

RESOLUCION N° 581  
SANTIAGO, 18 MAR. 2013



**VISTOS:**

Las necesidades del servicio y las facultades que me confiere el artículo 37 del Estatuto de la Universidad de Chile, aprobado por D.F.L. N° 3 de 2006, del Ministerio de Educación que aprueba texto refundido, coordinado y sistematizado del D.F.L. N° 153 de 1981,

**RESUELVO:**

Apruébese el siguiente contrato celebrado entre la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y Knop Laboratorios S.A.

En Quilpué, a 28 de noviembre de 2012, por una parte KNOP LABORATORIOS S.A., RUT 89.688.800-5, debidamente representada por don GERMAN KNOP VALDES, cédula nacional de identidad N° 4.324.925-8 y don OSVALDO KNOP VALDES, cédula nacional de identidad N° 4.324.926-6, todos con domicilio en Avda. Industrial N° 1198, Belloto Norte, Quilpué, en adelante indistintamente KNOP, y por la otra parte, CENTRO DE INVESTIGACIONES FARMACOLÓGICAS Y TOXICOLÓGICAS, FACULTAD DE MEDICINA de la UNIVERSIDAD DE CHILE, Rut N° 60.910.000-1, debidamente representada por su Decana Prof. Dra. CECILIA SEPÚLVEDA CARVAJAL, con domicilio en Independencia 1027, Comuna de Independencia, Santiago de Chile, en adelante indistintamente IFT, convienen en celebrar el presente Contrato Comercial de prestación de servicios radiológicos, de acuerdo a las siguientes cláusulas y estipulaciones:

**PRIMERO: OBJETO DEL CONTRATO**

KNOP encarga al IFT de la Universidad de Chile, la realización de los siguientes Estudios Clínicos;

1. Estudio Clínico Eficacia y seguridad de un producto de uso tópico (árnica-lidocaína, gel) en pacientes con dolor neuropático.
2. Estudio Clínico de Fase IV eficacia y seguridad de NOTOSIL E® y jarabe de extracto de Hedera helix en pacientes con tos aguda.

Ambos estudios serán desarrollados íntegramente en el Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas de la Universidad de Chile, quedando supeditado al otorgamiento de las autorizaciones éticas y administrativas correspondientes.

El aporte de pacientes, todos los estándares de análisis y formulaciones serán gestionado por la Empresa y no se considera compensación económica para los pacientes.

CU

## SEGUNDO: CARACTERÍSTICAS Y CONDICIONES PARA LA PRESTACIÓN DE SERVICIOS

Las características generales del Estudio Clínico "Eficacia y seguridad de un producto de uso tópico (árnica-lidocaína, gel) en pacientes con dolor neuropático" son las que se detallan a continuación;

Se realizará un Estudio de grupos paralelos de 10 individuos en un total de 50 pacientes de acuerdo a lo siguiente:

- a) Lidocaína 3%
- b) Lidocaína 5%
- c) Arnica Gel
- d) Arnica + Lidocaína 3%
- e) Arnica + Lidocaína 5%

El estudio tendrá una duración de 30 días continuados, con la aplicación de 1 dosis de gel cada 8 hrs.

Se realizará una evaluación farmacocinética y clínica a los días 1 y 30 de un sub-grupo de 3 pacientes por grupo y evaluación diaria de todos los individuos mediante fichas de autollenado.

Se entenderá por Estudio farmacocinético a la aplicación de gel cada 8 hrs hasta las 24 hrs. Colección plasmática de muestras de 0 a 24 hrs (18 muestras).

Se realizará un Análisis de lidocaína por LC-MS/MS, sólo droga madre.

La Evaluación clínica de la eficacia del producto se realizará mediante escala de evaluación del dolor y cuestionario DN4 al día 1, antes del tratamiento y a los días 5, 10, 15, 20, 25 y 30.

Se deberá generar un Reporte de efectos adversos

Para determinar el tamaño de la muestra, se calculó de acuerdo a los siguientes supuestos;

Hipótesis Nula: Arnica + Lidocaína = Lidocaína = Control (arnica gel)

Hipótesis Alterna: Arnica + Lidocaína  $\neq$  Lidocaína  $\neq$  Control (arnica gel)

Supuestos: El tamaño total de la muestra se calculó utilizando un test estadístico de ANOVA con medidas repetidas, los supuestos usados fueron los siguientes: Efecto tamaño (33%) 1, alfa 5%, poder 80%, 5 grupos con 7 repeticiones y una correlación entre las medidas repetidas de 0,3. Esto da un tamaño total de 50 individuos, lo que significa 10 por grupo.



A su vez, para el Estudio Clínico de Fase IV "Eficacia y seguridad de NOTOSIL E® y jarabe de extracto de Hedera helix en pacientes con tos aguda", se determinó lo siguiente;

Se considerará para el estudio a 2 grupos paralelos de 45 individuos, de acuerdo a lo que describe a continuación:

- a) Notosil E® (15 mL/día)
- b) Jarabe de extracto de Hedera (15 mL/día)

El estudio tendrá una duración de 7 días continuados, con aplicación de 5 mL cada 8 hrs. La evaluación clínica de la eficacia del producto mediante escala de intensidad de la tos al día 1, antes del tratamiento y a los días 3 y 7, con una evaluación diaria de todos los individuos mediante fichas de autollenado. Finalmente se generarán los Reportes de efectos adversos

El tamaño muestras fue calculado basado en los siguientes supuestos:

Hipótesis Nula: Notosil E® = Jarabe de extracto de Hedera

Hipótesis Alterna: Notosil E® ≠ Jarabe de extracto de Hedera.

Supuestos: El tamaño total de la muestra se calculó utilizando un test estadístico de proporciones para grupos independientes, los supuestos usados fueron los siguientes: proporción de tos grupo sin tratamiento 50%, proporción de tos grupo tratado 20%, Efecto tamaño (30%), alfa 5%, poder 80%, rechazo de dos colas. Esto da un tamaño total de 88 individuos, lo que significa 44 por grupo (cálculos se hicieron con el programa G\*Power 3.1.0.)

### **TERCERO: CONDICIONES DE PRECIOS Y PLAZO DE PAGO**

KNOP se compromete a pagar al Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas de la Universidad de Chile, por concepto del Estudio "Eficacia y seguridad de un producto de uso tópico (árnica-lidocaína, gel) en pacientes con dolor neuropático" la suma de \$52.500.000.- + Impuestos, por la duración completa del estudio clínico, que será de aproximadamente 6 meses post-aprobación ética. En este caso la forma de pago es la que se detalla;

PRIMERA CUOTA: \$8.000.000 + impuestos, al inicio del estudio, contra entrega protocolo. Mediante Boletas de Honorarios.

SEGUNDA CUOTA: \$20.000.000 + IVA antes del inicio de la fase clínica del estudio contra factura Universidad de Chile.

TERCERA CUOTA: \$8.000.000 + impuestos, al término de la fase clínica, mediante boletas de honorarios.



CUARTA CUOTA: \$8.500.000 + IVA antes del inicio de la fase bioanalítica (término fase clínica) contra factura empresa INNOLAB (acreditada por ISP- en convenio con el IFT).

QUINTA CUOTA: \$8.000.000 + impuestos, contra informe final, mediante boletas de honorarios profesionales y técnicos.

Respecto del Estudio Clínico de Fase IV "Eficacia y seguridad de NOTOSIL E® y jarabe de extracto de Hedera helix en pacientes con tos aguda", el monto acordado a pagar corresponde a la suma de \$28.000.000.- +Impuestos, por la duración completa del estudio clínico, que será de aproximadamente 6 meses post-aprobación ética. La modalidad de pago será la siguiente;

PRIMERA CUOTA: \$8.000.000 + impuestos, al contratar el estudio contra entrega de protocolo adaptado, mediante boletas de honorarios profesionales y técnicos.

SEGUNDA CUOTA: \$12.000.000 + IVA antes del inicio de la fase clínica del estudio contra factura Universidad de Chile.

QUINTA CUOTA: \$8.000.000 + impuestos, contra informe final, mediante boletas de honorarios profesionales y técnicos.

Se acuerda que IFT deberá hacer entrega a KNOP de una planilla de pagos de honorarios para las CUOTAS 1, 3 y 5 del Estudio denominado Arnica-Lidocaína, y de la CUOTA 1 y 3 del Estudio Jarabes, junto con la entrega del protocolo.

El pago se realizará dentro de los treinta (30) días hábiles siguientes, contados, a partir de la recepción de los documentos tributarios correspondientes, correctamente emitidos por IFT.

Para el correcto Funcionamiento

Estudio 17-12 ARNICA LIDOCAINA Costo Total \$ 52.500.000.- Boleta de garantía por 40% \$ 20.800.000.-

Estudio 18-12 NOTOSIL E Costo Total \$ 28.000.000.- Boleta de garantía por 40% \$ 11.200.000.-

#### **CUARTO: ANTECEDENTES**

El Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas de la Universidad de Chile, declara haber recibido de parte de KNOP, todos los antecedentes necesarios para ejecutar los servicios motivos de este contrato y que quedan singularizados en la cláusula primera del presente contrato. Además, se deja constancia de la suscripción de dos Boletas de Garantía, una por cada estudio, correspondientes al 40% del valor total de cada proyecto, las cuales deberán garantizar el fiel cumplimiento de ambos estudios y que deberán ser presentados junto con el protocolo correspondiente al Comité de Ética Ministerial.



**QUINTO: DOMICILIO Y SOLUCIÓN DE CONTROVERSIAS**

Para todos los efectos derivados del presente contrato, las partes fijan domicilio especial en la ciudad y comuna de Santiago y se someten a la jurisdicción de sus Tribunales de Justicia.

**SEXTO: PERSONERÍAS**



La personería de la Dra. CECILIA SEPÚLVEDA CARVAJAL, en su calidad de Decana de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, consta en Decreto Universitario N°2563 de fecha 30 de Junio de 2010.

La personería de los señores GERMAN KNOP VALDES y OSVALDO KNOP VALDES para comparecer en nombre y representación de KNOP LABORATORIOS S.A., consta en la sesión de directorio, reducida a escritura pública con fecha 23 de Noviembre de 2011, otorgada en la Notaría de Valparaíso, de Don Luis Fischer Yávar.

Anótese, comuníquese, envíese a la Contraloría Universitaria para los efectos del control de su legalidad



PROF. DR. ENNIO VIVALDI VEJAR  
Vicedecano  
Facultad de Medicina Universidad de Chile



PROF. DRA. CECILIA SEPÚLVEDA CARVAJAL  
Decana  
Facultad de Medicina Universidad de Chile



CSC/LED/esm.  
RECTOR  
UNIVERSIDAD DE CHILE

# CONTRATO DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS

ENTRE

**KNOP LABORATORIOS S.A.**

Y

**CENTRO DE INVESTIGACIONES FARMACOLÓGICAS Y TOXICOLÓGICAS**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD DE CHILE**

En Quilpué, a 28 de noviembre de 2012, por una parte KNOP LABORATORIOS S.A., RUT 89.688.800-5, debidamente representada por don GERMAN KNOP VALDES, cédula nacional de identidad N° 4.324.925-8 y don OSVALDO KNOP VALDES, cédula nacional de identidad N° 4.324.926-6, todos con domicilio en Avda. Industrial N° 1198, Belloto Norte, Quilpué, en adelante indistintamente KNOP, y por la otra parte, CENTRO DE INVESTIGACIONES FARMACOLÓGICAS Y TOXICOLÓGICAS, FACULTAD DE MEDICINA de la UNIVERSIDAD DE CHILE, Rut N° 60.910.000-1, debidamente representada por su Decana Prof. Dra. CECILIA SEPÚLVEDA CARVAJAL, con domicilio en Independencia 1027, Comuna de Independencia, Santiago de Chile, en adelante indistintamente IFT, convienen en celebrar el presente Contrato Comercial de prestación de servicios radiológicos, de acuerdo a las siguientes cláusulas y estipulaciones:

## **PRIMERO: OBJETO DEL CONTRATO**

KNOP encarga al IFT de la Universidad de Chile, la realización de los siguientes Estudios Clínicos;

1. Estudio Clínico Eficacia y seguridad de un producto de uso tópico (árnica-lidocaína, gel) en pacientes con dolor neuropático.
2. Estudio Clínico de Fase IV eficacia y seguridad de NOTOSIL E® y jarabe de extracto de Hedera helix en pacientes con tos aguda.



10

Ambos estudios serán desarrollados íntegramente en el Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas de la Universidad de Chile, quedando supeditado al otorgamiento de las autorizaciones éticas y administrativas correspondientes.

El aporte de pacientes, todos los estándares de análisis y formulaciones serán gestionado por la Empresa y no se considera compensación económica para los pacientes.

## **SEGUNDO: CARACTERÍSTICAS Y CONDICIONES PARA LA PRESTACIÓN DE SERVICIOS**

Las características generales del Estudio Clínico "Eficacia y seguridad de un producto de uso tópico (árnica-lidocaína, gel) en pacientes con dolor neuropático" son las que se detallan a continuación;

Se realizará un Estudio de grupos paralelos de 10 individuos en un total de 50 pacientes de acuerdo a lo siguiente:

- a) Lidocaína 3%
- b) Lidocaína 5%
- c) Arnica Gel
- d) Arnica + Lidocaína 3%
- e) Arnica + Lidocaína 5%

El estudio tendrá una duración de 30 días continuados, con la aplicación de 1 dosis de gel cada 8 hrs.

Se realizará una evaluación farmacocinética y clínica a los días 1 y 30 de un sub-grupo de 3 pacientes por grupo y evaluación diaria de todos los individuos mediante fichas de autollenado.

Se entenderá por Estudio farmacocinético a la aplicación de gel cada 8 hrs hasta las 24 hrs. Colección plasmática de muestras de 0 a 24 hrs (18 muestras).

Se realizará un Análisis de lidocaína por LC-MS/MS, sólo droga madre.

La Evaluación clínica de la eficacia del producto se realizará mediante escala de evaluación del dolor y cuestionario DN4 al día 1, antes del tratamiento y a los días 5, 10, 15, 20, 25 y 30.

Se deberá generar un Reporte de efectos adversos



Para determinar el tamaño de la muestra, se calculó de acuerdo a los siguientes supuestos;

Hipótesis Nula: Arnica + Lidocaína = Lidocaína = Control (arnica gel)

Hipótesis Alterna: Arnica + Lidocaína  $\neq$  Lidocaína  $\neq$  Control (arnica gel)

Supuestos: El tamaño total de la muestra se calculó utilizando un test estadístico de ANOVA con medidas repetidas, los supuestos usados fueron los siguientes: Efecto tamaño (33%) 1, alfa 5%, poder 80%, 5 grupos con 7 repeticiones y una correlación entre las medidas repetidas de 0,3. Esto da un tamaño total de 50 individuos, lo que significa 10 por grupo.

A su vez, para el Estudio Clínico de Fase IV "Eficacia y seguridad de NOTOSIL E® y jarabe de extracto de Hedera helix en pacientes con tos aguda", se determinó lo siguiente;

Se considerará para el estudio a 2 grupos paralelos de 45 individuos, de acuerdo a lo que describe a continuación:

- a) Notosil E® (15 mL/día)
- b) Jarabe de extracto de Hedera (15 mL/día)

El estudio tendrá una duración de 7 días continuados, con aplicación de 5 mL cada 8 hrs.

La evaluación clínica de la eficacia del producto mediante escala de intensidad de la tos al día 1, antes del tratamiento y a los días 3 y 7, con una evaluación diaria de todos los individuos mediante fichas de autollenado. Finalmente se generarán los Reportes de efectos adversos

El tamaño muestras fue calculado basado en los siguientes supuestos:

Hipótesis Nula: Notosil E® = Jarabe de extracto de Hedera

Hipótesis Alterna: Notosil E®  $\neq$  Jarabe de extracto de Hedera.

Supuestos: El tamaño total de la muestra se calculó utilizando un test estadístico de proporciones para grupos independientes, los supuestos usados fueron los siguientes: proporción de tos grupo sin tratamiento 50%, proporción de tos grupo tratado 20%, Efecto tamaño (30%), alfa 5%, poder 80%, rechazo de dos colas. Esto da un tamaño total de 88 individuos, lo que significa 44 por grupo (cálculos se hicieron con el programa G\*Power 3.1.0.)



①

### **TERCERO: CONDICIONES DE PRECIOS Y PLAZO DE PAGO**

KNOP se compromete a pagar al Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas de la Universidad de Chile, por concepto del Estudio "Eficacia y seguridad de un producto de uso tópico (árnica-lidocaína, gel) en pacientes con dolor neuropático" la suma de \$52.500.000.- + Impuestos, por la duración completa del estudio clínico, que será de aproximadamente 6 meses post-aprobación ética. En este caso la forma de pago es la que se detalla;

PRIMERA CUOTA: \$8.000.000 + impuestos, al inicio del estudio, contra entrega protocolo. Mediante Boletas de Honorarios.

SEGUNDA CUOTA: \$20.000.000 + IVA antes del inicio de la fase clínica del estudio contra factura Universidad de Chile.

TERCERA CUOTA: \$8.000.000 + impuestos, al término de la fase clínica, mediante boletas de honorarios.

CUARTA CUOTA: \$8.500.000 + IVA antes del inicio de la fase bioanalítica (término fase clínica) contra factura empresa INNOLAB (acreditada por ISP- en convenio con el IFT).

QUINTA CUOTA: \$8.000.000 + impuestos, contra informe final, mediante boletas de honorarios profesionales y técnicos.

Respecto del Estudio Clínico de Fase IV "Eficacia y seguridad de NOTOSIL E® y jarabe de extracto de Hedera helix en pacientes con tos aguda", el monto acordado a pagar corresponde a la suma de \$28.000.000.- +Impuestos, por la duración completa del estudio clínico, que será de aproximadamente 6 meses post-aprobación ética. La modalidad de pago será la siguiente;

PRIMERA CUOTA: \$8.000.000 + impuestos, al contratar el estudio contra entrega de protocolo adaptado, mediante boletas de honorarios profesionales y técnicos.

SEGUNDA CUOTA: \$12.000.000 + IVA antes del inicio de la fase clínica del estudio contra factura Universidad de Chile.

QUINTA CUOTA: \$8.000.000 + impuestos, contra informe final, mediante boletas de honorarios profesionales y técnicos.

Se acuerda que IFT deberá hacer entrega a KNOP de una planilla de pagos de honorarios para las CUOTAS 1, 3 y 5 del Estudio denominado Arnica-Lidocaína, y de la CUOTA 1 y 3 del Estudio Jarabes, junto con la entrega del protocolo.

El pago se realizará dentro de los treinta (30) días hábiles siguientes, contados, a partir de la recepción de los documentos tributarios correspondientes, correctamente emitidos por IFT.

②



Para el correcto Funcionamiento

Estudio 17-12 ARNICA LIDOCAINA Costo Total \$ 52.500.000.- Boleta de garantía por 40% \$ 20.800.000.-

Estudio 18-12 NOTOSIL E Costo Total \$ 28.000.000.- Boleta de garantía por 40% \$ 11.200.000.-

#### **CUARTO: ANTECEDENTES**

El Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas de la Universidad de Chile, declara haber recibido de parte de KNOP, todos los antecedentes necesarios para ejecutar los servicios motivos de este contrato y que quedan singularizados en la cláusula primera del presente contrato. Además, se deja constancia de la suscripción de dos Boletas de Garantía, una por cada estudio, correspondientes al 40% del valor total de cada proyecto, las cuales deberán garantizar el fiel cumplimiento de ambos estudios y que deberán ser presentados junto con el protocolo correspondiente al Comité de Ética Ministerial.

#### **QUINTO: DOMICILIO Y RESOLUCIÓN DE CONTROVERSIAS**

Para todos los efectos derivados de este contrato, las partes fijan domicilio especial en la ciudad y comuna de Santiago y se someten a la jurisdicción de sus Tribunales de Justicia.

#### **SEXTO: PERSONERÍAS**

La personería de la Dra. CECILIA SEPÚLVEDA CARVAJAL, en su calidad de Decana de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, consta en Decreto Universitario N°2563 de fecha 30 de Junio de 2010.

La personería de los señores GERMAN KNOP VALDES y OSVALDO KNOP VALDES para comparecer en nombre y representación de KNOP LABORATORIOS S.A., consta en la sesión de directorio, reducida a escritura pública con fecha 23 de Noviembre de 2011, otorgada en la Notaría de Valparaíso, de Don Luis Fischer Yávar.



10

**SÉPTIMO: COPIAS**

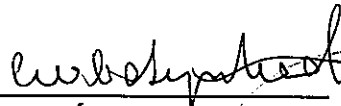
El presente "Convenio", se extiende y firma en DOS (2) ejemplares del mismo tenor y fecha, quedando uno en poder de cada parte.



\_\_\_\_\_  
**GERMAN KNOP VALDÉS**  
**KNOP LABORATORIOS S.A.**



\_\_\_\_\_  
**OSVALDO KNOP VALDÉS**  
**KNOP LABORATORIOS S.A.**



\_\_\_\_\_  
**CECILIA SEPÚLVEDA CARVAJAL**  
**DECANA FACULTAD DE MEDICINA**  
**UNIVERSIDAD DE CHILE**

