



JON/CJC/npc
Ref.: 1138/12

DETERMINA RÉGIMEN DE CONTROL A APLICAR AL PRODUCTO CITROL.

RESOLUCIÓN EXENTA Nº _____/

SANTIAGO, 05.12.2012 003231

VISTO: Estos antecedentes, la solicitud de determinación de régimen de control a aplicar y la documentación técnica adjunta presentada por Nutrapharm S.A., de fecha 7 de marzo de 2012, respecto de la materia prima **CONCENTRADO DE FRUTOS CÍTRICOS NARANJO AMARGO**; el Ordinario Nº 1050, de fecha 5 de abril de 2012, mediante el cual se requirieron mayores antecedentes al interesado; la carta de Nutrapharm S.A., del 19 de abril de 2012, por la cual se solicitó ampliación de plazo para dar respuesta al Ordinario Nº 1050 de 2012; el Ordinario Nº 1204, de fecha 27 de abril de 2012, que otorgó prórroga; las presentaciones de fechas 8 de mayo y 4 de junio de 2012, por la que se dio respuesta al Ordinario Nº 1050 de 2012; la Resolución Exenta Nº 2225, de fecha 30 de agosto de 2012, por la que se abrió término probatorio; la presentación del 21 de septiembre de 2012, por la que se dio respuesta a la Resolución Exenta Nº 2225 de 2012; el acuerdo de la Sesión Nº 7/12 de la Comisión de Régimen de Control Aplicable, realizada el 7 y 9 de noviembre de 2012; y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, a través del Ordinario Nº 1050, de fecha 5 de abril de 2012, se informó a Nutrapharm S.A. que el trámite de régimen de control aplicable se realiza a productos terminados. Por tanto, para poder resolver esta solicitud se requirieron los siguientes antecedentes:

- La expresión de fórmula cuali-cuantitativa completa del (de los) producto(s) que se elaborará(n) con la materia prima **CONCENTRADO DE FRUTOS CÍTRICOS NARANJO AMARGO**, haciéndose énfasis en que se debía aclarar la composición exacta de la mezcla que constituye esta materia prima, señalándose: el tipo de preparación vegetal empleada de cada fruto cítrico, la(s) parte(s) del fruto que es(son) usado(s), nombres científicos de los cítricos y, de emplearse en esta mezcla cáscara de naranja amarga (*Citrus aurantium* L.) o una preparación en base a ella, debía indicarse su contenido de sinefrina, tanto en la materia prima como en el producto terminado;
- Una muestra del (de los) producto(s) o su(s) rotulado(s) gráfico(s) original(es); y
- Documentación adicional que se refiriera a las propiedades del (de los) producto(s);

SEGUNDO: Que en la respuesta de fecha 8 de mayo de 2012, Nutrapharm declaró la composición cuali-cuantitativa y acompañó una muestra sólo de un producto denominado **CITROL**. Cada cápsula de Citrol contiene: 200 mg de concentrado de naranja amargo (*Citrus aurantium*), 150 mg de lactosa, 77 mg de dióxido de silicio y 15 mg de estearato de magnesio. En el rótulo de la muestra enviada se califica a CITROL como "Suplemento Alimentario"; además, en dicho rotulado gráfico se establece que él es elaborado, envasado y distribuido por Nutrapharm S.A., El Roble Nº 877, Recoleta.

TERCERO: Que evaluado en la Sesión N° 5/12 de la Comisión de Régimen de Control Aplicable, de fecha 4 de julio de 2012, se decidió dejar pendiente, principalmente porque el interesado también estaba comercializando los productos Satief, Citrudel, V-Plano, Lypness y Magra Z, que contenían un ingrediente denominado: "Concentrado seco de frutos cítricos (Citrus paradisi, Citrus reticulata, Citrus sinensis)", "Mezcla de concentrado de vegetales y frutas (frutas cítricas piña, perejil, rábano negro), extracto de té verde (5% de cafeína) y dióxido de silicio)", "Concentrado de frutos cítricos (Citrus máxima, Citrus reticulata, Citrus reshni, Citrus sinensis)" o "concentrado en polvo de frutas cítricas", entre otros componente. Por tanto, se emitió la Resolución Exenta N° 2225, de fecha 30 de agosto de 2012, por la que se abrió término probatorio, con el fin de que Nutrapharm S.A. rindiera las pruebas que juzgara pertinentes para acreditar las alegaciones en relación con los siguientes hechos:

- "La composición exacta de los productos: CITROL, SATIEF, CITRUDEL, V-PLANO, LYPNESS y MAGRA Z, en cuyas fórmulas cuali-cuantitativas se debe incluir, en el caso de los ingredientes que correspondan a preparaciones vegetales, el tipo de preparación y la parte empleada del vegetal (por ejemplo: polvo de fruto, extracto seco de frutos, etc.) más el nombre científico completo de la planta. Además, para el ingrediente CONCENTRADO DE FRUTOS CÍTRICOS, CONCENTRADO DE FRUTOS CÍTRICOS NARANJO AMARGO u otra denominación similar, se debe incluir su equivalencia en sinefrina";
- "Las especificaciones de materia prima de todos los ingredientes que forman parte de estos productos, emitidas por sus proveedores y/o fabricantes. En el caso de las materias primas que correspondan a preparaciones vegetales debe constar claramente el tipo de preparación de que se trate, la parte del vegetal y, de ser extractos, se debe indicar el o los solventes de extracción y la relación droga:extracto; en particular, las especificaciones del ingrediente elaborado en base a frutos cítricos o naranja amarga debe señalar su contenido en sinefrina"; y
- "Los antecedentes científicos que avalen la seguridad y eficacia de ADVANTRA Z, de los cuales dispone su fabricante, Nutratech Inc., Estados Unidos, así como la información científica que respalde las afirmaciones hechas en la monografía de Naranja amargo, en relación a que habría antecedentes que validarían la seguridad de los extractos de naranja amarga, en base a su componente sinefrina";

CUARTO: Que, en respuesta a la Resolución Exenta N° 2225 de 2012, el interesado hace una serie de aclaraciones, entre éstas que se modificaron las formulaciones de SATIEF, CITRUDEL, V-PLANO, LYPNESS y MAGRA Z, adjuntándose sus nuevas fórmulas más la siguiente para CITROL: Cada cápsula contiene: 100 mg de extracto seco estandarizado de frutos de naranja amarga (*Citrus aurantium*) al 10% (equivalente a 10 mg de p-sinefrina), 150 mg de lactosa, 77 mg de dióxido de silicio y 15 mg de estearato de magnesio. Asimismo, se presentó un certificado de análisis emitido por Nutratech, de "Advantra Z® (*Citrus Aurantium* Extract Powder 10%)", de fecha 13/11/2009, del lote N° 3003364647, fabricado a partir del fruto verde de *Citrus aurantium* L., señalándose que el extracto debe tener una concentración mayor al 10% de sinefrina (el lote evaluado presenta un 11,18%) y un total de aminas adrenérgicas (N-metiltriamina, tiramina, octopamina y hordenimna) mayor o igual al 1%. Este último certificado corresponde a una materia prima diferente de aquel enviado en respuesta al Ordinario N°

QUINTO: Que evaluado en la Sesión N° 7/12 de la Comisión de Régimen de Control Aplicable, realizada el 7 y 9 de noviembre de 2012, de acuerdo a los antecedentes presentados por el interesado y aquellos recopilados para este caso, se concluyó lo siguiente:

- Según lo indicado por Nutrpharm S.A., en respuesta a la Resolución Exenta N° 2225, de fecha 30/08/2012, que abrió término probatorio para este trámite, sólo se debe determinar la clasificación de CITROL, porque es el único producto que actualmente contiene el ingrediente "CONCENTRADO DE FRUTOS CITRICOS NARANJO AMARGO";
- Existen dudas respecto de la composición de CITROL, concentración de su ingrediente principal y, por ende, de sinefrina, así como de la naturaleza de esta última sustancia (isómero específico o mezcla racémica), porque la concentración de su ingrediente principal, declarada en la fórmula enviada en respuesta al Ordinario N° 1050 de 2012, es el doble de aquella descrita en la fórmula enviada en respuesta a la Resolución Exenta N° 2225 de 2012, y en el certificado de análisis de Nutratech (elaborador y proveedor del ingrediente) no se declaran los solventes de extracción ni la relación droga : extracto y, además, en la fórmula se indica que el extracto en cuestión contiene un 10% de p-sinefrina, un isómero específico de sinefrina, en cambio en el certificado de análisis sólo consta que el extracto posee un 10% de sinefrina, no especificándose si se trata o no de un isómero determinado; y
- No obstante lo anterior, CITROL no puede ser considerado alimento, ya que no existen límites definidos para el ingrediente "Concentrado de Naranja amarga (*Citrus aurantium*)" o "Extracto seco estandarizado de frutos de Naranja amarga (*Citrus aurantium*)", que aporta sinefrina, no cumpliendo con los artículos 538, 539 y 540, letras j), k) y l), del D.S. N° 977 de 1996. Además, dicho ingrediente contiene una cantidad mayor de p-sinefrina, en relación a la presente en alimentos habituales ("Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements, based on real case studies"; EFSA Journal 2009; 7(9):280);

SEXTO: Que este instituto ha determinado el régimen que corresponde aplicar a varios productos que presentaban extracto de frutos de *Citrus aurantium* L. o sinefrina en sus formulaciones, todos los cuales fueron catalogados como medicamentos (Resolución Exenta N° 595, de fecha 26/01/2007; Resolución Exenta N° 2075, de fecha 22/04/2009 y Resolución Exenta N° 3203, de fecha 8/11/2010); y

TENIENDO PRESENTE: Lo dispuesto en los artículos 94° y 102° 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 2.010, del Ministerio de Salud; los artículos 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; 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 en uso de las facultades que me otorga la Resolución Exenta N° 1553,

R E S O L U C I Ó N

1. **ESTABLÉCESE** que el régimen que corresponde aplicar al producto **CITROL**, fabricado por Nutrapharm S.A., es el propio de los **productos farmacéuticos**.
2. Por lo tanto, deberá regirse por las disposiciones del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, Decreto N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud.
3. De acuerdo a lo señalado en el artículo 8°, del Decreto N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud, desde la fecha de notificación de la presente resolución y mientras no se obtenga el registro sanitario de este medicamento, éste deberá ser retirado del mercado por parte de quien lo distribuye o expende, sin perjuicio de las responsabilidades sanitarias a que ello diere lugar.
4. Lo dispuesto en la presente resolución también será aplicable al resto de los productos que contengan el o los componentes declarados como propios de un producto farmacéutico (artículo 8°, del Decreto N° 3 de 2010).
5. Devuélvase la muestra presentada.

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

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
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:

- Interesado
- Depto. Políticas Farmacéuticas y Profesiones Médicas, MINSAL
- Depto. Alimentos y Nutrición, MINSAL
- Subdepartamento Calidad de los Alimentos, SEREMI de Salud Región Metropolitana
- Unidad Internación de Alimentos, SEREMI de Salud Región Metropolitana
- Sección Registro Productos Farmacéuticos
- Comunicaciones-ISP
- Gestión de Trámites