

SRT/RGP
5888/13

ABRE TÉRMINO PROBATORIO Y FIJA PUNTO DE PRUEBA SOBRE LO QUE RECAERA, RELACIONADO CON SOLICITUD DE APROBACIÓN DE RESULTADO DE ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA PARA ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO ATORVASTATINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg, REGISTRO N° F-14545, SOLICITADO POR LABORATORIO MINTLAB CO S.A.

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____/

SANTIAGO, 14.11.2013 003866

VISTO: estos antecedentes; la solicitud de aprobación de resultado de estudio de bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica del producto Atorvastatina Comprimidos Recubiertos 10 mg, registro sanitario F-14545, presentada por D. Octavio Yáñez, Director técnico de Laboratorio Mintlab Co S.A., bajo la referencia N° 5888/13.

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto en el artículo 35 de la ley 19.880, en los artículos 94° y siguientes del Código Sanitario; en el Decreto Supremo N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud; en los artículos 59° letra b), 60° y 61° letra b) del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005; y 4° letra b), 10° letra b) y 52° del Decreto Supremo N° 1.222, de 1996, de la misma Secretaría de Estado; las facultades que me confieren la resoluciones exentas N° 1553, de julio de 2012, de este Instituto de Salud Pública de Chile ;y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, en virtud de la presentación de D. Octavio Yáñez, se solicitó la aprobación de resultado de estudio de bioequivalencia para el producto ATORVASTATINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg, registro sanitario F-14545.

SEGUNDO: Que, del análisis de los documentos acompañados, se constató lo indicado en el punto 1 del anexo que forma parte de esta resolución.

TERCERO: Que, de conformidad a lo antes expuesto, existe un hecho sustancial, pertinente y controvertido que requiere ser acreditado para acceder a su solicitud.

CUARTO: Que, atendido lo antes expuesto, resulta indispensable fijar un término probatorio de 20 días hábiles, de conformidad a lo señalado en los artículos 35 y 36 de la ley 19.880.

QUINTO: Que, lo expuesto, constituye fundamento suficiente para dictar la siguiente:

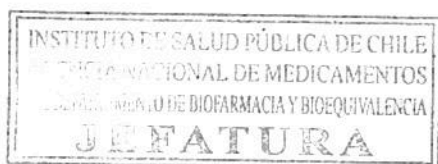
R E S O L U C I Ó N:

1.- ÁBRASE un término probatorio de **veinte días hábiles**, contados desde la notificación de la presente resolución, a fin de que Laboratorio Mintlab Co S.A., rinda las pruebas que juzgue pertinentes para acreditar sus alegaciones en relación con los hechos descritos en el punto 2 del anexo que forma parte de esta resolución.

2.- DÉJASE establecido que el plazo concedido lo es en beneficio del requirente, pudiendo por lo tanto ser renunciado por él, total o parcialmente.

3.- NOTIFÍQUESE la presente resolución a la recurrente, sea personalmente por un funcionario del Instituto de Salud Pública de Chile o por carta certificada, en cuyo caso se entenderá notificada al tercer día hábil siguiente contado desde la recepción de la carta certificada por la Oficina de Correos que corresponda.

Anótese y comuníquese.



**Q.F. ALEXIS ACEITUNO ALVAREZ. PhD.
JEFE SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTO
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN:

- Laboratorio Mintlab Co S.A.
- Agencia Nacional de Medicamentos
- Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia
- Gestión Trámites (2)
- Comunicaciones ✓



TRANSCRITO FIELMENTE
MINISTRO DE FE

ANEXO RESOLUCIÓN

1.- DE LOS ANTECEDENTES CONSTATADOS:

De acuerdo a los antecedentes presentados para avalar la validación del proceso productivo, se constató que no se cumple a lo requerido por las siguientes causas:

- a) No presenta calificación IQ, OQ y PQ de los siguientes equipos: Mezclado – Amasador Granulit, Secador de lecho fluido CIT, Balanza determinadora de humedad, Agitador Turbo Müller y Libejinox, Molino cono invertido Cromll y Manto calefactor.
- b) No presenta calificación de los proveedores de las materias primas.
- c) No presenta caracterización completa del API.
- d) No coincide la información descrita en la planilla de fabricación con el protocolo de validación. En la etapa III de la manufactura se menciona lo siguiente en la planilla de fabricación: "Si fuese necesario adicionar aproximadamente 12.000 g de agua purificado", al contraste con lo que se menciona en el protocolo de validación " si fuese necesario adicionar aproximadamente 27.850 g de agua purificado".
- e) No realizan estudio estadístico a los parámetros de dureza y valoración según la nota técnica N° 4.
- f) No realiza estudio de capacidad de proceso a homogeneidad de mezclado.
- g) Realizan transformación Johnson cuando no es necesario.
- h) Realizan estudio de Normalidad con Ryan – Joiner en vez de Shapiro Wilk.
- i) No utilizan la especificación de 90 – 110 % para los valores promedio y 85 – 115 para los valores individuales en homogeneidad de mezclado.
- j) En variación de peso en núcleos, no utilizan el límite de validación de $\pm 7,5$ % (111 – 129 mg). A su vez, no se utilizan todos los valores individuales para realizar estudio estadístico.
- k) En uniformidad de contenido no utilizan la especificación de 85 – 115% del valor declarado.
- l) No presenta estudio de validación de envasado primario.

2.- DE LAS PRUEBAS A RENDIR:

- a) Informar estatus con código de informe y fecha de aprobación de la calificación IQ, OQ y PQ de los equipos mencionado en el punto 1. a) del anexo.
- b) Deberá presentar estatus de calificación de los proveedores de las materias primas utilizadas en la validación de proceso.
- c) Presentar caracterización completa del API.
- d) Deberá el registro del control de cambios o desviación de la incoherencia mencionada en el punto 1.d) del anexo.
- e) Deberá realizar estudio estadístico de los parámetros dureza y valoración, según la Nota Técnica N° 4 de "Guiamiento en el Análisis Estadístico de Datos Obtenidos en la Validación de Procesos Productivos" del ISPCh, ubicado en el siguiente link:
 - http://www.ispch.cl/sites/default/files/Nota%20Tecnica%20N%204_0.pdf
 - También deberá adjuntar los resultados individuales en una tabla Excel trabajable.
- f) Deberá realizar estudio de capacidad de proceso al parámetro de homogeneidad de mezclado utilizando la especificación 90 – 110 % para los valores promedio en cada zona de muestreo y 85 – 115 % para los valores individuales, para aquellos casos en donde la distribución es normal.

- g) Deberá realizar estudio de capacidad de proceso al parámetro de uniformidad de contenido utilizando la última especificación aprobada (R. exenta N°505), es decir, 85 – 115% del valor declarado.
- h) En variación de peso en núcleos, deberán utilizar el límite de validación de $\pm 7,5 \%$ (111 – 129 mg), estipulado en el protocolo de validación. Y deberán recalcular todos los parámetros estadísticos utilizando todos los datos individuales declarados en el informe de validación.
- i) Deberán recalcular la normalidad de los parámetros de homogeneidad de mezclado, variación de peso en núcleos, uniformidad de contenido y variación de peso recubiertos utilizando Shapiro Wilk.
- j) No deberá ser aplicada la transformación de Johnson, debido a que el no cumplimiento de la normalidad es una desviación que debe ser estudiada.
- k) Deberá recalcular Bartlett y ANOVA en homogeneidad de mezclado, variación de peso en núcleos, uniformidad de contenido y variación de peso sin los resultados transformados a través de Johnson.
- l) Presentar estudio de desviaciones e informe de no conformidades cuando no se cumpla con los parámetros estadísticos.
- m) Presentar protocolo e informe de validación de envasado primario.