

Nº Ref: MA1512470/21

Resolución Exenta RW Nº 8294/21

Santiago, 6 de abril de 2021

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de Mintlab Co. S.A., ingresada bajo la referencia Nº MA1512470 de fecha 18 de febrero de 2021, por la que solicita nuevas especificaciones de producto terminado para el producto farmacéutico LACTULOSA SOLUCIÓN ORAL 65%, registro sanitario Nº F-12493/17; el Informe Técnico Nº 495;


CONSIDERANDO: Que la modificación solicitada no involucra un cambio en la metodología analítica del producto terminado.

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 191 de 05 de febrero de 2021, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORÍZASE** las nuevas especificaciones de producto terminado para el producto farmacéutico LACTULOSA SOLUCIÓN ORAL 65%, registro sanitario Nº F-12493/17, concedido a Mintlab Co. S.A., las cuales deben conformar el anexo timbrado de la presente resolución, que se encuentra disponible en el siguiente enlace [http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GNOS-ASHAFD.nsf/All+Documents/4AE6F887602E9C8E032586AE0075AA02/\\$File/MA1512470__EPT_firmado.PDF](http://www.ispdocel.ispch.cl/domdoc/GNOS-ASHAFD.nsf/All+Documents/4AE6F887602E9C8E032586AE0075AA02/$File/MA1512470__EPT_firmado.PDF)

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información para la emisión de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Artículo 210º del Código Penal y que la información proporcionada corresponde a los antecedentes requeridos para la presente modificación de acuerdo a la normativa vigente y los requisitos técnicos establecidos por este Instituto, los que deberán estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.



Q.F. ALEXIS ACEITUNO ÁLVAREZ PhD

JEFE SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Instituto de Salud Pública de Chile

ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO
LACTULOSA SOLUCIÓN ORAL 65%

(Metodología Analítica MA-740096-PT)

Ensayos	Especificaciones
<u>Forma farmacéutica:</u>	Solución
<u>Descripción:</u>	Líquido viscoso de color amarillo pálido transparente a levemente opalescente, libre de partículas extrañas en suspensión
<u>pH:</u>	2,5 – 6,5
<u>Peso Específico:</u>	1,350 ± 0,15
<u>Límites:</u>	1,200 - 1500
<u>Volumen de Entrega:</u>	Cumple
<u>Uniformidad de Dosis por Unidad de Contenido</u>	Cumple
<u>Identidad Lactulosa (HPLC):</u>	Positiva para Lactulosa
<u>Valoración Lactulosa (HPLC): Promedio</u>	65,0 g / 100 mL.
<u>Límites:</u>	58,5 – 71,5 g / 100 mL Correspondiente a un 90,0 – 110,0 % de lo declarado.
<u>Impurezas orgánicas (HPLC):</u>	Galactosa: No más de 16% de la concentración de Lactulosa en muestra. Lactosa: No más de 12% de la concentración de Lactulosa en muestra. Epilactosa: No más de 8% de la concentración de Lactulosa en muestra. Fructosa: No más de 1% de la concentración de Lactulosa en muestra. Tagatosa: No más de 4% de la concentración de Lactulosa en muestra.
<u>Análisis microbiológico:</u>	Recuento total microorganismos aerobios: ≤ 200 ufc / mL Recuento total combinado hongos filamentosos y levaduras: ≤ 20 ufc / mL Ausencia <i>Escherichia coli</i> en 1 mL de muestra Ausencia <i>Salmonella</i> en 10 mL de muestra

ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO
LACTULOSA SOLUCIÓN ORAL 65%

I Material de Envase-Empaque:

Envase Primario:

Frasco PET ámbar o Vidrio tipo III ámbar con etiqueta impresa y tapa de aluminio.

Envase Secundario:

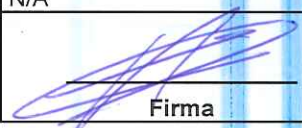
Estuche de cartulina impreso o caja de cartón impresa y/o etiqueta, con o sin vaso graduado, más folleto de información al paciente. Todo debidamente rotulado y sellado.

Departamento Control de Calidad
Nva Andres Bello N° 1940

Lote
J211270

Nombre		Código Material	Registro ISP
LACTULOSA 65% SOL ORAL 200mL		13057	F 12493
N° ORDEN	Tamaño del Lote	Fecha de Fabricación	Fecha de Vencimiento
1011422	8.819 UN	16.10.2021	16.10.2024
Periodo de Eficacia	Recepción muestras análisis	Titular del registro sanitario	
36 Meses	00.00/0000		
País Fabricante	Principio(s) Activo(s)		
CHILE	LACTULOSA		

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Descripción	Líquido viscoso de color amarillo pálido transparente a levemente opalescente, libre de partículas extrañas en suspensión.	Cumple ✓
pH	Límites: 2,5 - 6,5	4,3 ✓
Peso específico	1,350 +/- 0,15. Límites: 1,200 - 1,500	1,362 ✓
Volumen de entrega	Cumple	Cumple ✓
Uniformidad de dosis por contenido	Cumple	Cumple ✓
Identidad Lactulosa HPLC	Positiva para Lactulosa.	Positivo ✓
Valoración Lactulosa HPLC	Promedio: 65,0 g / 100 mL de solución oral. Límite: 58,5 - 71,5 g / 100 mL de solución oral, Correspondiente a un 90,0 % - 110,0 % de lo declarado.	67,5 mg ✓
Impurezas Orgánicas (HPLC)	GALACTOSA < de 16 % de la concentración de Lactulosa en muestra.	6 % ✓
Impurezas Orgánicas (HPLC)	LACTOSA < de 12 % de la concentración de Lactulosa en muestra.	4 % ✓

Resolución	APROBADO		
Fecha inicio 02.11.2021	Fecha Fin 17.11.2021	Analista SIMÓN OMAR SEPULVEDA GARRIDO	
Referencia MA-744096-PT V1.0 EPT-744096 V1.0	N° Cuaderno N/A	N° Folio N/A	
Responsable MIGUEL ANGEL CASTAÑEDA CARDENAS	 Firma		17/11/21 Fecha

Q. F. NATHALY ESPINOZA CARO
Control de Calidad
Mintlab

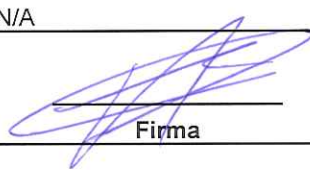
Q. F. JEFE CONTROL DE CALIDAD
14.11.2021

Departamento Control de Calidad
Nva Andres Bello N° 1940

Lote
J211270

Nombre		Código Material	Registro ISP
LACTULOSA 65% SOL ORAL 200mL		13057	F 12493
N° ORDEN	Tamaño del Lote	Fecha de Fabricación	Fecha de Vencimiento
1011422	8.819 UN	16.10.2021	16.10.2024
Periodo de Eficacia	Recepción muestras análisis	Titular del registro sanitario	
36 Meses	00.00.0000		
País Fabricante	Principio(s) Activo(s)		
CHILE	LACTULOSA		

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Impurezas Orgánicas (HPLC)	EPILACTOSA < de 8% de la concentración de Lactulosa en muestra.	3 % ✓
Impurezas Orgánicas (HPLC)	FRUCTOSA < de 1% de la concentración de Lactulosa en muestra.	0 % ✓
Impurezas Orgánicas (HPLC)	Tagatosa: No más de 4 % de la concentración de Lactulosa en la muestra.	2 % ✓
RT de Microorganismos aerobios	Menor o igual a 200 u.f.c/ mL	<10 ✓
RT de Hongos y levaduras	Menor o igual a 20 u.f.c/ mL	<10 ✓
Ausencia de Escherichia coli	Ausencia Escherichia coli en 1 mL de muestra	Ausencia ✓
Ausencia de Salmonella	Ausencia Salmonella en 10 mL de muestra	Ausencia ✓
Descripción producto terminado	Estuche de cartulina impreso, que contiene 1 frasco PET ámbar con etiqueta impresa y tapa de aluminio, con 200 mL de solución oral, más folleto de información la paciente. Todo debidamente rotulado y sellado.	Cumple ✓
Descripción del granel	Líquido viscoso de color amarillo pálido transparente a	Cumple ✓


Resolución			
APROBADO			
Fecha inicio	Fecha Fin	Analista	
02.11.2021	17.11.2021	SIMÓN OMAR SEPULVEDA GARRIDO	
Referencia		N° Cuaderno	N° Folio
MA-744096-PT V1.0 EPT-744096 V1.0		N/A	N/A
Responsable			Fecha
MIGUEL ANGEL CASTAÑEDA CARDENAS			17/11/21

Departamento Control de Calidad
Nva Andres Bello N° 1940

Lote
J211270

Nombre		Código Material	Registro ISP
LACTULOSA 65% SOL ORAL 200mL		13057	F 12493
Nº ORDEN	Tamaño del Lote	Fecha de Fafricación	Fecha de Vencimiento
1011422	8.819 UN	16.10.2021	16.10.2024
Periodo de Eficacia	Recepción muestras análisis	Titular del registro sanitario	
36 Meses	00.00.0000		
País Fabricante	Principio(s) Activo(s)		
CHILE	LACTULOSA		

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
	levemente opalescente, libre de partículas extrañas en suspensión.	
pH del granel	Límites: 2,5 - 6,5	4,22 ✓

Resolución	APROBADO		
Fecha inicio 02.11.2021	Fecha Fin 17.11.2021	Analista SIMÓN OMAR SEPULVEDA GARRIDO	
Referencia MA-744096-PT V1.0 EPT-744096 V1.0	N° Cuaderno N/A	N° Folio N/A	
Responsable MIGUEL ANGEL CASTAÑEDA CARDENAS	 Firma		17/11/21 Fecha

OBSERVACIONES:

Q. F. NATHALY ESPINOZA CARO
Control de Calidad
Mintlab

Departamento Control de Calidad
Nueva Andres Bello N°1940 Tel.56225624400

Lote Logístico
0000010741

Nombre		Código	Fecha de Fabricación
LACTULOSA 70% CONCENTRADA		714077	07.08.2020
Proveedor	Lote de Fabricante	Fecha de Recepción	Fecha de Vencimiento
RELAX LTD.	P3771	14.01.2021	07.08.2024
Fabricante	País Fabricante	Cantidad Recibida	Cantidad Muestreada
LACSA LTD	Sudáfrica	22.400.000 G	320 G


ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	RESOLUCIÓN
Descripción	Líquido siruposo, incoloro a ámbar. Puede presentar cierta precipitación y oscurecimiento al ser almacenado y mantenido en reposo. Libre de partículas extrañas en suspensión.	Cumple	Aceptación
Identidad (HPLC)	Positiva para Lactulosa	Positivo	Aceptación
Identidad (Precipitado)	Positiva para Lactulosa	Positivo	Aceptación
Índice de refracción	No menos de 1,451.	1,470	Aceptación
Residuo de ignición	No más de 0,1%	0,1 %	Aceptación
Impurezas orgánicas (HPLC)	Galactosa: No más de 16 % de la concentración de Lactulosa en muestra	5,1 %	Aceptación
Impurezas orgánicas (HPLC)	Lactosa: No más de 12 % de la concentración de Lactulosa en muestra	4,5 %	Aceptación
Impurezas orgánicas (HPLC)	Epilactosa: No más de 8 % de la concentración de Lactulosa en muestra	3,4 %	Aceptación
Impurezas orgánicas (HPLC)	Fructosa: No más de 1 % de la concentración de Lactulosa en muestra	0,1 %	Aceptación
Impurezas orgánicas (HPLC)	Tagatosa: No más de 4 %	1,5 %	Aceptación
Valoración Lactulosa (HPLC)	70,0 g / 100 mL. 66,5 g - 73,5 g / 100 mL. Correspondiente a un 95,0 - 105,0 % de lo declarado.	67,6 g	Aceptación
Material de Envase-Empaque	Envase bien cerrado. Preferentemente a una temperatura entre 2° C a 30° C, evitar el congelamiento.	Cumple	Aceptación

Departamento Control de Calidad
Nueva Andres Bello N°1940 Tel.56225624400

Lote Logístico
0000010741

Nombre		Código	Fecha de Fabricación
LACTULOSA 70% CONCENTRADA		714077	07.08.2020
Proveedor	Lote de Fabricante	Fecha de Recepción	Fecha de Vencimiento
RELAX LTD.	P3771	14.01.2021	07.08.2024
Fabricante	País Fabricante	Cantidad Recibida	Cantidad Muestreada
LACSA LTD	Sudáfrica	22.400.000 G	320 G

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	RESOLUCIÓN
RT de Microorganismos aerobios	< o = 100 u.f.c/mL	<10,0	Aceptación
RTC de Hongos y levaduras	Menor que 10 u.f.c /mL	<10,0	Aceptación
Escherichia coli	Ausencia	Ausencia	Aceptación
Salmonella	Ausencia	Ausencia	Aceptación
Pseudomona aeruginosa	Ausencia de Pseudomonas aeruginosa en 1 mL	Ausencia	Aceptación
Staphylococcus aureus	Ausencia de Staphylococcus aureus en 1 mL	Ausencia	Aceptación

Resolución	Aprobado		
Fecha inicio	Fecha Fin	Analista	
		CRISTINA MIRANDA CHAVEZ	
Referencia	N° Cuaderno	N° Folio	
MA-714077-API V1.0 EMP-714077 V1.0	N/A	N/A	
Responsable			
SEBASTIAN MATIAS ESCALONA ORDENES			
	Firma		Fecha
OBSERVACIONES:			



72 Ballantrae Road, Merebank,
Durban, 4052, South Africa
Telephone: (031) 450 7700
Telefax: (031) 462 6190
Reg. No. 93/05406/07

CERTIFICATE OF ANALYSIS

This documentation set releases the product for shipment and sale by Relax Limited

PRODUCT		Lactulose Concentrate USP/BP/Ph.Eur. 70.0% (w/v)	
CUSTOMER		MINTLAB CO. S.A. - CHILE	
LDI NUMBER	4272	CERTIFICATE ISSUE NUMBER	01
BATCH NUMBER	P3771	CONTROL NUMBER	220/20/P3771
SPECIFICATION	USP/BP/Ph.Eur	CONTROL PROCEDURE NO.	23
DATE OF MANUFACTURE	07 August 2020	DATE OF EXPIRY	07 August 2024
DATE OF ANALYSIS	26 August 2020	DATE OF BATCH APPROVAL	02 September 2020
NUMBER OF DRUMS	80	QUANTITY	22 400 kg
TEST		REQUIREMENT	RESULT
Characteristics (Ph. Eur/BP)		A clear, viscous liquid, colourless to pale brownish-yellow, miscible with water. It may be a supersaturated solution or may contain crystals which disappear on heating. A 10% v/v solution is laevorotatory.	A clear, viscous liquid, colourless to pale yellow, miscible with water. A 10% v/v solution is laevorotatory.
Description And Solubility (USP)		Colourless to amber syrupy liquid which may exhibit some precipitation and darkening upon standing. Miscible with water.	Colourless to amber syrupy liquid. Miscible with water.
Identification	USP (A) Ph.Eur/BP (B)	The retention time of the major peak in the chromatogram of the Assay preparation corresponds to that of the standard preparation.	The retention time of the major peak in the chromatogram of the Assay preparation corresponds to that of the standard preparation.
Identification	USP (B) Ph.Eur/BP (C)	A red precipitate of cuprous oxide is produced.	A red precipitate of cuprous oxide is produced.
Identification	Ph.Eur/BP (D)	A red colour develops.	A red colour develops.
Appearance of Solution		Clear and not more intensely coloured than reference solution BY ₅ .	Clear and not more intensely coloured than reference solution BY ₅ .
Sulphite		Not more than 30 ppm	<30 ppm
pH (Ph. Eur)		3.0 to 7.0	5.0
Boron		Not more than 5 ppm	<5 ppm
Residue on Ignition		Not more than 0.1% w/w	0.02 % w/w
Sulphated Ash		Not more than 0.2% w/w relative to the declared content of Lactulose.	0.03 % w/w

CERTIFICATE OF ANALYSIS CONTINUATION
 BATCH NUMBER: P3771
 CONTROL NUMBER: 220/20/P3771

TEST	REQUIREMENT	RESULT
Assay (USP)	66.5% - 73.5% (w/v) of lactulose	69.9 % w/v
Assay (Ph.Eur)	66.5% - 73.5% (w/v) of lactulose	70.5 % w/v
Related Substances (USP)		
Galactose	Not more than 16% w/w relative to lactulose	5.6 % w/w
Lactose	Not more than 12% w/w relative to lactulose	3.7 % w/w
Epilactose	Not more than 8% w/w relative to lactulose	1.9 % w/w
Fructose	Not more than 1% w/w relative to lactulose	0.03 % w/w
Tagatose	Not more than 4% w/w relative to lactulose	1.8 % w/w
Related Substances (Ph.Eur)		
Galactose (Impurity B)	Not more than 15% w/w relative to lactulose	5.1 %w/w
Lactose (Impurity C)	Not more than 10% w/w relative to lactulose	4.1 %w/w
Epilactose (Impurity A)	Not more than 10% w/w relative to lactulose	2.0 %w/w
Fructose (Impurity D)	Not more than 1.0% w/w relative to lactulose	0.1 %w/w
Tagatose (Impurity E)	Not more than 4.0% w/w relative to lactulose	1.5 %w/w
(4S)-3-deoxy-2-ulofuranose (Impurity F)	Not more than 4.0% w/w relative to lactulose	0.27 %w/w
Impurity G	Not more than 1.5% w/w relative to lactulose	0.13 %w/w
Impurity H	Not more than 1.5% w/w relative to lactulose	0.17 %w/w
Unspecified Impurity I @ RRT 1.8	Not more than 0.5% w/w relative to lactulose	0.18 %w/w
Unspecified Impurity J @ RRT 0.79	Not more than 0.5% w/w relative to lactulose	0.02 %w/w
Unspecified Impurity K @ RRT 0.6	Not more than 0.5% w/w relative to lactulose	0.06 %w/w
Sum of Impurities eluting after H	Not more than 1.3% w/w relative to lactulose	0.18 %w/w
Total Impurities excluding Impurities B and C	Not more than 12.0% w/w relative to lactulose	4.4 %w/w
Microbiology		
Total Aerobic Count	Not more than 100 cfu per ml	<1 cfu/ml
Yeasts and Moulds	Not more than 10 cfu per ml	<1 cfu/ml
Salmonella	Absent	Absent
Escherichia coli	Absent	Absent
Coliforms	Absent	Absent
Pseudomonas aeruginosa	Absent	Absent

CERTIFICATE OF ANALYSIS CONTINUATION
 BATCH NUMBER: P3771
 CONTROL NUMBER: 220/20/P3771

TEST	REQUIREMENT	RESULT
Additional LACSA (Pty) Limited Tests		
Conductivity @ 25 °C	Not more than 5 µS/cm	0.3 µS/cm
Density @ 20 °C	For information only	1.358 g/cm ³
pH (USP 22)	3.0 to 7.0	5.5
Total Unknowns (USP)	Not more than 3.1% w/w relative to lactulose	0.9 %w/w
Epilactose, Tagatose and Unknown Related Substances (USP)	Not more than 8% w/w in total relative to the content of lactulose	4.6 % w/w
Characteristics	A clear, viscous liquid.	A clear, viscous liquid.

CONCLUSION:

This batch has been manufactured in accordance with cGMP standards and complies with the requirements of the process described in the current Drug Master File. Scanned copies of this COA set have been mailed electronically and the original documents have been retained.

APPROVED BY:



Mrs. Julie Mudali
 QA Validation Officer
 Tel: 031 450 7713
 Fax: 031 462 6190
 Email: jmudali@jillovo.co.za

DATE APPROVED: 22/10/2020