

GZR/MPV/npc
Ref.: SI 345/16

DETERMINA RÉGIMEN DE CONTROL A APLICAR AL PRODUCTO GASTRUL JARABE.

RESOLUCIÓN EXENTA Nº _____/

SANTIAGO,

1940 *18.04.2017

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: El Memorando Nº 247 de fecha el 23 de agosto de 2016 del Subdepartamento Inspecciones, ingresado bajo Ref: SI 345/16, mediante la cual solicita evaluar y determinar régimen de control a aplicar a 22 muestras de productos tomadas en visita inspectiva en Inversiones Espínola y Marín Ltda., ubicada en Av. Américo Vespucio Nº7500 B-18, dentro de los cuales se encuentra el producto **GASTRUL JARABE**; el acuerdo de la Sesión Nº 9/16 del Comité de Expertos Asesor en Régimen de Control Aplicable, realizada el 24 de noviembre de 2016; la Resolución Exenta Nº 268, de fecha 17 de enero de 2017, del Instituto de Salud Pública, que fuera publicada en el Diario Oficial del 31 de enero de 2017 y que abrió periodo de información pública en el procedimiento de régimen de control aplicable respecto de este producto; y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que el producto se presenta en forma de jarabe y declara la siguiente fórmula: Cada 125 mL contiene: 0,63 g de Matico, 0,63 g de Llantén, 1,25 g de Chuchuhuasi, 0,63 g de Bailahuen y 0,63 g de Melissa;

SEGUNDO: Que, no indica claramente una finalidad, pero el nombre hace pensar que podría ser usado para problemas gástricos y que se administra una cucharada cada noche;

TERCERO: Que **GASTRUL JARABE** fue evaluado en la Sesión Nº 9/16, de fecha 24 de noviembre de 2016 del Comité de Expertos Asesor en Régimen de Control Aplicable, tal como consta en el acta correspondiente, en la que la totalidad de los miembros concluyó que **GASTRUL JARABE** debe clasificarse como producto farmacéutico, por los siguientes motivos:

- Se trata de una formulación en forma de jarabe que se administra por vía oral;
- Aunque no le atribuye propiedades terapéuticas el nombre induce a un efecto terapéutico relacionado con problemas del sistema gastro-intestinal;
- De acuerdo a lo declarado este producto se presenta en forma de jarabe y está compuesto por los vegetales matico, llanten, chuchuhuasi, bailahuen y melissa, respecto de los cuales se puede señalar los siguiente:

- Matico:** No se sabe la parte usada y probablemente se trate de un extracto debido a la formulación del producto. El matico *Buddleja globosa* Hope, *Buddlejaceae* es una especie nativa y en Chile, habita desde Santiago hasta la Patagonia, generalmente en sitios húmedos, a la vera de los caminos matorrales cordilleranos. Se usan las hojas y se encuentra en Chile, Perú y Argentina (Montes, 2001). Las investigaciones más recientes han permitido obtener extractos seriados a partir de las hojas (Castillo, 2004) de matico como son los extractos hexánico (EH), diclorometanico (EDCM) y etanólico (EMAT) desde los cuales se han aislado diferentes componentes (Rosales, 2003), (Backhouse et al., 2008), (Goity, 2007), y mediante evaluaciones farmacológicas *in vivo* de dichos extractos, se ha demostrado sus actividades antiinflamatorias vía oral y tópica, cicatrizante, antioxidante y analgésica por vía oral. El EMAT presenta principalmente fenilpropanoides como verbascósido y los flavonoides, 7-O-glucósido de luteolina, quercetina, 7-O-glucósido de apigenina, siendo el verbascósido y 7-O-glucósido de luteolina los que están en mayor cantidad (Goity, 2007) (Backhouse et al., 2008). A partir de las investigaciones anteriormente referidas, se demostró que el EMATst obtenido desde las

(Ref.: SI 345/16)

Cont. res. rég. control aplicable **GASTRUL JARABE**

- hojas de *B. globosa* posee como principal componente el principio activo verbascósido o acteósido (Backhouse et al., 2007), cuya actividad estrogénica fue demostrada por (Papoutsi et al., 2006). El verbascósido es un glucósido fenilpropanoide cuya fórmula estructural que fue aislado por primera vez desde las flores de *Syringa vulgaris*; este compuesto se encuentra presente en diferentes especies vegetales; su estructura química básica está definida por la existencia de un anillo aromático unido a una cadena de 3 carbonos que corresponde al ácido cafeico, el cual a su vez está unido a dos azúcares, y estos a un difenilmetano. En una tesis de doctorado se determinó si el extracto etanólico de matico estandarizado en su componente mayoritario (verbascósido) (EMATst) poseía un efecto Disruptor endocrino (DE) y tóxico, basada en la actividad estrogénica y antiestrogénica del verbascósido demostrada en estudios previos (Papoutsi et al., 2006) y la alteración del ciclo estral en ratas de laboratorio al administrar el EMATst, debido a un efecto estrogénico/antiestrogénico, dependiente de la dosis. El efecto disruptor del ciclo estral de un extracto etanólico (EMATst) obtenido a partir de las hojas de *Buddleja globosa* y estandarizado en su componente mayoritario (verbascósido) fue determinado en ratas después de la administración subcutánea de EMATst. Se estableció además la unión al receptor estrógeno (RE) tanto de EMATst como de verbascósido. EMATst sólo a la dosis más alta ($10^{-5}M$) produjo una alteración significativa del ciclo estral, lo que podría atribuirse a un efecto antiestrogénico. La unión al RE de EMATst y verbascósido se produjo a concentraciones 1000 veces mayor que el 17 beta-estradiol y de forma competitiva. (Parada, M., Valenzuela-Barra, G., Delporte, C., & Hernán, L. A. R. A. (2014). *Estrous cycle disruptor effect of an ethanolic extract from Buddleja globosa leaves and its main component (verbascoside)*. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 13(2), 189-197).
- b. **Llantén:** No se sabe la parte usada y probablemente se trate de un extracto debido a la formulación del producto, probablemente se trata del nombre común más utilizado en nuestro país: Llantén, llantén mayor y siete venas, *Plantago major* L. (*Plantago major* ssp. *major* L.), hierba de origen europeo que crece en las regiones arenosas de la cuenca mediterránea. Es cultivada preferentemente en Francia (región de Provenza), España, Marruecos, Pakistán e India, pero actualmente se considera una maleza cosmopolita. En Chile hay presentes 22 especies de *Plantago*, de las cuales dos son usadas con fines medicinales, la droga está constituida por las hojas de la planta, sin embargo, también son utilizadas las semillas. Tanto las hojas como las semillas contienen gran cantidad de carbohidratos, además de polisacáridos que al contacto con el agua forman mucilagos de alta viscosidad. También poseen lípidos. Flavonoides. En las hojas se han identificado los alcaloides indicaina y plantagonina. Además de otros componentes. Presenta también, ácido cafeico y sus derivados. Terpenoides. Vitaminas A, C y K. y otros componentes. Dentro de sus usos medicinales aquellos basados en antecedentes clínicos: La comisión E alemana aprueba el uso interno de esta hierba en algunas enfermedades del tracto respiratorio y alteraciones inflamatorias de las mucosas faríngea y oral. Así también, el uso externo de la planta se aprueba en reacciones inflamatorias de la piel. Basados en uso tradicional: Para esta hierba se han descrito usos como antiséptico, astringente, desinflamante, cicatrizante, vulnerario, depurativo, antibacteriano, tratamiento de úlceras varicosas, llagas, pústulas y hemorroides. También como expectorante, anticatarral, antifúngico, antiviral, emoliente y cicatrizante de las mucosas del aparato digestivo (gastritis, úlcera, diarrea), en afecciones hepáticas y en afecciones de la vejiga. Además es importante mencionar que últimamente se le ha atribuido actividad anticancerosa. Del mismo modo, en la literatura se señala que los Mapuche de Chile y Argentina, la usaban externamente para lavar y cicatrizar heridas, para combatir la sífilis, para la angina y como colirio. Por su contenido de mucilagos, las semillas de esta hierba se usan como laxante suave. De acuerdo a lo establecido en el Párrafo IV, del Título XXIV, del D.S. N° 977/96, siempre y cuando se destinen a la preparación de infusiones, lo cual no

(Ref.: SI 345/16)

Cont. res. rég. control aplicable **GASTRUL JARABE**

- corresponde a este caso, ya que este ingrediente activo está mezclado con otras plantas y se presenta en forma de infusión ya elaborada. 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 a las flores y hojas de otra especie que corresponde a (*Tilia cordata*) como medicamento herbario tradicional (artículo 27°, del Decreto N° 3, de 2010), para los siguientes usos: "estados gripales (fiebre, tos y malestar general); ansiedad, nerviosismo e insomnio; retención de líquido (edema)". Se debe administrar por vía oral, en forma de infusión, la cual se prepara con 1 cucharada del vegetal y 1 litro de agua recién hervida: "beber 1 taza 3 veces al día". Este Instituto tiene varios medicamentos autorizados que contienen preparaciones vegetales de Tilo como principio activo: En primer lugar 2 registros denominados EXTRACTOS SECOS DE VALERIANA, PASSIFLORA, TILO Y MELISA CÁPSULAS BLANDAS, N-242/08 y N-244/08, que presentan 4 principios activos, entre ellos extracto seco de tilo, en segundo lugar el producto RECALM CÁPSULAS BLANDAS, N-59/11, igual a la asociación anterior, en tercer lugar el producto denominado TÉ DE ALTAEA COMPUESTO, N-286/08, asociación de 5 principios activos, entre los cuales se cuenta Flor de Tilo, y por último el producto FITOCALMIN JARABE, K-83/11, asociación de 4 principios activos, entre ellos extracto fluido de tilo. Este ingrediente no corresponde a un alimento y menos en la forma de extracto, probablemente usado en esta preparación.
- c. **Chchuhuasi:** No se sabe la parte usada y probablemente se trate de un extracto debido a la formulación del producto. Corresponde a *Maytenus macrocarpa*, es un árbol grande de hasta 35m de altura, de tronco grueso se usa medicinalmente la raíz de acuerdo a la medicina tradicional, en lumbago. La Corteza como antidisentérico, analgésico, regulador menstrual y estomacal, antiinflamatorio, antitumoral, antihemorroidal, antiarrítmico, afrodisíaco, antirreumático, en el tratamiento de artritis reumatoidea, leishmaniasis, bronquitis y preventivo de las caries, inmunoestimulante, relajante muscular. Además se usa el tronco porque es maderable y usado como leña. Con la maceración alcohólica de la corteza se preparan aperitivos. Es considerado un efectivo repelente de insectos. En cuanto a su composición química, la corteza y raíz: contienen fenoldienonas con esqueleto triterpénico y proantocianidinas diméricas; saponinas, esteroides, derivados fenólicos, vitaminas y almidones; además, contiene maytenina y 4-O-metilepigalocatequina, 22-hidroxitingenona, 6-benzoil-6-diacetilmayteina, taninos catéquicos, maytansina, mayteína, tingenona. Se usa en infusión, como droga seca o tintura. Está indicado como antirreumático, antiarrítmico antidiarreico, antidisentérico, antihemorroidal y para el tratamiento de cáncer usando una dosis de una taza de decocto tres veces al día durante una semana, en el caso de macerado alcohólico: como antirreumático, antiarrítmico y afrodisíaco, y como tintura: 4:1 de 1-5 ml del preparado de una a tres veces al día. Este Instituto no tiene ningún producto registrado con este principio activo, existe antecedentes de un producto denegado con este principio activo, cuando fue ingresado a trámite de registro como fitofármacos, el cual se denegó debido a que no había información científica que demostrará calidad, seguridad y eficacia. Existen antecedentes de al menos 3 productos que han ingresado a RCA que contienen este principio activo en su formulación, sólo o asociado. El primero es el producto CHUCHUHUASI CÁPSULAS el cual contiene 500 mg de Chchuhuasi deshidratada y micropulverizada, y se clasificó como producto farmacéutico, mediante la Resolución N° 11634 de fecha 28 de diciembre de 2012. El otro producto corresponde RUMAFIT CÁPSULAS, que contiene 50 mg de calcio carbonato extra pesado, 100 mg de cartílago de tiburón en polvo, 100 mg de chchuhuasi en polvo, 12,5 mg de sauce blanco extracto (1:4), 50 mg de apio polvo (oleorresina al 20%) y 138 mg de maltodextrina, este producto se clasificó como producto farmacéutico mediante la Resolución N° 1463, de fecha 20 de mayo de 2010 y el producto ULTRA-MAX FORTE, que contiene 160 mg D glucosamina, 80 mg de condroitina, 25 mg de uña de gato, 15 mg de chchuhuasi, 15 mg de árnica, 25

(Ref.: SI 345/16)

Cont. res. rég. control aplicable **GASTRUL JARABE**

mg de magnesio, 10 mg de vitamina C y 20 mg de sangre de grado, este producto se clasificó como producto farmacéutico por su composición y propiedades atribuidas, mediante la Resolución N° 2217, de fecha 30 de agosto de 2012. Este ingrediente no corresponde a un alimento por sus propiedades y porque probablemente en esta formulación está como un extracto para poder formular el jarabe.

- d. **Bailahuen:** No se sabe la parte usada y probablemente se trate de un extracto debido a la formulación del producto. El bailahuen corresponde a *Haplopappus multifolius*: planta endémica de la cordillera de Santiago, Chile. Con el nombre vernáculo de "bailahuén" se conocen al menos 17 especies nativas del género *Haplopappus* que a pesar de las diferencias químicas entre ellos presentan efectos antioxidantes eficaces en tratamientos terapéuticos, según lo señala el Fondo de Innovación agraria (FIA) en un informe del año 2004. Sus hojas secas son utilizadas principalmente en infusión como estimulante digestivo y para aliviar dolencias gastrointestinales de origen hepático. Posee abundantes resinas (NAVAS LE. 1979. *Flora de la Cuenca de Santiago. Tomo III. Ediciones de la Universidad de Chile. Págs.187*). Se ha descrito un grupo de 6 especies que son confundidas y utilizadas como plantas medicinales con el nombre de baylahuén: *Haplopappus baylahuen*, H. taeda Reiche, *H. multifolius* Phil., *H. remyanus* Wedd., *H. angustifolius* (DC.) Reiche, *H. rigidus* Phil. (Muñoz et al., 1981). Este instituto tiene varios productos registrados como medicamento, que contienen bailahuen es su formulación, el producto GH HEPÁTICAS SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS, número de registro N-467/13, contiene tintura de partes aéreas *Haplopappus baylahuen* R., asociado con otros ingredientes vegetales, indicado como "Coadyuvante en el tratamiento de trastornos digestivos, leves a moderados, como meteorismo, flatulencia y pesadez postprandial", además de otros 4 fitofármacos más que contienen este ingrediente activo. las hojas de *Haplopappus baylahuen* Remy, pueden ser consideradas hierbas aromáticas, de acuerdo a lo establecido en el Párrafo IV, del Título XXIV, del D.S. N° 977/96, siempre y cuando se destinen a la preparación de infusiones, presentadas de forma de las hojas secas y no mezcladas, para ser preparadas en el momento del consumo, lo cual no corresponde a este caso, ya que este ingrediente activo está mezclado con otras plantas y se presenta en forma de extracto. 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 a los tallos y hojas de varias especies de género *Haplopappus*, como medicamento herbario tradicional (artículo 27°, del Decreto N° 3, de 2010), para los siguientes usos: uso interno "padecimientos hepáticos, cólicos abdominales, digestiones difíciles de tipo crónico (dispepsia), enfermedades de las vías urinarias (cálculos renales), gripes y resfríos. Como afrodisiaco en impotencia masculina". Se debe administrar por vía oral, en forma de infusión, la cual se prepara con 1 cucharada del vegetal y 1 litro de agua recién hervida: "beber 1 taza 3 veces al día". Este ingrediente activo no cumpliría con la definición de medicamento herbario tradicional, ya que está mezclado con otros ingredientes y además está en forma de extracto.
- e. **Melissa:** No se sabe la parte usada y probablemente se trate de un extracto debido a la formulación del producto. La OMS tiene una monografía autorizada para: "Folium Melissae", que consiste en las hojas secas de *Melissa officinalis* L., que se pueden administrar en forma de: la droga cruda triturada, el polvo seco en bolsas de té y extractos fluidos para infusión y otras preparaciones galénicas (*WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 2, World Health Organization, Geneva, 2002, pag. 180-187*). Sus usos medicinales son: a) Respaldados por datos clínicos: "Externamente, para el tratamiento sintomático del herpes labial". Dosis: Crema conteniendo 1% de extracto acuoso liofilizado desde la aparición de los signos hasta pocos días después del alivio de las lesiones, por un máximo de 14 días. b) Usos descritos en farmacopeas y en sistemas de medicina tradicional: "Oralmente como carminativo en desórdenes gastrointestinales, y como sedante en el tratamiento de problemas nerviosos del sueño". Dosis: En infusiones, 1,5-4,5 g de droga cruda por taza, varias veces al

(Ref.: SI 345/16)

Cont. res. rég. control aplicable **GASTRUL JARABE**

día, según necesidad; Extracto alcohólico 45% (1:1), 2-4 mL 3 veces al día; tintura (1:5 en alcohol 45%), 2-6 mL 3 veces al día. Asimismo, hay medicamentos autorizados que contienen preparaciones vegetales de Melisa como principio activo, como único principio activo o en asociación. Ejemplos: N-182/11, MELISA EXTRACTO FLUIDO SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES; N-244/08, EXTRACTOS SECOS DE VALERIANA, PASSIFLORA, TILO Y MELISA CÁPSULAS BLANDAS; N-293/08, TÉ DE MELISA COMPUESTO; N-388/10, ERBONDA GRAGEAS. 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 a los tallos, hojas y flores de *Melissa officinalis*, como medicamento herbario tradicional (artículo 27°, del Decreto N° 3, de 2010), para los siguientes usos: "uso interno: afecciones nerviosas (depresión, nerviosismo, palpitaciones, insomnio); dolor de cabeza; molestias estomacales y respiratorias". Se debe administrar por vía oral, en forma de infusión, la cual se prepara con 1 cucharada del vegetal y 1 litro de agua recién hervida: "beber 1 taza 3 veces al día". Las hojas de *Melissa officinalis* L. (melisa), puede ser considerada hierba aromática, de acuerdo a lo establecido en el Párrafo IV, del Título XXIV, del D.S. N° 977/96, siempre y cuando se destinen a la preparación de infusiones, lo cual no corresponde a este caso, ya que este ingrediente probablemente se presenta en forma de extracto para formular el jarabe.

- d) En el rótulo del producto indica que éste es elaborado y envasado por Dropco S.A.; la dirección web http://www.directorioaqua.com/ficha/ficha_empresa.php?empr_id=1010884, señala que esta empresa tiene como giro: "Exportación e Importación de Extractos", lo que hace pensar que el producto podría estar elaborado con extractos de las plantas que aparecen en la formulación, pero no es posible comprobarlo porque cuando se entra a la página <http://www.dropco.cl/>, todas sus pestañas están inactivas, dentro de las cuales hay una denominada "Nutraceuticos". En la web no aparece el producto al parecer han quitado toda la propaganda;
- e) El producto GASTRUL JARABE debe clasificarse como producto farmacéutico, por composición, ya que aunque no se le atribuyen propiedades terapéuticas sus ingredientes tienen reconocidos efectos terapéuticos;
- f) Por lo tanto, dada la composición y finalidad de uso de GASTRUL JARABE, así como a los antecedentes antes descritos, este producto cumple con la definición de producto farmacéutico y para poder comercializarse en Chile debe contar previamente con un registro sanitario que demuestre, calidad, seguridad y eficacia;

CUARTO: Que, mediante la Resolución Exenta N° 268, de fecha 17 de enero de 2017, de este Instituto, que fuera publicada en el Diario Oficial del 31 de enero de 2017, se abrió periodo de información pública en el procedimiento administrativo de determinación del régimen de control que corresponde aplicar a este producto, de 10 días hábiles, contados desde la publicación de dicha resolución en el Diario Oficial, no habiéndose formulado observaciones para este producto dentro del periodo de información pública iniciado por la Resolución Exenta N° 268 de 2017; y

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

(Ref.: SI 345/16)

Cont. res. rég. control aplicable **GASTRUL JARABE**

las facultades delegadas por la Resolución Exenta N° 292, del 12 de febrero del 2014, 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 **GASTRUL JARABE**, presentado por Subdepartamento Inspecciones y elaborado y envasado por Dropco S.A., Limache 1227 - Viña del Mar, es el propio de los **Productos Farmacéuticos**.
2. Por lo tanto, deberá regirse por las disposiciones del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, Decreto N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud.
3. De acuerdo a lo señalado en el artículo 8°, del Decreto N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud, desde la fecha de notificación de la presente resolución y mientras no se obtenga el registro sanitario de este medicamento, éste deberá ser retirado del mercado por parte de quien lo distribuye o expende, sin perjuicio de las responsabilidades sanitarias a que ello diere lugar.
4. Lo dispuesto en la presente resolución también será aplicable al resto de los productos que contengan el o los componentes declarados como propios de un producto farmacéutico (artículo 8°, del Decreto N° 3 de 2010).

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

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE



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

DISTRIBUCIÓN:

- Subdepto. Inspecciones
- Depto. Políticas Farmacéuticas y Profesiones Médicas, MINSAL
- SEREMI de Salud RM, Internaciones de Alimento
- Sección Registro Productos Farmacéuticos (1 original y 1 copia)
- Subdepto. Farmacia
- Comunicaciones-ISP
- Gestión de Trámites
- SGD



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe