarrollo. El ácido clorogénico, los ácidos gálicos, 4-hidroxibenzoico y ferúlico, presentes además del SDG, también influyen en el efecto antitumoral de la linaza. Como es sabido, estas sustancias fenólicas inhiben los agentes que contribuyen a la formación de cáncer. Los lignanos de mamíferos también afectan la unión de las hormonas sexuales circulantes a las globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG). Se ha observado que tienen efectos antitumorales significativos, así como una reducción de la incidencia y el volumen tumoral.
- ii. **Efecto antiaterosclerótico:** Se ha observado que altas dosis de linaza reducen los niveles de colesterol hepático y de ésteres de colesterol en ratas. Este efecto sugiere que reduce el almacenamiento de colesterol. Se observó una disminución de los niveles séricos de colesterol total con la alimentación con harina de linaza, harina de linaza desgrasada y aceite de linaza. Se ha observado que la ingesta de linaza, que contiene altos niveles de ácido α -linolénico, reduce los niveles séricos de colesterol total y colesterol LDL en individuos sanos e hiperlipidémicos, así como los niveles de colesterol LDL en mujeres posmenopáusicas. El SDG (diglucósido de secoisolariciresinol), aislado de las semillas de *L. usitatissimum*, redujo el colesterol total sérico en un 33 % y las placas ateroscleróticas en un 73 % en conejos con colesterol alto. Se ha descubierto que los conejos alimentados con colesterol a los que se añadió SDG a sus dietas almacenaron menos lípidos en sus aortas en comparación con los conejos alimentados con colesterol normal.
 - iii. **Actividad antioxidante:** Se ha descubierto que el aceite obtenido de las semillas de *Linum usitatissimum* y la aglicona aislada de herbasetin-3,7-O-dimetiléter, herbasetina y herbasetin-3, 8-O-diglucopiranosido exhiben actividad antioxidante.
 - iv. **Actividad antimicrobiana:** Se ha encontrado que los extractos de este vegetal, preparados con cloroformo y hexano presentan una actividad antimicrobiana muy potente contra *S. pneumoniae*.
 - v. **Efecto sobre la densidad ósea:** Un estudio con linaza examinó los efectos del secolariciresinol (SDG), aislado en el desarrollo óseo de ratas hembra. Ward y sus colegas examinaron las propiedades óseas de ratas tratadas con SDG desde la infancia hasta la edad adulta, en comparación con el grupo sin SDG, y descubrieron que el SDG tuvo un efecto positivo en la densidad ósea durante la adolescencia.
 - vi. **Efecto sobre la nefritis lúpica:** En un estudio realizado en pacientes con lupus (ocho de ellos mujeres), se les administró entre 15 y 45 gramos de linaza diariamente durante cuatro semanas. Se midió la presión arterial, los lípidos plasmáticos, la agregación plaquetaria y la función renal. Los mejores resultados se obtuvieron con una dosis de 30 gramos, que redujo significativamente el colesterol total y LDL, así como la viscosidad sanguínea. Esta dosis fue bien tolerada y se demostró que era beneficiosa para los mecanismos inflamatorios y aterogénicos importantes en la nefritis lúpica.
 - vii. **Otros usos:** *L. usitatissimum* también se utiliza en cosmética, en productos para el cuidado de la piel, debido a su rico contenido en ácido linolénico, la linaza se utiliza en preparaciones para la piel junto con antioxidantes, agentes antiinflamatorios, agentes regeneradores celulares y agentes protectores UV. Este vegetal, también se usa en productos veterinarios, se ha estudiado por su efecto contra las reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 causadas por insectos del género *Culicoides*, muy comunes en caballos y que suelen encontrarse en la cola, el lomo y el abdomen. La linaza es una fuente natural de la mayor concentración de ácido linoleico y, además, es un buen complemento para la dieta del caballo gracias a su contenido en lignanos, aminoácidos y minerales.
12. En una investigación del año 2016, se hace referencia acerca de la forma de interacción de la fibra dietética a nivel intestinal y su acción sobre la absorción de ciertos nutrientes, indicando claramente en las conclusiones, que *Existe una amplia evidencia que demuestra que la fibra dietética puede reducir significativamente la velocidad y el grado de bioaccesibilidad, digestión y absorción de nutrientes en el tracto gastrointestinal superior, aunque el grado en que esto ocurre es variable y depende en gran medida de la estructura y las propiedades de la fuente de*

fibra. En este trabajo no se hace referencia al vegetal linaza en particular, ni tampoco a la composición de su fibra (Grundy MM, Edwards CH, Mackie AR, Gidley MJ, Butterworth PJ, Ellis PR. *Re-evaluation of the mechanisms of dietary fibre and implications for macronutrient bioaccessibility, digestion and postprandial metabolism.* Br J Nutr. 2016 Sep;116(5):816-33. doi: 10.1017/S0007114516002610. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27385119; PMCID: PMC4983777.)

VI.- INFORMACIÓN DE OTRAS ÁREAS: Se solicitó un informe técnico al Departamento, Agencia Nacional de Dispositivos Médicos. El informe corresponde al siguiente:

INFORME TÉCNICO Santiago, 13 de junio de 2025							
NOMBRE DEL PRODUCTO: PROLIVA 60 SACHET							
EMPRESA SOLICITANTE: NUTRAPHARM S.A.,							
FABRICANTE: NUTRAPHARM S.A.,							
USO PREVISTO: Coadyuvante en la adsorción de grasas, parte de los azúcares y carbohidratos provenientes de la dieta.							
DESCIPCION DEL PRODUCTO: PROLIVA® es un adsorbente de grasas y parte de azucares y carbohidratos de la dieta, dado por su componente mucílago de semilla de linaza (Linum usitatissimum L), el cual tiene una gran capacidad de hinchamiento, de forma que aumentan significativamente su tamaño original y forman un gel espeso e indigerible que capta las grasas, parte de los azúcares y carbohidratos provenientes de la dieta en el estómago, siendo éste no digerible y posteriormente, eliminándose naturalmente a través de las heces. Administración recomendada para sobrepeso (IMC>25 Kg/m2): Consumir 1 sachet, 2 veces al día, mezclado con un vaso con agua (250mL) e ingerir 10 minutos antes de cada comida principal (almuerzo y cena).							
COMPOSICION:							
<table><tr><th>Ingrediente</th><th>Porcentaje %</th></tr><tr><td>Flaxseed (Linum usitatissimum) mucilage gum</td><td>94</td></tr><tr><td>Ethyl cellulose</td><td>6</td></tr></table>	Ingrediente	Porcentaje %	Flaxseed (Linum usitatissimum) mucilage gum	94	Ethyl cellulose	6	
Ingrediente	Porcentaje %						
Flaxseed (Linum usitatissimum) mucilage gum	94						
Ethyl cellulose	6						
MECANISMO DE ACCIÓN DECLARADO: El componente de Proliva®, polvo granulado de mucílago de Semilla de linaza (Linum usitatissimum L) ejerce su acción mecánica por medios físico-químicos, es decir, por un proceso de adsorción en donde, el mucílago de semilla de linaza (Linum usitatissimum L) al estar en contacto con el agua genera una red polimérica que por medio de interacciones de tipo iónicas forma un aglomerado catiónico, el cual, al estar cargado positivamente, atrae las cargas negativas de los ácidos grasos (grupos COO-). Por lo cual, a través de interacciones electrostáticas y físicas puede adsorber un gran porcentaje de las grasas, parte de los azúcares y carbohidratos provenientes de la dieta. El polvo granulado de mucílago de la semilla de linaza (Linum usitatissimum L), capta agua y se convierte en un gel altamente viscoso e indigerible, el cual aumenta el volumen del estómago y esto estimula la sensación de saciedad. Además, este gel retrasa el vaciamiento del estómago, provocando una sensación prolongada de saciedad.							
CLASIFICACIÓN DE PRODUCTO EN BASE DE MUCILAGO DE LINAZA EN AGENCIAS SANITARIAS:							
<table><tr><td>1. ANVISA, Brasil: considerado alimento.</td></tr><tr><td>2. INVIMA, Colombia: considerado alimento.</td></tr><tr><td>3. ANMAT, Argentina: producto no regulado.</td></tr><tr><td>4. Europa, se considera DM siempre y cuando sea para la prevención y tratamiento de la obesidad, no para ser utilizado en dietas para adelgazar y control de peso, en este caso se considera complemento alimenticio.</td></tr></table>		1. ANVISA, Brasil: considerado alimento.	2. INVIMA, Colombia: considerado alimento.	3. ANMAT, Argentina: producto no regulado.	4. Europa, se considera DM siempre y cuando sea para la prevención y tratamiento de la obesidad, no para ser utilizado en dietas para adelgazar y control de peso, en este caso se considera complemento alimenticio.		
1. ANVISA, Brasil: considerado alimento.							
2. INVIMA, Colombia: considerado alimento.							
3. ANMAT, Argentina: producto no regulado.							
4. Europa, se considera DM siempre y cuando sea para la prevención y tratamiento de la obesidad, no para ser utilizado en dietas para adelgazar y control de peso, en este caso se considera complemento alimenticio.							
ANTECEDENTES DE OTROS PRODUCTOS CON MECANISMOS SIMILARES, SOMETIDOS A RCS:							

-FORMOLINE L112: Resolución N° 1806/2012, componente principal polímero específico llamado polímero β -1,4 de D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina, también conocido como quitosano, que se extrae de caparazones de crustáceos. Clasificado como DM.
-NUWAY: Resolución 1384/2019, componente principal 400mg de extracto de Agaricus bisporus estandarizado en un 95 % de polisacáridos. Clasificado como DM.
-BECLAY FIT & SLIM: Resolución N° 2118/2016, componente principal Chitosan. Clasificado como DM.

REVISION BIBLIOGRAFICA

Se revisaron las siguientes publicaciones relacionadas con las fibras dietarias:

- 1.The behavior of dietary fiber in the gastrointestinal tract determines its physiological effect.
- 2. Dietary Fibre Definition, Analysis, Physiology & Health.
- 3.Re-evaluation of the mechanisms of dietary fibre and implications for macronutrient bioaccessibility, digestion and postprandial metabolism.
- 4. Effects of dietary fibers with high water-binding capacity and swelling capacity on gastrointestinal functions, food intake and body weight in male rats.

En resumen, se informa que:

- 1-Las fibras dietarias corresponden a polímeros de carbohidratos que escapan a la digestión y absorción en el intestino delgado. Se describen algunos efectos en las etapas de la digestión como en el estómago, incrementando la viscosidad del bolo alimenticios teniendo un efecto en el vaciado gástrico de forma más lenta aumentando la saciedad. En el intestino delgado, la absorción de los nutrientes es más lenta, provocando mayor saciedad, modulación de la digestión lipídica, aumento de la excreción fecal de ácidos biliares, reducción del colesterol sérico y reducción de la digestión lipídica. En el intestino grueso favorece el crecimiento selectivo de bacterias beneficiosas con efecto prebiótico, reducción del tiempo de tránsito en el colon, laxación, reducción de tiempo de contacto de compuestos tóxicos con la mucosa del colon. Tiene efecto sistémico sobre el metabolismo de lípidos y glucosa.
- 2. Algunos polisacáridos pueden formar estructuras de gel, que corresponden a redes poliméricas hidratadas e hinchadas (p. ejemplo pectinas y alginatos) que son cohesivas y más sólidas aumentando la viscosidad en el tracto gastrointestinal tras el consumo de fibras solubles y esto se relaciona con la mejora del metabolismo lipídico, en particular con la reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol en ayunas.
- 3. Algunas o todas las mejoras en el metabolismo de lípidos y carbohidratos pueden ocurrir como resultado de una reducción en la velocidad de digestión y absorción de lípidos y almidón, respectivamente. Por lo tanto, la fibra soluble puede ralentizar la digestión de macronutrientes al reducir el flujo y la mezcla de la digestión como consecuencia del aumento de la viscosidad
- 4. Además de disminuir la velocidad de digestión de nutrientes y la transferencia de masa debido a una mezcla ineficiente, las condiciones viscosas pueden limitar la difusión de nutrientes desde el lumen hasta el epitelio mucoso.
- 5.Estudios en animales y humanos han demostrado que la ingestión de tipos solubles de fibra dietética, en particular β -glucano de avena y goma guar, provocó una reducción en los niveles de colesterol plasmático y un aumento en la excreción de ácidos biliares. Una explicación más probable podría ser que existe un atrapamiento temporal de las sales biliares dentro de la red viscosa de cadenas de polisacáridos entrelazadas.
- 6.La presencia de fibra dietética hidrosoluble en la ingesta podría minimizar las interacciones entre enzimas y sustratos debido al aumento de la viscosidad y la consiguiente reducción de la mezcla en el tracto gastrointestinal provocando una baja de peso.
- 7.Además, la fibra dietética presente en forma de cadenas de polisacáridos solubilizados puede reducir la hidrólisis de macronutrientes mediante la unión directa a enzimas digestivas o por interacción física (unión) con superficies de sustratos hidrófilos. De hecho, estudios previos sugieren que el galactomanano de guar inhibe la velocidad de digestión del almidón mediante uno o ambos mecanismos.

CONCLUSIÓN:

El producto PROLIVA 60 SACHET polvo granulado de mucílago de Semilla de linaza, de acuerdo al mecanismo de acción declarado, a resoluciones de régimen de control sanitario de otros productos similares y la revisión bibliografía se clasificaría como dispositivos médicos.
En cuanto a la revisión de la bibliografía se infiere que existe un mecanismo físico está representado por la hidratación e hinchazón de la ingesta cuando hay presencia de fibra dietética, aumentando la viscosidad provocando la ralentización del vaciamiento gástrico aumentando la distensión estomacal, conduciendo a la saciedad, modulación de la absorción de los nutrientes desde el lumen hasta el epitelio mucoso y la reducción del colesterol sérico y la digestión lipídica.

VII.- DISCUSIÓN:

a) La **fibra dietética** se clasifica en dos tipos principales según su solubilidad en agua y propiedades químicas:

a. **Fibra soluble:** La fibra dietética soluble es un tipo de fibra que se disuelve en agua, formando un gel viscoso en el sistema digestivo.

i. Está compuesta por:

1. **Pectinas:** Corresponde a un polisacárido complejo, compuesto por esteres metílicos, polímeros solubles de ácido metil D-galacturónico, forman geles hidratados muy viscosos, es un carbohidrato soluble en agua, de origen natural y vegetal que se encuentra en las paredes celulares especialmente de frutas como manzanas, cítricos y peras.
2. **Gomas:** corresponden a polisacáridos eterogeneos ramificados con ácidos urónicos, se originan del exudado vegetal por traumatismo. Se disuelven completamente formando soluciones viscosas. Sus usos farmacológicos son como adhesivos dentales, laxantes, espesantes, estabilizantes y emulsificantes.
3. **Mucílagos:** corresponden a polisacáridos, a veces ácidos, integrados en células o tejidos, forman parte de la estructura normal del vegetal. Forman masas viscosas, pero son insolubles o forman geles. Se utilizan como vehículos en suspensión y emulsiones, espesantes, estabilizantes.
4. **Hemicelulosas vegetales:** polímero heterogéneo de azúcares como xilosa, arabinosa y ácidos urónicos, con cadenas laterales variables que le confieren propiedades insolubles o parcialmente solubles.

ii. Características:

1. Se disuelve en agua y crea una sustancia gelatinosa que ralentiza el vaciamiento gástrico, lo que ayuda a mantener la sensación de saciedad por más tiempo.
2. Retarda la digestión y **absorción** de nutrientes, especialmente la glucosa, favoreciendo un mejor control del azúcar en sangre, lo cual reduce el riesgo de diabetes.
3. Puede reducir el colesterol sanguíneo, ayudando a mejorar la salud cardiovascular.
4. En el colon, la fibra soluble es fermentada por bacterias beneficiosas, promoviendo un microbioma saludable.
5. Ayuda a regular el tránsito intestinal aumentando el contenido de agua en las heces y su volumen, contribuyendo a aliviar tanto el estreñimiento como la diarrea.
6. Se encuentra en alimentos como avena, cebada, manzanas, cítricos, zanahorias, guisantes y psyllium.
7. Beneficios adicionales: Mejora la sensibilidad a la insulina, puede aliviar síntomas del síndrome de intestino irritable, favorece la salud digestiva en general.

b. **Fibra insoluble:** es un tipo de fibra dietética formada por varios componentes estructurales de las plantas, cuya característica principal es su baja solubilidad en agua y su escasa fermentabilidad por la microbiota intestinal. Químicamente, está compuesta mayoritariamente por: Fibra insoluble (polisacáridos estructurales y lignina).

i. Está compuesta por:

1. **Celulosa:** Polisacárido lineal de glucosa unida por enlaces β (1 $\rightarrow$ 4), es el principal constituyente de las paredes celulares vegetales.
2. **Hemicelulosas:** Polisacáridos ramificados constituidos por mezclas de azúcares como glucosa, xilosa, arabinosa, manosa y ácidos urónicos, presentes también en las paredes celulares de los vegetales.
3. **Lignina:** Polímero complejo no carbohidratado, construido a partir de unidades de alcoholes fenilpropiílicos. Otorga rigidez y resistencia a la estructura vegetal, y hace a los tejidos más resistentes al ataque microbiano. La lignina no es digerible ni fermentable en el colon.
4. **Almidón resistente:** Parte del almidón vegetal que no puede hidrolizarse durante la digestión, aunque no siempre se clasifica estrictamente como fibra insoluble, según algunos criterios.

ii. Se caracteriza porque:

1. Retienen poca agua y generan mezclas de baja viscosidad; no forman geles ni aumentan la viscosidad del contenido intestinal.
 2. Su función principal es aumentar el volumen y el peso de las heces, acelerando el tránsito intestinal y previniendo el estreñimiento.
 3. Se encuentran principalmente en salvado de trigo, granos integrales, verduras y en la parte leñosa o dura de muchos vegetales.
 4. Su resistencia a la digestión y escasa fermentabilidad contribuye al "efecto laxante" y favorece la regularidad intestinal.
- b) **La linaza** contiene fibra dietética tanto soluble como insoluble, entre el 25 al 30% del peso de la semilla es fibra, de la cual una tercera parte es soluble y las dos terceras partes son insolubles. **La fibra soluble es principalmente mucílago.** Esta fibra soluble ayuda a reducir el colesterol, la presión arterial y la inflamación, además de mejorar el control de la glucosa en sangre. Por su parte la fibra insoluble está compuesta principalmente por celulosa y lignina, que forman parte de las paredes celulares de la planta. La fibra insoluble actúa como agente esponja en el intestino, favoreciendo la laxación y el tránsito intestinal.
- a. Es importante destacar que el mecanismo de acción anti aterosclerótico de la linaza se explica principalmente por la acción de sus componentes bioactivos como es el caso del ácido graso Omega-3 alfa-linolénico (AAL) y los lignanos, que actúan de forma combinada, para reducir la inflamación, mejorar el perfil lipídico y disminuir la adhesión celular en las arterias. A través del siguiente mecanismo de acción AAL y lignanos disminuyen la producción de citoquinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6, además de reducir la proteína C reactiva, factores todos implicados en la inflamación vascular y el desarrollo de placas ateroscleróticas. Por otra parte, producen una disminución de ciertas moléculas que facilitan la adherencia de leucocitos al endotelio vascular. **Como se puede ver, los mecanismos involucrados en el efecto anti aterosclerótico de la linaza, son metabólicos.**
 - b. Respecto al efecto antioxidante y fitoestrógeno del vegetal linaza, este se produce por la acción de los lignanos, que actúan como antioxidantes reduciendo el estrés oxidativo que daña la pared vascular y contribuyen a la modulación hormonal que puede ser cardioprotectora.
 - c. En relación a la disminución de la presión arterial, estudios clínicos con consumo diario de linaza muestran disminuciones significativas de la presión arterial sistólica y diastólica, lo que reduce el estrés sobre las arterias y el riesgo aterosclerótico.
- c) **El solicitante señala** que el producto corresponde a un dispositivo médico, porque actúa **como coadyuvante en la adsorción de grasas, parte de los azúcares y carbohidratos provenientes de la dieta que contiene polvo granulado de mucílago de semilla de linaza (*Linum usitatissimum* L.)** y que su efecto mecánico, se produce por: **su capacidad de captar agua y posteriormente, por su capacidad de hinchamiento formando un gel viscoso e indigerible que adsorbe las grasas, parte de los azúcares y carbohidratos provenientes de la dieta en el estómago, siendo este no digerible y posteriormente, eliminándose naturalmente a través de las heces.**
- a. En un artículo presentado por el solicitante como apoyo a su solicitud, se indica que, mientras que la **saciedad gástrica es de origen mecánico, la saciedad intestinal suele depender de los nutrientes y su acción es metabólica,** pues las señales de saciedad se liberan tras la estrecha interacción entre la pared intestinal y los nutrientes. La exposición de la mucosa intestinal a los nutrientes **induce la liberación de péptidos reguladores del apetito que funcionan como hormonas o activan vías neuronales.**
 - b. Por otra parte, se indica que faltan estudios para aseverar que la viscosidad sería un factor influyente, y poder determinar que las semillas de lino, actúan exclusivamente a nivel local en el estómago y no hay efectos en el intestino y, por lo tanto, poder decir que su efecto es sólo mecánico.
 - c. El documento de documento de InQpharm en el que indica que el producto es un dispositivo médico para el tratamiento y **la prevención de la obesidad, el exceso de peso y el control general del peso, así como para la reducción del colesterol.** No presenta ninguna información científica que sustente esta teoría.
- d) **Las monografías comunitarias de la EMA** señalan que:
- a. **El comité de expertos ha llegado a la conclusión de que la semilla de lino puede utilizarse para tratar el estreñimiento habitual o en circunstancias en las que se requiere que las heces sean más blandas para facilitar el tránsito.**

- b. También que, teniendo en cuenta que lleva mucho tiempo usándose en la práctica, la semilla de lino puede utilizarse para aliviar las molestias gastrointestinales leves (del estómago y el intestino). Con las restricciones indicadas.
- c. Hace referencia a un efecto laxante de volumen.

CONCLUSIÓN: No se ha demostrado que el efecto farmacológico de prevención de la obesidad, el exceso de peso y el control general del peso, así como la reducción del colesterol, sea por un mecanismo de acción mecánico que se produzca por la adsorción de grasas, parte de los azúcares y carbohidratos provenientes de la dieta, por causa del mucílago de las semillas de linaza. La evidencia señala que, este mecanismo de acción es metabólico, ya que se produce a nivel intestinal, por la exposición de la mucosa intestinal a los nutrientes, lo cual induce la liberación de péptidos reguladores del apetito que funcionan como hormonas o activan vías neuronales. Por lo tanto, se sugiere que este producto corresponde a un medicamento por finalidad de uso y mecanismos de acción involucrados.

Elaborado por:



Q.F. MIRTHA PARADA VALDERRAMA PhD
COORDINACIÓN DE REGIMEN DE CONTROL SANITARIO Y MEDICINAS
COMPLEMENTARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS (ANAMED)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE