

**RESOLUCION EXENTA:**

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Ref.: RE2213399/24

DETERMINA RÉGIMEN DE CONTROL SANITARIO AL PRODUCTO CALBIOT 30 CÁPSULAS.

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La solicitud electrónica de fecha 15 de marzo de 2024 (Ref.: RE2213399/24), requerida por NUTRAPHARM S.A., mediante la cual se solicita la evaluación en régimen de control sanitario del producto **CALBIOT 30 CÁPSULAS**; la Resolución Exenta RM N° 5204, de fecha 12 de febrero de 2024, que solicita completar antecedentes de admisibilidad; la Resolución Exenta RM N° 8143, de fecha 12 de marzo de 2024, por la cual se declararon admisibles los antecedentes presentados con la solicitud de admisibilidad de RCS; el Informe de Evaluación de Solicitud de Régimen de Control Sanitario N°37-A/24 de la Unidad de Régimen de Control Sanitario y Medicinas Complementarias (Unidad RCS-MC), de octubre de 2024; la Resolución Exenta N° E 2.293, del 19 de noviembre de 2024, publicada en el Diario Oficial con fecha 30 de noviembre de 2024 y que abrió periodo de información pública en el procedimiento de régimen de control sanitario respecto de **CALBIOT 30 CÁPSULAS**, las observaciones realizadas con fecha 30 de diciembre de 2024 por Carmen Rodríguez R., mediante correo electrónico y formulario dispuesto para estos fines; el Informe de Evaluación de Observaciones a la Clasificación de Producto en Régimen de Control Sanitario N° 37-B/25 de la Unidad RCS-MC, de enero de 2025, dirigido a Dirección; la instrucción de Departamento Jurídico de este Instituto de elaborar resolución de clasificación del producto **CALBIOT 30 CÁPSULAS**, en función del Informe de Evaluación de Observaciones a la Clasificación de Producto en Régimen de Control Sanitario N°37-B/25; y

CONSIDERANDO:

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

SEGUNDO: Que, en este contexto, mediante la solicitud electrónica de Nutrapharm S.A., se solicita se determine el Régimen de Control Sanitario que le corresponde aplicar al producto **CALBIOT 30 CÁPSULAS**;

TERCERO: Que, este producto se presenta en forma de cápsulas de uso oral y de acuerdo a información entregada por el solicitante, tiene la siguiente fórmula cuali-cuantitativa:

Cada cápsula contiene:

<i>Akkermansia muciniphila</i> AKK11 CCTCC M 2024119 (equivalente a 5×10^9)	50 mg
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA85 CGMCC: 1.12735 (equivalente a 15×10^9)	75 mg
<i>Bifidobacterium lactis</i> subsp. <i>lactis</i> BLa80 CGMCC 1.15623 (equivalente a 5×10^9)	50 mg
Picolinato de cromo (equivalente a 200 mcg de cromo)	2 mg
Sales de ácidos grasos (con base de magnesio)	10 mg

Excipiente:

Celulosa microcristalina	300 mg
--------------------------	--------

CUARTO: Que, se administra por vía oral y su finalidad de uso es: "Alimento de uso médico especialmente diseñado para personas adultas en base a probióticos y minerales para contribuir a mantener la flora intestinal. Formulado con nutrientes específicos en base a probiótico *Akkermansia muciniphila* AKK11, *Lactobacillus acidophilus* LA85, *Bifidobacterium lactis* BLA80 y Picolinato de Cromo. Suplementado en Cromo" Sugiere como dosis y modo de empleo: "Consumir una porción (1 cápsula) al día con un vaso con agua. Porciones máximas por día: 1 porción";

QUINTO: Que, el estudio de los antecedentes del producto **CALBIOT 30 CÁPSULAS**, consta en el Informe de Evaluación de Solicitud de Régimen de Control Sanitario N°37-A/24, en el cual se indica que respecto al producto CALBIOT 30 CÁPSULAS, es posible señalar lo siguiente:

- El producto "CALBIOT 30 CÁPSULAS", está formulado con microorganismos probióticos, para los cuales no se identifican las cepas específicas de ninguno de los tres microorganismos utilizados en la formulación: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* y *Akkermansia muciniphila*



Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N° 19.799.

Para verificar la integridad y autenticidad de este documento ingrese al siguiente link:

<https://doc.digital.gob.cl/validador/UGK3QX-213>

- b. No fue posible verificar si la bacteria *Akkermansia muciniphila*, descrita en la formulación de este producto, está en una colección de cultivos internacionales, ya que no coincide con el número "H39" con que se apellida esta *A. muciniphila* en la formulación, al parecer corresponde al número asignado a un cultivo de laboratorio, con el cual no se han hecho las pruebas que le atribuyen los efectos beneficiosos, pues se corrobora que no hay relación entre la cepa *A. muciniphila* H39, con las que están descritas en los ceparios internacionales y, además la búsqueda en PubMed de publicaciones de la cepa H39 no entrega ningún resultado.
- c. Si bien la cepa de *A. muciniphila*, se encuentra pasteurizada, no indica claramente que proceso de pasteurización se realizó.
- d. Por otra parte, *Akkermansia muciniphila* al ser pasteurizada, muere, debido a que no tiene esporas termófilas y probablemente actuaría como posbiótico, pero esa acción no está justificada.
- e. La publicación de EFSA de julio de 2024, respecto a la inclusión de ciertas cepas bacterianas en el listado de calificación de presunción calificada de seguridad (QPS), señala que la *Akkermansia muciniphila* **no puede incluirse por razones de seguridad**, debido a que, en personas con trastornos neurodegenerativos y vasculares, esta cepa está aumentada a nivel del colon, tanto para la cepa de *A. muciniphila* pasteurizada y no pasteurizada.
- f. De acuerdo a lo anteriormente señalado, que el género de la bacteria esté en el listado QPS es casi un requisito ya que una entidad internacional declara la cepa con presunción de seguridad para uso en alimentos.
- g. Estudios de estos últimos años corroboran lo anteriormente señalad en relación a que, se ha observado que la concentración en el colon de *A. muciniphila*, está aumentada en pacientes con varios problemas neuropsiquiátricos como las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, esclerosis múltiple y trastornos del espectro autista, además de estar asociado a otros problemas de salud.
- h. La literatura actual, señala que los denominados "probióticos de próxima generación", como es el caso de *Akkermansia muciniphila*, pertenecen a géneros sin antecedentes de uso como probióticos y es probable que, en el futuro cercano, se distribuyan en el marco de regulación de medicamento;

SEXTO: Que, mediante la Resolución Exenta RM N° E 2293, de fecha 19 de noviembre de 2024, publicada en el Diario Oficial con fecha 30 de noviembre de 2024, se abrió periodo de información pública en el procedimiento administrativo de determinación del régimen de control sanitario que corresponde aplicar a este producto, de 10 días hábiles, contados desde la publicación de dicha resolución en el Diario Oficial. Habiéndose requerido ampliación de plazo para adjuntar observaciones, concediendo prórroga de 5 días hábiles, contados desde la notificación del oficio por correo electrónico, entregando las observaciones dentro del plazo concedido para el periodo de información pública iniciado por la Resolución Exenta RM N° 924 de 2024;

SEPTIMO: Que, mediante correo electrónico de fecha 17 de octubre de 2024, la Sra. Carmen Rodríguez R., adjunta formulario de observaciones dispuesto para estos fines por la Unidad RCS-MC y antecedentes, los cuales corresponden a:

- a. Ordinario Nutrapharm solicitud de extensión de plazo.
- b. Informe Técnico Calbiot-37 A -24.
- c. Respuesta Nutrapharm a Informe Técnico RCS N°37 Calbiot.
- d. Formulario para observaciones periodo información pública de la unidad de régimen de control sanitario y medicinas complementarias (URCS-MC) – Calbiot 30 capsulas RE-2213399/24
- e. Carta cambio de proveedor Akkermansia muciniphila - Informe técnico 37-A24
- f. Colección de cultivo internacional Akkermansia muciniphila AKK11 CCTCC M 2024119
- g. Informe de seguridad y secuenciación genómica Akkermansia muciniphila AKK11 CCTCC M 2024119
- h. Informe fisiológico y bioquímico Akkermancia Muciniphila AKK11 CCTCC M 2024119
- i. Diagrama de flujo de fabricación de Akkermansia muciniphila AKK11 CCTCC M 2024119
- j. Especificación técnica Akkermansia muciniphila AKK11 CCTCC M 2024119
- k. Ficha Técnica Bifidobacterium lactis depositario CGMCC 1.15623
- l. Ficha Técnica Lactobacillus acidophilus depositario CGMCC 1.12735
- m. Fórmula cuali-cuantitativa Calbiot® 30 cápsulas
- n. Proyecto de Rotulado Calbiot® 30 cápsulas
- o. Certificación HACCP - Wecare Probiotics Co. Ltd.
- p. Certificación FSSC 22000 - Wecare Probiotics Co. Ltd.
- q. Certificación GMP - Wecare Probiotics Co. Ltd.

OCTAVO: Que, de acuerdo a lo establecido en el artículo 1°, punto III, número 2., numeral 2.6.2., de la Resolución Exenta N°2510/21, se emitió Informe de Evaluación de Observaciones a la Clasificación de Producto en Régimen de Control Sanitario N° 37-B/25, el cual se detalla a continuación, en el que se exponen y comentan las observaciones realizadas por Carmen Rodríguez R., mediante el formulario dispuesto por la Unidad de RCS-MC:

1) **Primera observación:**

- a) **SOLICITANTE: Respecto a lo señalado en los puntos 1 y 2 del numeral V.- de Informe 37A-24:** En relación con la seguridad de la cepa *Akkermansia muciniphila* H39, es que hemos decido cambiar de proveedor con el fin de proporcionar la documentación técnica y de seguridad de la nueva cepa *Akkermancia Muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119. Comparando dicha cepa con la cepa de referencia *Akkermansia muciniphila* ATCC BAA-835T que de acuerdo con la publicación de la EFSA 2021, se autoriza el uso en alimentos como un nuevo ingrediente



Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N° 19.799.

Para verificar la integridad y autenticidad de este documento ingrese al siguiente link:

<https://doc.digital.gob.cl/validador/UGK3QX-213>

alimentario (NF), para ser usado en alimentos de uso médico como un complemento, pero restringido a embarazadas y lactantes. El nuevo proveedor de la cepa de *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119 es Wecare Probiotics Co., Ltd. y acompañamos las certificaciones de Calidad de la compañía. Denominación completa: *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119 Colección de cultivo internacional: CCTCC. Se acompaña la carta de cambio de proveedor, colección de cultivo internacional *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119, informe de seguridad y secuenciación genómica *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119 en el cual se realiza la prueba de identidad de nucleótidos media (ANI), éste calcula la similitud de la secuencia de nucleótidos en función de todos los genes codificantes de proteínas ortólogos entre dos genomas, determinando la similitud entre dos secuencias genómicas. Según los estándares de la EFSA, si el valor ANI (Identidad Nucleotídica Media) es mayor del 94%, se considera que son la misma especie. Para identificar la cepa *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119, se comparó el genoma completo de la muestra con información de la cepa de *Akkermansia muciniphila* ATCC BAA-835T, que ha sido secuenciada y está disponible en la base de datos NCBI GenBank. El valor de ANI entre el genoma de la cepa *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119 y la secuencia del genoma ATCC BAA-835T es del 98,36 % por lo tanto, se considera que son la misma especie. Además, acompañamos el Informe fisiológico y bioquímico *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119" en cual se detalla la evaluación de seguridad *in vitro*, bioquímica microbiana y no productor de toxinas. Adicionalmente, se acompaña el flujograma Diagrama de flujo de fabricación de *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119, el cual no aplica proceso de pasteurización.

b) **COMENTARIOS DEL EVALUADOR:**

- i) En primer lugar, es importante señalar que, en los puntos 1 y 2 del numeral V.- de Informe 37A-24, se está indicando que no fue posible averiguar si la bacteria *Akkermansia muciniphila* del producto CALBIOT, se encuentra en una colección de cultivos internacionales, pues no se presentaron los antecedentes. En este punto no se está haciendo referencia a la seguridad, sino que, a la calidad y los requisitos que deben cumplir las formulaciones pro bióticas.
- ii) Respecto al diagrama de flujo presentado dentro de los antecedentes, se confirma que el producto está pasteurizado y luego liofilizado, pero no se indica que método se usó para la pasteurización. Además, se realiza una acotación en relación al comportamiento de *Akkermansia muciniphila* al ser pasteurizada, y la finalidad de la pasteurización en este tipo de productos, por lo que se reitera que el evaluador no está haciendo alusión a la seguridad, sino que aspectos de calidad en la formulación del producto.
- iii) Por las razones antes expuestas, se considera importante que el solicitante haya decidido cambiar de proveedor de la cepa probiótica, lo cual da cuenta de la calidad de la nueva cepa *A. muciniphila*, pero no da cuenta de la seguridad.
- iv) Respecto al Informe que adjunta: Se trata de un estudio *in vitro* que prueba actividad de la *A. muciniphila*. Este informe presentado en inglés en formato no digitalizado, es elaborado por el área de inspección e investigación técnica del Instituto Shanghai, realizado para la compañía Wecare probiotics Co., Ltd., para *Akkermansia muciniphila* Akk11, número de lote Akk11-20230601, con el propósito de realizar un análisis fisiológico y bioquímico, ejecutado entre el 8 de octubre de 2023 y 28 de marzo de 2024. En el cual se prueba la actividad hemolítica, hidrolítica, enzimática, degradación de mucina, entre otras actividades, *in vitro*, de esa cepa bacteriana, lo cual sólo demuestra el efecto *in vitro* de la bacteria *A. muciniphila*.
- v) Se confirma que no hay proceso de pasteurización para la cepa AKK11 CCTCC M 2024119 de *A. muciniphila*, de acuerdo al diagrama de flujo de fabricación entregado.

2) **Segunda observación:**

a) **SOLICITANTE: Respecto a lo señalado en los puntos 3a, 3b, 3c, 4, 6 y 7 del numeral V.- de Informe 37A-24:**

- i) Denominación completa: *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119; Género: *Akkermansia*; Especie: *Akkermansia muciniphila*; Designación alfanumérica: *Akkermansia muciniphila* AKK1; Depositario Internacional o Cepario Internacional: CCTCC M2024119.
- ii) Denominación completa: *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLA80 CGMCC 1.15623; Género: *Bifidobacterium*; Cepa: BLA80; Especie: *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*; Familia: *Bifidobacteriaceae*; Orden: *Bifidobacteriales*; Clase: *Actinomycete*; Filum: *Actinomycetota*; Reino: *Bacteria*; Designación alfanumérica: *Bifidobacterium lactis* BLA80; Depositario internacional o cepario internacional: CGMCC: 1.15623.
- iii) Denominación completa: *Lactobacillus acidophilus* LA85 CGMCC: 1.12735; Género: *Lactobacillus*; Cepa: LA85; Especie: *Lactobacillus acidophilus*; Familia: *Lactobacillaceae*; Orden: *Lactobacillales*; Clase: *Bacilli*; Filum: *Bacillota*; Reino: *Bacteria*; Designación alfanumérica: *Lactobacillus acidophilus* LA85; Depositario internacional o cepario internacional: CGMCC: 1.12735.
- iv) Se acompaña, Informe de seguridad y secuenciación genómica *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119, en el cual se realiza la prueba de identidad de nucleótidos media (ANI), éste calcula la similitud de la secuencia de nucleótidos en función de todos los genes codificantes de proteínas ortólogos entre dos genomas, determinando la similitud entre dos secuencias genómicas. Según los estándares de la EFSA, si el valor ANI (Identidad Nucleotídica Media) es mayor del 94%, se considera que son la misma especie. Para identificar la cepa *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119, se comparó el genoma completo de la muestra con información de la cepa de *Akkermansia muciniphila* ATCC BAA-835T, que ha sido secuenciada y está disponible en la base de datos NCBI GenBank. El valor de ANI entre el genoma de la cepa *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119 y la



secuencia del genoma ATCC BAA-835T es del 98,36 % por lo tanto, se considera que son la misma especie.

- v) Para identificar la cepa *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119, se comparó el genoma completo de la muestra con información de la cepa de *Akkermansia muciniphila* ATCC BAA-835T, que ha sido secuenciada y está disponible en la base de datos NCBI GenBank. El valor de ANI entre el genoma de la cepa *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119 y la secuencia del genoma ATCC BAA-835T es del 98,36 % por lo tanto, se considera que son la misma especie.
- vi) Junto a este documento, además adjuntamos el "2.2 Informe fisiológico y bioquímico *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119" en cual se detalla la evaluación de seguridad *in vitro*, bioquímica microbiana y no productor de toxinas, actualización del rotulado y fórmula cuali-cuantitativa del producto Calbiot 30 cápsulas bajo la clasificación de Alimento de uso Médico especialmente diseñado para personas adultas (mayores de 18 años) y con restricción de uso para embarazadas y nodrizas.
- vii) Es importante indicar que de acuerdo con el informe de la EFSA de julio 2024, el panel de expertos revisó éstas y otras publicaciones que contenían información sobre una posible relación de *A. muciniphila* viable con enfermedades (neurológicas, autoinmunes y otras). El Panel de expertos señala que las asociaciones informadas de *A. muciniphila* con enfermedades son inconsistentes y que no se han establecido relaciones causales.
- viii) Se acompañan: Informe de seguridad y secuenciación genómica *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119, Especificación técnica *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119, Ficha Técnica *Bifidobacterium lactis* depositario CGMCC 1.15623, Ficha Técnica *Lactobacillus acidophilus* depositario CGMCC 1.12735, Informe fisiológico y bioquímico *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119, Fórmula cuali-cuantitativa Calbiot® 30 cápsulas.
- b) **COMENTARIOS DEL EVALUADOR:**
- i) **Respecto a los puntos 3a, 3b, 3c, 4, 6 y 7, del numeral V.- de Informe 37A-24 analizados por el solicitante:**

- (1) Los puntos 3a y 3b del numeral V.- de Informe 37A-24, se refieren a la no identificación de las cepas específicas que involucran los tres microorganismos utilizados en la formulación: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* y *Akkermansia muciniphila*, y por consecuencia al incumplimiento de lo establecido por la autoridad sanitaria de Chile, respecto del uso de pro-bióticos de uso oral. Además, se hace referencia a los acuerdos internacionales respecto a la identificación de las cepas de pro-bióticos en los ceparios internacionales. El solicitante informa que ha cambiado al proveedor, expresa cada uno de los microorganismos de la formulación, identificando las cepas de pro-bióticos, según su género, especie, subespecie y con su respectiva designación alfanumérica, que identifica la cepa determinada, todo lo anterior, respaldado con sus respectivas fichas técnicas.
- (2) El punto 3c del numeral V.- de Informe 37A-24, reseña las recomendaciones del uso de probióticos, tanto en la práctica clínica como en alimentos, e indica que se deben vincular las cepas específicas con los beneficios declarados, basándose en los estudios en humanos, atendiendo a lo señalado por los expertos de la Organización Mundial de Gastroenterología. Lo cual revalida la importancia de la identificación de la cepa y su inscripción en un cepario o repositorio internacional y a su vez la demostración que los mecanismos de acción compartidos entre las diferentes cepas incluidas, son los causantes del beneficio que se está proponiendo. Si bien el solicitante adjunta información que caracteriza cada una de las cepas y en particular la *Akkermansia muciniphila*, no se justifican los beneficios declarados con la asociación, ni se presentan estudios actuales que demuestren una relación riesgo beneficio con el uso de *Akkermansia muciniphila* como pro-biótico.
- (3) El punto 4 del numeral V.- de Informe 37A-24, reitera la no relación entre la cepa *A. muciniphila* denominada como H39 con las que están descritas en los ceparios internacionales, confirmando que no existe en PubMed. Como ya se indicó anteriormente, el solicitante ha cambiado de proveedor y, por lo tanto, en ese sentido este punto se ha aclarado.
- (4) El punto 6 del numeral V.- de Informe 37A-24, hace referencia a la publicación de la EFSA del año 2021 en la que se autoriza un producto formulado con *Akkermansia muciniphila* para ser usado como alimento, de la cepa pasteurizada inscrita en un cepario internacional denominado como ATCC-BAA-835T. Esta información se puso en el informe, por un lado, para indicar que la autorización de la EFSA, era para una cepa específica de *A. muciniphila*, en el año 2021, y por otro lado, con la finalidad de resaltar que esta publicación de la EFSA, queda obsoleta luego de la publicación del año 2024.
- (5) El punto 7 del numeral V.- de Informe 37A-24, puntualiza un comunicado de la EFSA del año 2024, en el cual se revisa la factibilidad de que ciertas cepas bacterianas puedan ser incluidas en el listado de calificación de presunción calificada de seguridad (QPS), señalando que la *Akkermansia muciniphila* **no puede incluirse por razones de seguridad**. Este punto es uno de los más relevantes del informe técnico elaborado por la URC-MC, pues la EFSA confirma que en el último tiempo (año 2022 en adelante), se ha visto que, en personas con trastornos neurodegenerativos y vasculares, la bacteria *Akkermansia muciniphila*, está aumentada a nivel del colon, lo que presume una acción negativa, que iría en contra del bienestar de la salud humana. Esto incluye las cepas pasteurizadas y no pasteurizadas. Por lo tanto, esta información imposibilita que



Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N° 19.799.

Para verificar la integridad y autenticidad de este documento ingrese al siguiente link:

<https://doc.digital.gob.cl/validador/UGK3QX-213>

Akkermansia muciniphila sea recomendada para la lista QPS debido a preocupaciones de seguridad, pues a pesar de los efectos beneficiosos descritos en la literatura, su concentración en el colon parece estar aumentada en pacientes con varios problemas neuropsiquiátricos como las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, esclerosis múltiple y trastornos del espectro autista. No es verídico lo que dice el solicitante en relación a que "El Panel de expertos señala que las asociaciones informadas de *A. muciniphila* con enfermedades son inconsistentes y que no se han establecido relaciones causales", pues este último informe de la EFSA se basa en evidencia científica del año 2022 en adelante.

3) Tercera observación:

a) SOLICITANTE: Respecto a lo señalado en el punto 5 del numeral V.- de Informe 37A-24:

i) Correspondiendo lo consignado a información y comentarios relacionados por el Instituto de Salud Pública, no tenemos nada que señalar. Acompañamos el informe de seguridad y secuenciación genómica *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119. Informe fisiológico y bioquímico *Akkermansia muciniphila* AKK11 CCTCC M 2024119.

b) COMENTARIOS DEL EVALUADOR: Respecto al punto 5, del numeral V.- de Informe 37A-24 analizado por el solicitante:

i) Es procedente que este punto no sea discutido, pues en él se hace referencia a lo señalado por la literatura en relación al mecanismo de acción de la especie *A. muciniphila* como un degradador de la mucina, mecanismo que no está en discusión.

4) Cuarta observación:

a) SOLICITANTE: Respecto a los puntos 8 y 9, del numeral V.- de Informe 37A-24: no se hacen observaciones por el solicitante

b) COMENTARIOS DEL EVALUADOR: Respecto a los puntos 8 y 9, del numeral V.- de Informe 37A-24: Es importante indicar que estos puntos hacen referencia a lo que señala la literatura en relación al mecanismo de acción de la especie *A. muciniphila* y a nuevos estudios, exponiendo además, una revisión de estudios recientes con *Akkermansia muciniphila*, que muestran aumento de la infección por *Akkermansia* en pacientes con Parkinson, hallazgos contradictorios con respecto a la relación entre la abundancia relativa de *A. muciniphila* y varios trastornos neuro-psiquiátricos, la identificación de especies como *Akkermansia muciniphila*, entre otras bacterias más comunes en la microbiota intestinal de los pacientes con enfermedad de Parkinson y también en caso de esclerosis múltiple, etc.

5) Quinta observación:

a) SOLICITANTE, respecto a **Clasificación como Alimento**: De acuerdo a la composición y finalidad de uso del producto Calbiot 30 capsulas, éste corresponde a un alimento de uso médico especialmente diseñado para personas adultas en base a probióticos y minerales para contribuir a mantener la flora intestinal. Formulado con nutrientes específicos en base a probióticos *Akkermansia muciniphila* AKK11™, *Lactobacillus acidophilus* LA85, *Bifidobacterium lactis* BLa80 y picolinato de cromo.

b) COMENTARIOS DEL EVALUADOR, respecto a **clasificación como Alimento**: De acuerdo a la composición del producto, en términos generales, este podría ajustarse a un alimento, ya que es de uso oral y está formulado con *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* y otros bacilos donde se incluiría la *Akkermansia muciniphila*, pero tal como se ha indicado, la nueva evidencia desde el año 2022 en adelante, hace referencia al hallazgo de un aumento inusual de esta bacteria en el intestino en personas con ciertos problemas neurológicos, lo cual pone en cuestionamiento el uso de la *A. muciniphila* como pro-biótico en alimentos;

CONCLUSIÓN: Tomando en cuenta todos los antecedentes antes señalados, se ratifica que el producto CALBIOT 30 CÁPSULAS, no puede ser clasificado como un alimento, pues no hay información que sustente el uso con esta finalidad, de las cepas pasteurizadas y no pasteurizadas de la bacteria *Akkermansia muciniphila*, debido a que los últimos estudios han mostrado que *A. muciniphila* está aumentada a nivel del colon en personas con enfermedades de Parkinson, Alzheimer, esclerosis múltiple y trastornos del espectro autista, lo que presume una acción negativa, que iría en contra del bienestar de la salud humana al ser usado como alimento. Tal como lo comunica la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria – EFSA, en el año 2024. Esta información imposibilita que *Akkermansia muciniphila* sea recomendada para el listado de presunción calificada de seguridad (QPS), debido a preocupaciones de seguridad, pues a pesar de los efectos beneficiosos descritos en la literatura, su concentración en el colon parece estar aumentada en pacientes con varios problemas neuropsiquiátricos. La evidencia científica señala que, se requieren más estudios para su uso adecuado y no precisamente para restablecer la flora bacteriana intestinal, si no para el manejo de enfermedades inflamatorias, cáncer y trastornos metabólicos, por lo que es probable que se distribuyan bajo marcos regulatorios de medicamentos;

NOVENO: Que, esta autoridad sanitaria ha definido que los pro-bióticos de uso oral, formulados con *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* y otros bacilos específicos, corresponden a alimento, cuando están destinados a mantener el equilibrio de la flora intestinal, tránsito intestinal y estimulación del sistema inmune y la cepa del microorganismo está asociada al efecto destacado. Por su parte, corresponden a medicamento, cuando su finalidad de uso es contribuir a mantener el equilibrio de la



Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N° 19.799.

Para verificar la integridad y autenticidad de este documento ingrese al siguiente link:

<https://doc.digital.gob.cl/validador/UGK3QX-213>

flora bacteriana de una zona del cuerpo humano distinta al intestino, lo cual es útil para el manejo de ciertas enfermedades;

DÉCIMO: Que, como condición sine qua non para la distribución en Chile de un producto sanitario como producto farmacéutico o alimento, se debe contar con información científica que respalde la seguridad de uso en las personas;

DÉCIMO PRIMERO: Existe evidencia científica, que ha demostrado que la bacteria pro-biótica, *Akkermansia muciniphila*, se ha visto aumentada en el colon de pacientes con diversos problemas neuro-psiquiátricos, por lo que la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria – EFSA, ha sacado una alerta reciente que señala que *A. muciniphila*, no puede ser incluida en listado de calificación de “presunción calificada de seguridad - QPS”, lo cual significa que no es seguro para el uso en alimentos. Por otra parte, la evidencia señala que se están realizando estudios para el manejo de enfermedades inflamatorias, cáncer y trastornos metabólicos, por lo que es probable que productos elaborados con *A. muciniphila*, se distribuyan bajo marcos regulatorios de medicamentos;

TENIENDO PRESENTE: Lo dispuesto en el artículo 96° del Código Sanitario; en la Resolución Exenta N°2510, del 3 de junio de 2021, del Instituto de Salud Pública de Chile; el artículo 59° letra b), del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley N° 2.763, de 1.979 y de las Leyes N° 18.933 y N° 18.469, del Ministerio de Salud; lo dispuesto en el Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile, aprobado por el Decreto Supremo Núm. 1.222, de 1.996, de la misma Secretaría de Estado, del Instituto de Salud Pública de Chile; el D.S. N°3/10 del Ministerio de Salud, que Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, y las facultades que me confiere el Decreto N° 32, de 2023, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1. **ESTABLÉCESE** que el régimen que corresponde aplicar al producto **CALBIOT 30 CÁPSULAS**, solicitado por Nutraphar 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. En consecuencia, para ser distribuido en el país, el producto deberá contar con registro sanitario de producto farmacéutico otorgado por este Instituto, tal como lo dispone el artículo 97° del Código Sanitario y artículo 20° del Decreto Supremo N°3 de 2010, del Ministerio de Salud. En este mismo sentido y mientras no se obtenga dicho registro, no podrá hacerse publicidad del producto, tal como lo previenen los artículos 53° y 54° del Código Sanitario y el artículo 207° del referido decreto.
4. **TÉNGASE PRESENTE**, tal como se dispone en el artículo 1°, punto I, numeral 2 y 3 de la Resolución Exenta N°2510, de 2021 de este Instituto, que la decisión de esta autoridad es extensiva tanto para aquellos productos o sustancias que aún no sean distribuidos y expendidos, como para los que se encuentren en circulación, lo que resulta aplicable a todos aquellos que, no habiéndose sometido al análisis contenido en la presente resolución, correspondan a una sustancia perteneciente a esta categoría, sean principios activos, ingredientes, excipientes, aditivos u otros usados con fines tecnológicos y que posean las mismas características y finalidad.

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



Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N° 19.799.

Para verificar la integridad y autenticidad de este documento ingrese al siguiente link:

<https://doc.digital.gob.cl/validador/UGK3QX-213>