



BFV/FSM/CNA

RESUELVE SUMARIO SANITARIO ORDENADO
INSTRUIR POR MEDIO DE LA RESOLUCIÓN EXENTA
693, DE FECHA 24 DE FEBRERO DE 2016, EN EL
LABORATORIO FARMACÉUTICO DE PRODUCCIÓN DE
PROPIEDAD DE MINTLAB CO. S.A.

RESOLUCIÓN EXENTA Nº _____

SANTIAGO,

2717 01.07.2016

VISTOS estos antecedentes; la providencia interna 406, de fecha 16 de febrero de 2016, de la Jefa de Asesoría Jurídica; el memorándum 243, de fecha 11 de febrero de 2016, de la Jefa (S) del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos; el formulario de denuncia a la calidad de medicamentos o cosméticos; el acta de fecha 7 de septiembre de 2015, del Subdepartamento de Inspecciones; el informe inspectivo, de fecha 7 de septiembre de 2015, del Subdepartamento de Inspecciones; el informe técnico, de fecha 10 de noviembre de 2015, del Subdepartamento de Inspecciones; el informe de análisis 1687, de fecha 27 de octubre de 2015; el informe de análisis 1688, de fecha 27 de octubre de 2015; el formulario de denuncia a la calidad de medicamentos o cosméticos, de fecha 27 de agosto de 2015; el acta de fecha 7 de septiembre de 2015, del Subdepartamento de Inspecciones; el informe inspectivo, de fecha 7 de septiembre de 2015, del Subdepartamento de Inspecciones; el informe técnico, de fecha 11 de noviembre de 2015, del Subdepartamento de Inspecciones; el informe de análisis 1685, de fecha 27 de octubre de 2015; el informe de análisis 1684, de fecha 27 de octubre de 2015; el formulario de denuncia a la calidad de medicamentos o cosméticos, de fecha 14 de septiembre de 2015; el acta de fecha 8 de octubre de 2015, del Subdepartamento de Inspecciones; el informe inspectivo, de fecha 8 de octubre de 2015, del Subdepartamento de Inspecciones; el informe técnico, de fecha 2 de noviembre de 2015, del Subdepartamento de Inspecciones; el informe de análisis 1689, de fecha 27 de octubre de 2015; el acta de fecha 24 de noviembre de 2015, del Subdepartamento de Inspecciones; el informe técnico, de fecha 9 de febrero de 2016, del Subdepartamento de Inspecciones; la Resolución Exenta 693, de fecha 24 de febrero de 2016; el acta de audiencia de estilo, de fecha 8 de abril de 2016, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que, el Derecho Administrativo Sancionador corresponde a una potestad de la que está investida la Administración para velar por el cumplimiento de las normas y reglamentos cuya vigilancia le han sido encomendada.

SEGUNDO: Que, la naturaleza intrínsecamente técnica y compleja de la actividad farmacéutica requiere de una Administración dotada de las atribuciones que le permitan controlar, fiscalizar y sancionar adecuadamente las conductas de reproche que se detecten en el ejercicio de sus funciones. En ese sentido, el artículo 96 del Código Sanitario radica la función de fiscalización del cumplimiento de la normativa relativa a las farmacias en este Instituto de Salud Pública de Chile, razón por la cual al verificarse una infracción a cualquiera de las normas de dicho Código o en los reglamentos afines, serán aplicables las normas contenidas en el Libro X denominado "*De los procedimientos y Sanciones*", substanciándose el procedimiento administrativo sancionatorio ante este Servicio.

TERCERO: Que, en virtud de la citada norma, con fecha 24 de febrero de 2016, mediante la dictación de la Resolución Exenta 693, se ordenó la instrucción de un sumario sanitario en el Laboratorio Farmacéutico de Producción, de propiedad

de Mintlab Co. S.A., ubicado en calle Nueva Andrés Bello, número 1940, comuna de Independencia, ciudad de Santiago, Región Metropolitana, representado legalmente por Juan Roberto Sutelman Kucher, cédula nacional de identidad número 23.165.111-K y cuya dirección técnica es ejercida por Cynthia Peralta, cédula nacional de identidad número 15.219.801-9, para investigar y esclarecer los hechos singularizados en actas inspectivas de fechas 7 de septiembre, 8 de octubre y 24 de noviembre, todas de 2015, con el objeto de perseguir las responsabilidades sanitarias que de ellos pudiere derivar. Lo anterior, ya que se consigna al Laboratorio Farmacéutico de Producción de Mintlab Co. S.A., como responsable de fabricar y distribuir el producto farmacéutico *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, registro sanitario F-20717, de las series 5C018, 5C049, 5C021, 5A050 y 5C022, con fallas a la calidad, ya que analizadas que fueren las contramuestras, éstas no cumplen con el ensayo "aspecto de la suspensión". En razón de que sus resultados no cumplen con dicho ensayo, el producto no presenta una suspensión homogénea que esté conteste con lo estipulado en las especificaciones aprobadas en el competente registro sanitario.

CUARTO: Que, citados en forma legal a audiencia de presentación de descargos frente a la Fiscalía del sumario sanitario, compareció Manuel José Monckeberg Díaz, abogado, cédula nacional de identidad número 12.232.227-0, en representación de Juan Roberto Sutelman Kucher, representante legal, Gonzalo Larenas García, representante legal, Cynthia Peralta, directora técnico, Carolina Leiva Medina, Jefa de Control de Calidad, Hernán Casanova Hornig, Jefe de Aseguramiento de la Calidad, y Jamilette del Carmen Retamal, Jefe de Producción, todos del Laboratorio Farmacéutico de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A., domiciliados para estos efectos en Avenida Nueva Andrés Bello, comuna de Independencia, número 1940, ciudad de Santiago, Región Metropolitana. Presentó, por escrito, los descargos, alegaciones y defensas que a continuación se extractan:

I.- Señala que debe procederse a la absolución de la Jefa de Control de Calidad de la sumariada.

Indica que debe absolverse a la químico farmacéutico Carolina Leiva, pues ésta no ha participado ni ha podido participar de ningún acto administrativo ni técnico, relacionado con la fabricación y distribución del producto farmacéutico *Ibuprofeno* suspensión oral 500mg/5mL, ya que a la fecha en que ocurrieron los hechos ella no desempeñaba el rol de Jefa de Control de la Calidad. Al efecto, señala, consta que dicho cargo fue asumido por ella con fecha 24 de noviembre de 2015, hecho notificado a este Servicio mediante carta de fecha 26 de noviembre de 2015, Ref., 10885/15, atendido que el señor Daniel Abarzúa Pérez dejó dicha repartición con la misma fecha. De esta manera, no ha sido posible materialmente que la actual Jefa de Control de la Calidad haya tenido injerencia alguna en los hechos materiales imputados.

II.- Continúa alegando que el producto farmacéutico *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, registro sanitario F-20717, series 5C018; 5C049, 5C021; 5A050; 5C022, cumple con sus especificaciones.

Señala el compareciente que el producto farmacéutico *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, series 5C018; 5C049; 5C021; 5A050 y 5C022, fabricado y distribuido por Mintlab fue fabricado y distribuido cumpliendo con sus especificaciones, las cuales han sido aprobadas por este Servicio.

Las pruebas de re-análisis efectuadas en las contramuestras legales se encuentran dentro de sus parámetros, no exhibiendo cambios en aquellas características físico-químicas que puedan afectar la cantidad de principio activo disponible para realizar la acción farmacológica esperada del producto. Del mismo modo, expone que se analizaron nuevamente las contramuestras de la serie 5C022 y 4L135 (correspondientes a la primera serie fabricada con la nueva fórmula) con resultados dentro de las especificaciones. A ello debe añadirse, en su concepto, que los procesos de limpieza demuestran ser efectivos y no producen contaminación cruzada.

Arguye entonces que, lo más probable, es que lo observado corresponde al *Ibuprofeno* de baja densidad, el cual se encuentra suspendido (no disuelto) en la solución con el fin de evitar los problemas organolépticos del principio activo y que sería propio de las formas farmacéuticas denominadas suspensiones.

Alega que, sobre el particular, el área de aseguramiento de la calidad del Laboratorio revisó los métodos de fabricación del producto *Ibuprofeno* suspensión oral 500 mg/5mL, series 4J159; 5A049; 5A050; 5C018; 5C021 y 5C022, las órdenes 37502; 39174; 39176; 40868; 40874 y 40876, todas por la cantidad de 2000,00 L del producto (suspensión oral), sin encontrarse desviaciones durante el proceso de fabricación de la suspensión oral que impacten o contribuyan al defecto mencionado en las denuncias, hecho que se sustenta en que no hay controles en proceso fuera de rango o desvíos.

Asimismo, se revisaron los certificados de análisis de todas las materias primas y excipientes usados para todas las series, resultando todos dentro de las especificaciones y aprobadas al momento de ser realizado el fraccionamiento de las materias primas mencionadas, para la elaboración del *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, series 4J159; 5A049; 5A050; 5C018; 5C021 y 5C022. El compareciente, además, demuestra que las series relacionadas a reclamos de instituciones corresponden todas al mismo proveedor (Hubei Granules-Bioclause Pharmaceutical Co. Ltd.), por lo que no se puede vincular el problema mencionado en la queja de cambio de materia prima.

Se revisaron también, prosigue, los métodos de envasado. Los materiales de envase primario utilizados fueron aprobados sin desvíos. Menciona, además, que el frasco Pet Ámbar 100 mL posee diferencias de tonalidad y ésta pudiese confundir al consumidor, ya que en aquellas zonas donde la distribución del material es menos densa puede apreciarse la suspensión y confundir con la presencia de un precipitado.

Expone que también fueron chequeados los boletines de análisis físico-químico para las series en cuestión, las cuales cumplen con todas las especificaciones. En concordancia con lo anterior, se defiende indicando que el producto fue revisado por el área de aseguramiento de la calidad en su registro histórico de quejas y reclamos recibidos, pudiendo encontrarse sólo aquellos de Ref., 7634/15; 7776/15 y 8406/15.

Se procedió a la comparación también mediante un re-análisis de las contramuestras legales correspondientes a las series 4J159; 5A049; 5A050; 5C018 y 5C21, ejecutados en el mes de septiembre de 2015. Una vez recibida la notificación de fecha 24 de noviembre de 2015, se realiza nuevamente análisis, sumando las series 5C022 y 4L135. El resultado de la prueba descripción/aspecto en las series arroja cumplimiento de las especificaciones del producto.

A continuación, mediante la adjunción de imágenes, el abogado indica que ellas muestran claramente el efecto que tiene la agitación en el aspecto del producto y permiten relacionar las mismas con la panorámica de la suspensión sin agitación, que es descrita en el reclamo entregado por las autoridades. Así, sustentado en la literatura del área, señala que luego de una agitación moderada se aprecia que el producto se re-suspende y su valoración cumple con lo especificado para la liberación del producto y para los estudios de estabilidad realizados para el mismo.

Realiza también la añadidura del hecho que el área de aseguramiento de la calidad del Laboratorio realizó una revisión de la bibliografía relacionada a las características organolépticas del producto, de acuerdo a la cual se ha establecido que el *Ibuprofeno* "posee un sabor característico, el cual en la medida que avanza el tiempo se observa como aparecen, aumentan y disminuyen en intensidad". Es por este motivo que existe una gran cantidad de trabajos destinados a enmascarar este sabor por distintas técnicas, de las cuales Mintlab Co. S.A., utiliza la consistente en ajustar el pH de la suspensión entre 3,5 a 5,0 para lograr que el *Ibuprofeno* se mantenga insoluble y la aparición de los sabores no sea apreciable durante el tiempo de tránsito en la zona bucal.

Por este motivo, sigue el mandatario, en los rótulos del producto se agrega la leyenda “agítese antes de usar”, con el fin de re-suspender el principio activo *Ibuprofeno*, que no se encuentra disuelto debido a que busca evitar los problemas organolépticos asociados a esta sustancia. Derivado de ello, los rótulos de las existencias consignan dicha leyenda también para re-suspender el API que no se encuentra disuelto y que es parte de la estrategia utilizada para los problemas de sabor.

Por último, se escuda en la revisión por parte de la dependencia de aseguramiento de la calidad, de la validación del proceso de fabricación del *Ibuprofeno* 200 mg/5mL, con el fin de verificar el avance de la actividad comprometidos con este Instituto. Derivado de este ejercicio, se obtiene que el proceso sigue los plazos comprometidos con esta autoridad sanitaria, teniéndose firmado y aprobado el protocolo de validación VPM – P – IBUPROFENOSUSPENSIÓN ORAL 200 MG/5ML – 2000L – 01 – PG, con fecha 30 de octubre de 2015, el cual incluye la fabricación y envase empaque.

III.- Casos en que el Instituto de Salud Pública de Chile ya ha resuelto que cumple con sus especificaciones.

Consta, de acuerdo a lo señalado por el compareciente, que el Instituto –ante reclamos de la misma naturaleza que el del caso de marras– ha declarado que el defecto alegado no era tal y que el producto farmacéutico se encontraba conforme a sus especificaciones.

III.I.- Ordinario 257, de fecha 18 de febrero de 2016.

A propósito de la investigación o denuncia recibida de parte del Hospital Clínico Félix Bulnes, en relación con el producto *Ibuprofeno* suspensión oral 100/5mL, serie 3L031, vence 12/2015, registro F-13381, fabricado y distribuido por Mintlab Co. S.A., denunciado porque “dentro de un mismo lote, las unidades presentan diferencias de color del contenido. Además, si se compara con otros lotes del mismo producto, también se encuentran muchas diferencias en la uniformidad del color”. Al respecto, esta repartición pública informó que habiendo efectuado la visita inspectiva al laboratorio fabricante del producto denunciado, constata que las diferencias de color presentadas se deben a una degradación en la tonalidad de los frascos utilizados como envase primario.

III.II.- Ordinario 331, de fecha 15 de marzo de 2016.

Frente a la denuncia del Jefe de Farmacia del Departamento de Salud de Gorbea, relativa al producto *Ibuprofeno* suspensión oral 200/5mL, serie 5C024, vence 3/2017, registro F-20717/13, la cual señaló “se forma un cake insoluble en el fondo del frasco, no es posible reconstituir la suspensión”, el Instituto de Salud Pública informó haber enviado las contramuestras de la serie denunciada para su análisis al Laboratorio Nacional de Control, cuyos resultados concluyeron que se ha dado cumplimiento a las especificaciones de calidad controladas, es decir, aspecto.

IV.- Aplicación de la doctrina de los actos propios y confianza legítima como límite a la actuación del Instituto de Salud Pública.

La doctrina de los actos propios, afirma, se conoce bajo el aforismo “*venire contra factum proprium non valet*”. Ésta tiene plena aplicación al caso de marras desde el momento en que el Instituto autoriza la distribución del producto estando pendiente su investigación. Lo anterior adquiere sustento, en su concepto, por cuanto consta en el acta de fecha 21 de diciembre de 2015 que el Servicio autorizó a Mintlab, previa solicitud de alzamiento de éste, a distribuir el producto farmacéutico *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, registro F-20717, por las cantidades y en los lotes que el instrumento señala, al encontrarse comprometida su entrega a la Central Nacional de Abastecimiento. Idéntico escenario se habría producido con motivo del acta de fecha 22 de enero de 2015. De la manera expuesta, el Instituto es quien permitiría a la sumariada la comercialización y distribución del producto en cuestión, lo que obedece –según expone el compareciente– al hecho cierto de que el producto siempre ha cumplido con sus especificaciones técnicas aprobadas.

V.- Ausencia de riesgo sanitario.

No es efectivo, alega, que la eventual falla a la calidad que se investiga signifique un riesgo para la población, toda vez que el producto en cuestión cumple con las especificaciones técnicas aprobadas por el Instituto de Salud Pública y contenidas en el respectivo registro sanitario. Lo anterior se vería refrendado porque el producto farmacéutico *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, registro sanitario F-20717 no ha tenido reportes de reacciones adversas a medicamentos. Asimismo, asevera, no consta que esta autoridad sanitaria haya informado a Mintlab de alguna alerta sanitaria por el mencionado producto, así como tampoco consta alguna orden de retiro del mercado.

VI.- De las normas que el sumario sanitario señala como supuestamente infringidas por Mintlab Co. S.A.

Destaca en primer término lo prescrito por el artículo 173 del Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud. La sumariada no habría infringido esta disposición, pues consta que ella somete a control de calidad los productos que se fabrican e importan y que, tal como consta de los documentos acompañados, está presente el hecho de contar con la provisión del cargo de Jefe de Control de la Calidad.

En cuanto al artículo 174 del mismo Decreto, la representada del compareciente tampoco estaría en inobservancia de la misma, ya que cuenta con un sistema de control de la calidad que asegura el cumplimiento de las especificaciones de producción, a través de sus respectivos análisis.

En lo que al artículo 175 del mismo Decreto respecta, no sería efectivo que el Laboratorio se encuentre en infracción desde que cuenta con una metodología validada y, en lo que al procedimiento de fabricación importa, habría sido el mismo Instituto el que, con fecha 8 de febrero de 2016, le encomendó a Mintlab entregar los métodos de fabricación validados, fijando un plazo para ello, el cual se cumple en junio de 2016. De este modo, al estar pendiente dicho término, no resulta procedente la instrucción del sumario sanitario en su virtud.

Aboca su discurso al contenido del artículo 178 del tantas veces mencionado Reglamento. Al efecto, señala que como consta de los antecedentes acompañados en el otrosí, el producto farmacéutico *Ibuprofeno* 200 mg/5mL, registro sanitario F-20717, cumple con las especificaciones técnicas descritas y aprobadas por este Servicio en el respectivo registro sanitario.

Vuelca su exposición hacia las prescripciones de la Norma Técnica Nº 127 sobre buenas prácticas de manufactura. Señala que no es efectiva la contravención adscrita al punto 17.5, pues la evaluación realizada por la representada del compareciente comprende todos los factores que la norma señala. Así las cosas, tampoco sería efectiva la vulneración del punto 17.19 desde que el producto sí cuenta y cumple con las especificaciones preestablecidas en el registro sanitario. Tampoco sería cierta la imputación en base al punto 19.20, pues Mintlab rechaza los productos que no cumplen con las especificaciones descritas en el registro.

Finalmente, se hace cargo de las imputaciones en virtud del artículo 127 del Código Sanitario. Alega el compareciente que se representada cuenta con un Jefe de Aseguramiento de la Calidad y su respectivo Departamento y con una Jefa de Control de la Calidad, con su respectivo Departamento. Además, el producto en cuestión cumplió con sus especificaciones.

Por último, hace presente que el principio activo bajo la forma farmacéutica suspensión no está concebido para mantenerse así desde su nacimiento hasta su vencimiento, sino que es concebido como suspensión para el tratamiento esto es, lo verdaderamente relevante de la suspensión es cuando ésta se está suministrando, para lo cual importante es agitarlo antes de usar, tal como señala su rotulado.

QUINTO: Que, sumado a su presentación de descargos mediante el competente libelo, el compareciente agregó la prueba testimonial de don José Luis Pinto Taylor, cédula nacional de identidad número 15.126.501-4, en calidad de químico farmacéutico *senior* de aseguramiento de calidad y de don Hernán Casanova Hornig, cédula nacional de identidad número 6.981.596-0, en calidad de Jefe de Aseguramiento de la Calidad del Laboratorio.

SEXTO: Que, a su presentación escrita de descargos, los comparecientes vinieron en acompañar los siguientes documentos:

- a) Copia simple de la Escritura Pública en que consta la personería de Juan Roberto Sutelman Kucher y Gonzalo Larenas García para representar a Mintlab Co. S.A.
- b) Copia de la Resolución RW N° 27134/13, de fecha 23 de diciembre, que concede a Mintlab Co. S.A., el registro sanitario F-20717.
- c) Copia de la Resolución RW N° 1877/13, de fecha 2 de febrero, que autoriza a Mintlab Co. S.A., la fórmula que indica respecto del registro F-20717.
- d) Copia de la Resolución RW N° 7456/15, de fecha 11 de mayo, que autoriza a Mintlab Co. S.A., el nuevo tipo y contenido del envase para el producto farmacéutico *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL.
- e) Copia del rotulado gráfico correspondiente al producto farmacéutico *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL en que se destaca la frase "agítese antes de usar".
- f) Copia del certificado de análisis 2144-FQ15, del producto *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, serie 5A049.
- g) Copia del certificado de análisis 2144-FQ15, del producto *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, serie 5A050.
- h) Copia del certificado de análisis 2144-FQ15, del producto *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, serie 5C018.
- i) Copia del certificado de análisis 2144-FQ15, del producto *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, serie 5C022.
- j) Copia de validación del proceso productivo ingresado al Instituto de Salud Pública con fecha 15 de diciembre de 2015.
- k) Copia de las visitas inspectivas de fecha 7 de septiembre (x2) y 8 de octubre, todas de 2015 con las respectivas investigaciones realizadas por Mintlab Co. S.A.
- l) Copia del acta de fecha 24 de noviembre de 2015, en que constan los resultados del Laboratorio Nacional de Control, relativo a los resultados de la evaluación del ensayo de suspensión de los lotes 5A050; 5A049; 5C018; 5C021 y 5C022.
- m) Copia de respuesta complementaria de Mintlab Co. S.A., al acta de fecha 24 de noviembre de 2015.
- n) Copia del acta de fecha 8 de febrero de 2016.
- o) Copia del acta de fecha 21 de diciembre de 2015, en cuya virtud el Instituto autoriza a Mintlab a distribuir el producto *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, caja x25 frascos.
- p) Copia del acta de fecha 22 de enero de 2016, en cuya virtud el Instituto autoriza a Mintlab a distribuir el producto *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, caja x25 frascos.
- q) Copias pertinentes del texto Farmacia, la ciencia del diseño y de las formas farmacéuticas, segunda edición.
- r) Copias pertinentes del texto *Ibuprofen*, a critical bibliographic review.
- s) Copia del acta de fecha 8 de febrero de 2016, correspondiente a un reclamo del producto materia de autos de la serie 5C024 y del Ordinario 331, de fecha 15 de marzo de 2016.
- t) Copia del acta de fecha 24 de febrero de 2015, correspondiente al reclamo del producto materia de autos de la serie 3L031 y del Ordinario 247, de fecha 18 de febrero de 2016.
- u) Copia de la metodología analítica validada de *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL.

v) Copia del reporte mensual de reacciones adversas a medicamentos de Mintlab Co. S.A., hacia el Instituto de Salud Pública de Chile, periodo comprendido: enero a diciembre de 2015 y enero a marzo de 2016.

w) Copia de presentación realizada por Mintlab Co. S.A., en el Instituto de Salud Pública de Chile de fecha 26 de noviembre de 2015, en cuya virtud comunica que Carolina Leiva Merino asume el cargo de Jefa de Control de la Calidad, con fecha 24 de noviembre del mismo año.

SÉPTIMO: Que, se recibieron tres denuncias (Refs., 763/15 – 7776/15 – 8406/15) por el producto farmacéutico *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, registro sanitario F-20717, para 7 series, cuales son; 5C018; 5A049; 5A050; 5C021; 5C018; 4J159 y 5C022, todas éstas por manifestar el producto problemas de precipitación de la suspensión. Al respecto, las contramuestras retiradas de todas las series denunciadas fueron debidamente analizadas por el Subdepartamento de Laboratorio Nacional de Control del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, resultando concluyente que las series 5C018; 5A049; 5C021; 5A050 y 5C022 no cumplen con las especificaciones de calidad correspondientes al “aspecto de la suspensión”. Dichos análisis fueron efectuados tras realizar una agitación vigorosa – de la manera que el mismo representante del sumariado indica en su libelo-, hasta por treinta veces en las mencionadas contramuestras.

OCTAVO: Que, en concordancia con lo señalado en la consideración anterior, varias son las series del producto farmacéutico denunciado que no cumplen con el ensayo de “aspecto de suspensión”, es decir, la suspensión no permaneció homogénea tras agitación, tal como se indica en los rótulos. Por ello, el producto no garantiza una adecuada calidad y eficacia en su uso, ya que no entrega una uniformidad en las dosis para hacer efectivo un tratamiento médico, constituyendo un riesgo sanitario para los pacientes que lo pudieren consumir. En razón de lo anteriormente expuesto es que este Servicio adoptó la medida sanitaria de suspensión de la distribución al efecto.

NOVENO: Que, menester es señalar que el producto denunciado cuenta con una nueva formulación, la cual fue aprobada por la Resolución Exenta RW N° 1877/15, de fecha 2 de febrero. En congruencia con ello, se observa que los lotes que no cumplen con los mencionados ensayos de calidad evaluados por éste Instituto son precisamente aquellos fabricados bajo esa nueva fórmula. A mayor abundamiento, fueron también alteradas las especificaciones de calidad de acuerdo al contenido de la Resolución Exenta RW N° 7456/15, de fecha 11 de mayo, modificando principalmente el valor del pH, aprobándolo con uno inferior (pH: 2,5 – 5,0).

DÉCIMO: Que, en concordancia y adición a lo señalado en la consideración anterior, dentro de los descargos efectuados por Mintlab Co.S.A., es indicado que uno de los motivos para enmascarar el sabor característico del producto farmacéutico *Ibuprofeno* (amargo y picante) es ajustando el pH de la suspensión entre 2,5 a 5,0, a fin de concretar que se mantenga insoluble, mejorando en consecuencia las propiedades organolépticas. Sin embargo de ello, revisada que fuere la ficha técnica de uno de los excipientes utilizados en la nueva formulación –*celulosa microcristalina* RC-591-, éste señala que en las formulaciones de suspensiones que lo contengan se mantendrán estables en un rango de pH más alto al declarado por el Laboratorio, es decir, pH 4-11. Cabe agregar que, al respecto, Mintlab Co. S.A., no menciona si se efectuó un estudio en relación al impacto que tendrá en la suspensión la disminución del pH y si esto incide directamente con la formación de un precipitado en el producto en cuestión.

UNDÉCIMO: Que, además, la sumariada declara que de acuerdo a los estudios de estabilidad en estantería, realizados en tres lotes para soportar el cambio de formulación, éstos se mantienen estables. Sin embargo, los estudios presentados a esta autoridad corresponden a los realizados en lotes pilotos de desarrollo, mas no han adjuntado los mencionados estudios respecto de la estabilidad en los lotes comerciales.

DUODÉCIMO: Que, asimismo, cabe mencionar que el proceso de fabricación del producto farmacéutico *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, registro sanitario F-20717, no se encuentra validado. De esta manera, en acta de fecha 24 de noviembre de 2015 se instruyó la suspensión de la distribución de las existencias hasta que el titular presentare la validación del proceso de fabricación y envasado. Por tal motivo, con fecha 4 y 15 de diciembre, ambas de 2015, se enviaron a este Servicio las presentaciones del Director Técnico de Mintlab Co. S.A., adjuntando los requeridos antecedentes.

Revisados que fueren, se presentaron observaciones en el protocolo e informe de validación tales como; el que se desconoce el estado de calificación y calibración de algunos equipos de fabricación; el que se realizaron mantenciones a algunos equipos con posterioridad a la fabricación de los lotes validados; que la validación de la metodología analítica fue efectuada también con posterioridad a la fecha de validación de los mentados procesos; que los informes señalados en el informe de validación no incluyen un seguimiento a los puntos críticos evaluados en el protocolo y no se mencionan dentro de las conclusiones cuáles serán los criterios de aceptación para dichos puntos y, por último, que los análisis estadísticos que evalúan la variabilidad inter-lote (ANOVA) se encuentran conformes.

Por ello, los datos de validación entregados a la autoridad no dan seguridad acerca de que el proceso de fabricación sea consistente y que el producto en cuestión reúne las especificaciones de calidad que le son requeridas. En razón de lo anterior, en acta de fecha 8 de febrero de 2016 se solicitó a Mintlab Co. S.A., efectuar una nueva validación del proceso de fabricación y envasado del *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, en tres nuevos lotes. Ello, a la fecha, no ha sido entregado a la autoridad competente.

DÉCIMO TERCERO: Que, respecto de que se haya comparado también, mediante un re-análisis de las contramuestras legales correspondientes a las series 4J159; 5A049; 5A050; 5C018 y 5C21, ejecutados en el mes de septiembre de 2015 y que en lo que a estos análisis compete todos los resultados están dentro de los rangos establecidos, cumpliendo con las propiedades físico-químicas del producto, para las contramuestras legales, se señalará lo siguiente. Si bien es cierto que lo señalado en la argumentación del compareciente ha, sin duda, acontecido, ello no desvirtúa el hecho de que las muestras analizadas no cumplen con las especificaciones.

DÉCIMO CUARTO: Que, en un tenor similar, en cuanto a que habría sido este Servicio el que habría señalado en anteriores oportunidades que el producto cumple sus especificaciones (punto III.- de los descargos, reseñado en la consideración cuarta de esta resolución), fuerza manifestar que, el hecho de que exista un caso en que no se hayan observado defectos, aquello no excluye que en otro sí puedan existir fallas, a lo que los análisis del Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control resultan ilustrativos.

DÉCIMO QUINTO: Que, en lo que a los argumentos vertidos en relación a la confianza legítima –y que este Servicio no podría vulnerar- debe decirse por parte de este Director (TyP) que los lotes sumariados no son los autorizados para comercializar, por lo tanto no existe la contradicción pretendida por el compareciente, según se desprende de las actas de fecha 21 de diciembre de 2015 y 22 de enero de 2016, que rolan a fojas 176 y 177 del expediente sumarial.

DÉCIMO SEXTO: Que, se desechará también la alegación relativa a que no existiría riesgo sanitario en el caso de marras. Lo anterior debe explicarse en virtud de que sí existe tal riesgo, pues si la solución no se re-suspende, entonces no se cumple con la dosis, deviniendo inexorablemente en la ineficacia del producto.

DÉCIMO SÉPTIMO: Que, relacionado con lo expuesto en el considerando anterior, se razonará acerca de las normas que se señalan como supuestamente infringidas. En primer término, menester es exponer que el Laboratorio tiene la obligación –o, si se prefiere, el deber- de asegurar la calidad, no bastando para darlo por satisfecho el someter los productos a control.

Luego, el artículo 173 del Decreto Supremo 3, de 2010, prescribe que *“todo producto farmacéutico que se fabrique o importe al país deberá ser sometido a control de calidad, salvo las excepciones establecidas en el presente reglamento. La responsabilidad por la calidad de los productos corresponderá a los fabricantes, importadores, distribuidores, expendedores o tenedores a cualquier título, según corresponda y en lo que fuere pertinente”*. Como puede apreciarse de la exégesis normativa, se ha determinado por el legislador sanitario que la responsabilidad por la calidad de los medicamentos y productos farmacéuticos (problema que es sindicado como basal en el caso del *Ibuprofeno* del caso de marras) será del fabricante, en este caso. De modo que, como norma de apertura al conjunto de preceptos que sustentan la imputación, encontramos que en el evento de que el producto fabricado por Mintlab presente fallas a la calidad, será precisamente el ente manufacturero el que deberá responder de los mismos, sirviendo a la vez como factor de atribución de responsabilidad.

A su turno, el artículo 174 indica que *“Toda persona natural o jurídica, propietaria de un establecimiento que actúe como fabricante de productos farmacéuticos, deberá adoptar un sistema de control de calidad que asegure el cumplimiento de las especificaciones de producción, de las materias primas y de producto terminado, a través de la realización de los análisis correspondientes [...]”*. Pues bien, como puede extraerse de la comparación entre el estándar o imperativo normativo y lo que ha acontecido en los hechos latamente descritos en las consideraciones que preceden, no basta con cumplir parcialmente el mandato del legislador –en orden a poseer un sistema de calidad- sino que la calidad debe ser asegurada por el ente obligado, cuestión que en el caso no ha ocurrido, pues precisamente la falla detectada en el *Ibuprofeno* dice relación con tal factor. Esta parte del análisis debe relacionarse forzosamente con lo que, a renglón seguido, dispone el artículo 175 del mencionado Decreto 3. Éste señala, en lo que importa a estos efectos, que todo titular de registro tiene que acreditar que la fabricación *“[...] se ajusta al concepto de aseguramiento de calidad, en el sentido de demostrar que los métodos de análisis y de fabricación cuentan con una validación y son conducentes a la obtención de productos que cumplen con los requisitos de calidad establecidos en el respectivo registro sanitario, de acuerdo a los lineamientos generales establecidos en las Buenas Prácticas de Manufactura y de Laboratorios [...]”*. Pues bien, como puede leerse de los antecedentes que rolan en el expediente sumarial, así como lo dicho en el considerando duodécimo de esta resolución, el proceso de fabricación del *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/mL, registro F-20717, no se encuentra validado, cayendo en flagrante infracción de norma la sumariada. Ello deviene, qué duda cabe, en que el producto final no cumplirá con los requisitos de calidad que precisa generando fallas en la misma, tal como la detectada en el caso en comento.

No puede dejar de traerse a colación el artículo 178 del Decreto tantas veces mencionado, el cual preceptúa que *“los requerimientos de calidad de las especialidades farmacéuticas serán los establecidos en las especificaciones del producto y los métodos de control que se utilizarán serán los aprobados al otorgarse el respectivo registro sanitario o en sus modificaciones posteriores”*. A este respecto, debe rescatarse nuevamente lo expuesto por Mintlab en orden a que su investigación señala, a modo conclusivo, que el producto *Ibuprofeno* serie 5C022 cumple con todas las EPT sin desvíos que hayan contribuido al efecto

denunciado. Pues bien, obsérvese que los análisis del Laboratorio Nacional de Control señalan, en sus conclusiones, que la misma serie no cumple con aspecto, aún con agitación vigorosa no se re-suspende totalmente, por cuanto no puede afirmarse que el producto cumple con todas sus especificaciones. Ello lo coloca, *ergo*, en abierta contravención de la norma cuyo extracto se transcribió, no resistiendo más análisis que el mismo.

El legislador sanitario ha consagrado también en el artículo 127 del Código del ramo, la obligación que durante el razonamiento de la presente resolución se ha estimado como incumplida. Así las cosas, nos indica que *“todo laboratorio de producción farmacéutica deberá contar con sistemas de control y de aseguramiento de la calidad independientes entre sí, a cargo de diferentes profesionales [...]. Estos sistemas deberán asegurar el cumplimiento de los requerimientos contemplados en las buenas prácticas de manufactura y de laboratorio [...].”* Incumple el sumariado, también, el precepto reseñado, en tanto si bien cuenta con sistemas de acuerdo a lo expuesto –y, que se reitera, no es suficiente- no ha logrado asegurar el cumplimiento de los requerimientos contemplados en las buenas prácticas, por cuanto el producto ha presentado fallas a la calidad.

Ahora bien, en cuanto a las responsabilidades específicas que en el presente procedimiento administrativo sancionador se pretenden imponer, deben traerse a colación las prescripciones del artículo 155 del Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud. De este modo, es obligación del Jefe de Aseguramiento de la Calidad *“a) Verificar que la elaboración de los productos se realice de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura y de Laboratorio y supervisar su cumplimiento en todos los niveles [...]; c) Liberar para la distribución al mercado cada serie o lote de producción, lo que deberá referirse, entre otros, a la evaluación del cumplimiento de las especificaciones del registro sanitario, cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura y de Laboratorio, proceso de producción, resultados de análisis practicados, revisión de la documentación del lote o serie, controles en proceso y análisis de desviaciones [...].”* Pues bien, dicho profesional ha de ser consignado como responsable de la falla a la calidad del producto en cuestión, por cuanto ha liberado a distribución un producto que no cumple con sus especificaciones de acuerdo al registro sanitario, en tanto en su fabricación no se han observado las buenas prácticas atinentes.

Luego, el artículo 153 del reglamento señala que será carga del Jefe de Producción *“a) Garantizar la conformidad de la fórmula de los productos que se fabriquen, envasen o importen con lo declarado y aprobado en las especificaciones del registro. b) Observar y hacer cumplir las Buenas Prácticas de Manufactura. c) Asegurar el correcto cumplimiento de las instrucciones relacionadas con los procesos de fabricación, envasado y almacenamiento, incluyendo los controles de proceso [...].”* Como se ha demostrado, el producto no cumple con sus especificaciones, por cuanto no se han observado en su fabricación las normas y preceptos aplicables de las buenas prácticas atinentes al no asegurar el correcto cumplimiento del proceso de fabricación, el cual no se encuentra validado.

DÉCIMO OCTAVO: en concordancia con lo hasta aquí razonado por este Director (TyP), debe tenerse por rechazada la defensa de la sumariada, sindicando a Mintlab Co. S.A., como responsable de fabricar, liberar y distribuir el producto farmacéutico *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, registro F-20717, de las series 5C018; 5A049; 5C021; 5A050 y 5C022, los cuales presentaron problemas a la calidad al demostrar la formación de precipitado, no garantizando, por ende, que este producto se haya administrado en dosis óptima que haga efectivo el tratamiento médico.

DÉCIMO NOVENO: Que, tal como reseña el compareciente en su libelo de descargos, no queda sino absolver del presente procedimiento administrativo a doña doña Carolina Paz Leiva Merino, por cuanto ésta ha asumido las funciones

que indica con posterioridad a la fecha de comisión de los hechos materia del presente procedimiento administrativo sancionador.

Asimismo, se procederá a la absolución del director técnico del establecimiento, por cuanto las materias sobre las que se ha razonado en el presente acto no se encuentran dentro del catálogo de sus obligaciones y responsabilidades sanitarias de acuerdo a las prescripciones del Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud.

VIGÉSIMO: Que, hecho cargo de las alegaciones, defensas, argumentos, así como de la documentación acompañada al escrito de descargos hecho valer en audiencia de estilo frente a la Fiscalía del sumario sanitario, habiendo razonado al respecto a lo largo de la presente resolución, y

TENIENDO PRESENTE lo dispuesto en la Ley Orgánica Constitucional de Bases Generales de la Administración del Estado; en la Ley N° 19.880, de 2003; artículo 96 del Código Sanitario en los Título I del Libro Cuarto y en los Títulos II y III del Libro Décimo, todos del Código Sanitario; en el Decreto Supremo N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud; el artículo 60 del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, el Decreto 101, de 2015, del Ministerio de Salud; así como lo establecido en la Resolución N° 1.600, de 2008, de la Contraloría General de la República, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.- ABSUÉLVESE a doña Carolina Paz Leiva Merino, cédula nacional de identidad número 13.269.011-1, en su calidad de Jefa de Control de la Calidad, por cuanto ha comenzado a desempeñar sus funciones en el cargo con posterioridad a la fecha de comisión de los hechos materia del presente procedimiento administrativo sancionador.

2.- ABSUÉLVESE a doña Cynthia Peralta, cédula nacional de identidad número 15.219.801-9, en su calidad de director técnico de Mintlab Co. S.A., de todos los cargos imputados en el presente procedimiento administrativo sancionador.

3.- APLÍCASE UNA MULTA 200 UTM a Medical International Laboratories Corporation S.A. (Mintlab Co. S.A.), rol único tributario número 96.581.370-5, representada legalmente por los señores Roberto Sutelman Kucher, cédula nacional de identidad número 23.165.211-K, y Gonzalo Larenas García, cédula nacional de identidad número 12.234.159-1, por el funcionamiento de su Laboratorio de Producción como responsable de fabricar, liberar y distribuir el producto farmacéutico *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, registro F-20717, de las series 5C018; 5A049; 5C021; 5A050 y 5C022, los cuales presentaron problemas a la calidad al demostrar la formación de precipitado, no garantizando, por ende, que este producto se haya administrado en dosis óptima que haga efectivo el tratamiento médico.

4.- APLÍCASE UNA MULTA 100 UTM a doña Jamilette del Carmen Retamal Romero, cédula nacional de identidad número 12.723.769-7, en su calidad de Jefe de Producción de Mintlab Co. S.A., por infracción al artículo 153 del Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud, en tanto se ha fabricado el producto farmacéutico *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL, registro sanitario F-20717, con problemas a la calidad.

5.- APLÍCASE UNA MULTA de 100 UTM a Hernán Javier Casanova Hornig, cédula nacional de identidad número 6.981.596-0, en su calidad de Jefe de Aseguramiento de la Calidad de Mintlab Co. S.A., por infracción al artículo 155 del Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud, por cuanto no ha asegurado que los productos

farmacéuticos tengan la calidad requerida conforme al respectivo registro sanitario, al constatarse que las series 5C018; 5A049; 5C021; 5A050 y 5C022 del producto farmacéutico *Ibuprofeno* suspensión oral 200 mg/5mL presentaron problemas a la calidad manifestando la formación de un precipitado que no garantiza que este producto se haya administrado en dosis óptima que haga efectivo el tratamiento médico.

6.- **TÉNGASE PRESENTE** que el pago de la multa impuesta en los numerales precedentes de esta parte resolutive, deberá efectuarse en la Tesorería del Instituto de Salud Pública de Chile, ubicada en Avda. Marathon N° 1.000, Comuna de Ñuñoa, de esta ciudad, dentro del plazo de cinco días hábiles contados desde la notificación de la presente resolución, conforme a lo dispuesto en el artículo 168 del Código Sanitario.

7.- **INSTRÚYESE** al Subdepartamento de Gestión Financiera, que comunique a esta Asesoría jurídica el hecho de haber recibido el pago de la multa, en un plazo de 5 días hábiles a contar de su recepción.

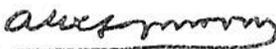
8.- **TÉNGASE PRESENTE** que la presente resolución podrá impugnarse por la vía de los siguientes recursos:

a) Recurso de reposición establecido en el artículo 10º de la Ley N° 18.575 ante el Director del Instituto de Salud Pública, dentro del plazo de cinco días hábiles contados desde la notificación de la resolución al interesado; o

b) Recurso judicial establecido en el artículo 171 del Código Sanitario, ante la Justicia Ordinaria Civil, dentro del plazo de cinco días hábiles contados desde la notificación de la resolución.

9.- **NOTIFÍQUESE** la presente resolución a don Manuel José Monckeberg Díaz al domicilio ubicado en Avenida Nueva Andrés Bello, número 1940, comuna de Independencia, ciudad de Santiago, Región Metropolitana, sea por un funcionario de este Instituto o por Carabineros de Chile, en la forma señalada en el artículo 165 del Código Sanitario.

Anótese y comuníquese

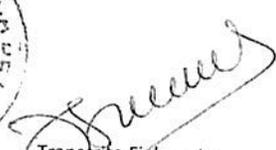

**DIRECTOR** DR. ALEX FIGUEROA MUÑOZ
DIRECTOR (TyP)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

26/05/2016
Resol A1/N° 605
Ref., 7634/15 - 7776/15 - 8406/15
ID N° 145492

Distribución:

- Asesoría Jurídica. ✓
- Manuel José Monckeberg Díaz.
- Gestión de Trámites.
- Subdepartamento de Inspecciones.
- Subdepartamento de Gestión Financiera




Transcrito Fielmente
Ministro de Fe