



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-27432705-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-27432705-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., en representación de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, solicita un nuevo elaborador alternativo (Elaborador del granel y Acondicionador primario y secundario) de la Especialidad Medicinal denominada MICARDIS PLUS / TELMISARTAN – HIDROCLOROTIAZIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS DOBLE CAPA, TELMISARTAN 40 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; TELMISARTAN 80 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; TELMISARTAN 80 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg; aprobada por Certificado N° 49.899.

Que las actividades de importación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran referidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9763/64, 150/92 y sus modificaciones 1890/92 y 177/93; y la Disposición N° 262/95.

Que el producto habrá de elaborarse alternativamente en ALEMANIA siendo dicha Especialidad Medicinal elaborada alternativamente en: Rottendorf Pharma GmbH (granel) Ostenfelder Strasse 51-61, 59320, Ennigerloh, Alemania; y (Acondicionamiento primario y secundario) en Am Fleigendahl 3, 59320 Ennigerloh, Alemania.

Que la empresa solicitante se encuentra habilitada como importadora de especialidades medicinales por esta Administración Nacional.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., en representación de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, el nuevo elaborador alternativo y Acondicionador primario y secundario para la Especialidad Medicinal denominada MICARDIS PLUS / TELMISARTAN – HIDROCLOROTIAZIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS DOBLE CAPA, TELMISARTAN 40 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; TELMISARTAN 80 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; TELMISARTAN 80 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg; la que en lo sucesivo se elaborará alternativamente en: Rottendorf Pharma GmbH (granel) Ostfelder Strasse 51-61, 59320, Ennigerloh, Alemania; y (Acondicionamiento primario y secundario) en Am Fleigendahl 3, 59320 Ennigerloh, Alemania. Se deja constancia que se mantienen los aprobados con anterioridad (Elaborador del granel, Acondicionador primario y secundario).

ARTICULO 2°.- Los textos de rótulos y prospectos no se modifican de acuerdo a lo expresado en carácter de Declaración Jurada por el solicitante en página 9 del documento IF-2021-28132493-APN-DGA#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.899 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 4°.- Regístrese, por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EX-2021-27432705-APN-DGA#ANMAT

mm



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Informe

Número:

Referencia: EX-2021-27432705 - CBIO ELAB ALT EXTRANJ ESP MEDIC

SE ADJUNTA EL DOCUMENTO COMO ARCHIVO EMBEBIDO POR ESTAR FIRMADO DIGITALMENTE.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.30 14:25:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.30 14:25:57 -03:00

Administración Nacional de
Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
A.N.M.A.T.
Avda. de Mayo 869, Argentina
Dr. Limeres
S/D

Boehringer Ingelheim S.A.
Asuntos Regulatorios
Dirección Médica

12. marzo 2021

**Ref: Micardis Plus - Comprimidos
Certificado N° 49.899
Autorización o cambio de laboratorio elaborador alternativo extranjero
(fuera de la Argentina) (cód. 2504)**

Vuestra Referencia

Nuestra referencia
Silvina Indelicato
Phone +54 11 4704 8600
Fax +54 11 4704 8690
E-mail:

silvina.indelicato@boehringer-ingelheim.com

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania, representado por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., con domicilio en Juana Azurduy 1534, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, inscripto en el legajo Número 9872, se dirige Uds. con el fin de solicitar la Autorización Autorización como nuevo elaborador alternativo (para las etapas de granel, acondicionador primario y secundario) a la planta “**Rottendorf Pharma GmbH**” de Alemania, para el producto **Micardis Plus - Comprimidos**.

Oficinas administrativas:
Complejo Empresarial Urbana
Cazadores de Coquimbo 2841
Piso 2
(B1605AZE) Munro | Pcia. de
Buenos Aires
Teléfono: +54 - 11 -4704-8600
info2@boehringer_ingelheim.com
www.bai.boehringer-ingelheim.com

Para tal fin se aclara que:

Para la determinación del contenido de agua en el producto terminado se presenta un método alternativo debido a que el equipamiento disponible en la nueva planta de Rottendorf es diferente. El mismo fue adecuadamente validado. Las especificaciones de contenido de agua se mantienen respecto de las aprobadas actualmente.

Laboratorios y Actividades
Científicas:
Juana Azurduy 1534
(C1429BKK) Núñez | Ciudad
Autónoma de Buenos Aires
Teléfono +54-11-4704-8600
www.bai.boehringer-ingelheim.com

Para tal fin se adjunta:

- Comprobante del arancel correspondiente
- **Anexo 1:** Ficha de modificaciones

- **Anexo 2:** Declaración jurada de que el contenido de rótulos y prospectos, métodos de elaboración y el período de vida útil son idénticos a los actualmente autorizados.
- **Anexo 3:** Copia del Certificado de Inscripción al Registro de Especialidades Medicinales N° 49.899 correspondiente al producto.
- **Anexo 4:** Copia autenticada del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de “Rottendorf Pharma GmbH” correspondientes a las instalaciones de la calle Ostenfelder y de la calle Am Fleigendahl, emitidos por la Autoridad Sanitaria de Alemania. Se acompañan de sus traducciones públicas al español.
- **Anexo 5:** Copia apostillada del certificado de producto del país de origen (Alemania).
- **Anexo 6:** Documentación Técnica del producto elaborado en “Rottendorf Pharma GmbH”:
 - Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso.
 - Especificaciones y Procedimientos analíticos para el análisis del producto terminado.
 - Resumen y Conclusiones sobre Estabilidad (incluyendo datos sobre estabilidad en condiciones aceleradas y a largo plazo).

Sin otro particular, saludan a Ud. muy atentamente.

 ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica	C	Nro. de recibo: 0011-01765347 Fecha: 08/03/2021
	Av de Mayo 869 (1084) Ciudad Autónoma de Buenos Aires	C.U.I.T.: 30-66314099-6 IVA EXENTO - GANANCIAS EXENTO INGRESOS BRUTOS EXENTO INST. NAC. DE PREV. SOCIAL INICIO DE ACT.: 2/1/1994
Razon social: BOEHRINGER INGELHEIM S.A. Nro. CUIT: 30535621159 Domicilio legal: Av. del Libertador 7208 - CP:1429 IVA: Responsable inscripto Importe total: \$26180,00 Son pesos: veintiséis mil ciento ochenta con 00/100.-	Conceptos: 2504 - AUTORIZACION O CAMBIO DE LABORATORIO ELABORADOR ALTERNATIVO EXTRANJERO (FUERA DE LA ARGENTINA) - ESPECIALIDADES MEDICINALES	Total: \$26180,00 El presente recibo tiene una vigencia de 90 días corridos. Vigente hasta: 06/06/2021 Nro. Operación Interbanking (VEP): 000001399881 Exp.: ----- N° Disp.:
Organismo recaudador: ANMAT Observaciones: Importe transferido a cuenta recaudadora BNA-ANMAT por INTERBANKING		





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

FICHA DE MODIFICACIONES

Modificación de la especialidad: **Micardis Plus 40/12.5 - 80/12.5 - 80/25 - Telmisartán/Hidroclorotiazida – comprimidos.**

Laboratorio: **BOEHRINGER INGELHEIM S.A.**

Certificado N°: **49.899**

Exp. Autor. N°: **1-47-7061-01-7**

MODIFICACION DE	APROBACION ANTERIOR	MODIFICACIONES
NOMBRE	MICARDIS PLUS	SIN MODIFICACIONES
CONCENTRACIONES	40/12.5, 80/12.5 y 80/25 mg	SIN MODIFICACIONES
PRESENTACIONES	40/12.5 – 80/12.5: 14, 28, 56, 98 comprimidos 80/25: 7 y 28 comprimidos	SIN MODIFICACIONES
ENVASE PRIMARIO	Blisters de Al/Al	SIN MODIFICACIONES
LUGAR DE ELABORACION	<p><u>Elaboradores etapa granel:</u> -BOEHRINGER INGELHEIM Pharma GmbH & Co.Kg Binger Strasse 173, 55216 – Ingelheim an Rhein – Alemania.</p> <p><u>Acondicionador primario y secundario:</u> -BOEHRINGER INGELHEIM Pharma GmbH & Co.Kg Binger Strasse 173, 55216 – Ingelheim an Rhein – Alemania. -EUROFARMA ARGENTINA S.A. Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires – Argentina. -BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL Rod. Regis Bittencourt (BR 116) km 286, Itaperica de Serra San Pablo - Brasil (SOLO PARA 40/12.5 y 80/12.5) -HLB PHARMA GROUP S.A. Int. Tomkinson 2054, B1642. San Isidro, Provincia de Buenos Aires – Argentina (SOLO PARA 40/12.5 y 80/12.5)</p>	<p><u>Elaboradores etapa granel:</u> -BOEHRINGER INGELHEIM Pharma GmbH & Co.Kg Binger Strasse 173, 55216 – Ingelheim an Rhein – Alemania. -Rottendorf Pharma GmbH Ostenfelder Strasse 51-61, 59320 Ennigerloh – Alemania.</p> <p><u>Acondicionador primario y secundario:</u> -BOEHRINGER INGELHEIM Pharma GmbH & Co.Kg Binger Strasse 173, 55216 – Ingelheim an Rhein – Alemania. -EUROFARMA ARGENTINA S.A. Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires – Argentina. -BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL Rod. Regis Bittencourt (BR 116) km 286, Itaperica de Serra San Pablo - Brasil (SOLO PARA 40/12.5 y 80/12.5) -HLB PHARMA GROUP S.A. Int. Tomkinson 2054, B1642. San Isidro, Provincia de Buenos Aires – Argentina (SOLO PARA 40/12.5 y 80/12.5) -Rottendorf Pharma GmbH Am Fleigendahl 3, 59320 Ennigerloh – Alemania.</p>



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

	<u>Acondicionador secundario:</u> - AWER S.A. Uruguay N° 363/365, Localidad Villa Martelli	<u>Acondicionador secundario:</u> - AWER S.A. Uruguay N° 363/365, Localidad Villa Martelli
PROCEDENCIA	ALEMANIA	SIN MODIFICACIONES
VIDA ÚTIL	36 MESES	SIN MODIFICACIONES
CONDICIONES DE CONSERVACIÓN	Conservar entre 15°C y 30°C	SIN MODIFICACIONES
CONDICION DE VENTA	VENTA BAJO RECETA	SIN MODIFICACIONES
CATEGORIA	Especialidad medicinal	SIN MODIFICACIONES
TITULAR	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania	SIN MODIFICACIONES
FORMULA APROBADA		FORMULA PROPUESTA
Cada comprimido de Micardis Plus 40/12.5 contiene:		SIN MODIFICACIONES
Telmisartan	40,000	
Hidroclorotiazida	12,500	
Hidróxido de sodio	3,360	
Povidona K 25	12,000	
Meglumina	12,000	
Sorbitol	168,640	
Estearato de Magnesio	5,000	
Lactosa monohidrato	112,170	
Celulosa microcristalina	64,000	
Almidón de Maíz	6,000	
Glicolato sódico de almidón	4,000	
Oxido de hierro rojo	0,330	
Cada comprimido de Micardis Plus 80/12,5 contiene:		SIN MODIFICACIONES
Telmisartan	80,000	
Hidroclorotiazida	12,500	
Hidróxido de sodio	6,720	
Povidona K 25	24,000	
Meglumina	24,000	
Sorbitol	337,280	
Estearato de Magnesio	9,000	
Lactosa monohidrato	112,170	
Celulosa microcristalina	64,000	
Almidón de Maíz	6,000	
Glicolato sódico de almidón	4,000	
Oxido de hierro rojo	0,330	



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

Cada comprimido de Micardis Plus 80/25 contiene:		SIN MODIFICACIONES
Telmisartan	80,000	
Hidroclorotiazida	25,000	
Hidróxido de sodio	6,720	
Povidona K 25	24,000	
Meglumina	24,000	
Sorbitol	337,280	
Estearato de Magnesio	9,000	
Lactosa monohidrato	99,100	
Celulosa microcristalina	64,000	
Almidón de Maíz	6,000	
Glicolato sódico de almidón	4,000	
Oxido de hierro rojo	0,900	



Administración Nacional de
Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
A.N.M.A.T.
Avda. de Mayo 869, Argentina
Dr. Limeres
S/D

Boehringer Ingelheim S.A.
Dirección Médica
Asuntos Regulatorios

12. marzo 2021

Ref: Declaración Jurada

Por la presente, BOEHRINGER INGELHEIM S.A., con domicilio en Juana Azurduy 1534, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, inscripto bajo Legajo N° 9.872, manifiesta en carácter de Declaración Jurada que el texto de los rótulos y prospectos que acompañará al producto **Micardis Plus (Telmisartán / Hidroclorotiazida 40mg / 12.5mg - 80mg / 12.5 mg – 80mg/ 25mg) comprimidos** no será modificado con respecto al actualmente autorizado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Vuestra Referencia

Nuestra referencia
Silvina Indelicato
Phone +54 11 4704 8600
Fax +54 11 4704 8690
E-mail:
silvina.indelicato@boehringer-ingelheim.com

Oficinas administrativas:
Complejo Empresarial Urbana
Cazadores de Coquimbo 2841
Piso 2
(B1605AZE) Munro | Pcia. de
Buenos Aires
Teléfono: +54 - 11 -4704-8600
info2@boehringer_ingelheim.com
www.bai.boehringer-ingelheim.com

Laboratorios y Actividades
Científicas:
Juana Azurduy 1534
(C1429BKK) Núñez | Ciudad
Autónoma de Buenos Aires
Teléfono +54-11-4704-8600
www.bai.boehringer-ingelheim.com

Administración Nacional de
Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
A.N.M.A.T.
Avda. de Mayo 869, Argentina
Dr. Limeres
S/D

Boehringer Ingelheim S.A.

Dirección Médica
Asuntos Regulatorios

12. marzo 2021

Ref: Declaración Jurada

Por la presente, BOEHRINGER INGELHEIM S.A., con domicilio en Juana Azurduy 1534, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, inscripto bajo Legajo N° 9.872, manifiesta en carácter de Declaración Jurada que los Métodos de Elaboración y el Período de Vida Útil del producto **Micardis Plus (Telmisartán / Hidroclorotiazida 40mg / 12.5mg - 80mg / 12.5 mg – 80mg/ 25mg) comprimidos**, así como el contenido de Rótulos y Prospectos no serán modificados con respecto a los anteriormente autorizados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, siendo las únicas modificaciones a incorporar las que resulten de la aprobación del presente trámite.

Vuestra Referencia

Nuestra referencia

Silvina Indelicato

Phone +54 11 4704 8600

Fax +54 11 4704 8690

E-mail:

silvina.indelicato@boehringer-ingelheim.com

Oficinas administrativas:

Complejo Empresarial Urbana

Cazadores de Coquimbo 2841

Piso 2

(B1605AZE) Munro | Pcia. de

Buenos Aires

Teléfono: +54 – 11 -4704-8600

info2@boehringer_ingelheim.com

www.bai.boehringer-

ingelheim.com

Laboratorios y Actividades

Científicas:

Juana Azurduy 1534

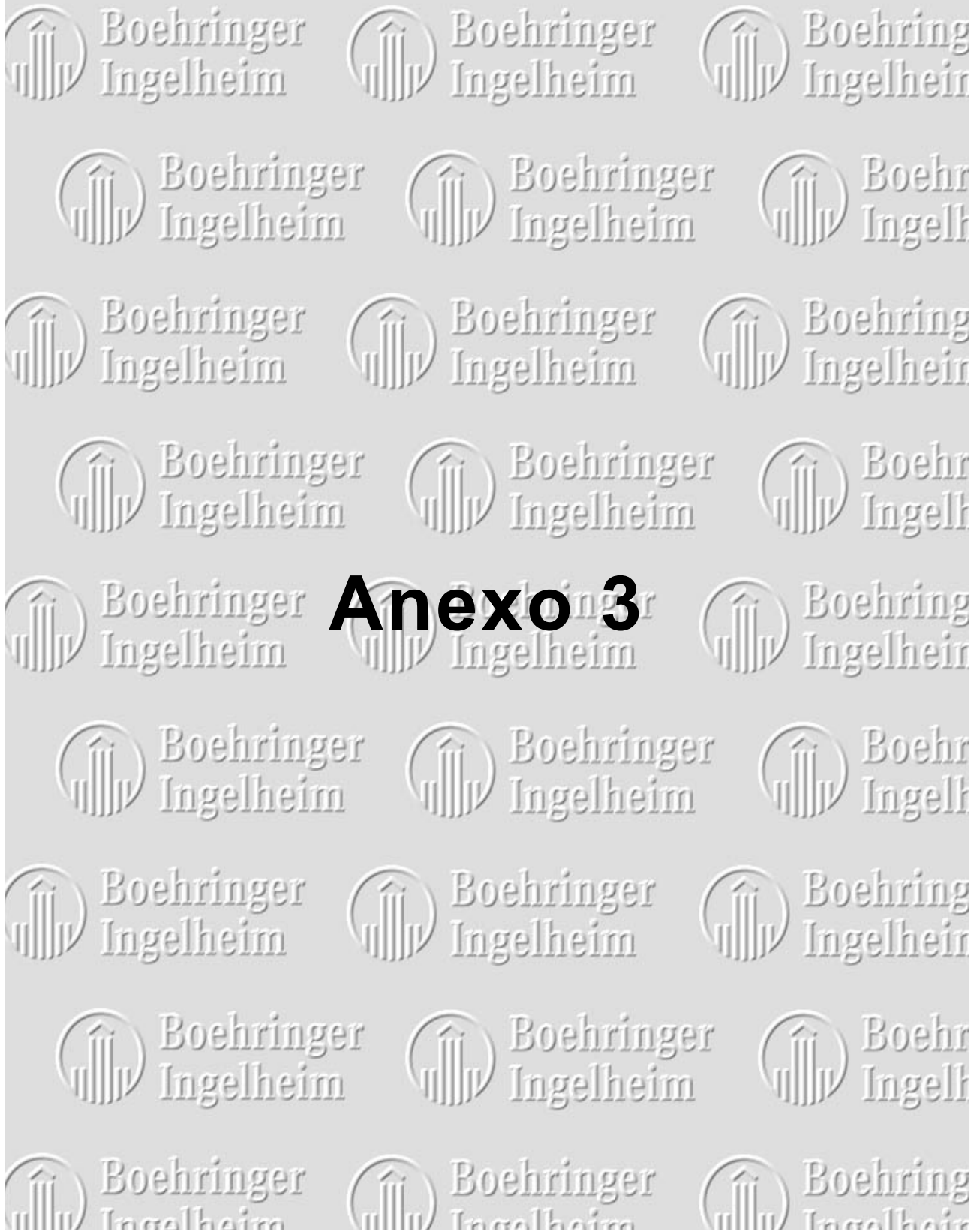
(C1429BKK) Núñez | Ciudad

Autónoma de Buenos Aires

Teléfono +54-11-4704-8600

www.bai.boehringer-

ingelheim.com





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-007061-01-7

La Comisión Interventora de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 5241, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, representado por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MICARDIS PLUS

Nombre/s genérico/s: TELMISARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Domicilio de los establecimientos elaboradores: .BINGER STRASSE 173, INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AVDA. DEL LIBERTADOR 7208, CAPITAL FEDERAL.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DOBLE CAPA.

Nombre Comercial: MICARDIS PLUS

Clasificación ATC: CO9 DA .

Vía/s de administración: ORAL.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL EN PACIENTES CUYA TENSION ARTERIAL NO ES CONTROLADA CON TELMISARTAN O HIDROCLOROTIAZIDA EN FORMA INDIVIDUAL.

Concentración/es: 40 mg de TELMISARTAN, 12,5 mg de HIDROCLOROTIAZIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TELMISARTAN 40 mg, HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO 3,36 mg, POLIVIDONA 12 mg, MEGLUMINA 12 mg, SORBITOL 168,64 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg, LACTOSA POLVO FINO 112,17 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 64 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0,33 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON (EXPLATAB) 4 mg, ALMIDON DE MAIZ SECO 6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: 14, 28, 56, 98 comprimidos bicapa.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: 14 -28 -56 Y 98 comprimidos bicapa.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA
KG

Domicilio de los establecimientos elaboradores: .BINGER STRASSE 173, INGELHEIM AM
RHEIN, ALEMANIA

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AVDA. DEL LIBERTADOR 7208,
CAPITAL FEDERAL.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DOBLE CAPA

Nombre Comercial: MICARDIS PLUS

Clasificación ATC: CO9 DA .

Vía/s de administración: ORAL.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL
EN PACIENTES CUYA TENSION ARTERIAL NO ES CONTROLADA CON
TELMISARTAN O HIDROCLOROTIAZIDA EN FORMA INDIVIDUAL.

Concentración/es: 80 mg de TELMISARTAN, 12,5 mg de HIDROCLOROTIAZIDA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TELMISARTAN 80 mg, HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO 3,36 mg, POLIVIDONA 24 mg, MEGLUMINA 24 mg, SORBITOL 337,28 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 8 mg, LACTOSA POLVO FINO 112.17 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 64 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.33 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON (EXPLOTAB) 4 mg, ALMIDON DE MAIZ SECO 6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: 14, 28, 56, 98 comprimidos bicapa.

Contenido por unidad de venta: 14 -28 -56 -Y 98 comprimidos bicapa.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Domicilio de los establecimientos elaboradores: .BINGER STRASSE 173, INGELHEIM AM RHEIN. ALEMANIA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

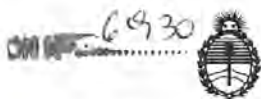
Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AVDA. DEL LIBERTADOR 7208,
CAPITAL FEDERAL.

Se extiende a BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, representado por
BOEHRINGER INGELHEIM S.A. el Certificado N° **49899**, en la Ciudad de
Buenos Aires, a los _____ días del mes de **26 SEP 2000** de _____, siendo su vigencia
por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5241**

Dr. Claudio Amenedi
Comisión Interventora
Decreto N° 847/00
A.N.M.A.T.

Dr. Norberto Palavicini
Comisión Interventora
Decreto N° 847/00
A.N.M.A.T.




 Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas
 y Regulación Sanitaria
 A.N.M.A.T.
 Director General de Registro
 M.A.T.

DISPOSICION **6930**




ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Comisión Interventora de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 6930, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 49.899 y de acuerdo a lo solicitado por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., la modificación de los datos identificatorios característicos, que figuran en la tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:


Nombre Comercial/Genérico/s: MICARDIS PLUS / TELMISARTAN -
 HIDROCLOROTIAZIDA Otorgados mediante Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5241/01 y tramitado por expediente N° 1-47-7061-01-7

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR:	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA:	MODIFICACIÓN AUTORIZADA:
Excipientes	Hidróxido de Sodio 3,36 mg	Micardis Plus 40 mg / 12,5 mg Estearato de Magnesio 1 mg. Micardis Plus 80 mg / 12,5 mg, Estearato de Magnesio 1 mg, Hidróxido de Sodio 6,72 mg

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

6930 


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
y Regulación Sanitaria
Rodríguez
Director
General de Registro
A.A.T. A.N.M.A.T.

DISPOSICION N° 6930 

Se extiende el presente Anexo de Autorización de modificaciones a BOEHRINGER INGELHEIM S.A., titular del Certificado de Autorización N° 49.899, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de de 2001.

28 DIC 2001


Expediente N° 1-0047-0000-011011-01-8


DISPOSICION N°

eg

6930




Dr. Roberto Logonzo
Comisión Interventora
Decreto N° 847/00
A.N.M.A.T.


Dr. Claudio Amenedo
Comisión Interventora
Decreto N° 847/00
A.N.M.A.T.

DISPOSICION Nº 1795

8



Dr. Manuel R. Linares
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Registro Sanitarias
A.N.M.A.T.

DISPOSICION Nº 1795
94

ANEXO D AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza la modificación de Prospectos mediante Disposición N° 1795, a los efectos de la anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49899, y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM SA del producto inscripto en Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:
Nombre Comercial / Genérico: MICARDIS PLUS / TELMISARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5241/01.

Tramitado por Expediente N° 47-7061-01-7

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	MODIFICACION / RECTIFICACION AUTORIZADA
Anexo II - Prospe	Nuevos Prospectos, fojas 16 a 20

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM SA, Titular del Certificado de Autorización N° 49899, en la Ciudad de Buenos Aires, los días, del mes de de 2002.

Expediente N° 1-0047-0000 2960-01-2

DISPOSICION Nº 1795

30 ABR 2002

Dr. Manuel R. Linares
Interventor
A.N.M.A.T.

Handwritten signature and initials

DISPOSICION N° 1830



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas y
Regulación Sanitaria
A. N. M. A. T.

DISPOSICION N° 1830



A. Rodríguez
Inventor
Jefe de Registro
M.A.T.

NEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N°.....1830.....a los efectos de ser anexado al Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.899 de acuerdo con lo solicitado por BOEHRINGER INGELHEIM S.A. la modificación y/o rectificación de los datos identificatorios característicos, que figuran en la tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades (REM) bajo:

- Nombre Comercial: MICARDIS PLUS
- Nombre/s Genérico: TELMISARTAN, HIDROCLOROTIAZIDA
- Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DOBLE CAPA 40 MG/ 12,5 MG, 80 MG/ 12,5 MG
- Disposición autorizante de la Especialidad Medicinal n° 5241/01
- Expediente trámite de autorización 1-47-7061/01-7

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION/RECTIFICACION AUTORIZADA
PERIODO DE VIDA UTIL	VEINTICUATRO (24) MESES	TREINTA Y SEIS (36) MESES
FORMA DE CONSERVACION	TEMPERATURA AMBIENTE; desde 15°C hasta 30°C.	CONSERVADO ENTRE 15° y 30°C

El presente solo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

DISPOSICION N° 1830



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas y
Regulación Sanitaria
A. N. M. A. T.

[Handwritten signature]
Rodríguez
Director
de Registro
A.T.

DISPOSICION N° 1830



Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a BOEHRINGER INGELHEIM S.A., Certificado de Autorización n° 49.899, en la Ciudad de Buenos Aires,

30 ABR 2002

Expediente N° 1-47-12787/01-6

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°

1830

[Handwritten signatures]

[Handwritten signature]

Dr. Manuel R. L...
Interventor
A.N.M.A.T

CIÓN Nº 1223



DISPOSICION Nº 1223

M. Irigoyen
Registro
I.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación y Relaciones
Sanitarias
A.N.M.A.T.



ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Director de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 1223, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 49.899, y de acuerdo a lo solicitado por BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, representada por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscrito en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial / Genérico: MICARDIS PLUS / TELMISARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5241 / 01

Tramitado por expediente Nº 1-0047-0000-007061-01-7

DATOS AUTORIZADOS HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
País de Acondicionamiento: ALEMANIA	Nuevo Acondicionamiento Alternativo: BRASIL Nombre o razón Social del Establecimiento Acondicionador: BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL Domicilio del Establecimiento Acondicionador: ROD. REGIS BITTENCOURT (BR 116) Km 286, ITAPECERICA DE SERRA SAN PABLO, BRASIL

[Firma manuscrita]

1223



DISPOSICION Nº 223

Q. J. Rodríguez
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación y Relaciones
Sanitarias
A.N.M.A.T.



El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente anexo de Autorización de Modificaciones del REM a BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, representada por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 49.899, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....de 2003.
06 MAR 2003

Expediente Nº: 1-0047-7282-02-2

dw
[Handwritten signature]

1223

[Handwritten signature]
Dr. Manuel R. Limeres
Interventor
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3657



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3657

Rodríguez
Interventor
de Registro
A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó los prospectos mediante Disposición N° 3657 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.899 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MICARDIS PLUS / TELMISARTAN –
HIDROCLOROTIAZIDA

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5241/01

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007061-01-7

Datos Identificatorio a Modificar	Modificación / Rectificación Autorizada
ANEXO II PROSPECTOS	Nuevos Prospectos foja 28 a 37.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. Titular del Certificado de Autorización N° 49.899, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....de 2003.

Expediente N° 1-47-0000-00416-03-3

DISPOSICION N°:
al.

Dr. Manuel F. Limera
Interventor
A.N.M.A.T.

4398



DISPOSICIÓN 7779

14.

Ministerio de Salud y Ambiente
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

A BONI
INTE
DE REGISTRO
A.T.

ANEXO VI DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....7779, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N°49.899 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MICARDIS PLUS / TELMISARTAN,
HIDROCLOROTIAZIDA

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N°5241/01

Tramitado por expediente N° 1- 47-0000-007061-01-7

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN/ RECTIFICACION AUTORIZADA
Cambio de Razón Social firma elaboradora	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH CO. KG	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & CO. KG

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

[Handwritten signature]



DISPOSICION N° 7779

15

N° 7779

Ministerio de Salud y Ambiente
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

IA BONI
SANTE
DE REGISTRO
A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG. Titular del Certificado de Autorización
N°49.899, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... de 2004.

06 DIC 2004

Expediente N°1-47-0000-005960-03-3

DISPOSICION N°:

am

7779

Dr. Manuel R. L...
Interventor
A.N.M.A.T.

[Handwritten mark]

4357
08/08/08



16
"2007 - Año de la Seguridad Vial"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

SECRETARÍA
de Políticas
de Regulación
e Institutos
S.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**775**...7, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.899, la nueva concentración solicitada por la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, para la especialidad medicinal denominada MICARDIS PLUS / TELMISARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, en su forma farmacéutica COMPRIMIDOS DOBLE CAPA, otorgada según Disposición N° 5241/01, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-007061-01-7.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial / Genérico: MICARDIS PLUS / TELMISARTAN -
HIDROCLOROTIAZIDA.

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS DOBLE CAPA.

Clasificación ATC: CO9 DA.

Vías de Administración: ORAL.

Indicación/es: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ESENCIAL, EN PACIENTES
CUYA TENSION ARTERIAL NO SE CONTROLADA ADECUADAMENTE CON
TELMISARTAN O HIDROCLOROTIAZIDA EN FORMA INDIVIDUAL.

Concentración: **25 mg de HIDROCLOROTIAZIDA** – 80 mg TELMISARTAN.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: **HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg** – TELMISARTAN 80 mg.

CP

mm

7757
07/09/08



18
"2007-Año de la Seguridad Vial"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos

Manuel A.N.M.A.T.

Interventor
A.T.

Proyecto de rótulos de fojas 121 a 123 y Prospectos de fojas 124 a 144, fojas a desglosar 123 (rótulo) y 138 a 144 (prospectos), que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización N° 49.899.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, titular del Certificado de Autorización N° 49.899, en la Ciudad de Buenos Aires,.....2.8.D.I.C.2007.

Expediente N° 1-0047-0000-0018.743-07-2.

DISPOSICION N°

al.

7757

Manuel
Dr. Manuel B. Liméres
Interventor
A.N.M.A.T.

3964
22/10/06

Ministerio de Salud y Ambiente
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

Interventor
A.N.M.A.T.

2006 - Año de Honra al Dr. Ramón Carrillo

DISPOSICIÓN N° 3964

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó la modificación de Prospectos mediante Disposición N° 3964 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.899 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MICARDIS PLUS / TELMISARTAN
HIDROCLOROTIAZIDA.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5.241/01

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009.083/06-5

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	MODIFICACION / RECTIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Nuevos Prospectos fojas 26 a 32.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Titular del Certificado de Autorización N° 49.899, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 17 JUL 2006, del mes de..... de

Expediente N° 1-47-0000-0009.083/06-5

DISPOSICION N°: 3964
bd

Handwritten initials/signature

Dr. Manuel R. Limeros
Interventor
A.N.M.A.T.

5204
21/08



"2008 - Año de la Enseñanza de las Ciencias"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Boni
firmamento
ro
A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 5204 los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.899 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A REPRESENTANTE DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombres comerciales / Genérico/s: MICARDIS PLUS / TELMISARTAN – HIDROCLOROTIAZIDA.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5241/01, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-007061-01-7.

DATOS A MODIFICAR	DATOS NUEVO AUTORIZADO
ANEXO II PROSPECTOS	Nuevos Prospectos a fojas 33 a 56 desglosar de fojas 33 a 40.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A REPRESENTANTE DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Titular del Certificado de Autorización N° 49.899, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....de 2008.

03 SEP 2008

Expediente N° 1-0047-0000-005803-08-0

DISPOSICION N°:

DR. RICARDO MARTINEZ
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

m.b.

5204



Anexo V

Celina
Via Boni
Departamento
Registro
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

Laboratorio: BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
Expediente: 1-0047-0000-018060-06-0
Nombre Comercial: MICARDIS PLUS
Nombre Genérico: TELMISARTAN, HIDROCLOROTIAZIDA
Nro. Certificado: 49899

Dato identificador a modificar	Dato autorizado a la fecha	Dato modificado
Vigencia	26/09/2006	26/09/2011

Buenos Aires, a los _____ días del mes 17 ABR 2008 de _____
Disposición A.N.M.A.T. Nro. 2050
Expediente Colectivo N°: 1-0047-0000-000499-08-1

Ruf

DR. RICARDO MARTINEZ
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

6814
 1909
 Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.



"2008 - Año de la Enseñanza de las Ciencias"

Alta Pérez
 Director
 de Evaluación
 de Medicamentos
 M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 6914 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.899 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania, representado por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MICARDIS PLUS / TELMISARTAN -
 HIDROCLOROTIAZIDA, COMPRIMIDOS.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5241/01

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007061-01-7

DATO MODIFICAR	A	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS		Anexo II disp 5204/08	Prospectos de fs. 44 a 91, corresponde desglosar de fs. 44 a 59

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado. Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania, representado por BOEHRINGER INGELHEIM S.A. Titular del Certificado de Autorización N° 49.899 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 18 NOV 2008, del mes de de 2008

Expediente N° 1-0047-0000-016584-08-2.

DISPOSICIÓN N°

6914

DR. DANIEL BOLLAN
 SUBINTERVENTOR
 A.N.M.A.T.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Nº 1616

23



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2009 - Año de homenaje a Raúl Scalabrini Ortíz"

Edición
En Bond
como de: *Regulador*
DAT

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **1616** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 49.899 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, Ingelheim am Rhein, Alemania, representada por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MICARDIS PLUS / TELMISARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA. Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DOBLE CAPA.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5241/01. Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-007061-01-7

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición Nº 6914/08	Prospectos de fs. 54 a 101, corresponde desglosar de fs. 54 a 69.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado. Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, Ingelheim am Rhein, Alemania, representada por BOEHRINGER INGELHEIM S.A. Titular del Certificado de Autorización Nº 49.899 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **08 ABR 2009** del mes de de 2009

Expediente Nº 1-0047-0000-000837-09-9.

AP
5

DISPOSICIÓN Nº **1616**

[Signature]
DR. DANIEL GOLLAN
SUBINTERVENTOR
A.N.M.A.T.

n ANMAT N° 2068
03/2011
Buenos Aires, 10/11/2014

5

24


A. V. REY
Jefe de Registro
Información Técnica
A.T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....2068..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.899 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, Ingelheim am Rhein, Alemania, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MICARDIS PLUS / TELMISARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DOBLE CAPA.-
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5241/01.-
Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007061-01-7.-


DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1616/09.-	Prospectos de fs. 60 a 101, corresponde desglosar de fs. 60 a 73.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.



INMAT N° 0068
03/2011
Buenos Aires, 20/11/2014

25


A. V. RE
o de Registr
formación Técni
..T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, Ingelheim am Rhein, Alemania, Titular del Certificado de Autorización N° 49.899 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....22 MAR 2011.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-001722-11-5

DISPOSICIÓN N° 2068

js


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ANMAT N° 4688
08/2012
Buenos Aires, 20/11/2014



26
"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

I. REY
Registro
ción Técnica

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....4688..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.899 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, representado por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MICARDIS PLUS / TELMISARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS MICARDIS PLUS 40mg/12,5mg: TELMISARTAN 40 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; MICARDIS PLUS 80mg/12,5mg: TELMISARTAN 80 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; MICARDIS PLUS 80 mg/25mg: TELMISARTAN 80 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5241/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007061-01-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2068/11.-	Prospectos de fs. 64 a 114, corresponde desglosar de fs. 64 a 80.-

ANMAT N° 4688
08/2012
Buenos Aires, 20/11/2014



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

[Firma]
V. REY
de Registro
Formación Técnica
A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, representado por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.899 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....13 AGO 2012.....del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-008669-12-1

DISPOSICIÓN N° **4688**

js

[Firma]

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

[Firma]

Resolución ANMAT N° 1634
03/2014
Buenos Aires, 10/11/2014



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

REA V. REY
Ministro de Registro
de Información Técnica
M. A. T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 1634... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.899 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: MICARDIS PLUS / TELMISARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 40 mg - 12,5 mg; 80 mg - 12,5 mg; 80 mg - 25 mg.- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5241/01.- Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007061-01-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1616/09.-	Prospectos de fs. 65 a 115, corresponde desglosar de fs. 65 a 81.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.


Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Titular del Certificado

NMAT N° 1634
03/2014
Buenos Aires, 20/11/2014

79



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"


V. REY
o de Registro
formación Técnica
..T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

de Autorización N° 49.899 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días ¹⁴ MAR 2013, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-001447-13-1


DISPOSICIÓN N° **1634**

nc

Dr. OTTO A. ORDINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

N° ANMAT N° 1505
03/2014
Buenos Aires, 02/11/2014

30


V. REY
de Registro
Formación Técnica
T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO LIV

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

Laboratorio: BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
Expediente: 1-0047-0000-015332-11-5
Nombre Comercial: MICARDIS PLUS
Nombre Genérico: HIDROCLOROTIAZIDA, TELMISARTAN

Nro. Certificado: 49899

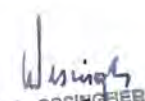
Dato identificatorio a modificar	Dato autorizado a la fecha	Dato modificado
Vigencia	26/09/2011	26/09/2016

Buenos Aires, a los _____ días del mes 08 MAR 2013 de _____

Disposición A.N.M.A.T. Nro. 1505

Expediente Colectivo N°: 1-0047-0000-013795-12-4




Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

NMAT N° 0520
01/2014
Buenos Aires, 20/11/2014



[Signature]
A. V. REY
Jefe de Registro
Información Técnica
S.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....0520 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.899 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, representada en el país por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MICARDIS PLUS / TELMISARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración:

COMPRIMIDOS 40 mg/12,5 mg - 80 mg/12,5 mg - 80 mg/25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5241/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007061-01-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, información para el paciente.-	Anexo de Disposición N° 4688/12.-	Prospectos de fs. 67 a 108, corresponde desglosar de fs. 67 a 80. Información para el paciente de fs. 109 a 123, corresponde desglosar de fs. 109 a 113.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

NMAT N° 0520
21/2014
Buenos Aires, 10/11/2014



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*


V. REY
Registro
Nacional Técnico

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, representada en el país por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.899 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 17 ENE 2014, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-012290-13-4

DISPOSICIÓN N° **0520**


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

NMAT N° 0281
01/2014
Bnos Aires, 20/11/2014


V. REY
de Registro
Farmacéutica y Tecnología
Médica



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°**0281**..... los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.899, y de acuerdo a lo solicitado por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en la tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre / Genérico/s: MICARDIS PLUS / TELMISARTAN -
HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO DOBLE CAPA, TELMISARTAN 40 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg y TELMISARTAN 80 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5241/01.-

Tramitado por Expediente N° 1-47-0000-007061-01-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Nueva Presentación	Envases que contienen 14, 28, 56 y 98 comprimidos doble capa.-	Envases que contienen 14, 28, 30, 35, 56 y 98 comprimidos doble capa.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de autorización antes mencionado.

IAT N° 8744

Buenos Aires, 08. Mar. 16



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición n°.....8.744....., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal n° 49.899, y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH representado por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial: MICARDIS PLUS

Nombre/s Genérico/s: TELMISARTAN 40mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg Y TELMISARTAN 80mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg.

Formas farmacéutica: COMPRIMIDOS DOBLE CAPA

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal n° 5241/01

Expediente trámite de autorización 1-47-7061-01-7

DATO CARACTERISTICO	DATO AUTORIZADO A LA FECHA DICE:	DATO MODIFICADO/CORREGIDO DEBE DECIR:
Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores alternativos	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG sito en Binger Strasse 173, Ingelheim am Rhein, ALEMANIA (elaboración completa).	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG sito en Binger Strasse 173, Ingelheim am Rhein, ALEMANIA (elaboración completa). BOEHRINGER INGELHEIM DO

[Handwritten signatures and initials]

NT N° 8744

Aires, 08 - Mar - 16



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

	BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL sito en Rodovia Regis Bittencourt (Br 116) Km 286, Itapeperica de Serra, San Pablo, REPUBLICA FEDERATIVA DE BRASIL (acondicionamiento alternativo).	BRASIL sito en Rodovia Regis Bittencourt (Br 116) Km 286, Itapeperica de Serra, San Pablo, REPUBLICA FEDERATIVA DE BRASIL (acondicionamiento alternativo). HLB PHARMA GROUP S.A. sito en Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Partido de San Isidro, Provincia de Buenos Aires. ARGENTINA (acondicionamiento alternativo).
--	---	---

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH representado por BOEHRINGER INGELHEIM S.A.; Titular del Certificado de Autorización n°: 49.899, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 29 DIC 2014

Expediente n° 1-47-9608-12-5

DISPOSICION N° **8744**

[Handwritten signatures]
jr
P

[Handwritten signature]
Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

REINSCRIPCIÓN - LEY N° 16463/64 (ART. 7°)

SECRETARÍA DE SALUD

A.N.M.A.T.

VIGENTE HASTA: 26-09-2021.-

DISPOSICIÓN N°: 10.171.-

FECHA: 12-09-2016.-

EXP. 1-47-11319-16-S.-

BS. AS. 08-06-2017.-

eb,

Lic. Roberto D. SIERRAS
DIRECTOR DE GESTIÓN
DE INFORMACIÓN TÉCNICA
A.N.M.A.T.

----- Conste que se acepta a **EUROFARMA ARGENTINA S.A.** (Av. San Martín 4550, La Tablada, Pcia. de Bs. As.), propuesto como Elaborador alternativo (acondicionamiento primario y secundario alternativo), para la Especialidad Medicinal denominada MICARDIS PLUS / TELMISARTÁN - HIDROCLOROTIAZIDA; forma farmacéutica: comprimidos doble capa; concentración: 40mg/12.5mg y 80mg/25mg, respectivamente.-----

----- Asimismo se deja constancia que de baja al elaborador aprobado con anterioridad: **SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A.** (Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires).-----

Nota: I- 1803-76-----Ref. N° 20132503-887-16-----13/03/2018----C.A.B.A.--06/07/2018---
eb

BIOQ. CLAUDIA A. BARLARO
Jefe del Departamento de Registro
Dirección de Gestión de Información Técnica
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Secretaría de Gobierno de Salud
A.N.M.A.T.

----- Conste que la presente foja N° 37 corresponde al Certificado N° 49.899-----

----- Autorízase para la Especialidad Medicinal denominada MICARDIS PLUS /
TELMISARTÁN – HIDROCLOROTIAZIDA (COMPRIMIDOS DOBLE CAPA /
TELMISARTÁN 40 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; TELMISARTÁN 80 mg –
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; TELMISARTÁN 80 mg – HIDROCLOROTIAZIDA
25 mg), el nuevo proyecto de prospectos obrante en el documento IF-2019-38388764-APN-
DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-
38388951-APN-DERM#ANMAT.-----
EX-2018-15876701-APN-DGA#ANMAT--DISP. N° 4340---23/05/2019---C.A.B.A.--25/07/2019-
eb

Lic. Roberto D. SIERRAS
DIRECTOR DE GESTIÓN
DE INFORMACIÓN TECNICA
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.
Instituto Nacional de Medicamentos

ES COPIA FIEL

I- 1309/107
Ref: 1-47-18029-10-7
Lab.: BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
D. Legal: Av. Del Libertador 7208, CABA
D. Planta: idem.
Tel: 4704-8600/35
Contacto: Romina Farrú (DT)

MESA DE ENTRADAS:

Cítese al requirente a fin de informarle que en los términos de la Resolución 223/96, el establecimiento **LABORATORIOS AWER S.A.** (Uruguay 355/363/5, Villa Martelli, Pdo. de Vicente López, Pcia. de Bs. As.) propuesto como **Acondicionador secundario Alternativo** de las especialidades medicinales denominadas: **MICARDIS / Telmisartan**, forma farmacéutica: **Comprimidos**, concentraciones: **40mg y 80mg**; N° de certificado: **47.855**, y **MICARDIS PLUS/ Telmisartan-Hidroclorotiazida**, forma farmacéutica: **Comprimidos doble capa**, concentraciones: **40mg-12,5mg; 80mg-12,5mg; 80mg-25mg**, certificado N° **49.899**, posee las condiciones técnicas necesarias.

La forma farmacéutica de comprimidos doble capa en la concentración Telmisartan 40mg-Hidroclorotiazida 25mg, no consta como aprobada según certificado N° 49.899 adjunto.

El contrato/convenio de elaboración debe cumplir el capítulo 7 de la Disposición ANMAT 2819/04 y con la Res. (ex MSyAS) 223/96 y queda sujeto a ser evaluado como parte de cualquier inspección.

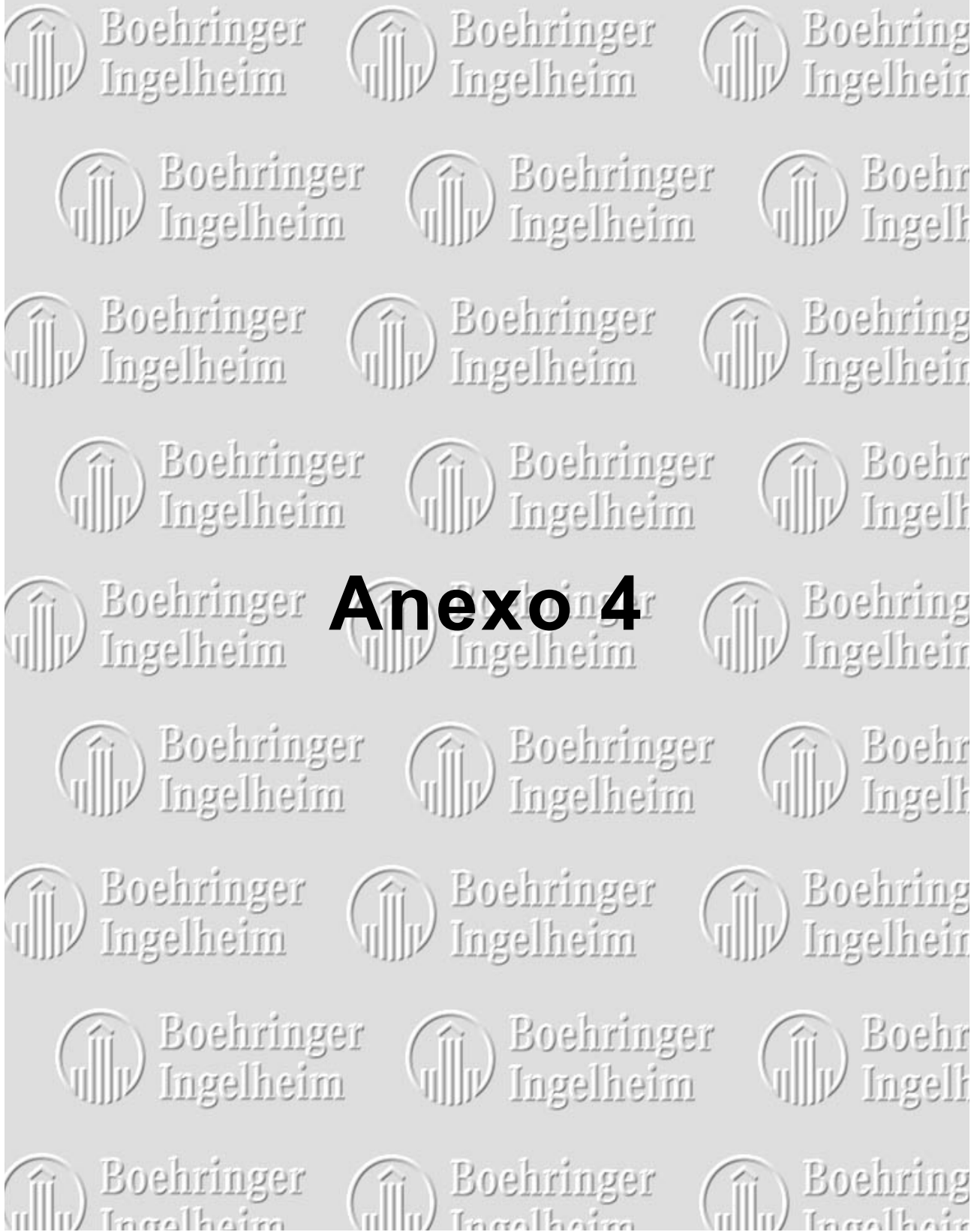
Cumplida la notificación, vuelva.

DEPARTAMENTO DE INSPECTORÍA
Ciudad de Buenos Aires, 16 de Agosto de 2013
luc


Lic. ANTONIA PETRACCA
A/C Servicio de Medicamentos e IF-
Departamento de Inspección
Instituto Nacional de Medicamentos

Firm. Rodolfo H. Macchetto
A/C Departamento de Inspección
Instituto Nacional de Medicamentos


Lic. MARTAE SPINETTO
DIRECTOR
Instituto Nacional de Medicamentos



Anexo 4



Bezirksregierung Münster

Zertifikat-Nr./Certificate no:
DE_NW_05_GMP_2020_0009

Aktenzeichen/Reference Number:
24.05.03-003

BESTÄTIGUNG DER ÜBEREINSTIMMUNG EINES HERSTELLERS MIT GMP

Teil 1

Ausgestellt nach einer Inspektion gemäß

- Art. 111 (5) der Richtlinie 2001/83/EG
- Art. 15 der Richtlinie 2001/20/EG

Die zuständige deutsche Überwachungsbehörde bestätigt:

Der Hersteller
Rottendorf Pharma GmbH

Anschrift der Betriebsstätte
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Deutschland

- wurde im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung inspiziert in Verbindung mit der Herstellungserlaubnis Nr. DE_NW_05_MIA_2020_0002 gemäß
 - Art. 40 der Richtlinie 2001/83/EG
 - Art. 13 der Richtlinie 2001/20/EG
- umgesetzt in deutsches Recht durch:
§ 13 Abs. 1 und § 72 Arzneimittelgesetz

Aufgrund der aus der letzten Inspektion vom 14. März 2019 gewonnenen Erkenntnisse wird für die oben genannte Betriebsstätte des Herstellers die Übereinstimmung mit den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis festgestellt, die sich aus

- den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis gemäß
 - Richtlinie 2003/94/EG

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER

Part 1

Issued following an inspection in accordance with

- Art. 111 (5) of Directive 2001/83/EC
- Art. 15 of Directive 2001/20/EC

The competent authority of GERMANY confirms the following:

The manufacturer
Rottendorf Pharma GmbH

Site address
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germany

- has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. DE_NW_05_MIA_2020_0002 in accordance with
 - Art. 40 of Directive 2001/83/EC
 - Art. 13 of Directive 2001/20/EC
- transposed in the following national legislation:
Sect 13 para 1 and sect 72 Arzneimittelgesetz (German Drug Law)

From the knowledge gained during the inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on 14 March 2019, it is considered that it complies with the Good Manufacturing Practice requirements referred to in

- the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in
 - Directive 2003/94/EC



P. Rempe

ergeben.

Dieses Zertifikat bestätigt den Status der Betriebsstätte zum Zeitpunkt der oben genannten Inspektion. Es sollte nicht zur Bestätigung der Übereinstimmung herangezogen werden, wenn seit der genannten Inspektion mehr als drei Jahre vergangen sind. Nach Ablauf dieser Zeit sollte mit der zuständigen Behörde Kontakt aufgenommen werden. Das Zertifikat ist nur bei Vorlage sämtlicher Seiten inklusive der Teile 1 und 2 gültig. Die Echtheit dieses Zertifikates kann ggf. durch die ausstellende Behörde bestätigt werden.

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection, after which time the issuing authority should be consulted. This certificate is valid only when presented with all pages and both parts 1 and 2. The authenticity of this certificate may be verified with the issuing authority.



Teil 2

- Humanarzneimittel
- Prüfpräparate zur Anwendung am Menschen der Phasen I, II, III

1 HERSTELLUNGSTÄTIGKEITEN**1.2 Nichtsterile Produkte**

1.2.1 *Nichtsterile Produkte
(Herstellungstätigkeiten für folgende
Darreichungsformen)*

- 1.2.1.1 Hartkapseln
- 1.2.1.2 Weichkapseln
- 1.2.1.8 Andere feste Arzneiformen
- 1.2.1.13 Tabletten

1.2.2 *Chargenfreigabe*

1.3 Biologische Arzneimittel

1.3.1 *Biologische Arzneimittel*

- 1.3.1.8 Andere biologische Arzneimittel
Pankreatinhaltige Zubereitungen,
Therapieallergene

1.3.2 *Chargenfreigabe*

- 1.3.2.8 Andere biologische Arzneimittel
Pankreatinhaltige Zubereitungen,
Therapieallergene

1.4 Andere Produktart oder Herstellungstätigkeit

1.4.1 *Herstellung von:*

- 1.4.1.1 Pflanzlichen Arzneimitteln
- 1.4.1.2 Homöopathischen Arzneimitteln

1.5 Abpacken

1.5.1 *Primärverpacken*

- 1.5.1.1 Hartkapseln
- 1.5.1.2 Weichkapseln
- 1.5.1.8 Andere feste Arzneiformen

Part 2

- Human Medicinal Products
- Human Investigational Medicinal Products for phase I,II,III

1 MANUFACTURING OPERATIONS**1.2 Non-sterile products**

1.2.1 *Non-sterile products (processing
operations for the following dosage forms)*

- 1.2.1.1 Capsules, hard shell
- 1.2.1.2 Capsules, soft shell
- 1.2.1.8 Other solid dosage forms
- 1.2.1.13 Tablets

1.2.2 *Batch certification*

1.3 Biological medicinal products

1.3.1 *Biological medicinal products*

- 1.3.1.8 Other biological medicinal
products
Formulations containing
Pancreatin, allergens for
treatment

1.3.2 *Batch certification*

- 1.3.2.8 Other biological medicinal
products
Formulations containing
Pancreatin, allergens for
treatment

1.4 Other products or manufacturing activity

1.4.1 *Manufacture of:*

- 1.4.1.1 Herbal products
- 1.4.1.2 Homeopathic products

1.5 Packaging

1.5.1 *Primary Packing*

- 1.5.1.1 Capsules, hard shell
- 1.5.1.2 Capsules, soft shell
- 1.5.1.8 Other solid dosage forms

1.5.1.13 Tabletten

1.5.1.13 Tablets

1.5.2 Sekundärverpacken

1.5.2 Secondary packing

1.6 Qualitätskontrolle

1.6 Quality control testing

1.6.3 Chemisch/Physikalisch

1.6.3 Chemical/Physical



2 EINFUHR VON ARZNEIMITTELN**2.2 Chargenfreigabe für eingeführte Arzneimittel***2.2.2 Nichtsterile Produkte***2.3 Andere Einfuhrfähigkeiten***2.3.4 Andere*

Wirkstoff "Tacrolimus"
 Hersteller:
 Biocon Ltd.
 20th KM Hosur Road, Electronics City
 560 100 Bengaluru
 and

Hersteller:
 Chunghwa Chemical Sythesis & Biotech
 CO LTD
 1 Tung-Hsing Street
 Chu-Lin Dist.
 23850 New Taipei City

2 IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS**2.2 Batch certification of imported medicinal products***2.2.2 Non-sterile products***2.3 Other importation activities***2.3.4 Other*

active substance "Tacrolimus"
 manufacturer:
 Biocon Ltd.
 20th KM Hosur Road, Electronics City
 560 100 Bengaluru
 and

manufacturer:
 Chunghwa Chemical Sythesis & Biotech
 CO LTD
 1 Tung-Hsing Street
 Chu-Lin Dist.
 23850 New Taipei City

Einschränkungen oder klarstellende Anmerkungen
 betreffend den Umfang des Zertifikats:

Anmerkungen: Zu 1.2.1.8: Pulver, Pellets, Granulate
 Zu 1.2.1.13: Auch Brausetabletten und überzogene
 Tabletten und Tabletten, die Tamoxifen, Flutamid und
 Clomifen sowie Wirkstoffanaloga enthalten
 Zu 1.6.3: Sterile und nichtsterile Produkte

Zu 2.2.2:

Nur Import von primärverpackten Arzneimitteln in
 flüssigen und halbfesten Darreichungsformen: nur
 Chargenfreigabe

Import von festen Darreichungsformen: nur Bulkware
 (hergestellt durch den Inhaber dieser Erlaubnis) zur
 visuellen Inspektion und Sortierung zum Zwecke der
 Wiederausfuhr

Any restrictions or clarifying remarks related to the scope
 of this certificate:

Comments: Regarding point 1.2.1.8: Powder, pellets,
 granules
 Regarding point 1.2.1.13: As well effervescent tablets
 and coated tablets and tablets containing Tamoxifen,
 Flutamide and Clomifen and analogs of these active
 substances
 Regarding point 1.6.3: Sterile and non-sterile products

Regarding point 2.2.2:

importation of primary packed Medicinal Products in
 liquid and semi-solid dosage forms: Batch certification
 only

importation of solid dosage forms: only bulk
 (manufactured by the holder of this authorisation) for
 visual inspection and sorting to the purposes of
 exportation again



09. März 2020
Im Auftrag

09 March 2020
On behalf

P. Remppe

Name und Unterschrift des Bearbeiters der zuständigen
Behörde

Name and signature of the authorised person of the
Competent Authority

Dr. Petra Remppe
Bezirksregierung Münster
Dezernat 24: Öffentliche Gesundheit, medizinische und
pharmazeutische Angelegenheiten
Domplatz 1-3
48143 Münster
Deutschland

Dr. Petra Remppe
Bezirksregierung Münster
Dezernat 24: Öffentliche Gesundheit, medizinische und
pharmazeutische Angelegenheiten
Domplatz 1-3
48143 Münster
Deutschland

Tel.: +49(0)251 411-3119
Fax: +49(0)251 411-2137

Tel.: +49(0)251 411-3119
Fax: +49(0)251 411-2137



P. Remppe



Bezirksregierung Münster

Zertifikat-Nr./Certificate no:
DE_NW_05_GMP_2020_0009

Aktenzeichen/Reference Number:
24.05.03-003

**BESTÄTIGUNG DER ÜBEREINSTIMMUNG EINES
HERSTELLERS MIT GMP**

Teil 1

Ausgestellt nach einer Inspektion gemäß

- Art. 111 (5) der Richtlinie 2001/83/EG
- Art. 15 der Richtlinie 2001/20/EG

Die zuständige deutsche Überwachungsbehörde bestätigt:

Der Hersteller
Rottendorf Pharma GmbH

Anschrift der Betriebsstätte
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Deutschland

- wurde im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung inspiziert in Verbindung mit der Herstellungserlaubnis Nr. DE_NW_05_MIA_2020_0002 gemäß
 - Art. 40 der Richtlinie 2001/83/EG
 - Art. 13 der Richtlinie 2001/20/EG
- umgesetzt in deutsches Recht durch:
§ 13 Abs. 1 und § 72 Arzneimittelgesetz

Aufgrund der aus der letzten Inspektion vom 14. März 2019 gewonnenen Erkenntnisse wird für die oben genannte Betriebsstätte des Herstellers die Übereinstimmung mit den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis festgestellt, die sich aus

- den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis gemäß
 - Richtlinie 2003/94/EG

**CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A
MANUFACTURER**

Part 1

Issued following an inspection in accordance with

- Art. 111 (5) of Directive 2001/83/EC
- Art. 15 of Directive 2001/20/EC

The competent authority of GERMANY confirms the following:

The manufacturer
Rottendorf Pharma GmbH

Site address
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germany

- has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. DE_NW_05_MIA_2020_0002 in accordance with
 - Art. 40 of Directive 2001/83/EC
 - Art. 13 of Directive 2001/20/EC
- transposed in the following national legislation:
Sect 13 para 1 and sect 72 Arzneimittelgesetz (German Drug Law)

From the knowledge gained during the inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on 14 March 2019, it is considered that it complies with the Good Manufacturing Practice requirements referred to in

- the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in
 - Directive 2003/94/EC

DE_NW_05_GMP_2020_0009 09.03.2020



Unterschrift: Dr. Petra Romm

P. Romm

Seite 1 von 6

ergeben.

Dieses Zertifikat bestätigt den Status der Betriebsstätte zum Zeitpunkt der oben genannten Inspektion. Es sollte nicht zur Bestätigung der Übereinstimmung herangezogen werden, wenn seit der genannten Inspektion mehr als drei Jahre vergangen sind. Nach Ablauf dieser Zeit sollte mit der zuständigen Behörde Kontakt aufgenommen werden. Das Zertifikat ist nur bei Vorlage sämtlicher Seiten inklusive der Teile 1 und 2 gültig. Die Echtheit dieses Zertifikates kann ggf. durch die ausstellende Behörde bestätigt werden.

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection, after which time the issuing authority should be consulted. This certificate is valid only when presented with all pages and both parts 1 and 2. The authenticity of this certificate may be verified with the issuing authority.



P. Rampe

Tell 2

- Humanarzneimittel
- Prüfpräparate zur Anwendung am Menschen der Phasen I, II, III

1 HERSTELLUNGSTÄTIGKEITEN

1.2 Nichtsterile Produkte

1.2.1 Nichtsterile Produkte (Herstellungstätigkeiten für folgende Darreichungsformen)

- 1.2.1.1 Hartkapseln
- 1.2.1.2 Weichkapseln
- 1.2.1.8 Andere feste Arzneiformen
- 1.2.1.13 Tabletten

1.2.2 Chargenfreigabe

1.3 Biologische Arzneimittel

1.3.1 Biologische Arzneimittel

- 1.3.1.8 Andere biologische Arzneimittel
Pankreatinhaltige Zubereitungen,
Therapieallergene

1.3.2 Chargenfreigabe

- 1.3.2.8 Andere biologische Arzneimittel
Pankreatinhaltige Zubereitungen,
Therapieallergene

1.4 Andere Produktart oder Herstellungstätigkeit

1.4.1 Herstellung von:

- 1.4.1.1 Pflanzlichen Arzneimitteln
- 1.4.1.2 Homöopathischen Arzneimitteln

1.5 Abpacken

1.5.1 Primärverpacken

- 1.5.1.1 Hartkapseln
- 1.5.1.2 Weichkapseln
- 1.5.1.8 Andere feste Arzneiformen

Part 2

- Human Medicinal Products
- Human Investigational Medicinal Products for phase I,II,III

1 MANUFACTURING OPERATIONS

1.2 Non-sterile products

1.2.1 Non-sterile products (processing operations for the following dosage forms)

- 1.2.1.1 Capsules, hard shell
- 1.2.1.2 Capsules, soft shell
- 1.2.1.8 Other solid dosage forms
- 1.2.1.13 Tablets

1.2.2 Batch certification

1.3 Biological medicinal products

1.3.1 Biological medicinal products

- 1.3.1.8 Other biological medicinal products
Formulations containing
Pancreatin, allergens for
treatment

1.3.2 Batch certification

- 1.3.2.8 Other biological medicinal products
Formulations containing
Pancreatin, allergens for
treatment

1.4 Other products or manufacturing activity

1.4.1 Manufacture of:

- 1.4.1.1 Herbal products
- 1.4.1.2 Homeopathic products

1.5 Packaging

1.5.1 Primary Packing

- 1.5.1.1 Capsules, hard shell
- 1.5.1.2 Capsules, soft shell
- 1.5.1.8 Other solid dosage forms

1.5.1.13 Tabletten

1.5.1.13 Tablets

1.5.2 Sekundärverpacken

1.5.2 Secondary packing

1.6 Qualitätskontrolle

1.6 Quality control testing

1.6.3 Chemisch/Physikalisch

1.6.3 Chemical/Physical



000 000 000 000 000 000 000 000

Unterschrift: Dr. Peter Rump

Seite 4 von 1

3 EINFUHR VON ARZNEIMITTELN

2.2 Chargenfreigabe für eingeführte Arzneimittel

2.2.2 Nichtsterile Produkte

2.3 Andere Einfuhrtätigkeiten

2.3.4 Andere

Wirkstoff "Tacrolimus"

Hersteller:

Blocon Ltd.

20th KM Hosur Road, Electronics City

560 100 Bengaluru

and

Hersteller:

Chunghwa Chemical Sythesis & Blotech

CO LTD

1 Tung-Hsing Street

Chu-Lin Dist.

23850 New Taipei City

2 IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS

2.2 Batch certification of imported medicinal products

2.2.2 Non-sterile products

2.3 Other importation activities

2.3.4 Other

active substance "Tacrolimus"

manufacturer:

Blocon Ltd.

20th KM Hosur Road, Electronics City

560 100 Bengaluru

and

manufacturer:

Chunghwa Chemical Sythesis & Blotech

CO LTD

1 Tung-Hsing Street

Chu-Lin Dist.

23850 New Taipei City

Einschränkungen oder darstellende Anmerkungen betreffend den Umfang des Zertifikats:

Anmerkungen: Zu 1.2.1.8: Pulver, Pellets, Granulate
Zu 1.2.1.13: Auch Brausetabletten und überzogene Tabletten und Tabletten, die Tamoxifen, Flutamid und Clomifen sowie Wirkstoffanaloga enthalten
Zu 1.6.3: Sterile und nichtsterile Produkte

Zu 2.2.2:

Nur Import von primärverpackten Arzneimitteln in flüssigen und halbfesten Darreichungsformen; nur Chargenfreigabe

Import von festen Darreichungsformen: nur Bulkware (hergestellt durch den Inhaber dieser Erlaubnis) zur visuellen Inspektion und Sortierung zum Zwecke der Wiederausfuhr

Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of this certificate:

Comments: Regarding point 1.2.1.8: Powder, pellets, granules
Regarding point 1.2.1.13: As well effervescent tablets and coated tablets and tablets containing Tamoxifen, Flutamide and Clomifen and analogs of these active substances
Regarding point 1.6.3: Sterile and non-sterile products

Regarding point 2.2.2:

importation of primary packed Medicinal Products in liquid and semi-solid dosage forms: Batch certification only

importation of solid dosage forms: only bulk (manufactured by the holder of this authorisation) for visual inspection and sorting to the purposes of exportation again



09. März 2020
Im Auftrag

09 March 2020
On behalf

P. Rempel

Name und Unterschrift des Bearbeiters der zuständigen
Behörde

Name and signature of the authorised person of the
Competent Authority

Dr. Petra Rempel
Bezirksregierung Münster
Dezernat 24: Öffentliche Gesundheit, medizinische und
pharmazeutische Angelegenheiten
Domplatz 1-3
48143 Münster
Deutschland

Tel.: +49(0)251 411-3119
Fax: +49(0)251 411-2137

Dr. Petra Rempel
Bezirksregierung Münster
Dezernat 24: Öffentliche Gesundheit, medizinische und
pharmazeutische Angelegenheiten
Domplatz 1-3
48143 Münster
Deutschland

Tel.: +49(0)251 411-3119
Fax: +49(0)251 411-2137



09. März 2020 09.03.2020

Unterschrift: Dr. Petra Rempel

P. Rempel

Stempel

Vorstehende Ablichtung des GMP-Zertifikats
stimmt mit der mir vorgelegten Originalurkunde
wörtlich überein und wird hiermit beglaubigt.

Ennigerloh, den 18. Juni 2020

Los Junz

Notar



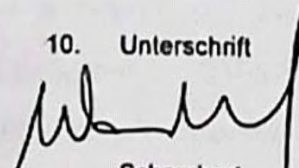
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Klaus Tradt
3. in seiner Eigenschaft als Notar in Ennigerloh
4. sie ist versehen mit dem Siegel des Notars Klaus Tradt

Bestätigt

5. in Münster
6. am 25. Juni 2020
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 9101 a E 1383/20
9. Siegel
10. Unterschrift


Schambert

TRADUCCIÓN PÚBLICA _____

[A continuación aparece un texto redactado en idioma español y en otro idioma].

[Sigue un sello con una inscripción redactada en otro idioma] _____

Certificado N°.: DE_NW_05_GMP_2020_0009 _____

Número de Referencia: _____

24.05.03-003 _____

CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA _____

Parte 1 _____

Emitido después de una inspección de acuerdo con el Art. 111 (5) de la Directiva 2001/83/CE y el Artículo 15 de la Directiva 2001/20/CE. _____

La autoridad competente de ALEMANIA confirma lo siguiente: _____

El fabricante: _____

Rottendorf Pharma GmbH _____

Domicilio de la planta: _____

Rottendorf Pharma GmbH _____

Ostenfelder Straße 51 - 61 _____

59320 Ennigerloh _____

Alemania _____

- Ha sido inspeccionado conforme al programa de inspección nacional en relación con la autorización de fabricación N° DE_NW_05_MIA_2020_0002 de acuerdo con: _____
 - Artículo 40 de la Directiva 2001/83/CE _____
 - Artículo 13 de la Directiva 2001/20/CE _____

transpuesto en la legislación nacional: _____

Sección 13, párrafo 1 y sección 72 de la Ley Alemana de Medicamentos. _____

A partir de la información adquirida durante la inspección de este fabricante, la última de las cuales se realizó el 14 de marzo de 2019, se consideró que cumple con los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura referidos en: _____

- Los principios y lineamientos de la Buena Práctica de Manufactura establecidos en la Directiva 2003/94/EC. _____

[Sigue un sello y un pie de página redactados en otro idioma] _____

El presente certificado refleja el estado de la planta de fabricación en el momento de la inspección mencionada anteriormente y no se debe confiar en que refleje el estado de conformidad si han transcurrido más de tres años a partir de la fecha de esa inspección, tiempo a partir del cual se debe consultar a la autoridad emisora. El presente certificado sólo es válido cuando se presenta completo y con las partes 1 y 2. La autenticidad del presente certificado se puede verificar con la autoridad emisora. _____

[Sigue un sello y un pie de página redactados en otro idioma] _____

Parte 2 _____

- Productos Medicinales para Uso en Seres Humanos _____
- Productos Medicinales de Investigación para Uso en Seres Humanos para fase I, II, III. _____

1 OPERACIONES DE MANUFACTURA _____

1.2 Productos no estériles _____

1.2.1 Productos no estériles (operaciones de proceso para las siguientes formas farmacéuticas) _____

2

1.2.1.1 Cápsulas duras _____

1.2.1.2 Cápsulas blandas _____

1.2.1.8 Otras formas farmacéuticas sólidas _____

1.2.1.13 Comprimidos _____

1.2.2 *Certificación de lote* _____

1.3 Productos medicinales biológicos _____

1.3.1 *Productos medicinales biológicos* _____

1.3.1.8 Otros productos medicinales biológicos, formulaciones que contengan Pancreatina, alérgenos del tratamiento. _____

1.3.2 *Certificación de lote* _____

1.3.2.8 Otros productos medicinales biológicos, formulaciones que contengan Pancreatina, alérgenos del tratamiento. _____

1.4 Otros productos o actividades de fabricación _____

1.4.1 *Fabricación de:* _____

1.4.1.1 Productos a base de hierbas _____

1.4.1.2 Productos homeopáticos _____

1.5 Empaque _____

1.5.1 *Empaque Primario* _____

1.5.1.1 Cápsulas duras _____

1.5.1.2 Cápsulas blandas _____

1.5.1.8 Otras formas farmacéuticas sólidas _____

1.5.1.13 Comprimidos _____

1.5.2 *Empaque secundario* _____

1.6 Análisis de control de calidad _____

3

1.6.3 Químico/ Físico _____

[Sigue un sello y un pie de página redactados en otro idioma] _____

2 IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS MEDICINALES _____

2.2 Certificación de lote de productos medicinales importados _____

2.2.2. *Productos no estériles* _____

2.3 Otras actividades importantes _____

2.3.4 *Otras* _____

Principio activo "Tacrolimus" _____

Fabricante: _____

Biocon Ltd. _____

20° KM Hosur Road, Electronics City, _____

560 100 Bengaluru _____

Y _____

Fabricante: _____

Chunghwa Chemical Sythesis & Biotech CO LTD _____

1 Tung-Hsing Street _____

Che-lin Dist. _____

23850, Ciudad de Nueva Taipéi _____

Cualquier restricción o aclaración relacionada con el alcance del presente certificado: _____

Comentarios: Con respecto al punto 1.2.1.8: Polvo, *pellets*, gránulos. _____

En lo que respecta al punto 1.2.1.13: También los comprimidos efervescentes, los comprimidos recubiertos, los comprimidos que contienen Tamoxifeno, Flutamida y Clomifeno y los análogos de estos principios activos. _____

Con respecto al punto 1.6.3: Productos estériles y no estériles. _____

En lo que respecta al punto 2.2.2: importación de Productos Medicinales con empaque primario en formas farmacéuticas líquidas y semi-sólidas: sólo certificación de lote _____

Importación de formas farmacéuticas sólidas: sólo a granel (fabricado por el titular de la presente autorización) para las inspección visual y clasificación de fines de exportación nuevamente. _____

[Sigue un sello y un pie de página redactados en otro idioma] _____

09 de marzo de 2020 _____

En representación de: [Sigue firma ilegible] _____

Nombre y firma de la persona autorizada de la Autoridad Competente: _____

Dr. Petra Rempe _____

[Sigue texto en otro idioma] _____

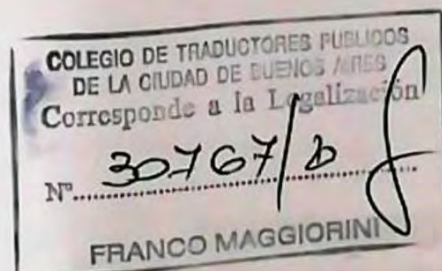
[Siguen datos de contacto redactados en otro idioma] _____

[Sigue un sello y un pie de página redactados en otro idioma] _____

[En la siguiente página sigue un texto redactado en otro idioma] _____

[En la última página del documento aparece una Apostilla redactada en otro idioma] _____

ES TRADUCCIÓN FIEL AL IDIOMA ESPAÑOL DE LAS PARTES PERTINENTES REDACTADAS EN IDIOMA INGLÉS DEL DOCUMENTO ADJUNTO, AL QUE ME REMITO EN EL CIUDAD DE BUENOS AIRES A LOS 14 DÍAS DEL MES DE SEPTIEMBRE DEL AÑO DOS MIL VEINTE. —




MARCELA M. MIGUEZ
TRADUCTORA PÚBLICA DE INGLÉS
CTPCBA - INSCRIP. 5070
Tº: XIV Fº: 385

5



MIGUELEZ
ICA DE INOLES
CRIP. 5070
T: 385





COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina
Ley 20305

LEGALIZACIÓN

Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10 inc. d) de la ley 20305, certifica únicamente que la firma y el sello que aparecen en la traducción adjunta concuerdan con los correspondientes al/a la Traductor/a Público/a **MIGUÉLEZ, MARCELA MABEL** que obran en los registros de esta institución, en el folio **385** del Tomo **14** en el idioma **INGLÉS**

Legalización número: **30767**

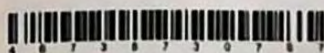
Buenos Aires, 18/09/2020




MARCELO F. SIGALOFF
Gerente Dpto. de Legalizaciones
Colegio de Traductores Públicos
de la Ciudad de Buenos Aires

ESTA LEGALIZACIÓN NO SE CONSIDERARÁ VÁLIDA SIN EL CORRESPONDIENTE
TIMBRADO DE CONTROL EN LA ÚLTIMA HOJA DE LA TRADUCCIÓN ADJUNTA

Control Interno: **46738730767**



Avda. Corrientes 1834 – C1045AAN – Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Tel.: 4373-7173 y líneas rotativas

By virtue of the authority vested in the COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Buenos Aires Sworn Translators Association) by Argentine law No. 20.305 section 10(d), I hereby CERTIFY that the seal and signature affixed on the attached translation are consistent with the seal and signature on file in our records.

The Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires only certifies that the signature and seal on the translation are genuine; it will not attest to the contents of the document.

THIS CERTIFICATION WILL BE VALID ONLY IF IT BEARS THE PERTINENT CHECK STAMP ON THE LAST PAGE OF THE ATTACHED TRANSLATION.

Vu par le COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordre des Traducteurs Officiels de la ville de Buenos Aires), en vertu des attributions qui lui ont été accordées par l'article 10, alinéa d) de la Loi n° 20.305, pour la seule légalisation matérielle de la signature et du sceau du Traductor Público (Traducteur Officiel) apposés sur la traduction du document ci-joint, qui sont conformes à ceux déposés aux archives de cette Institution.

LE TIMBRE APPOSÉ SUR LA DERNIÈRE PAGE DE LA TRADUCTION FERA PREUVE DE LA VALIDITÉ DE LA LÉGALISATION.

Il COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordine dei Traduttori abilitati della Città di Buenos Aires) CERTIFICA ai sensi dell'articolo 10, lettera d) della legge 20.305 che la firma e il timbro apposti sulla qui unita traduzione sono conformi alla firma e al timbro del Traduttore abilitato depositati presso questo Ente. Non certifica il contenuto della traduzione sulla quale la certificazione è apposta.

LA VALIDITÀ DELLA PRESENTE CERTIFICAZIONE È SUBORDINATA ALL'APPOSIZIONE DEL TIMBRO DI CONTROLLO DEL CTPCBA SULL'ULTIMA PAGINA DELL'ALLEGATA TRADUZIONE.

Por meio desta legalização, o COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Colégio dos Tradutores Públicos da Cidade de Buenos Aires), no uso de suas atribuições e em conformidade com o artigo 10, alínea "d", da Lei 20.305, somente reconhece a assinatura e o carimbo do Tradutor Público que subscreve a tradução em anexo por semelhança com a assinatura e o carimbo arquivados nos registros desta instituição.

A PRESENTE LEGALIZAÇÃO SÓ TERÁ VALIDADE COM A CORRESPONDENTE CHANCELA MECÂNICA APOSTA NA ÚLTIMA FOLHA DA TRADUÇÃO.

COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Kammer der vereidigten Übersetzer der Stadt Buenos Aires). Kraft der Befugnisse, die ihr nach Art. 10 Abs. d) von Gesetz 20.305 zustehen, bescheinigt die Kammer hiermit lediglich die Übereinstimmung der Unterschrift und des Siegelabdruckes auf der beigefügten Übersetzung mit der entsprechenden Unterschrift und dem Siegelabdruck des vereidigten Übersetzers (Traductor Público) in unseren Registern.
DIE VORLIEGENDE ÜBERSETZUNG IST OHNE DEN ENTSPRECHENDEN GEBÜHRENSTEMPEL AUF DEM LETZTEN BLATT DER BEIGEFÜGTEN ÜBERSETZUNG NICHT GÜLTIG.



Bezirksregierung Münster

Zertifikat-Nr./Certificate no:
DE_NW_05_GMP_2020_0010

Aktenzeichen/Reference Number:
24.05.03-003

BESTÄTIGUNG DER ÜBEREINSTIMMUNG EINES HERSTELLERS MIT GMP

Teil 1

Ausgestellt nach einer Inspektion gemäß

- Art. 111 (5) der Richtlinie 2001/83/EG
- Art. 15 der Richtlinie 2001/20/EG

Die zuständige deutsche Überwachungsbehörde bestätigt:

Der Hersteller
Rottendorf Pharma GmbH

Anschrift der Betriebsstätte
**Rottendorf Pharma GmbH
Am Fleigendahl 3
59320 Ennigerloh
Deutschland**

- wurde im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung inspiziert in Verbindung mit der Herstellungserlaubnis Nr. DE_NW_05_MIA_2020_0002 gemäß
 - Art. 40 der Richtlinie 2001/83/EG
 - Art. 13 der Richtlinie 2001/20/EG
 umgesetzt in deutsches Recht durch:
§ 13 Abs. 1 und § 72 Arzneimittelgesetz

Aufgrund der aus der letzten Inspektion vom 14. März 2019 gewonnenen Erkenntnisse wird für die oben genannte Betriebsstätte des Herstellers die Übereinstimmung mit den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis festgestellt, die sich aus

- den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis gemäß
 - Richtlinie 2003/94/EG

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER

Part 1

Issued following an inspection in accordance with

- Art. 111 (5) of Directive 2001/83/EC
- Art. 15 of Directive 2001/20/EC

The competent authority of GERMANY confirms the following:

The manufacturer
Rottendorf Pharma GmbH

Site address
**Rottendorf Pharma GmbH
Am Fleigendahl 3
59320 Ennigerloh
Germany**

- has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. DE_NW_05_MIA_2020_0002 in accordance with
 - Art. 40 of Directive 2001/83/EC
 - Art. 13 of Directive 2001/20/EC
 transposed in the following national legislation:
Sect 13 para 1 and sect 72 Arzneimittelgesetz (German Drug Law)

From the knowledge gained during the inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on 14 March 2019, it is considered that it complies with the Good Manufacturing Practice requirements referred to in

- the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in
 - Directive 2003/94/EC



P. Rempe

ergeben.

Dieses Zertifikat bestätigt den Status der Betriebsstätte zum Zeitpunkt der oben genannten Inspektion. Es sollte nicht zur Bestätigung der Übereinstimmung herangezogen werden, wenn seit der genannten Inspektion mehr als drei Jahre vergangen sind. Nach Ablauf dieser Zeit sollte mit der zuständigen Behörde Kontakt aufgenommen werden. Das Zertifikat ist nur bei Vorlage sämtlicher Seiten inklusive der Teile 1 und 2 gültig. Die Echtheit dieses Zertifikates kann ggf. durch die ausstellende Behörde bestätigt werden.

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection, after which time the issuing authority should be consulted. This certificate is valid only when presented with all pages and both parts 1 and 2. The authenticity of this certificate may be verified with the issuing authority.



Teil 2

- Humanarzneimittel
- Prüfpräparate zur Anwendung am Menschen der Phasen I, II, III

1 HERSTELLUNGSTÄTIGKEITEN**1.5 Abpacken***1.5.1 Primärverpacken*

- 1.5.1.1 Hartkapseln
- 1.5.1.2 Weichkapseln
- 1.5.1.8 Andere feste Arzneiformen
- 1.5.1.13 Tabletten

*1.5.2 Sekundärverpacken***1.6 Qualitätskontrolle***1.6.3 Chemisch/Physikalisch*

Einschränkungen oder klarstellende Anmerkungen betreffend den Umfang des Zertifikats:
Anmerkungen: Zu 1.5.1.8: Pulver, Pellets, Granulate
Zu 1.5.1.13: Auch Brausetabletten und überzogene Tabletten und Tabletten, die Tamoxifen, Flutamid und Clomifen sowie Wirkstoffanaloga enthalten
Zu 1.6.3: Nur Qualitätskontrolle von Packmitteln und Rückstellmusterlagerung

Part 2

- Human Medicinal Products
- Human Investigational Medicinal Products for phase I,II,III

1 MANUFACTURING OPERATIONS**1.5 Packaging***1.5.1 Primary Packing*

- 1.5.1.1 Capsules, hard shell
- 1.5.1.2 Capsules, soft shell
- 1.5.1.8 Other solid dosage forms
- 1.5.1.13 Tablets

*1.5.2 Secondary packing***1.6 Quality control testing***1.6.3 Chemical/Physical*

Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of this certificate:
Comments: Regarding point 1.5.1.8: Powder, pellets, granules
Regarding point 1.5.1.13: As well effervescent tablets and coated tablets and tablets containing Tamoxifen, Flutamide and Clomifen and analogs of these active substances
Regarding point 1.6.3: Only Quality control of packaging material and keeping of reference samples

09. März 2020
Im Auftrag

P. Remppe

Name und Unterschrift des Bearbeiters der zuständigen Behörde

Dr. Petra Remppe
Bezirksregierung Münster
Dezernat 24: Öffentliche Gesundheit, medizinische und pharmazeutische Angelegenheiten
Domplatz 1-3

DE_NW_05_GMP_2020_0010 09.03.2020

09 March 2020
On behalf

Name and signature of the authorised person of the Competent Authority

Dr. Petra Remppe
Bezirksregierung Münster
Dezernat 24: Öffentliche Gesundheit, medizinische und pharmazeutische Angelegenheiten
Domplatz 1-3



Unterschrift: Dr. Petra Remppe

P. Remppe

Seite 3 von 4

q00248466-05

48143 Münster
Deutschland

Tel.: +49(0)251 411-3119
Fax: +49(0)251 411-2137

48143 Münster
Deutschland

Tel.: +49(0)251 411-3119
Fax: +49(0)251 411-2137



DE_NW_05_GMP_2020_0010 09.03.2020

Unterschrift: Dr. Petra Rempe

Seite 4 von 4



Bezirksregierung Münster

Zertifikat-Nr./Certificate no:
DE_NW_05_GMP_2020_0010

Aktenzeichen/Reference Number:
24.05.03-003

**BESTÄTIGUNG DER ÜBEREINSTIMMUNG EINES
HERSTELLERS MIT GMP**

**CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A
MANUFACTURER**

Teil 1

Part 1

Ausgestellt nach einer Inspektion gemäß

Issued following an inspection in accordance with

- Art. 111 (5) der Richtlinie 2001/83/EG
- Art. 15 der Richtlinie 2001/20/EG

- Art. 111 (5) of Directive 2001/83/EC
- Art. 15 of Directive 2001/20/EC

Die zuständige deutsche Überwachungsbehörde bestätigt:

The competent authority of GERMANY confirms the following:

Der Hersteller
Rottendorf Pharma GmbH

The manufacturer
Rottendorf Pharma GmbH

Anschrift der Betriebsstätte
**Rottendorf Pharma GmbH
Am Fliegendahl 3
59320 Ennigerloh
Deutschland**

Site address
**Rottendorf Pharma GmbH
Am Fliegendahl 3
59320 Ennigerloh
Germany**

- wurde im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung inspiziert in Verbindung mit der Herstellungserlaubnis Nr. DE_NW_05_MIA_2020_0002 gemäß
 - Art. 40 der Richtlinie 2001/83/EG
 - Art. 13 der Richtlinie 2001/20/EG
- umgesetzt in deutsches Recht durch:
§ 13 Abs. 1 und § 72 Arzneimittelgesetz

- has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. DE_NW_05_MIA_2020_0002 in accordance with
 - Art. 40 of Directive 2001/83/EC
 - Art. 13 of Directive 2001/20/EC
- transposed in the following national legislation:
Sect 13 para 1 and sect 72 Arzneimittelgesetz (German Drug Law)

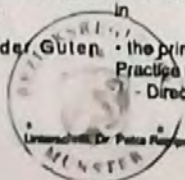
Aufgrund der aus der letzten Inspektion vom 14. März 2019 gewonnenen Erkenntnisse wird für die oben genannte Betriebsstätte des Herstellers die Übereinstimmung mit den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis festgestellt, die sich aus

From the knowledge gained during the inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on 14 March 2019, it is considered that it complies with the Good Manufacturing Practice requirements referred to in

- den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis gemäß
 - Richtlinie 2003/94/EG

- the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in
 - Directive 2003/94/EC

DE_NW_05_GMP_2020_0010 09.03.2020



Seite 1 von 4

ergeben.

Dieses Zertifikat bestätigt den Status der Betriebsstätte zum Zeitpunkt der oben genannten Inspektion. Es sollte nicht zur Bestätigung der Übereinstimmung herangezogen werden, wenn seit der genannten Inspektion mehr als drei Jahre vergangen sind. Nach Ablauf dieser Zeit sollte mit der zuständigen Behörde Kontakt aufgenommen werden. Das Zertifikat ist nur bei Vorlage sämtlicher Seiten inklusive der Teile 1 und 2 gültig. Die Echtheit dieses Zertifikates kann ggf. durch die ausstellende Behörde bestätigt werden.

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection, after which time the issuing authority should be consulted. This certificate is valid only when presented with all pages and both parts 1 and 2. The authenticity of this certificate may be verified with the issuing authority.



P. Rump

Teil 2

Part 2

- Humanarzneimittel
- Präparierte zur Anwendung am Menschen der Phasen I, II, III

- Human Medicinal Products
- Human Investigational Medicinal Products for phase I,II,III

1 HERSTELLUNGSTÄTIGKEITEN

1 MANUFACTURING OPERATIONS

1.5 Abpacken

1.5 Packaging

1.5.1 Primärverpacken

1.5.1 Primary Packing

1.5.1.1 Hartkapseln

1.5.1.1 Capsules, hard shell

1.5.1.2 Weichkapseln

1.5.1.2 Capsules, soft shell

1.5.1.8 Andere feste Arzneiformen

1.5.1.8 Other solid dosage forms

1.5.1.13 Tabletten

1.5.1.13 Tablets

1.5.2 Sekundärverpacken

1.5.2 Secondary packing

1.6 Qualitätskontrolle

1.6 Quality control testing

1.6.3 Chemisch/Physikalisch

1.6.3 Chemical/Physical

Einschränkungen oder klarstellende Anmerkungen betreffend den Umfang des Zertifikats:

Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of this certificate:

Anmerkungen: Zu 1.5.1.8: Pulver, Pellets, Granulate
 Zu 1.5.1.13: Auch Brausetabletten und überzogene Tabletten und Tabletten, die Tamoxifen, Flutamid und Clomifen sowie Wirkstoffanaloga enthalten
 Zu 1.6.3: Nur Qualitätskontrolle von Packmitteln und Rückstahlmusterlagerung

Comments: Regarding point 1.5.1.8: Powder, pellets, granules
 Regarding point 1.5.1.13: As well effervescent tablets and coated tablets and tablets containing Tamoxifen, Flutamide and Clomifen and analogs of these active substances
 Regarding point 1.6.3: Only Quality control of packaging material and keeping of reference samples

09. März 2020

09 March 2020

Im Auftrag

On behalf

P. Rempa

Name und Unterschrift des Bearbeiters der zuständigen Behörde

Name and signature of the authorised person of the Competent Authority

Dr. Petra Rempa
 Bezirksregierung Münster
 Dezernat 24: Öffentliche Gesundheit, medizinische und pharmazeutische Angelegenheiten
 Domplatz 1-3

Dr. Petra Rempa
 Bezirksregierung Münster
 Dezernat 24: Öffentliche Gesundheit, medizinische und pharmazeutische Angelegenheiten
 Domplatz 1-3



09.03.2020

Seite 3 von 4

48143 Münster
Deutschland

Tel.: +49(0)251 411-3119
Fax: +49(0)251 411-2137

48143 Münster
Deutschland

Tel.: +49(0)251 411-3119
Fax: +49(0)251 411-2137



DE NW 05 GMP 2021 0010 09.03.2020

Unterschrift: Dr. Petra Rompe

Seite 4 von 4

Vorstehende Ablichtung des GMP-Zertifikats
stimmt mit der mir vorgelegten Originalurkunde
wörtlich überein und wird hiermit beglaubigt.

Ennigerloh, den 18. Juni 2020

W. T. Swz

Notar



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Klaus Tradt
3. in seiner Eigenschaft als Notar in Ennigerloh
4. sie ist versehen mit dem Siegel des Notars Klaus Tradt

Bestätigt

5. in Münster
6. am 25. Juni 2020
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 9101 a E 1362/20
9. Siegel
10. Unterschrift

Schambert

TRADUCCIÓN PÚBLICA _____

[A continuación aparece un texto redactado en idioma español y en otro idioma].

[Sigue un sello con una inscripción redactada en otro idioma] _____

Certificado N°.: DE_NW_05_GMP_2020_0010 _____

Número de Referencia: _____

24.05.03-003 _____

**CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE
MANUFACTURA** _____

Parte 1 _____

Emitido después de una inspección de acuerdo con el Art. 111 (5) de la
Directiva 2001/83/CE y el Artículo 15 de la Directiva 2001/20/CE. _____

La autoridad competente de ALEMANIA confirma lo siguiente: _____

El fabricante: _____

Rottendorf Pharma GmbH _____

Domicilio de la planta: _____

Rottendorf Pharma GmbH _____

Am Fleigendahl 3 _____

59320 Ennigerloh _____

Alemania _____

- Ha sido inspeccionado conforme al programa de inspección nacional en
relación con la autorización de fabricación N° DE_NW_05_MIA_2020_0002
de acuerdo con: _____

- Artículo 40 de la Directiva 2001/83/CE _____

- Artículo 13 de la Directiva 2001/20/CE _____

1

transpuesto en la siguiente legislación nacional: _____

Sección 13, párrafo 1 y sección 72 de la Ley Alemana de Medicamentos. —

A partir de la información adquirida durante la inspección de este fabricante, la última de las cuales se realizó el 14 de marzo de 2019, se consideró que cumple con los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura referidos en: _____

- Los principios y lineamientos de la Buena Práctica de Manufactura establecidos en la Directiva 2003/94/EC. _____

[Sigue un sello y un pie de página redactados en otro idioma] _____

El presente certificado refleja el estado de la planta de fabricación en el momento de la inspección mencionada anteriormente y no se debe confiar en que refleje el estado de conformidad si han transcurrido más de tres años a partir de la fecha de esa inspección, tiempo a partir del cual se debe consultar a la autoridad emisora. El presente certificado sólo es válido cuando se presenta completo y con las partes 1 y 2. La autenticidad del presente certificado se puede verificar con la autoridad emisora. _____

[Sigue un sello y un pie de página redactados en otro idioma] _____

Parte 2 _____

- Productos Medicinales para Uso en Seres Humanos _____
- Productos Medicinales de Investigación para Uso en Seres Humanos para fase I, II, III. _____

1 OPERACIONES DE MANUFACTURA _____

1.5 Empaque _____

1.5.1 Empaque Primario _____

1.5.1.1 Cápsulas duras _____

2

1.5.1.2 Cápsulas blandas _____

1.5.1.8 Otras formas farmacéuticas sólidas _____

1.5.1.13 Comprimidos _____

1.5.2 *Empaque secundario* _____

1.6 Análisis de control de calidad _____

1.6.3 *Física/ Químico* _____

Cualquier restricción o aclaración relacionada con el alcance del presente certificado: _____

Comentarios: Con respecto al punto 1.5.1.8: Polvo, *pellets*, gránulos. _____

En lo que respecta al punto 1.5.1.13: También los comprimidos efervescentes, los comprimidos recubiertos, los comprimidos que contienen Tamoxifeno, Flutamida y Clomifeno y los análogos de estos principios activos. _____

Con respecto al punto 1.6.3: Sólo control de calidad del material de empaque y conservación de muestras de referencia. _____

09 de marzo de 2020 _____

En representación de: [Sigue firma ilegible] _____

Nombre y firma de la persona autorizada de la Autoridad Competente: _____

Dr. Petra Rempe _____

[Sigue texto en otro idioma] _____

[Siguen datos de contacto redactados en otro idioma] _____

[Sigue un sello y un pie de página redactados en otro idioma] _____

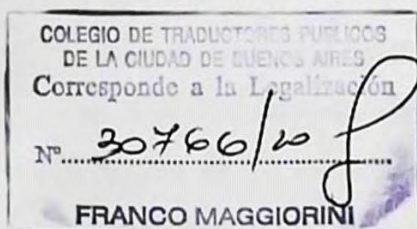
[En la siguiente página siguen otros datos de contacto, un sello y un pie de página redactados en otro idioma] _____

[En la siguiente página sigue un texto redactado en otro idioma] _____

3

[En la última página del documento aparece una Apostilla redactada en otro idioma] _____

ES TRADUCCIÓN FIEL AL IDIOMA ESPAÑOL DE LAS PARTES PERTINENTES REDACTADAS EN IDIOMA INGLÉS DEL DOCUMENTO ADJUNTO, AL QUE ME REMITO EN EL CIUDAD DE BUENOS AIRES A LOS 14 DÍAS DEL MES DE SEPTIEMBRE DEL AÑO DOS MIL VEINTE _____



MARCELA M. MIGULEZ
TRADUCTORA PUBLICA DE INGLES
CTPCBA - INSCRIP. 5070
Tº: XIV Fº: 385



A M. MIGUELEZ
A PUBLICA DE INGLES
- INSCRIP. 5070
XIV Fº: 385





COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina
Ley 20305

LEGALIZACIÓN

Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10 inc. d) de la ley 20305, certifica únicamente que la firma y el sello que aparecen en la traducción adjunta concuerdan con los correspondientes

al/a la Traductor/a Público/a **MIGUÉLEZ, MARCELA MABEL**

que obran en los registros de esta institución, en el folio **385** del Tomo **14** en el idioma **INGLÉS**

Legalización número: **30766**

Buenos Aires, 18/09/2020



MARCELO F. SIGALOFF
Gerente Dpto. de Legalizaciones
Colegio de Traductores Públicos
de la Ciudad de Buenos Aires

ESTA LEGALIZACIÓN NO SE CONSIDERARÁ VÁLIDA SIN EL CORRESPONDIENTE
TIMBRADO DE CONTROL EN LA ÚLTIMA HOJA DE LA TRADUCCIÓN ADJUNTA

Control interno: **46738730766**



Avda. Corrientes 1834 – C1045AAN – Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Tel.: 4373-7173 y líneas rotativas

T 0193717

By virtue of the authority vested in the COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Buenos Aires Sworn Translators Association) by Argentine law No. 20.305 section 10(d), I hereby CERTIFY that the seal and signature affixed on the attached translation are consistent with the seal and signature on file in our records.

The Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires only certifies that the signature and seal on the translation are genuine; it will not attest to the contents of the document.

THIS CERTIFICATION WILL BE VALID ONLY IF IT BEARS THE PERTINENT CHECK STAMP ON THE LAST PAGE OF THE ATTACHED TRANSLATION.

Vu par le COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordre des Traducteurs Officiels de la ville de Buenos Aires), en vertu des attributions qui lui ont été accordées par l'article 10, alinéa d) de la Loi n° 20.305, pour la seule légalisation matérielle de la signature et du sceau du Traductor Público (Traducteur Officiel) apposés sur la traduction du document ci-joint, qui sont conformes à ceux déposés aux archives de cette Institution.

LE TIMBRE APOSÉ SUR LA DERNIÈRE PAGE DE LA TRADUCTION FERA PREUVE DE LA VALIDITÉ DE LA LÉGALISATION.

Il COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordine dei Traduttori abilitati della Città di Buenos Aires) CERTIFICA ai sensi dell'articolo 10, lettera d) della legge 20.305 che la firma e il timbro apposti sulla qui unita traduzione sono conformi alla firma e al timbro del Traduttore abilitato depositati presso questo Ente. Non certifica il contenuto della traduzione sulla quale la certificazione è apposta.

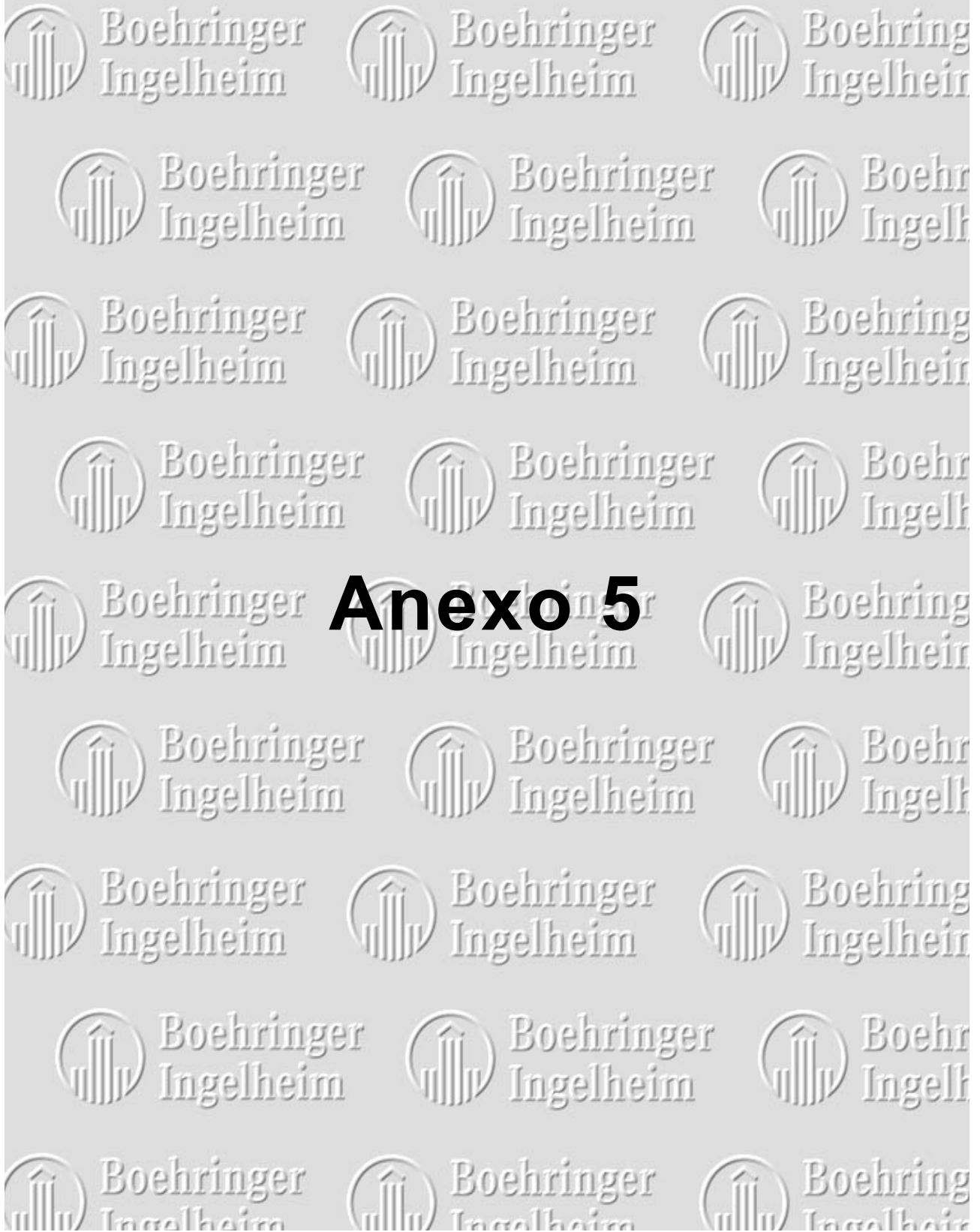
LA VALIDITÀ DELLA PRESENTE CERTIFICAZIONE È SUBORDINATA ALL'APPOSIZIONE DEL TIMBRO DI CONTROLLO DEL CTPCBA SULL'ULTIMA PAGINA DELL'ALLEGATA TRADUZIONE.

Por meio desta legalização, o COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Colégio dos Tradutores Públicos da Cidade de Buenos Aires), no uso de suas atribuições e em conformidade com o artigo 10, alínea "d", da Lei 20.305, somente reconhece a assinatura e o carimbo do Tradutor Público que subscreve a tradução em anexo por semelhança com a assinatura e o carimbo arquivados nos registros desta instituição.

A PRESENTE LEGALIZAÇÃO SÓ TERÁ VALIDADE COM A CORRESPONDENTE CHANCELA MECÂNICA APOSTA NA ÚLTIMA FOLHA DA TRADUÇÃO.

COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Kammer der vereidigten Übersetzer der Stadt Buenos Aires). Kraft der Befugnisse, die ihr nach Art. 10 Abs. d) von Gesetz 20.305 zustehen, bescheinigt die Kammer hiermit lediglich die Übereinstimmung der Unterschrift und des Siegelabdruckes auf der beigefügten Übersetzung mit der entsprechenden Unterschrift und dem Siegelabdruck des vereidigten Übersetzers (Traductor Público) in unseren Registern.

DIE VORLIEGENDE ÜBERSETZUNG IST OHNE DEN ENTSPRECHENDEN GEBÜHRENSTEMPEL AUF DEM LETZTEN BLATT DER BEIGEFÜGTEN ÜBERSETZUNG NICHT GÜLTIG.





Rheinland-Pfalz

LANDESAMT FÜR SOZIALES,
JUGEND UND VERSORGUNG

Zertifikat für ein pharmazeutisches Produkt¹

Dieses Zertifikat entspricht der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen Form (Allgemeine Hinweise und Erläuterungen beigelegt).

Nr. des Zertifikates: 280/2020

Ausführendes (das Zertifikat ausstellende) Land:
Bundesrepublik Deutschland

Einführendes (anforderndes) Land: Argentinien

1. Name und Darreichungsform des Produktes:
MicardisPlus 40 mg/12,5 mg Tabletten

1.1 Wirkstoff(e)² und Menge(n) pro Dosierungseinheit³:

Telmisartan 40 mg
Hydrochlorothiazid 12,5 mg
pro Tablette

Komplette qualitative Zusammensetzung inklusive Hilfsstoffe siehe Anlage.⁴

1.2 Ist dieses Produkt für ein Inverkehrbringen im Ausfuhrland zugelassen?⁵

ja/nein

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

1.3 Ist dieses Produkt gegenwärtig im Ausfuhrland im Handel?

ja/nein/unbekannt

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

Wenn die Antwort von 1.2 „ja“ ist, mit Abschnitt 2A weitermachen und Abschnitt 2B überspringen.

Wenn die Antwort von 1.2 „nein“ ist, Abschnitt 2A überspringen und mit Abschnitt 2B weitermachen.⁶

Certificado de un producto farmacéutico¹

Este certificado está de acuerdo con el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud (Se adjuntan instrucciones generales y notas aclaratorias)

Nº de este certificado: 280/2020

País exportador (certificador):

La República Federal de Alemania

País importador (solicitante): Argentina

1. Nombre y forma farmacéutica del producto:
Micardis Plus 40 mg/12,5 mg comprimidos

1.1 Principio(s) activo(s)² y cantidad(es) por unidad de dosis³:

Telmisartan 40 mg
Hydroclorotiazida 12,5 mg
por comprimido

Para la composición completa inclusive excipientes, ver anexo⁴.

1.2 ¿Está este producto autorizado para ser puesto en el mercado en el país exportador?⁵

si/no

(Marcar según corresponda)

1.3 ¿Está este producto realmente en el mercado del país exportador?

si/no/Se desconoce

(Marcar según corresponda)

Si la respuesta a 1.2 es sí, continuar con la sección 2A y omitir la sección 2B.

Si la respuesta a 1.2 es no, omitir la sección 2A y continuar con la sección 2B.⁶





2A.1 Zulassungsnummer des Produktes⁷ und
Ausstellungsdatum:

EU/1/02/213/001 (14), EU/1/02/213/002 (28),
EU/1/02/213/004 (56), EU/1/02/213/005 (98)
EU/1/02/213/011 (84), EU/1/02/213/013 (30),
EU/1/02/213/014 (90)
vom 19.04.2002
im Handel ab: 05/2002

2A.2 Zulassungsinhaber (Name und Adresse):

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland

2A.3 Status des Zulassungsinhabers:⁸ a/b/c

*(bitte Zutreffendes eintragen wie in
Anmerkung 8 angeben)*

2A.3.1 Für die Kategorien b und c Name und Adresse
des Herstellers der Darreichungsform
angeben:⁹

Hersteller:
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh, Deutschland

Verpacker:
Rottendorf Pharma GmbH
Am Fleigendahl 3
59320 Ennigerloh, Deutschland

2A.4 Ist eine Zusammenfassung der Zulassungs-
grundlagen beigefügt?¹⁰ ja/nein
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

2A.5 Ist die beigefügte, offiziell anerkannte
Produktinformation vollständig und in
Übereinstimmung mit der Zulassung?¹¹
ja/nein/nicht beigefügt
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

2A.6 Antragsteller des Zertifikates, wenn nicht
identisch mit dem Zulassungsinhaber
(Name und Adresse):¹²

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
für
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland

2B.1 Antragsteller des Zertifikates
(Name und Adresse):

2B.2 Status des Antragstellers:
*(bitte Zutreffendes eintragen wie in
Anmerkung 8 angeben)*

2A.1 Número de la autorización⁷ del producto y
fecha de emisión:

EU/1/02/213/001 (14), EU/1/02/213/002 (28),
EU/1/02/213/004 (56), EU/1/02/213/005 (98)
EU/1/02/213/011 (84), EU/1/02/213/013 (30),
EU/1/02/213/014 (90)
con fecha 19.04.2002
en el mercado desde: 05/2002

2A.2 Titular de la autorización del producto
(nombre y dirección):

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

2A.3 Condición del titular de la autorización del
producto:⁸ a/b/c

*(Marcar la categoría que corresponda según se
define en la nota 8)*

2A.3.1 Para las categorías b y c, el nombre y la
dirección del fabricante que produce la forma
farmacéutica es⁹:

Fabricante:
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh, Alemania

Envasador:
Rottendorf Pharma GmbH
Am Fleigendahl 3,
59320 Ennigerloh, Alemania

2A.4 ¿Se adjunta "summary basis for
approval"?¹⁰ si/no
(Marcar según corresponda)

2A.5 La información de las condiciones de
aprobación del producto que se adjunta, ¿es
completa y conforme con la autorización?¹¹
si/no/no se proporcionan
(Marcar según corresponda)

2A.6 Solicitante del certificado, si es diferente del
titular de la autorización (nombre y
dirección):¹²

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
para
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

2B.1 Solicitante del certificado (nombre y
dirección):



Condición del solicitante: a/b/c
*(Marcar la categoría que corresponda según
se define en la nota 8)*





2B.2.1 Für die Kategorien b und c Name und Adresse des Herstellers der Darreichungsform angeben: ⁹

2B.2.1 Para las categorías b y c, el nombre y la dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es ⁹:

2B.3 Warum fehlt die Genehmigung für das Inverkehrbringen?
nicht verlangt/nicht erbeten/in Bearbeitung /abgelehnt
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

2B.3 ¿Por qué no se dispone de la autorización de comercialización?:
no necesaria/no solicitada/en evaluación/denegada
(Marcar según corresponda)

2B.4 Bemerkungen:¹³

2B.4 Comentarios¹³

3. Führt die das Zertifikat ausstellende Behörde regelmäßige Inspektion der Firma durch, in der die Darreichungsform produziert wird?
ja/nein/nicht zutreffend¹⁴
(bitte Zutreffendes ankreuzen)
Wenn „nein“ oder „nicht zutreffend“ mit Frage 4 weitermachen.

3. La Autoridad certificadora, ¿efectúa inspecciones periódicas de la planta de fabricación en la que se produce la forma farmacéutica?
sí/no/no procede¹⁴
(Marcar según corresponda)
Si no procede, continuar con la pregunta 4.

3.1 Zeiträume der regelmäßigen Inspektionen (Jahre): 3

3.1 Periodicidad de las inspecciones rutinarias (años): 3

3.2 Wurde die Herstellung dieses Typs einer Darreichungsform überprüft ja/nein
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica? sí/no
(Marcar según corresponda)

3.3 Entsprechen die Einrichtungen und Abläufe der GMP, wie von der Weltgesundheitsorganisation empfohlen?¹⁵
ja/nein/nicht zutreffend¹⁴
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

3.3 ¿Las instalaciones y procesos cumplen con las Buenas Prácticas de Manufactura como recomienda la Organización Mundial de la Salud?¹⁵
sí/no/no procede¹⁴
(Marcar según corresponda)

4. Genügen der das Zertifikat ausstellenden Behörde die vom Antragsteller eingereichten Informationen zu der Produktherstellung in allen Punkten?¹⁶
ja/nein
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

4. ¿La información presentada por el solicitante satisface a la Autoridad certificadora en todos los aspectos de la fabricación del producto? ¹⁶
sí/no
(Marcar según corresponda)

Wenn nein, bitte erklären: _____

Si la respuesta es no, explicar: _____

Adresse der zertifizierenden Behörde /Dirección de la autoridad certificadora:

Landesamt für Soziales, Jugend und Versorgung - Rheinland-Pfalz
Moltkestr. 19, 54292 Trier
Telefon: +49-651-1447-0 Fax: +49-651 1447-14208

Name der befugten Person/Nombre de la persona autorizada:
Markus Walther

Unterschrift / Firma:

Markus Walther
GMP-Inspektor / GMP-Inspector

0 3. Juli 2020



Stempel and Datum/Sello y fecha:





Allgemeine Hinweise

Wegen der vollständigen Anweisungen zum Ausfüllen dieses Formulars und Informationen zur Anwendung dieses Systems beachten Sie bitte die Leitlinien.

Diese Formulare werden in computergerechter Form angeboten. Sie sollten immer in Papierform mit Antworten – vorzugsweise gedruckt, nicht handschriftlich – übermittelt werden.

Zusätzliche Blätter zur Beifügung von Erläuterungen und Erklärungen sollten, wenn nötig, beigelegt werden.

Erläuterungen

- 1 Dieses Zertifikat in der von der WHO empfohlenen Form weist den Status des Arzneimittels und des Antragstellers für dieses Zertifikat im Ausfuhrland nach. Es ist nur für ein Produkt vorgesehen, da sich die Herstellungsvoraussetzungen und Informationen für verschiedene Darreichungsformen und Dosierungsstärken unterscheiden können.
- 2 Benutzen Sie, wenn möglich, internationale (INNs, International Nonproprietary Names) oder nationale Nicht-Markennamen.
- 3 Die Zubereitung (komplette Zusammensetzung der Darreichungsform sollte auf dem Zertifikat angegeben oder beigelegt werden.
- 4 Details der mengenmäßigen Zusammensetzung werden bevorzugt, aber ihre Bekanntgabe ist abhängig von der Zustimmung des Zulassungsinhabers.
- 5 Wenn zutreffend, fügen Sie alle Einzelheiten einer Einschränkung bei Verkauf, Vertrieb oder Verabreichung des Produktes, wie in der Zulassung beschrieben ist, bei.
- 6 Die Abschnitte 2A und 2B schließen sich gegenseitig aus.
- 7 Geben Sie an, wenn zutreffend, ob die Zulassung vorläufig ist, oder ob das Produkt noch nicht zugelassen ist.
- 8 Erläutern Sie, ob die für das Inverkehrbringen des Produktes verantwortliche Person
 - a) die Darreichungsform herstellt;
 - b) eine von einer unabhängigen Firma hergestellte Darreichungsform verpackt und/oder etikettiert; oder
 - c) mit keinem der o.a. befasst ist.

Instrucciones Generales

Para más amplias informaciones sobre el Sistema de Certificación OMS y los conceptos que aparecen en el certificado, referirse a la documentación de OMS.

El formato del certificado permite su informatización. Los certificados tienen que ser proporcionados con las anotaciones impresas en lugar que escritas a mano.

Si necesario, se agregarán hojas adicionales para proporcionar aclaraciones y comentarios.

Notas explicativas

- 1 Este certificado, cuyo formato cumple con las recomendaciones de la OMS, describe la situación en el país exportador de un producto y de quien solicita el certificado. Cada certificado se refiere a una única presentación porque la fabricación y la situación regulatoria puede ser diferente para diferentes formas y concentraciones.
- 2 Utilice, siempre que sea posible, la Denominación Común Internacional (DCI) u otra denominación no comercial.
- 3 La composición completa de la forma farmacéutica debe aparecer en el certificado o ser anexada.
- 4 Es preferible proporcionar la fórmula cuali-cuantitativa completa si el titular de la autorización de comercialización (registro) lo permite.
- 5 Cuando corresponda, proporcionar información sobre restricciones de venta, distribución, o uso del producto que se aplican en el país exportador.
- 6 Las secciones 2A y 2B se excluyen recíprocamente.
- 7 Indicar, cuando corresponda, si la autorización de comercialización es provisoria o el producto aún no está aprobado.
- 8 Especificar si la persona responsable de la comercialización:
 - a) fabrica la forma farmacéutica final,
 - b) empaca y/o etiqueta una forma fabricada por otra empresa; ó
 - c) no realiza ninguna de las operaciones arriba mencionadas.





- | | |
|---|--|
| <p>9 Diese Angaben können nur nach Absprache mit dem Zulassungsinhaber oder im Falle eines nicht zugelassenen Produktes mit dem Antragsteller erteilt werden. Ein Nichtausfüllen dieses Abschnittes zeigt, dass die betroffene Partei nicht der Einfügung dieser Informationen zugestimmt hat.</p> <p>Es soll angemerkt werden, dass Informationen über den Produktionsort Bestandteil der Produktzulassung sind. Wenn der Produktionsort gewechselt wird, muss die Lizenz erneuert werden oder sie verliert ihre Gültigkeit.</p> | <p>9 Esta información puede ser proporcionada solamente cuando el titular de la autorización de comercialización o, en el caso de productos sin autorización, el solicitante del certificado lo permita. La ausencia de esta información indica que la persona correspondiente no ha permitido su inclusión.</p> <p>Cabe subrayar que la información sobre el lugar de fabricación es parte de la autorización de comercialización. Si ese lugar cambia, la autorización debe ser actualizada o dejará de ser válida.</p> |
| <p>10 Dies bezieht sich auf das Dokument, wie ausgestellt von einigen nationalen Zulassungsbehörden, das die technischen Grundlagen zusammenfasst, auf denen die Zulassung basiert.</p> | <p>10 Esto se refiere al documento, que algunas autoridades acostumbran preparar, que constituye la base técnica sobre la cual se ha emitido la autorización de comercialización.</p> |
| <p>11 Dieses bezieht sich auf die Produktinformation, gebilligt durch die zuständige nationale Aufsichtsbehörde, wie z.B. eine „Zusammenfassung der Produkteigenschaften“ (SPC).</p> | <p>11 Esto se refiere a la información sobre el producto (indicaciones, contraindicaciones, etc.) aprobada por la autoridad competente.</p> |
| <p>12 Unter diesen Umständen wird die Erlaubnis zum Ausstellen des Zertifikates vom Zulassungsinhaber benötigt. Diese Erlaubnis muss der Behörde vom Antragsteller vorgelegt werden.</p> | <p>12 En este caso, es necesario que el titular de la autorización de comercialización permita que se otorgue el certificado. El solicitante debe obtener este permiso.</p> |
| <p>13 Bitte erläutern Sie die Begründung des Antragstellers, warum keine Registrierung benötigt wird:</p> <ul style="list-style-type: none">(a) das Produkt wurde ausschließlich für die Behandlung von Erkrankungen – insbesondere Tropenkrankheiten – entwickelt, die im Ausfuhrland nicht endemisch sind;(b) das Produkt wurde neu formuliert im Hinblick auf eine Verbesserung der Stabilität unter Tropenbedingungen;(c) das Produkt wurde neu formuliert, um Hilfsstoffe, die im Einfuhrland nicht zugelassen sind, zu entfernen;(d) das Produkt wurde neu formuliert, um für einen Wirkstoff eine andere Dosierungsobergrenze zu erreichen;(e) aus irgendwelchen anderen Gründen, bitte erläutern. | <p>13 Indicar por cual razón el solicitante no ha pedido autorización de comercialización:</p> <ul style="list-style-type: none">(a) el producto ha sido desarrollado exclusivamente para tratar enfermedades – sobre todo tropicales – que no son endémicas en el país exportador;(b) el producto ha sido reformulado para mejorar su estabilidad en clima tropical;(c) el producto ha sido reformulado para excluir excipientes que no son aceptados en el país importador;(d) el producto ha sido reformulado para respetar límites máximos diferentes para un ingrediente activo;(e) otra razón, por favor explicar. |
| <p>14 Nicht zutreffend bedeutet, dass die Herstellung in einem anderen als das Produktzertifikat ausstellenden Land stattfindet und die Inspektion im Auftrag des Herstellungslandes durchgeführt wird.</p> | <p>14 No se aplica significa que la fabricación tiene lugar en un país diferente del que emite el certificado y la inspección es responsabilidad de la autoridad del país de fabricación.</p> |





- 15 Die Anforderungen an GMP und eine Qualitätskontrolle von Arzneimitteln, auf die im Zertifikat Bezug genommen wird, sind im 32. Bericht des Expertenkomitee für Spezifikationen für pharmazeutischer Zubereitungen (WHO-Fachschriftenreihe Nr. 823, 1992, Anlage 1¹⁾) enthalten. Speziell für biologische Produkte zutreffende Empfehlungen wurden durch das WHO Expertenkomitee für biologische Standardisierung (WHO-Fachschriftenreihe, Nr. 822, 1992, Anlage 1¹⁾) formuliert.
- 16 Dieser Abschnitt sollte vervollständigt werden, wenn der Zulassungsinhaber oder Antragsteller dem Status (b) oder (c), wie unter der Nr. 8 beschrieben, entspricht. Dies ist besonders wichtig, wenn ausländische Vertragspartner in die Herstellung des Arzneimittels eingebunden sind. Unter diesen Umständen sollte der Antragsteller die das Zertifikat ausstellende Behörde entsprechend unterrichten, um die Vertragsparteien, die für die einzelnen Herstellungsstufen des Fertigarzneimittels verantwortlich sind und um den Umfang und die Art der Kontrollen, die bei jeder dieser Parteien durchgeführt werden, zu ermitteln.
- 15 Los requisitos para buenas prácticas en la fabricación y el control de calidad de medicamentos mencionados en el certificado son los incluidos en el trigésimo-segundo informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones de Preparaciones Farmacéuticas (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 823, 1992, Anexo 1). Recomendaciones específicas para productos biológicos han sido preparadas por el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 822, 1992, Anexo 1).
- 16 Esta parte se completa cuando el titular de la autorización o el solicitante del certificado pertenecen a los casos (b) y (c) de la nota 8 indicada arriba. Es particularmente importante cuando empresas extranjeras intervienen en la fabricación. En estos casos, el solicitante debe proporcionar a la autoridad certificadora toda información que permita identificar los fabricantes responsables por cada etapa de la producción de la forma final, y el grado y tipo de control que el solicitante eventualmente tenga sobre éstos.

¹⁾ nur in der Anlage 1 des Originaldokumentes
aufgeführt





COMPOSICIÓN

Micardis Plus 40 mg/12,5 mg comprimidos

Por comprimido:

Componente	mg por comprimido	Función	Estándar de referencia
Capa de Telmisartán			
Telmisartán	40,000	Principio activo	Estándar de la empresa
Hidróxido de sodio	3,360	Solubilizante	EP, NF, JP
Polividona K25 ⁽¹⁾	12,000	Solubilizante	EP, USP, JP
Meglumina	12,000	Solubilizante	EP, USP
Agua purificada ⁽²⁾	*	Disolvente	EP, USP, JP
Sorbitol	168,640	Diluyente	EP, NF
Estearato de magnesio	4,000	Lubricante	EP, NF, JP
Peso total de la capa de Telmisartán	240,000		
Capa de hidroclorotiazida			
Hidroclorotiazida	12,500	Principio activo	EP, USP
Lactosa monohidrato	112,170	Diluyente	EP, NF, JP
Celulosa microcristalina ⁽³⁾	64,000	Aglutinante, diluyente	EP, NF, JP
Almidón de maíz ⁽⁴⁾	6,000	Aglutinante, diluyente	EP, NF, JP
Óxido de hierro rojo ⁽⁵⁾	0,330	Colorante	NF, E172
Glicolato sódico de almidón ⁽⁶⁾	4,000	Disgregante	EP, NF
Agua purificada ⁽²⁾	*	Disolvente	EP, USP, JP
Estearato de magnesio	1,000	Lubricante	EP, NF, JP
Peso total de la capa de hidroclorotiazida	200,000		
Peso total	440,000		

⁽¹⁾ Monografía USP, EP, JP: Povidona

⁽²⁾ El agua purificada se utiliza como disolvente y no aparece en el producto final

⁽³⁾ Monografía NF: Celulosa microcristalina

⁽⁴⁾ Monografía NF y JP: Almidón de maíz

⁽⁵⁾ Monografía NF: Óxido férrico

⁽⁶⁾ Monografía EP: Glicolato sódico de almidón (Tipo A)





Rheinland-Pfalz
LANDESAMT FÜR SOZIALES,
JUGEND UND VERSORGUNG

Periodo de validez: 3 años

Precauciones especiales de conservación:

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: **Bundesrepublik Deutschland**
Country

Diese öffentliche Urkunde
This public document

2. ist unterschrieben von **Herrn Markus Walther**
has been signed by

3. in seiner Eigenschaft als **GMP-Inspektor / GMP-Inspector des Landesamt für
acting in the capacity of Soziales, Jugend und Versorgung Rheinland-Pfalz**

4. sie ist versehen mit dem Siegel / Stempel **des Landesamt für Soziales, Jugend und
bears the seal/stamp of Versorgung Rheinland-Pfalz**

Bestätigt
Certified

5. in **Kaiserslautern**
at

6. am **21.07.2020**
the

7. durch die **Aufsichts- und Dienstleistungsdirektion**
by

8. unter Nr. : **1525/20**
N°

9. Siegel/Stempel
Seal/Stamp



10. Unterschrift:
Signature

Jennifer Strauß
(Jennifer Strauß)
(Regierungsobersekretärin)



Zertifikat für ein pharmazeutisches Produkt¹

Dieses Zertifikat entspricht der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen Form (Allgemeine Hinweise und Erläuterungen beigelegt).

Nr. des Zertifikates: 281/2020

Ausführendes (das Zertifikat ausstellende) Land:
Bundesrepublik Deutschland

Einführendes (anforderndes) Land: Argentinien

1. Name und Darreichungsform des Produktes:
MicardisPlus 80 mg/12,5 mg Tabletten

1.1 Wirkstoff(e)² und Menge(n) pro Dosierungseinheit³:

Telmisartan 80 mg
Hydrochlorothiazid 12,5 mg
pro Tablette

Komplette qualitative Zusammensetzung inklusive Hilfsstoffe siehe Anlage.⁴

1.2 Ist dieses Produkt für ein Inverkehrbringen im Ausfuhrland zugelassen?⁵

ja/nein

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

1.3 Ist dieses Produkt gegenwärtig im Ausfuhrland im Handel?

ja/nein/unbekannt

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

Wenn die Antwort von 1.2 „ja“ ist, mit Abschnitt 2A weitermachen und Abschnitt 2B überspringen.

Wenn die Antwort von 1.2 „nein“ ist, Abschnitt 2A überspringen und mit Abschnitt 2B weitermachen.⁶

Certificado de un producto farmaceutico¹

Este certificado está de acuerdo con el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud (Se adjuntan instrucciones generales y notas aclaratorias)

Nº de este certificado: 281/2020

País exportador (certificador):

La República Federal de Alemania

País importador (solicitante): Argentina

1. Nombre y forma farmacéutica del producto:
Micardis Plus 80 mg/12,5 mg comprimidos

1.1 Principio(s) activo(s)² y cantidad(es) por unidad de dosis³:

Telmisartan 80 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
por comprimido

Para la composición completa inclusive excipientes, ver anexo⁴.

1.2 ¿Está este producto autorizado para ser puesto en el mercado en el país exportador?⁵

si/no

(Marcar según corresponda)

1.3 ¿Está este producto realmente en el mercado del país exportador?

si/no/Se desconoce

(Marcar según corresponda)

Si la respuesta a 1.2 es sí, continuar con la sección 2A y omitir la sección 2B.

Si la respuesta a 1.2 es no, omitir la sección 2A y continuar con la sección 2B.⁶





2A.1 Zulassungsnummer des Produktes⁷ und
Ausstellungsdatum:

EU/1/02/213/006 (14), EU/1/02/213/007 (28),
EU/1/02/213/009 (56), EU/1/02/213/010 (98)
EU/1/02/213/012 (84), EU/1/02/213/015 (30)
EU/1/02/213/016 (90)
vom 19.04.2002
im Handel ab: 05/2002

2A.2 Zulassungsinhaber (Name und Adresse):

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein / Deutschland

2A.3 Status des Zulassungsinhabers:⁸ a/b/c

*(bitte Zutreffendes eintragen wie in
Anmerkung 8 angegeben)*

2A.3.1 Für die Kategorien b und c Name und Adresse
des Herstellers der Darreichungsform
angeben:⁹

Hersteller:
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh, Deutschland

Verpacker:
Rottendorf Pharma GmbH
Am Fleigendahl 3
59320 Ennigerloh, Deutschland

2A.4 Ist eine Zusammenfassung der Zulassungs-
grundlagen beigelegt?¹⁰ ja/nein

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

2A.5 Ist die beigelegte, offiziell anerkannte
Produktinformation vollständig und in
Übereinstimmung mit der Zulassung?¹¹

*ja/nein/nicht beigelegt
(bitte Zutreffendes ankreuzen)*

2A.6 Antragsteller des Zertifikates, wenn nicht
identisch mit dem Zulassungsinhaber
(Name und Adresse):¹²

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
für
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein / Deutschland

2B.1 Antragsteller des Zertifikates
(Name und Adresse):

2B.2 Status des Antragstellers:
*(bitte Zutreffendes eintragen wie in
Anmerkung 8 angegeben)*

a/b/c

2A.1 Número de la autorización⁷ del producto y
fecha de emisión:

EU/1/02/213/006 (14), EU/1/02/213/007 (28),
EU/1/02/213/009 (56), EU/1/02/213/010 (98)
EU/1/02/213/012 (84), EU/1/02/213/015 (30)
EU/1/02/213/016 (90)
con fecha 19.04.2002
en el mercado desde: 05/2002

2A.2 Titular de la autorización del producto
(nombre y dirección):

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein / Alemania

2A.3 Condición del titular de la autorización del
producto:⁸ a/b/c

*(Marcar la categoría que corresponda según se
define en la nota 8)*

2A.3.1 Para las categorías b y c, el nombre y la
dirección del fabricante que produce la forma
farmacéutica es:⁹

Fabricante:
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh, Alemania

Envasador:
Rottendorf Pharma GmbH
Am Fleigendahl 3,
59320 Ennigerloh, Alemania

2A.4 ¿Se adjunta "summary basis for
approval"¹⁰ sí/no

(Marcar según corresponda)

2A.5 La información de las condiciones de
aprobación del producto que se adjunta, ¿es
completa y conforme con la autorización?¹¹

*sí/no/no se proporcionan
(Marcar según corresponda)*

2A.6 Solicitante del certificado, si es diferente del
titular de la autorización (nombre y
dirección):¹²

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
para
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein / Alemania

2B.1 Solicitante del certificado (nombre y
dirección):

Condición del solicitante: a/b/c
*(Marcar la categoría que corresponda según se
define en la nota 8)*





2B.2.1 Für die Kategorien b und c Name und Adresse des Herstellers der Darreichungsform angeben: ⁹

2B.2.1 Para las categorías b y c, el nombre y la dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es⁹:

2B.3 Warum fehlt die Genehmigung für das Inverkehrbringen?
nicht verlangt/nicht erbeten/in Bearbeitung /abgelehnt
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

2B.3 ¿Por qué no se dispone de la autorización de comercialización?
no necesaria/no solicitada/en evaluación/denegada
(Marcar según corresponda)

2B.4 Bemerkungen:¹³ _____

2B.4 Comentarios¹³: _____

3. Führt die das Zertifikat ausstellende Behörde regelmäßige Inspektion der Firma durch, in der die Darreichungsform produziert wird?
ja/nein/nicht zutreffend¹⁴
(bitte Zutreffendes ankreuzen)
Wenn „nein“ oder „nicht zutreffend“ mit Frage 4 weitermachen.

3. La Autoridad certificadora, ¿efectúa inspecciones periódicas de la planta de fabricación en la que se produce la forma farmacéutica?
si/no/no procede¹⁴
(Marcar según corresponda)
Si no procede, continuar con la pregunta 4.

3.1 Zeiträume der regelmäßigen Inspektionen (Jahre): 3

3.1 Periodicidad de las inspecciones rutinarias (años): 3

3.2 Wurde die Herstellung dieses Typs einer Darreichungsform überprüft ja/nein
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica? si/no
(Marcar según corresponda)

3.3 Entsprechen die Einrichtungen und Abläufe der GMP, wie von der Weltgesundheitsorganisation empfohlen?¹⁵
ja/nein/nicht zutreffend¹⁴
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

3.3 ¿Las instalaciones y procesos cumplen con las Buenas Prácticas de Manufactura como recomienda la Organización Mundial de la Salud?¹⁵
si/no/no procede¹⁴
(Marcar según corresponda)

4. Genügen der das Zertifikat ausstellenden Behörde die vom Antragsteller eingereichten Informationen zu der Produktherstellung in allen Punkten?¹⁶
ja/nein
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

4. ¿La información presentada por el solicitante satisface a la Autoridad certificadora en todos los aspectos de la fabricación del producto?¹⁶
si/no
(Marcar según corresponda)

Wenn nein, bitte erklären: _____

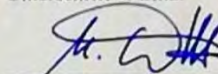
Si la repuesta es no, explicar: _____

Adresse der zertifizierenden Behörde /Dirección de la autoridad certificadora:

Landesamt für Soziales, Jugend und Versorgung - Rheinland-Pfalz
Moltkestr. 19, 54292 Trier
Telefon: +49-651-1447-0 Fax: +49-651 1447-14208

Name der befugten Person/Nombre de la persona autorizada:
Markus Walther

Unterschrift / Firma:


Markus Walther
GMP-Inspektor / GMP-Inspector

03. Juli 2020



Stempel and Datum/Sello y fecha:





Allgemeine Hinweise

Wegen der vollständigen Anweisungen zum Ausfüllen dieses Formulars und Informationen zur Anwendung dieses Systems beachten Sie bitte die Leitlinien.

Diese Formulare werden in computergerechter Form angeboten. Sie sollten immer in Papierform mit Antworten – vorzugsweise gedruckt, nicht handschriftlich – übermittelt werden.

Zusätzliche Blätter zur Beifügung von Erläuterungen und Erklärungen sollten, wenn nötig, beigelegt werden.

Erläuterungen

- 1 Dieses Zertifikat in der von der WHO empfohlenen Form weist den Status des Arzneimittels und des Antragstellers für dieses Zertifikat im Ausfuhrland nach. Es ist nur für ein Produkt vorgesehen, da sich die Herstellungsvoraussetzungen und Informationen für verschiedene Darreichungsformen und Dosierungsstärken unterscheiden können.
- 2 Benutzen Sie, wenn möglich, internationale (INNs, International Nonproprietary Names) oder nationale Nicht-Markennamen.
- 3 Die Zubereitung (komplette Zusammensetzung der Darreichungsform sollte auf dem Zertifikat angegeben oder beigelegt werden.
- 4 Details der mengenmäßigen Zusammensetzung werden bevorzugt, aber ihre Bekanntgabe ist abhängig von der Zustimmung des Zulassungsinhabers.
- 5 Wenn zutreffend, fügen Sie alle Einzelheiten einer Einschränkung bei Verkauf, Vertrieb oder Verabreichung des Produktes, wie in der Zulassung beschrieben ist, bei.
- 6 Die Abschnitte 2A und 2B schließen sich gegenseitig aus.
- 7 Geben Sie an, wenn zutreffend, ob die Zulassung vorläufig ist, oder ob das Produkt noch nicht zugelassen ist.
- 8 Erläutern Sie, ob die für das Inverkehrbringen des Produktes verantwortliche Person
 - a) die Darreichungsform herstellt;
 - b) eine von einer unabhängigen Firma hergestellte Darreichungsform verpackt und/oder etikettiert; oder
 - c) mit keinem der o.a. befasst ist.

Instrucciones Generales

Para más amplias informaciones sobre el Sistema de Certificación OMS y los conceptos que aparecen en el certificado, referirse a la documentación de OMS.

El formato del certificado permite su informatización. Los certificados tienen que ser proporcionados con las anotaciones impresas en lugar que escritas a mano.

Si necesario, se agregarán hojas adicionales para proporcionar aclaraciones y comentarios.

Notas explicativas

- 1 Este certificado, cuyo formato cumple con las recomendaciones de la OMS, describe la situación en el país exportador de un producto y de quién solicita el certificado. Cada certificado se refiere a una única presentación porque la fabricación y la situación regulatoria puede ser diferente para diferentes formas y concentraciones.
- 2 Utilice, siempre que sea posible, la Denominación Común Internacional (DCI) u otra denominación no comercial.
- 3 La composición completa de la forma farmacéutica debe aparecer en el certificado o ser anexada.
- 4 Es preferible proporcionar la fórmula cuali-cuantitativa completa si el titular de la autorización de comercialización (registro) lo permite.
- 5 Cuando corresponda, proporcionar información sobre restricciones de venta, distribución, o uso del producto que se aplican en el país exportador.
- 6 Las secciones 2A y 2B se excluyen recíprocamente.
- 7 Indicar, cuando corresponda, si la autorización de comercialización es provisoria o el producto aún no está aprobado.
- 8 Especificar si la persona responsable de la comercialización:
 - a) fabrica la forma farmacéutica final;
 - b) empaca y/o etiqueta una forma fabricada por otra empresa; ó
 - c) no realiza ninguna de las operaciones arriba mencionadas.





- | | |
|---|--|
| <p>9 Diese Angaben können nur nach Absprache mit dem Zulassungsinhaber oder im Falle eines nicht zugelassenen Produktes mit dem Antragsteller erteilt werden. Ein Nichtausfüllen dieses Abschnittes zeigt, dass die betroffene Partei nicht der Einfügung dieser Informationen zugestimmt hat.</p> <p>Es soll angemerkt werden, dass Informationen über den Produktionsort Bestandteil der Produktzulassung sind. Wenn der Produktionsort gewechselt wird, muss die Lizenz erneuert werden oder sie verliert ihre Gültigkeit.</p> | <p>9 Esta información puede ser proporcionada solamente cuando el titular de la autorización de comercialización o, en el caso de productos sin autorización, el solicitante del certificado lo permita. La ausencia de esta información indica que la persona correspondiente no ha permitido su inclusión.</p> <p>Cabe subrayar que la información sobre el lugar de fabricación es parte de la autorización de comercialización. Si ese lugar cambia, la autorización debe ser actualizada o dejará de ser válida.</p> |
| <p>10 Dies bezieht sich auf das Dokument, wie ausgestellt von einigen nationalen Zulassungsbehörden, das die technischen Grundlagen zusammenfasst, auf denen die Zulassung basiert.</p> | <p>10 Esto se refiere al documento, que algunas autoridades acostumbran preparar, que constituye la base técnica sobre la cual se ha emitido la autorización de comercialización.</p> |
| <p>11 Dieses bezieht sich auf die Produktinformation, gebilligt durch die zuständige nationale Aufsichtsbehörde, wie z.B. eine „Zusammenfassung der Produkteigenschaften“ (SPC).</p> | <p>11 Esto se refiere a la información sobre el producto (indicaciones, contraindicaciones, etc.) aprobada por la autoridad competente.</p> |
| <p>12 Unter diesen Umständen wird die Erlaubnis zum Ausstellen des Zertifikates vom Zulassungsinhaber benötigt. Diese Erlaubnis muss der Behörde vom Antragsteller vorgelegt werden.</p> | <p>12 En este caso, es necesario que el titular de la autorización de comercialización permita que se otorgue el certificado. El solicitante debe obtener este permiso.</p> |
| <p>13 Bitte erläutern Sie die Begründung des Antragstellers, warum keine Registrierung benötigt wird:</p> <ul style="list-style-type: none">(a) das Produkt wurde ausschließlich für die Behandlung von Erkrankungen – insbesondere Tropenkrankheiten – entwickelt, die im Ausfuhrland nicht endemisch sind;(b) das Produkt wurde neu formuliert im Hinblick auf eine Verbesserung der Stabilität unter Tropenbedingungen;(c) das Produkt wurde neu formuliert, um Hilfsstoffe, die im Einfuhrland nicht zugelassen sind, zu entfernen;(d) das Produkt wurde neu formuliert, um für einen Wirkstoff eine andere Dosierungsobergrenze zu erreichen;(e) aus irgendwelchen anderen Gründen, bitte erläutern. | <p>13 Indicar por cual razón el solicitante no ha pedido autorización de comercialización:</p> <ul style="list-style-type: none">(a) el producto ha sido desarrollado exclusivamente para tratar enfermedades – sobre todo tropicales - que no son endémicas en el país exportador;(b) el producto ha sido reformulado para mejorar su estabilidad en clima tropical;(c) el producto ha sido reformulado para excluir excipientes que no son aceptados en el país importador;(d) el producto ha sido reformulado para respetar límites máximos diferentes para un ingrediente activo;(e) otra razón, por favor explicar. |
| <p>14 Nicht zutreffend bedeutet, dass die Herstellung in einem anderen als das Produktzertifikat ausstellenden Land stattfindet und die Inspektion im Auftrag des Herstellungslandes durchgeführt wird.</p> | <p>14 No se aplica significa que la fabricación tiene lugar en un país diferente del que emite el certificado y la inspección es responsabilidad de la autoridad del país de fabricación.</p> |





- 15 Die Anforderungen an GMP und eine Qualitätskontrolle von Arzneimitteln, auf die im Zertifikat Bezug genommen wird, sind im 32. Bericht des Expertenkomitee für Spezifikationen für pharmazeutischer Zubereitungen (WHO-Fachschriftenreihe Nr. 823, 1992, Anlage 1¹⁾) enthalten. Speziell für biologische Produkte zutreffende Empfehlungen wurden durch das WHO Expertenkomitee für biologische Standardisierung (WHO-Fachschriftenreihe, Nr. 822, 1992, Anlage 1¹⁾) formuliert.
- 16 Dieser Abschnitt sollte vervollständigt werden, wenn der Zulassungsinhaber oder Antragsteller dem Status (b) oder (c), wie unter der Nr. 8 beschrieben, entspricht. Dies ist besonders wichtig, wenn ausländische Vertragspartner in die Herstellung des Arzneimittels eingebunden sind. Unter diesen Umständen sollte der Antragsteller die das Zertifikat ausstellende Behörde entsprechend unterrichten, um die Vertragsparteien, die für die einzelnen Herstellungsstufen des Fertigarzneimittels verantwortlich sind und um den Umfang und die Art der Kontrollen, die bei jeder dieser Parteien durchgeführt werden, zu ermitteln.
- 15 Los requisitos para buenas prácticas en la fabricación y el control de calidad de medicamentos mencionados en el certificado son los incluidos en el trigésimo-segundo informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones de Preparaciones Farmacéuticas (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 823, 1992, Anexo 1). Recomendaciones específicas para productos biológicos han sido preparadas por el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 822, 1992, Anexo 1).
- 16 Esta parte se completa cuando el titular de la autorización o el solicitante del certificado pertenecen a los casos (b) y (c) de la nota 8 indicada arriba. Es particularmente importante cuando empresas extranjeras intervienen en la fabricación. En estos casos, el solicitante debe proporcionar a la autoridad certificadora toda información que permita identificar los fabricantes responsables por cada etapa de la producción de la forma final, y el grado y tipo de control que el solicitante eventualmente tenga sobre éstos.

¹⁾ nur in der Anlage 1 des Originaldokumentes aufgeführt





COMPOSICIÓN

Micardis Plus 80 mg/12,5 mg comprimidos

Por comprimido:

Componente	mg por comprimido	Función	Estándar de referencia
Capa de Telmisartán			
Telmisartán	80,000	Principio activo	Estándar de la empresa
Hidróxido de sodio	6,720	Solubilizante	EP, NF, JP
Polividona K25 ⁽¹⁾	24,000	Solubilizante	EP, USP, JP
Meglumina	24,000	Solubilizante	EP, USP
Agua purificada ⁽²⁾	*	Disolvente	EP, USP, JP
Sorbitol	337,280	Diluyente	EP, NF
Estearato de magnesio	8,000	Lubricante	EP, NF, JP
Peso total de la capa de Telmisartán	480,000		
Capa de Hidroclorotiazida			
Hidroclorotiazida	12,500	Principio activo	EP, USP
Lactosa monohidrato	112,170	Diluyente	EP, NF, JP
Celulosa microcristalina ⁽³⁾	64,000	Aglutinante, diluyente	EP, NF, JP
Almidón de maíz ⁽⁴⁾	6,000	Aglutinante, diluyente	EP, NF, JP
Óxido de hierro rojo ⁽⁵⁾	0,330	Colorante	NF, E172
Glicolato sódico de almidón ⁽⁶⁾	4,000	Disgregante	EP, NF
Agua purificada ⁽²⁾	*	Disolvente	EP, USP, JP
Estearato de magnesio	1,000	Lubricante	EP, NF, JP
Peso total de la capa de hidroclorotiazida	200,000		
Peso total	680,000		





- (1) Monografía USP, EP, JP: Povidona
- (2) El agua purificada se utiliza como disolvente y no aparece en el producto final
- (3) Monografía NF: Celulosa microcristalina
- (4) Monografía NF y JP: Almidón de maíz
- (5) Monografía NF: Óxido férrico
- (6) Monografía EP: Glicolato sódico de almidón (Tipo A)

Periodo de validez: 3 años

Precauciones especiales de conservación:

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: **Bundesrepublik Deutschland**
Country

Diese öffentliche Urkunde
This public document

2. ist unterschrieben von **Herrn Markus Walther**
has been signed by

3. in seiner Eigenschaft als **GMP-Inspektor / GMP-Inspector des Landesamt für**
acting in the capacity of **Soziales, Jugend und Versorgung Rheinland-Pfalz**

4. sie ist versehen mit dem Siegel / Stempel **des Landesamt für Soziales, Jugend und**
bears the seal/stamp of **Versorgung Rheinland-Pfalz**

Bestätigt
Certified

5. in **Kaiserslautern**
at

6. am **21.07.2020**
the

7. durch die **Aufsichts- und Dienstleistungsdirektion**
by

8. unter Nr.: **1525/20**
N°

9. Siegel/Stempel
Seal/Stamp



10. Unterschrift
Signature

Jennifer Strauß
(Jennifer Strauß)
(Regierungsobersekretärin)



Rheinland-Pfalz

LANDESAMT FÜR SOZIALES,
JUGEND UND VERSORGUNG

Zertifikat für ein pharmazeutisches Produkt¹

Dieses Zertifikat entspricht der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen Form (Allgemeine Hinweise und Erläuterungen beigelegt).

Nr. des Zertifikates: 282/2020

Ausführendes (das Zertifikat ausstellende) Land:
Bundesrepublik Deutschland

Einführendes (anforderndes) Land: Argentinien

1. Name und Darreichungsform des Produktes:
MicardisPlus 80 mg/25 mg Tabletten

1.1 Wirkstoff(e)² und Menge(n) pro Dosierungseinheit³:

Telmisartan 80 mg
Hydrochlorothiazid 25 mg
pro Tablette

Komplette qualitative Zusammensetzung inklusive Hilfsstoffe siehe Anlage.⁴

1.2 Ist dieses Produkt für ein Inverkehrbringen im Ausfuhrland zugelassen?⁵

ja/nein
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

1.3 Ist dieses Produkt gegenwärtig im Ausfuhrland im Handel?

ja/nein/unbekannt
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

Wenn die Antwort von 1.2 „ja“ ist, mit Abschnitt 2A weitermachen und Abschnitt 2B überspringen.

Wenn die Antwort von 1.2 „nein“ ist, Abschnitt 2A überspringen und mit Abschnitt 2B weitermachen.⁶

Certificado de un producto farmacéutico¹

Este certificado está de acuerdo con el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud (Se adjuntan instrucciones generales y notas aclaratorias)

Nº de este certificado: 282/2020

País exportador (certificador):

La República Federal de Alemania

País importador (solicitante): Argentina

1. Nombre y forma farmacéutica del producto:
Micardis Plus 80 mg/25 mg comprimidos

1.1 Principio(s) activo(s)² y cantidad(es) por unidad de dosis³:

Telmisartan 80 mg
Hydroclorotiazida 25 mg
por comprimidos

Para la composición completa inclusive excipientes, ver anexo⁴.

1.2 ¿Está este producto autorizado para ser puesto en el mercado en el país exportador?⁵

si/no
(Marcar según corresponda)

1.3 ¿Está este producto realmente en el mercado del país exportador?

si/no/Se desconoce
(Marcar según corresponda)

Si la respuesta a 1.2 es sí, continuar con la sección 2A y omitir la sección 2B.

Si la respuesta a 1.2 es no, omitir la sección 2A y continuar con la sección 2B.⁶





2A.1 Zulassungsnummer des Produktes⁷ und
Ausstellungsdatum:

EU/1/02/213/017 (14), EU/1/02/213/018 (28),
EU/1/02/213/020 (30), EU/1/02/213/021 (56)
EU/1/02/213/022 (90), EU/1/02/213/023 (98)
EU/1/02/213/019 (28 x 1 Tablette)
vom 27.03.2008
im Handel seit: 04/2008

2A.2 Zulassungsinhaber (Name und Adresse):

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland

2A.3 Status des Zulassungsinhabers:⁸ a/b/c

*(bitte Zutreffendes eintragen wie in
Anmerkung 8 angegeben)*

2A.3.1 Für die Kategorien b und c Name und Adresse
des Herstellers der Darreichungsform
angeben:⁹

Hersteller:
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh, Deutschland

Verpacker:
Rottendorf Pharma GmbH
Am Fleigendahl 3
59320 Ennigerloh, Deutschland

2A.4 Ist eine Zusammenfassung der Zulassungs-
grundlagen beigefügt?¹⁰ ja/nein

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

2A.5 Ist die beigefügte, offiziell anerkannte
Produktinformation vollständig und in
Übereinstimmung mit der Zulassung?¹¹

*ja/nein/nicht beigefügt
(bitte Zutreffendes ankreuzen)*

2A.6 Antragsteller des Zertifikates, wenn nicht
identisch mit dem Zulassungsinhaber
(Name und Adresse):¹²

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
für
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland

2B.1 Antragsteller des Zertifikates
(Name und Adresse):

2B.2 Status des Antragstellers:
*(bitte Zutreffendes eintragen wie in
Anmerkung 8 angegeben)*

a/b/c

2A.1 Número de la autorización⁷ del producto y
fecha de emisión:

EU/1/02/213/017 (14), EU/1/02/213/018 (28),
EU/1/02/213/020 (30), EU/1/02/213/021 (56)
EU/1/02/213/022 (90), EU/1/02/213/023 (98)
EU/1/02/213/019 (28 x 1 comprimido)
con fecha 27.03.2008
en el mercado desde: 04/2008

2A.2 Titular de la autorización del producto
(nombre y dirección):

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

2A.3 Condición del titular de la autorización del
producto:⁸ a/b/c

*(Marcar la categoría que corresponda según se define en
la nota 8)*

2A.3.1 Para las categorías b y c, el nombre y la
dirección del fabricante que produce la forma
farmacéutica es:⁹

Fabricante:
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 - 61
59320 Ennigerloh, Alemania

Envasador:
Rottendorf Pharma GmbH
Am Fleigendahl 3,
59320 Ennigerloh, Alemania

2A.4 ¿Se adjunta "summary basis for
approval"?¹⁰ sí/no

(Marcar según corresponda)

2A.5 La información de las condiciones de
aprobación del producto que se adjunta, ¿es
completa y conforme con la autorización?¹¹

*sí/no/no se proporcionan
(Marcar según corresponda)*

2A.6 Solicitante del certificado, si es diferente del
titular de la autorización (nombre y
dirección):¹²

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
para
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

2B.1 Solicitante del certificado (nombre y
dirección):

Condición del solicitante: a/b/c
*(Marcar la categoría que corresponda según
se define en la nota 8)*





2B.2.1 Für die Kategorien b und c Name und Adresse des Herstellers der Darreichungsform angeben: ⁹

2B.2.1 Para las categorías b y c, el nombre y la dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es⁹:

2B.3 Warum fehlt die Genehmigung für das Inverkehrbringen?
nicht verlangt/nicht erbeten/in Bearbeitung /abgelehnt
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

2B.3 ¿Por qué no se dispone de la autorización de comercialización?
no necesaria/no solicitada/en evaluación/denegada
(Marcar según corresponda)

2B.4 Bemerkungen:¹³

2B.4 Comentarios¹³:

3. Führt die das Zertifikat ausstellende Behörde regelmäßige Inspektion der Firma durch, in der die Darreichungsform produziert wird?

3. La Autoridad certificadora, ¿efectúa inspecciones periódicas de la planta de fabricación en la que se produce la forma farmacéutica?

ja/nein/nicht zutreffend¹⁴
(bitte Zutreffendes ankreuzen)
Wenn „nein“ oder „nicht zutreffend“ mit Frage 4 weitermachen.

si/no/no procede¹⁴
(Marcar según corresponda)
Si no procede, continuar con la pregunta 4.

3.1 Zeiträume der regelmäßigen Inspektionen (Jahre): 3

3.1 Periodicidad de las inspecciones rutinarias (años): 3

3.2 Wurde die Herstellung dieses Typs einer Darreichungsform überprüft ja/nein
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica? si/no
(Marcar según corresponda)

3.3 Entsprechen die Einrichtungen und Abläufe der GMP, wie von der Weltgesundheitsorganisation empfohlen?¹⁵

3.3 ¿Las instalaciones y procesos cumplen con las Buenas Prácticas de Manufactura como recomienda la Organización Mundial de la Salud?¹⁵

ja/nein/nicht zutreffend¹⁴
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

si/no/no procede¹⁴
(Marcar según corresponda)

4. Genügen der das Zertifikat ausstellenden Behörde die vom Antragsteller eingereichten Informationen zu der Produktherstellung in allen Punkten?¹⁶

4. ¿La información presentada por el solicitante satisface a la Autoridad certificadora en todos los aspectos de la fabricación del producto?¹⁶

ja/nein
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

si/no
(Marcar según corresponda)

Wenn nein, bitte erklären: _____

Si la respuesta es no, explicar: _____

Adresse der zertifizierenden Behörde /Dirección de la autoridad certificadora:

Landesamt für Soziales, Jugend und Versorgung - Rheinland-Pfalz
Moltkestr. 19, 54292 Trier
Telefon: +49-651-1447-0 Fax: +49-651 1447-14208

Name der befugten Person/Nombre de la persona autorizada:
Markus Walther

Unterschrift / Firma:

03. Juli 2020

Markus Walther
GMP-Inspektor / GMP-Inspector

Stempel and Datum/Sello y fecha:





Allgemeine Hinweise

Wegen der vollständigen Anweisungen zum Ausfüllen dieses Formulars und Informationen zur Anwendung dieses Systems beachten Sie bitte die Leitlinien.

Diese Formulare werden in computergerechter Form angeboten. Sie sollten immer in Papierform mit Antworten – vorzugsweise gedruckt, nicht handschriftlich – übermittelt werden.

Zusätzliche Blätter zur Beifügung von Erläuterungen und Erklärungen sollten, wenn nötig, beigelegt werden.

Erläuterungen

- 1 Dieses Zertifikat in der von der WHO empfohlenen Form weist den Status des Arzneimittels und des Antragstellers für dieses Zertifikat im Ausfuhrland nach. Es ist nur für ein Produkt vorgesehen, da sich die Herstellungsvoraussetzungen und Informationen für verschiedene Darreichungsformen und Dosierungsstärken unterscheiden können.
- 2 Benutzen Sie, wenn möglich, internationale (INNs, International Nonproprietary Names) oder nationale Nicht-Markennamen.
- 3 Die Zubereitung (komplette Zusammensetzung der Darreichungsform sollte auf dem Zertifikat angegeben oder beigelegt werden.
- 4 Details der mengenmäßigen Zusammensetzung werden bevorzugt, aber ihre Bekanntgabe ist abhängig von der Zustimmung des Zulassungsinhabers.
- 5 Wenn zutreffend, fügen Sie alle Einzelheiten einer Einschränkung bei Verkauf, Vertrieb oder Verabreichung des Produktes, wie in der Zulassung beschrieben ist, bei.
- 6 Die Abschnitte 2A und 2B schließen sich gegenseitig aus.
- 7 Geben Sie an, wenn zutreffend, ob die Zulassung vorläufig ist, oder ob das Produkt noch nicht zugelassen ist.
- 8 Erläutern Sie, ob die für das Inverkehrbringen des Produktes verantwortliche Person
 - a) die Darreichungsform herstellt;
 - b) eine von einer unabhängigen Firma hergestellte Darreichungsform verpackt und/oder etikettiert; oder
 - c) mit keinem der o.a. befasst ist.

Instrucciones Generales

Para más amplias informaciones sobre el Sistema de Certificación OMS y los conceptos que aparecen en el certificado, referirse a la documentación de OMS.

El formato del certificado permite su informatización. Los certificados tienen que ser proporcionados con las anotaciones impresas en lugar que escritas a mano.

Si necesario, se agregarán hojas adicionales para proporcionar aclaraciones y comentarios.

Notas explicativas

- 1 Este certificado, cuyo formato cumple con las recomendaciones de la OMS, describe la situación en el país exportador de un producto y de quien solicita el certificado. Cada certificado se refiere a una única presentación porque la fabricación y la situación regulatoria puede ser diferente para diferentes formas y concentraciones.
- 2 Utilice, siempre que sea posible, la Denominación Común Internacional (DCI) u otra denominación no comercial.
- 3 La composición completa de la forma farmacéutica debe aparecer en el certificado o ser anexada.
- 4 Es preferible proporcionar la fórmula cuali-cuantitativa completa si el titular de la autorización de comercialización (registro) lo permite.
- 5 Cuando corresponda, proporcionar información sobre restricciones de venta, distribución, o uso del producto que se aplican en el país exportador.
- 6 Las secciones 2A y 2B se excluyen recíprocamente.
- 7 Indicar, cuando corresponda, si la autorización de comercialización es provisoria o el producto aún no está aprobado.
- 8 Especificar si la persona responsable de la comercialización:
 - a) fabrica la forma farmacéutica final;
 - b) empaca y/o etiqueta una forma fabricada por otra empresa; ó
 - c) no realiza ninguna de las operaciones arriba mencionadas.





- | | |
|---|--|
| <p>9 Diese Angaben können nur nach Absprache mit dem Zulassungsinhaber oder im Falle eines nicht zugelassenen Produktes mit dem Antragsteller erteilt werden. Ein Nichtausfüllen dieses Abschnittes zeigt, dass die betroffene Partei nicht der Einfügung dieser Informationen zugestimmt hat.</p> <p>Es soll angemerkt werden, dass Informationen über den Produktionsort Bestandteil der Produktzulassung sind. Wenn der Produktionsort gewechselt wird, muss die Lizenz erneuert werden oder sie verliert ihre Gültigkeit.</p> | <p>9 Esta información puede ser proporcionada solamente cuando el titular de la autorización de comercialización o, en el caso de productos sin autorización, el solicitante del certificado lo permita. La ausencia de esta información indica que la persona correspondiente no ha permitido su inclusión.</p> <p>Cabe subrayar que la información sobre el lugar de fabricación es parte de la autorización de comercialización. Si ese lugar cambia, la autorización debe ser actualizada o dejará de ser válida.</p> |
| <p>10 Dies bezieht sich auf das Dokument, wie ausgestellt von einigen nationalen Zulassungsbehörden, das die technischen Grundlagen zusammenfasst, auf denen die Zulassung basiert.</p> | <p>10 Esto se refiere al documento, que algunas autoridades acostumbran preparar, que constituye la base técnica sobre la cual se ha emitido la autorización de comercialización.</p> |
| <p>11 Dieses bezieht sich auf die Produktinformation, gebilligt durch die zuständige nationale Aufsichtsbehörde, wie z.B. eine „Zusammenfassung der Produkteigenschaften“ (SPC).</p> | <p>11 Esto se refiere a la información sobre el producto (indicaciones, contraindicaciones, etc.) aprobada por la autoridad competente.</p> |
| <p>12 Unter diesen Umständen wird die Erlaubnis zum Ausstellen des Zertifikates vom Zulassungsinhaber benötigt. Diese Erlaubnis muss der Behörde vom Antragsteller vorgelegt werden.</p> | <p>12 En este caso, es necesario que el titular de la autorización de comercialización permita que se otorgue el certificado. El solicitante debe obtener este permiso.</p> |
| <p>13 Bitte erläutern Sie die Begründung des Antragstellers, warum keine Registrierung benötigt wird:</p> <ul style="list-style-type: none">(a) das Produkt wurde ausschließlich für die Behandlung von Erkrankungen – insbesondere Tropenkrankheiten – entwickelt, die im Ausfuhrland nicht endemisch sind;(b) das Produkt wurde neu formuliert im Hinblick auf eine Verbesserung der Stabilität unter Tropenbedingungen;(c) das Produkt wurde neu formuliert, um Hilfsstoffe, die im Einfuhrland nicht zugelassen sind, zu entfernen;(d) das Produkt wurde neu formuliert, um für einen Wirkstoff eine andere Dosierungsobergrenze zu erreichen;(e) aus irgendwelchen anderen Gründen, bitte erläutern. | <p>13 Indicar por cual razón el solicitante no ha pedido autorización de comercialización:</p> <ul style="list-style-type: none">(a) el producto ha sido desarrollado exclusivamente para tratar enfermedades – sobre todo tropicales - que no son endémicas en el país exportador;(b) el producto ha sido reformulado para mejorar su estabilidad en clima tropical;(c) el producto ha sido reformulado para excluir excipientes que no son aceptados en el país importador;(d) el producto ha sido reformulado para respetar límites máximos diferentes para un ingrediente activo;(e) otra razón, por favor explicar. |
| <p>14 Nicht zutreffend bedeutet, dass die Herstellung in einem anderen als das Produktzertifikat ausstellenden Land stattfindet und die Inspektion im Auftrag des Herstellungslandes durchgeführt wird.</p> | <p>14 No se aplica significa que la fabricación tiene lugar en un país diferente del que emite el certificado y la inspección es responsabilidad de la autoridad del país de fabricación.</p> |





- 15 Die Anforderungen an GMP und eine Qualitätskontrolle von Arzneimitteln, auf die im Zertifikat Bezug genommen wird, sind im 32. Bericht des Expertenkomitee für Spezifikationen für pharmazeutischer Zubereitungen (WHO-Fachschriftenreihe Nr. 823, 1992, Anlage 1¹⁾) enthalten. Speziell für biologische Produkte zutreffende Empfehlungen wurden durch das WHO Expertenkomitee für biologische Standardisierung (WHO-Fachschriftenreihe, Nr. 822, 1992, Anlage 1¹⁾) formuliert.
- 16 Dieser Abschnitt sollte vervollständigt werden, wenn der Zulassungsinhaber oder Antragsteller dem Status (b) oder (c), wie unter der Nr. 8 beschrieben, entspricht. Dies ist besonders wichtig, wenn ausländische Vertragspartner in die Herstellung des Arzneimittels eingebunden sind. Unter diesen Umständen sollte der Antragsteller die das Zertifikat ausstellende Behörde entsprechend unterrichten, um die Vertragsparteien, die für die einzelnen Herstellungsstufen des Fertigarzneimittels verantwortlich sind und um den Umfang und die Art der Kontrollen, die bei jeder dieser Parteien durchgeführt werden, zu ermitteln.
- 15 Los requisitos para buenas prácticas en la fabricación y el control de calidad de medicamentos mencionados en el certificado son los incluidos en el trigésimo-segundo informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones de Preparaciones Farmacéuticas (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 823, 1992, Anexo 1). Recomendaciones específicas para productos biológicos han sido preparadas por el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 822, 1992, Anexo 1).
- 16 Esta parte se completa cuando el titular de la autorización o el solicitante del certificado pertenecen a los casos (b) y (c) de la nota 8 indicada arriba. Es particularmente importante cuando empresas extranjeras intervienen en la fabricación. En estos casos, el solicitante debe proporcionar a la autoridad certificadora toda información que permita identificar los fabricantes responsables por cada etapa de la producción de la forma final, y el grado y tipo de control que el solicitante eventualmente tenga sobre éstos.

¹⁾ nur in der Anlage 1 des Originaldokumentes aufgeführt





COMPOSICIÓN

Micardis Plus 80 mg/25 mg comprimidos

Por comprimido:

Componente	mg por comprimido	Función	Estándar de referencia
Capa de Telmisartán			
Telmisartán	80,000	Principio activo	Estándar de la empresa
Hidróxido de sodio	6,720	Solubilizante	EP, NF, JP
Polividona K25 ⁽¹⁾	24,000	Solubilizante	EP, USP, JP
Meglumina	24,000	Solubilizante	EP, USP
Agua purificada ⁽²⁾	*	Disolvente	EP, USP, JP
Sorbitol	337,280	Diluyente	EP, NF
Estearato de magnesio	8,000	Lubricante	EP, NF, JP
Peso total de la capa de Telmisartán	480,000		
Capa de hidroclorotiazida			
Hidroclorotiazida	25,000	Principio activo	EP, USP
Lactosa monohidrato	99,100	Diluyente	EP, NF, JP
Celulosa microcristalina ⁽³⁾	64,000	Aglutinante, diluyente	EP, NF, JP
Almidón de maíz ⁽⁴⁾	6,000	Aglutinante, diluyente	EP, NF, JP
Óxido de hierro amarillo ⁽⁵⁾	0,900	Colorante	NF, E172
Glicolato sódico de almidón ⁽⁶⁾	4,000	Disgregante	EP, NF
Agua purificada ⁽²⁾	*	Disolvente	EP, USP, JP
Estearato de magnesio	1,000	Lubricante	EP, NF, JP
Peso total de la capa de hidroclorotiazida	200,000		
Peso total	680,000		





- (1) Monografía USP, EP, JP: Povidona
- (2) El agua purificada se utiliza como disolvente y no aparece en el producto final
- (3) Monografía NF: Celulosa microcristalina
- (4) Monografía NF y JP: Almidón de maíz
- (5) Monografía NF: Óxido férrico
- (6) Monografía EP: Glicolato sódico de almidón (Tipo A)

Periodo de validez: 3 años

Precauciones especiales de conservación:

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: **Bundesrepublik Deutschland**
Country

Diese öffentliche Urkunde
This public document

2. ist unterschrieben von **Herrn Markus Walther**
has been signed by

3. in seiner Eigenschaft als **GMP-Inspektor / GMP-Inspector des Landesamt für
Soziales, Jugend und Versorgung Rheinland-Pfalz**
acting in the capacity of

4. sie ist versehen mit dem Siegel / Stempel **des Landesamt für Soziales, Jugend und
Versorgung Rheinland-Pfalz**
bears the seal/stamp of

Bestätigt
Certified

5. in **Kaiserslautern**
at

6. am **21.07.2020**
the

7. durch die **Aufsichts- und Dienstleistungsdirektion**
by

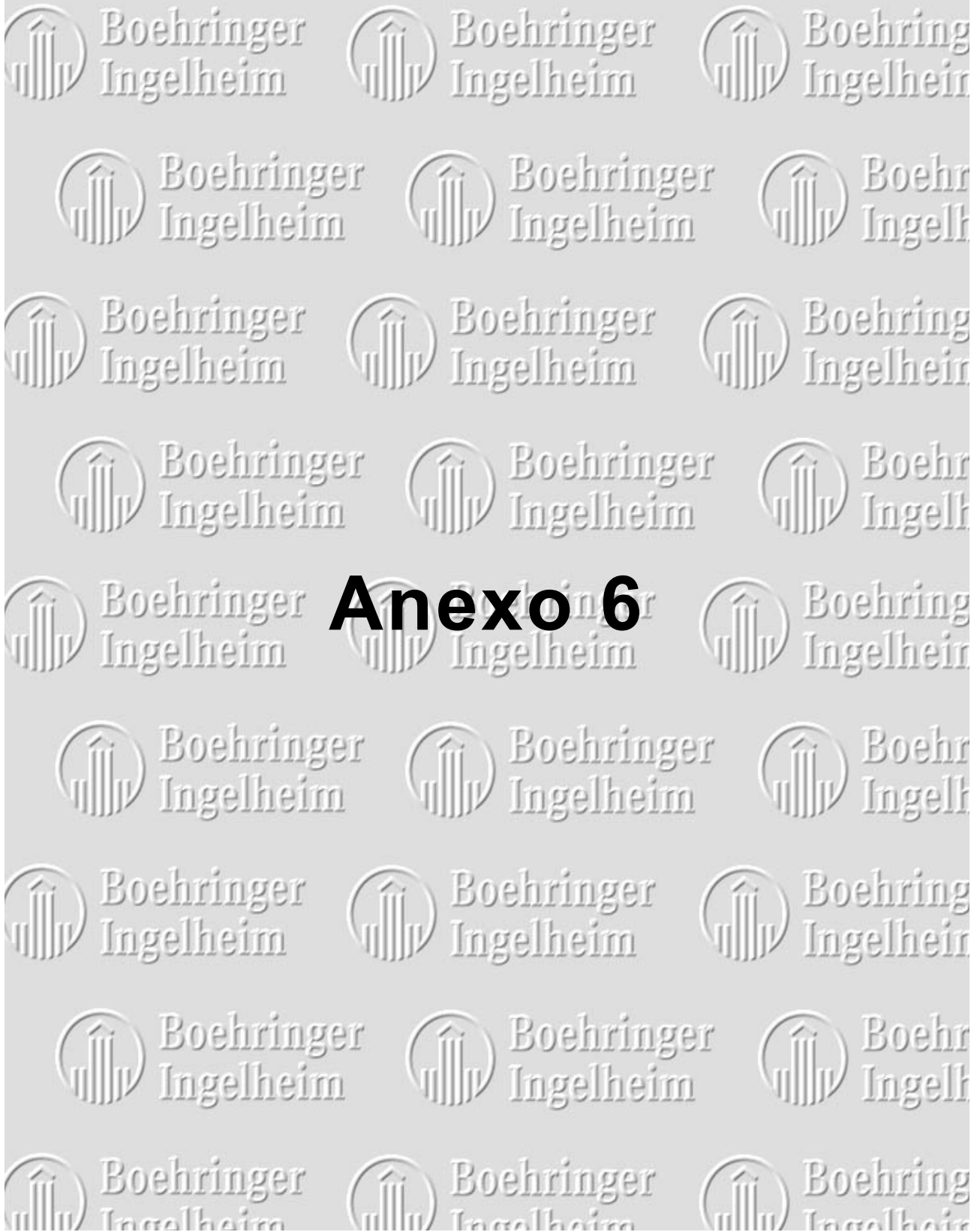
8. unter Nr.: **1525/20**
N°

9. Siegel/Stempel
Seal/Stamp



10. Unterschrift:
Signature

Strauß
(Jennifer Strauß)
(Regierungsobersekretärin)



Anexo 6

Description of Manufacturing Process and Process Controls

Telmisartan / Hydrochlorothiazide Layered Tablets, 80/12.5 mg/Tablet	Document Number q00275292-01
	BI- / Study Number 77880-p330am0901
	15 Jun 2020
	Page 1 of 8
Proprietary confidential information	
© 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS	1
LIST OF FIGURES	1
LIST OF TABLES	2
1. MANUFACTURING FLOW CHART	3
1.1 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE FINAL BLEND OF THE TELMISARTAN LAYER	3
1.2 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE FINAL BLEND OF THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER.....	4
1.3 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE TELMISARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYERED TABLETS, 80/12.5 MG	5
2. NARRATIVE DESCRIPTION OF THE MANUFACTURING PROCESS ..	6
2.1 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE FINAL BLEND FOR THE TELMISARTAN LAYER.....	6
2.2 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE FINAL BLEND FOR THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER.....	6
2.3 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE TELMISARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYERED TABLETS, 80/12.5 MG	6
3. PROCESS CONTROLS.....	7
3.1 IN-PROCESS CONTROL TESTING OF THE FINAL BLEND OF THE TELMISARTAN LAYER:.....	7
3.2 IN-PROCESS CONTROL DATA OF THE RAW GRANULATE / FINAL BLEND OF THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER:.....	7
3.3 IN-PROCESS CONTROL DATA OF THE TABLETS:	8

LIST OF FIGURES

Figure 1	Flow Chart of the final blend of the telmisartan layer	3
Figure 2	Flow Chart of the final blend of the hydrochlorothiazide layer	4
Figure 3	Flow Chart of the layered tablets	5

LIST OF TABLES

Table 1	Equipment for Telmisartan/Hydrochlorothiazide layered tablets, 80/12.5 mg/tablet.....	7
---------	---	---

1. MANUFACTURING FLOW CHART

1.1 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE FINAL BLEND OF THE TELMISARTAN LAYER

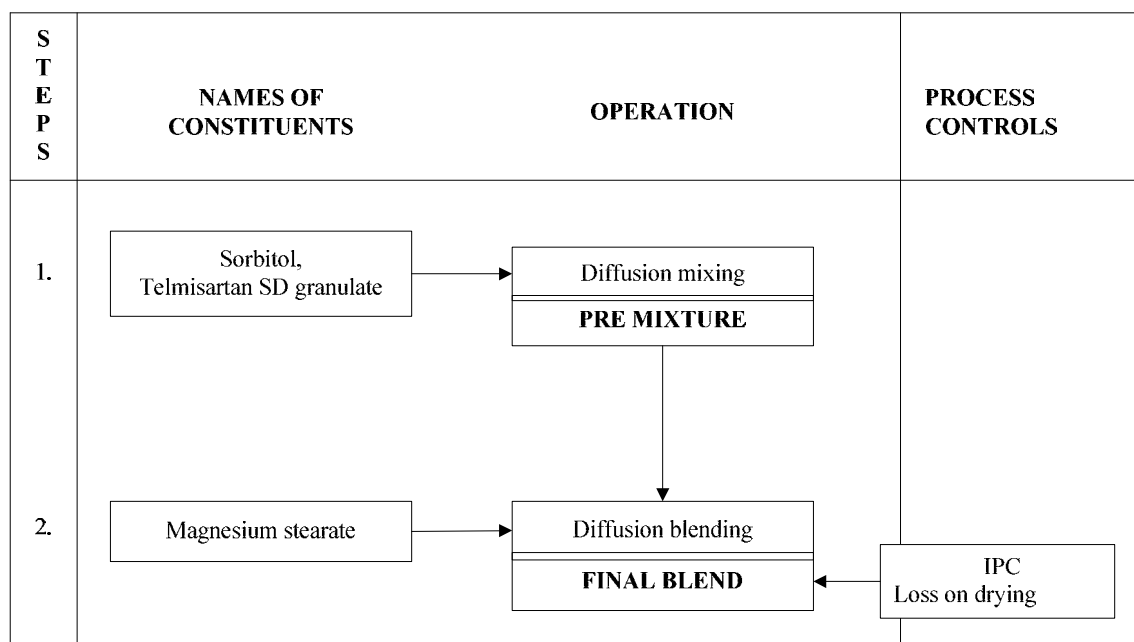


Figure 1 Flow Chart of the final blend of the telmisartan layer

1.2 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE FINAL BLEND OF THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER

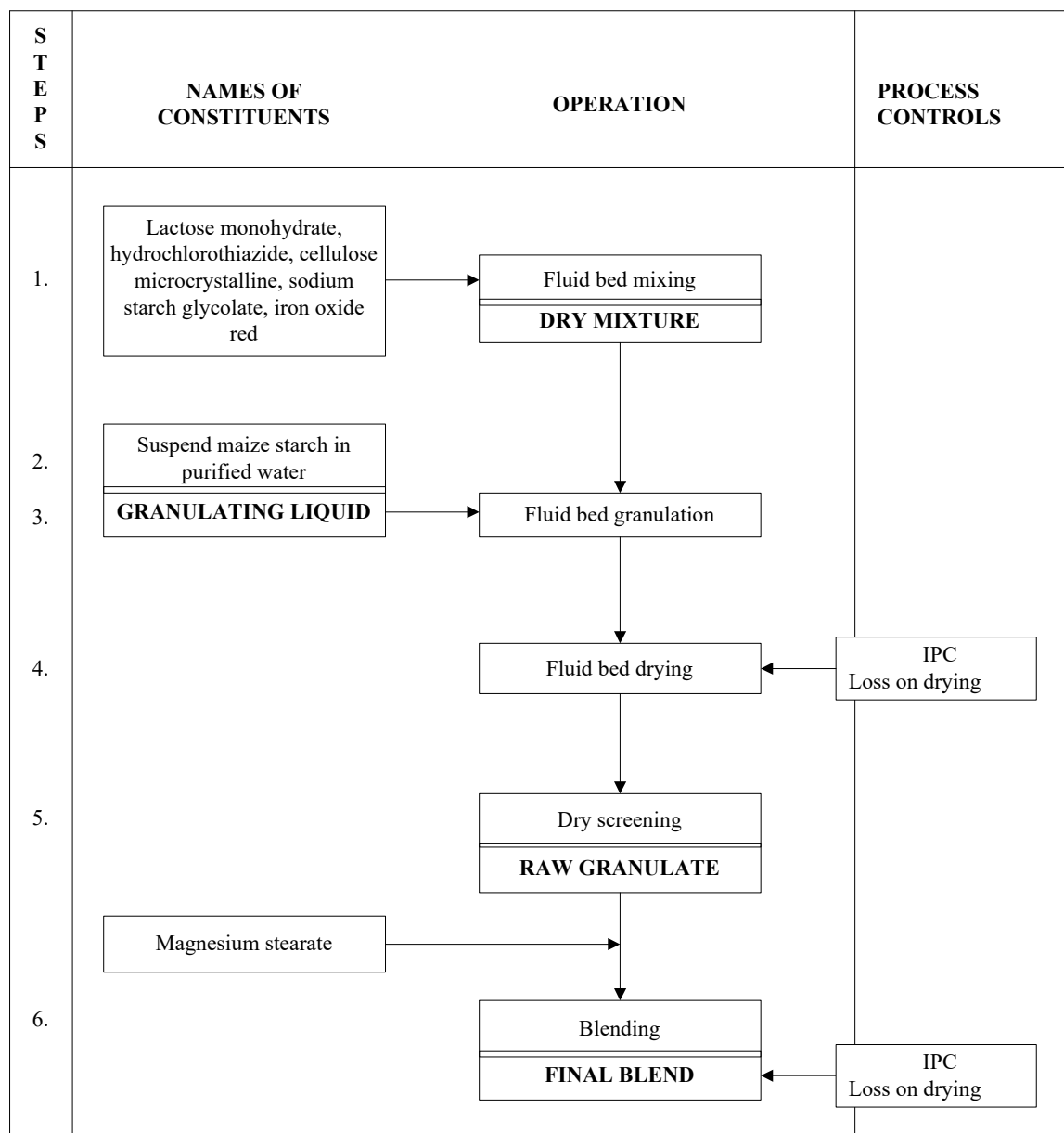


Figure 2 Flow Chart of the final blend of the hydrochlorothiazide layer

**1.3 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE TELMISARTAN /
 HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYERED TABLETS, 80/12.5 MG**

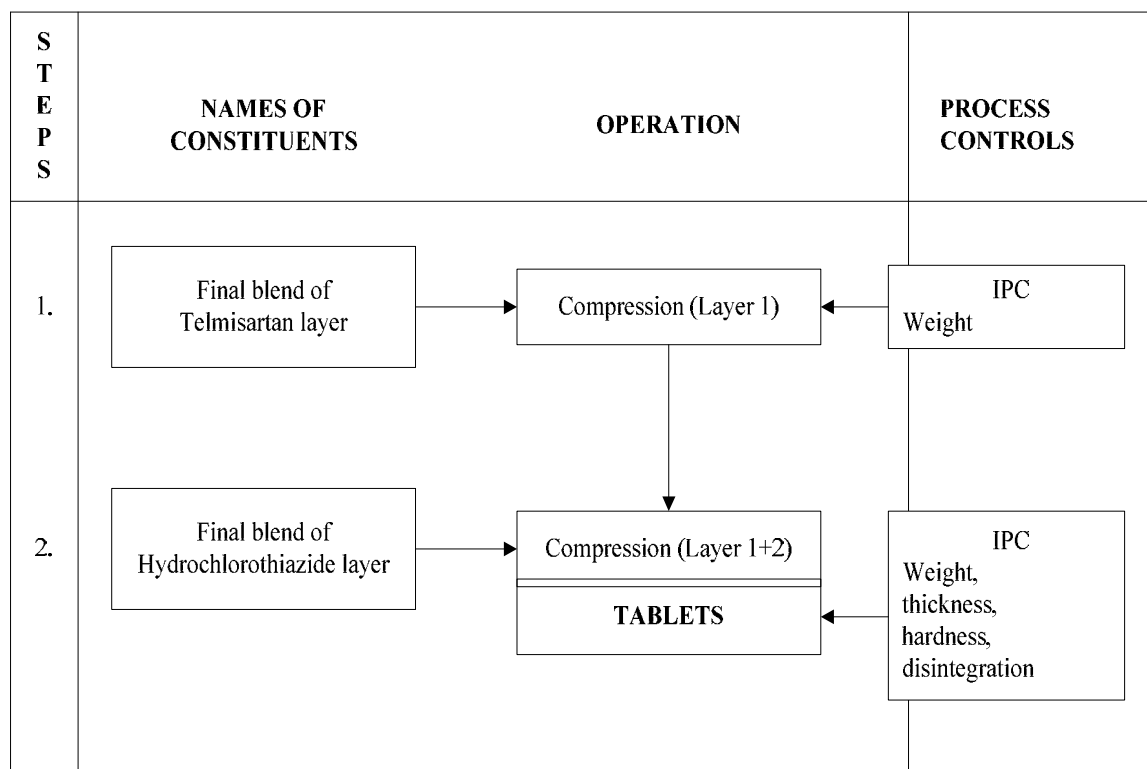


Figure 3 Flow Chart of the layered tablets

2. NARRATIVE DESCRIPTION OF THE MANUFACTURING PROCESS

2.1 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE FINAL BLEND FOR THE TELMISARTAN LAYER

- (Step 1) Using a suitable diffusion mixer, mix together sorbitol and Telmisartan SD granulate (pre-mixture).
- (Step 2) Using the same diffusion mixer, blend pre-mixture from Step 1 and magnesium stearate screened (mesh size 0.5 mm) until homogeneous (final blend).

2.2 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE FINAL BLEND FOR THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER

- (Step 1) Using a suitable fluid bed granulator mix lactose monohydrate, hydrochlorothiazide, cellulose microcrystalline, sodium starch glycolate and iron oxide red and mix until homogeneous (dry mixture).
- (Step 2) Using a suitable mixing vessel, suspend maize starch in purified hot water by constant stirring to form a paste (granulating liquid).
- (Step 3) Using the same fluid bed granulator, granulate the dry mixture with the granulating liquid (fluid bed granulation).
- (Step 4) Using the same fluid bed granulator, dry the wet granulate.
- (Step 5) Using a suitable screening mill pass through the dried granulate (mesh size 2.0 mm) (raw granulate).
- (Step 6) Using a suitable diffusion mixer screen magnesium stearate (mesh size 0.5 mm) to the raw granulate and blend until homogeneous (final blend).

2.3 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE TELMISARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYERED TABLETS, 80/12.5 MG

- (Step 1) Using a suitable power assisted tablet press compress the final blend of the Telmisartan layer (layer 1) and
- (Step 2) the final blend of the Hydrochlorothiazide layer into layered tablets of about 680 mg.

The following equipment has been shown to be suitable:

Table 1 Equipment for Telmisartan/Hydrochlorothiazide layered tablets, 80/12.5 mg/tablet

Process Step	Equipment class*	Subclass*
Granulation and Drying	Fluid bed granulator (direct heating, fluidized solids bed)	None Identified
Sieving	Screening mill	Rotating impeller
Mixing	Diffusion mixer (tumble)	Bin blender
Compression	Tablet press	Power assisted

* Classification according to FDA-CDER Guidance for Industry, SUPAC: Manufacturing Equipment Addendum

3. PROCESS CONTROLS

3.1 IN-PROCESS CONTROL TESTING OF THE FINAL BLEND OF THE TELMISARTAN LAYER:

Loss on drying: Determine on the completed final blend with each batch

Target: < 4.0 %

Equipment: e.g. Brabender

3.2 IN-PROCESS CONTROL DATA OF THE RAW GRANULATE / FINAL BLEND OF THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER:

Loss on drying after drying:

Target: ≤ 2.6 %

Equipment: e.g. Mettler or alternatively Brabender

Loss on drying of the final blend

Target: ≤ 2.6 %

Equipment: e.g. Mettler or alternatively Brabender

3.3 IN-PROCESS CONTROL DATA OF THE TABLETS:

Weight of layer 1 (Telmisartan layer):

Determine the weight of at least 10 tablets

Target: 480.0 mg

Tolerance limits individual values: 456.0 – 504.0 mg

Weight of layer 1 + 2:

Determine the weight of at least 10 tablets

Target: 680.0 mg

Tolerance limits individual values: 646.0 – 714.0 mg

Thickness:

Determine the thickness of at least 10 tablets

Target: 6.2 mm

Tolerance limits individual values: 5.9 – 6.5 mm

Equipment: e.g. Erweka TBH 30

Hardness:

Determine the hardness of at least 10 tablets

Tolerance limits individual values: 80 – 180 N

Equipment: e.g. Erweka hardness tester

Disintegration time:

Determine twice per batch on 6 tablets

Target: ≤ 15 minutes

Equipment: e.g. Erweka ZT 62

Description of Manufacturing Process and Process Controls

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Layered Tablets, 40/12.5 mg/Tablet	Document Number q00280469-01
	BI- / Study Number 78193-p330am0801
	09 Dec 2020
	Page 1 of 8
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS	1
LIST OF FIGURES	1
LIST OF TABLES	2
1. MANUFACTURING FLOW CHART	3
1.1 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE FINAL BLEND OF THE TELMISARTAN LAYER	3
1.2 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE FINAL BLEND OF THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER.....	4
1.3 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE TELMISARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYERED TABLETS, 40/12.5 MG.....	5
2. NARRATIVE DESCRIPTION OF THE MANUFACTURING PROCESS ..	6
2.1 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE FINAL BLEND FOR THE TELMISARTAN LAYER.....	6
2.2 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE FINAL BLEND FOR THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER.....	6
2.3 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE TELMISARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYERED TABLETS, 40/12.5 MG.....	6
3. PROCESS CONTROLS.....	7
3.1 IN-PROCESS CONTROL TESTING OF THE FINAL BLEND OF THE TELMISARTAN LAYER:.....	7
3.2 IN-PROCESS CONTROL DATA OF THE RAW GRANULATE / FINAL BLEND OF THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER:.....	7
3.3 IN-PROCESS CONTROL DATA OF THE TABLETS:	8

LIST OF FIGURES

Figure 1	Flow Chart of the final blend of the telmisartan layer	3
Figure 2	Flow Chart of the final blend of the hydrochlorothiazide layer	4
Figure 3	Flow Chart of the layered tablets	5

LIST OF TABLES

Table 1	Equipment for telmisartan/hydrochlorothiazide layered tablets, 40/12.5 mg/tablet.....	7
---------	---	---

1. MANUFACTURING FLOW CHART

1.1 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE FINAL BLEND OF THE TELMISARTAN LAYER

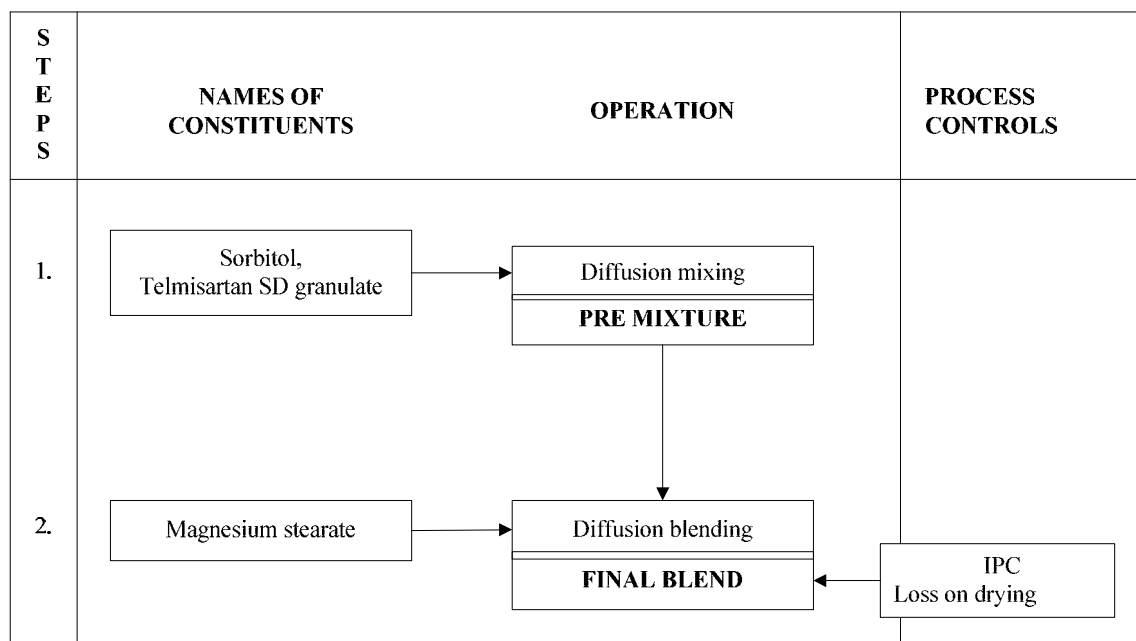
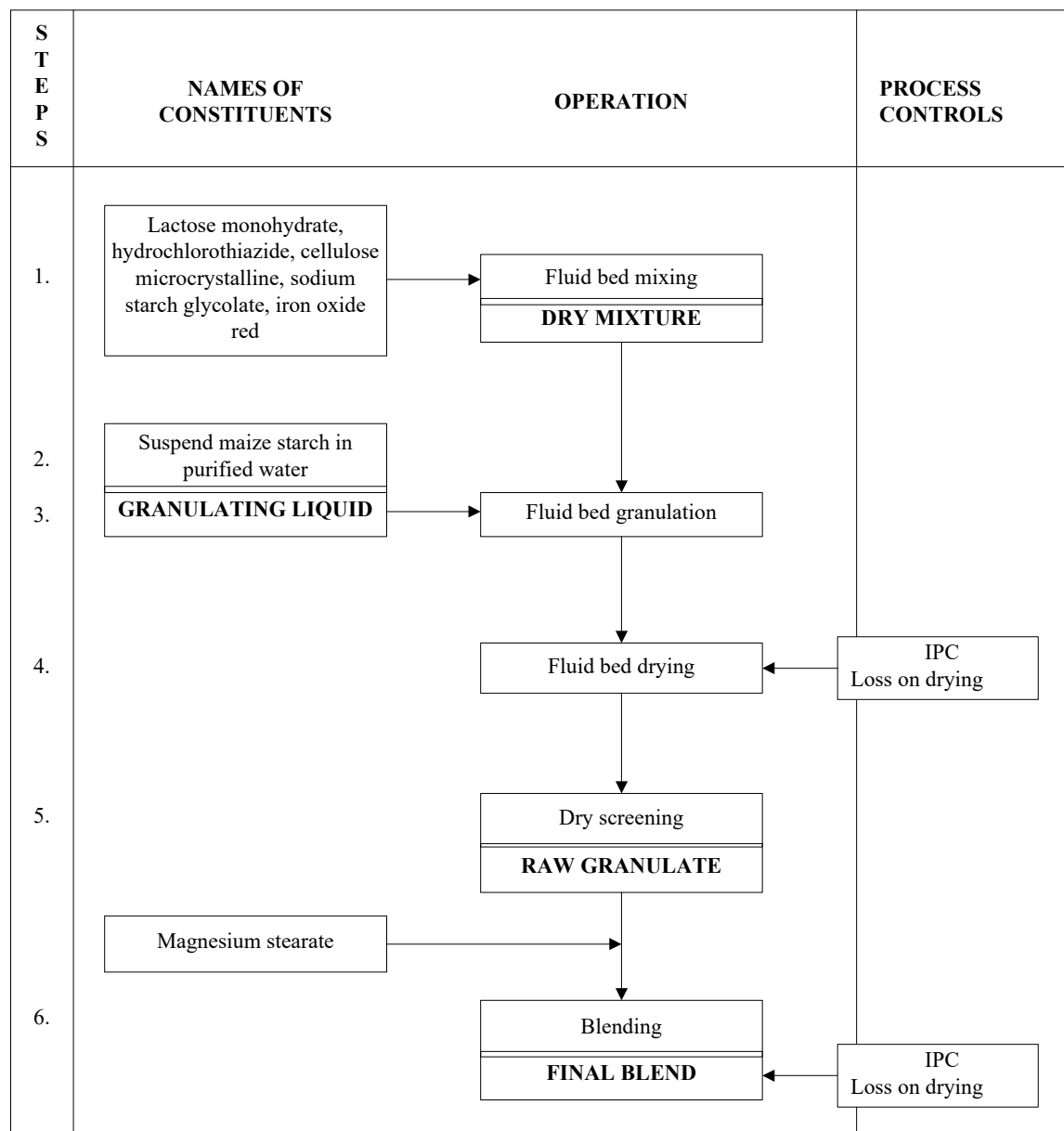


Figure 1 Flow Chart of the final blend of the telmisartan layer

1.2 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE FINAL BLEND OF THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER



Step 1 to 5 can be performed twice in order to produce the final batch for the Hydrochlorothiazide raw granulate.

Figure 2 Flow Chart of the final blend of the hydrochlorothiazide layer

**1.3 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE TELMISARTAN /
 HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYERED TABLETS, 40/12.5 MG**

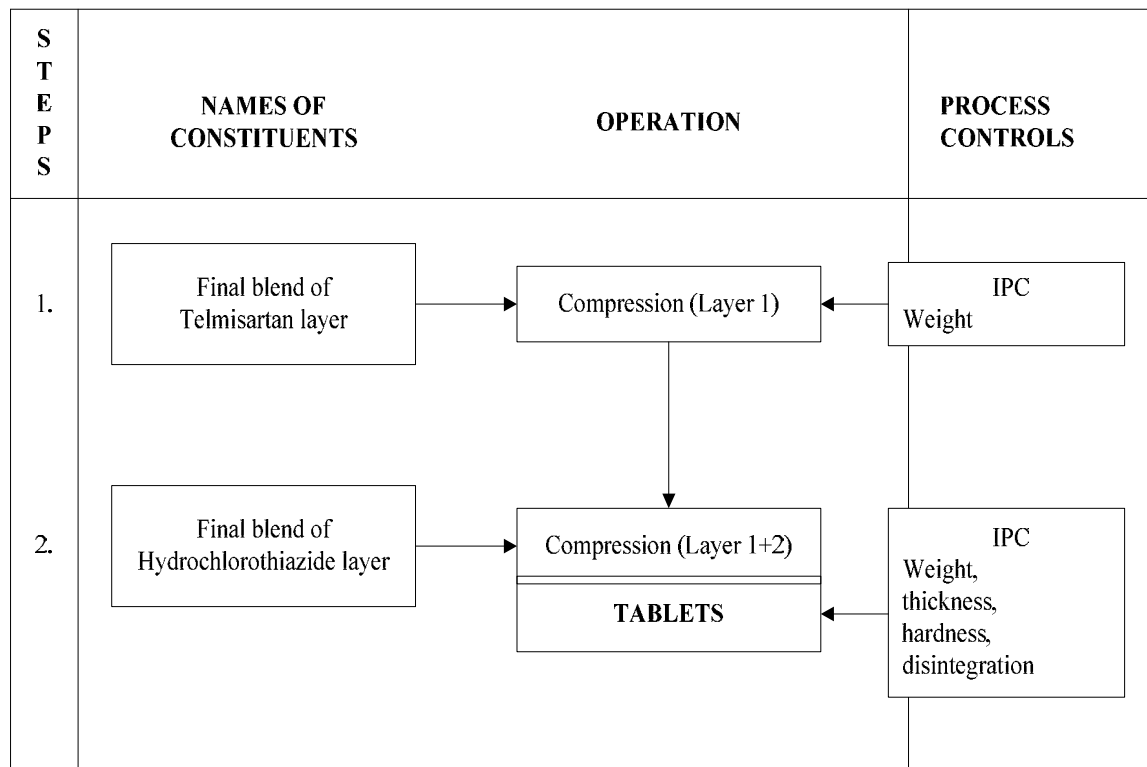


Figure 3 Flow Chart of the layered tablets

2. NARRATIVE DESCRIPTION OF THE MANUFACTURING PROCESS

2.1 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE FINAL BLEND FOR THE TELMISARTAN LAYER

- (Step 1) Using a suitable diffusion mixer, mix together sorbitol and telmisartan SD granulate (pre-mixture).
- (Step 2) Using the same diffusion mixer, blend pre-mixture from Step 1 and magnesium stearate screened (mesh size 0.5 mm) until homogeneous (final blend).

2.2 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE FINAL BLEND FOR THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER

- (Step 1) Using a suitable fluid bed granulator mix lactose monohydrate, hydrochlorothiazide, cellulose microcrystalline, sodium starch glycolate and iron oxide red and mix until homogeneous (dry mixture).
- (Step 2) Using a suitable mixing vessel, suspend maize starch in purified hot water by constant stirring to form a paste (granulating liquid).
- (Step 3) Using the same fluid bed granulator, granulate the dry mixture with the granulating liquid (fluid bed granulation).
- (Step 4) Using the same fluid bed granulator, dry the wet granulate.
- (Step 5) Using a suitable screening mill pass through the dried granulate (mesh size 2.0 mm) (raw granulate).
- (Step 6) Using a suitable diffusion mixer screen magnesium stearate (mesh size 0.5 mm) to the raw granulate and blend until homogeneous (final blend).

Step 1 to 5 can be performed twice in order to produce the final batch for the hydrochlorothiazide raw granulate.

2.3 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE TELMISARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYERED TABLETS, 40/12.5 MG

- (Step 1) Using a suitable power assisted tablet press compress the final blend of the telmisartan layer (layer 1) and
- (Step 2) the final blend of the hydrochlorothiazide layer into layered tablets of about 440 mg.

The following equipment has been shown to be suitable:

Table 1 Equipment for telmisartan/hydrochlorothiazide layered tablets, 40/12.5 mg/tablet

Process Step	Equipment class*	Subclass*
Granulation and Drying	Fluid bed granulator (direct heating, fluidized solids bed)	None Identified
Sieving	Screening mill	Rotating impeller
Mixing	Diffusion mixer (tumble)	Bin blender
Compression	Tablet press	Power assisted

* Classification according to FDA-CDER Guidance for Industry, SUPAC: Manufacturing Equipment Addendum

3. PROCESS CONTROLS

3.1 IN-PROCESS CONTROL TESTING OF THE FINAL BLEND OF THE TELMISARTAN LAYER:

Loss on drying: Determine on the completed final blend with each batch

Target: < 4.0 %

Equipment: e.g. Brabender

3.2 IN-PROCESS CONTROL DATA OF THE RAW GRANULATE / FINAL BLEND OF THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER:

Loss on drying after drying:

Target: ≤ 2.6 %

Equipment: e.g. Mettler or alternatively Brabender

Loss on drying of the final blend

Target: ≤ 2.6 %

Equipment: e.g. Mettler or alternatively Brabender

3.3 IN-PROCESS CONTROL DATA OF THE TABLETS:

Weight of layer 1 (Telmisartan layer):
Determine the weight of at least 10 tablets

Target: 240.0 mg

Tolerance limits individual values: 222.0 – 258.0 mg

Weight of layer 1 + 2:
Determine the weight of at least 10 tablets

Target: 440.0 mg

Tolerance limits individual values: 418.0 – 462.0 mg

Thickness:
Determine the thickness of at least 10 tablets

Target: 5.2 mm

Tolerance limits individual values: 4.9 – 5.5 mm

Equipment: e.g. Erweka TBH 300

Hardness:
Determine the hardness of at least 10 tablets

Tolerance limits individual values: 80 – 160 N

Equipment: e.g. Erweka hardness tester

Disintegration time:
Determine twice per batch on 6 tablets

Target: ≤ 15 minutes

Equipment: e.g. Erweka ZT 72

Description of Manufacturing Process and Process Controls

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Layered Tablets, 80/25 mg/Tablet	Document Number q00280616-01
	BI- / Study Number 81451-p330am0901
	09 Dec 2020
	Page 1 of 8
Proprietary confidential information	
© 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS	1
LIST OF FIGURES	1
LIST OF TABLES	2
1. MANUFACTURING FLOW CHART	3
1.1 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE FINAL BLEND OF THE TELMISARTAN LAYER	3
1.2 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE FINAL BLEND OF THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER.....	4
1.3 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE TELMISARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYERED TABLETS, 80/25 MG.....	5
2. NARRATIVE DESCRIPTION OF THE MANUFACTURING PROCESS ..	6
2.1 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE FINAL BLEND FOR THE TELMISARTAN LAYER.....	6
2.2 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE FINAL BLEND FOR THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER.....	6
2.3 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE TELMISARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYERED TABLETS, 80/25 MG.....	6
3. PROCESS CONTROLS.....	7
3.1 IN-PROCESS CONTROL TESTING OF THE FINAL BLEND OF THE TELMISARTAN LAYER:.....	7
3.2 IN-PROCESS CONTROL DATA OF THE RAW GRANULATE / FINAL BLEND OF THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER:.....	7
3.3 IN-PROCESS CONTROL DATA OF THE TABLETS:	8

LIST OF FIGURES

Figure 1	Flow Chart of the final blend of the telmisartan layer	3
Figure 2	Flow Chart of the final blend of the hydrochlorothiazide layer.....	4
Figure 3	Flow Chart of the layered tablets	5

LIST OF TABLES

Table 1	Equipment for telmisartan/hydrochlorothiazide layered tablets, 80/25 mg/tablet.....	7
---------	---	---

1. MANUFACTURING FLOW CHART

1.1 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE FINAL BLEND OF THE TELMISARTAN LAYER

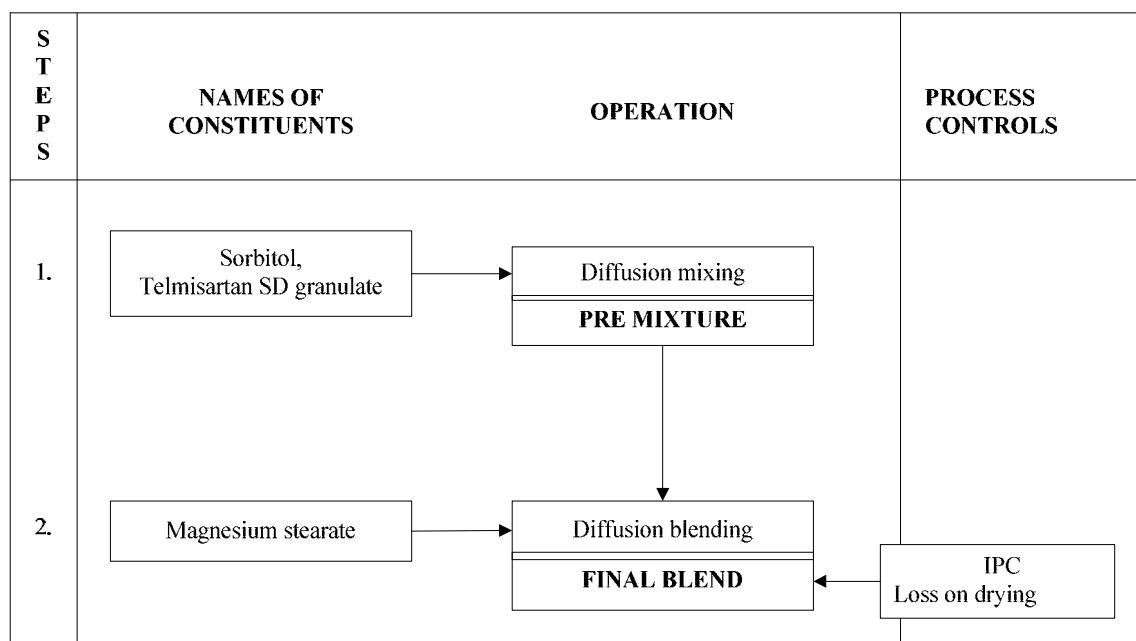


Figure 1 Flow Chart of the final blend of the telmisartan layer

1.2 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE FINAL BLEND OF THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER

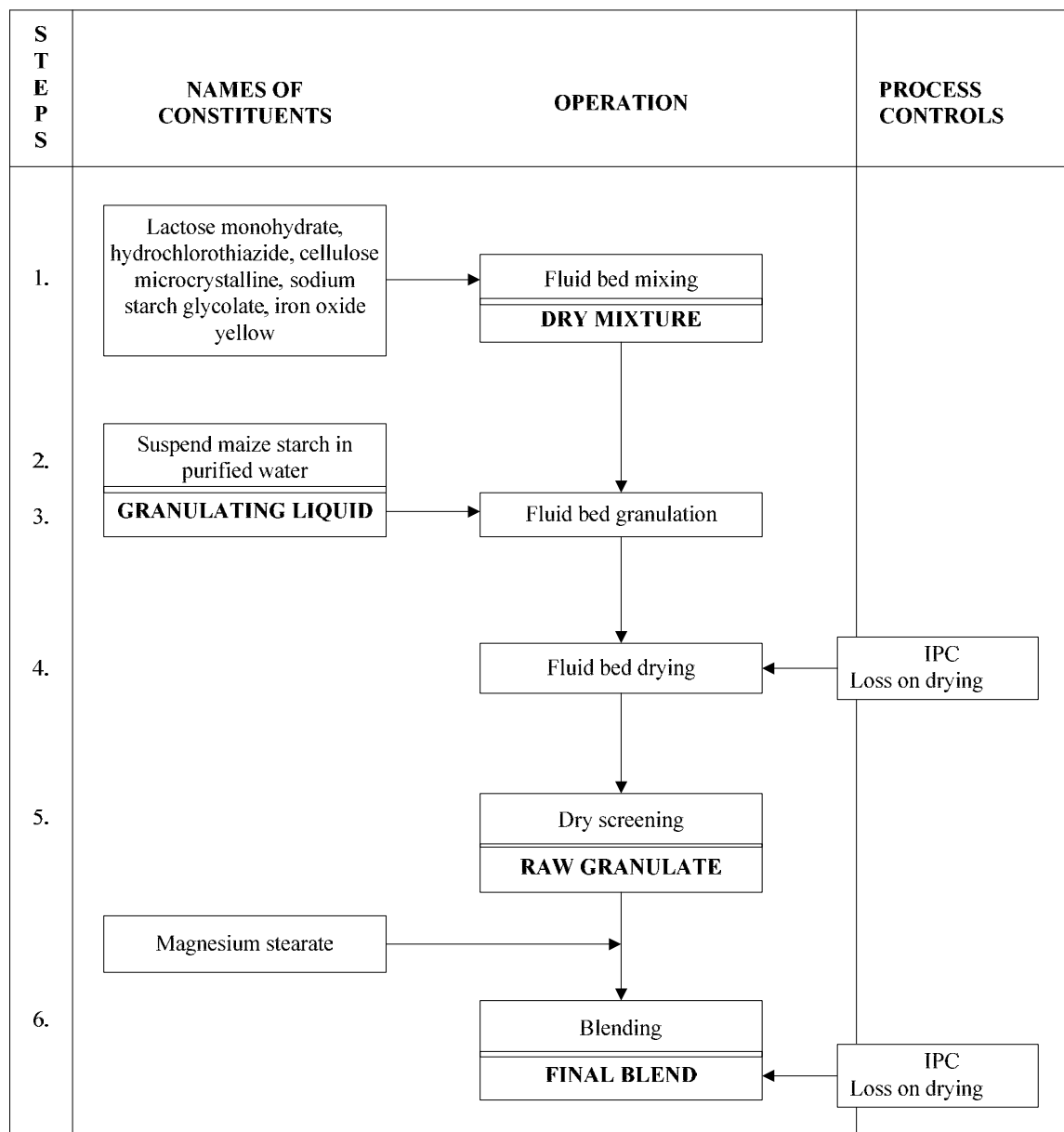


Figure 2 Flow Chart of the final blend of the hydrochlorothiazide layer

**1.3 MANUFACTURING FLOW CHART FOR THE TELMISARTAN /
 HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYERED TABLETS, 80/25 MG**

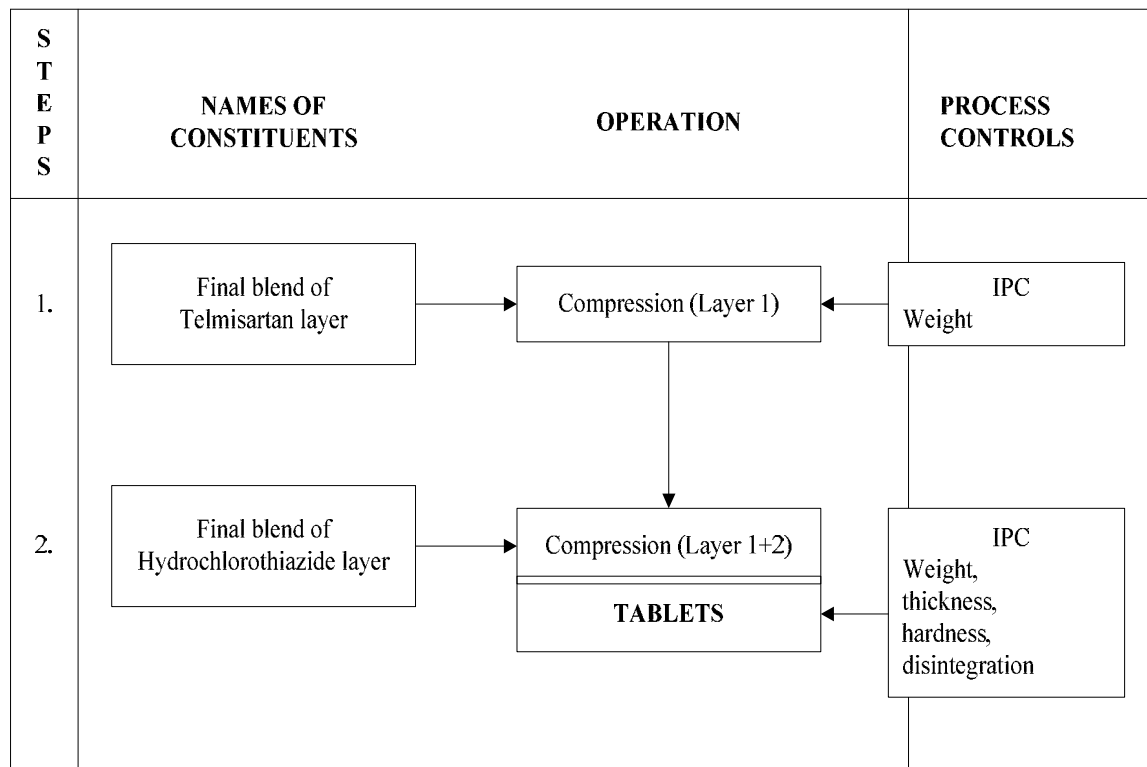


Figure 3 Flow Chart of the layered tablets

2. NARRATIVE DESCRIPTION OF THE MANUFACTURING PROCESS

2.1 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE FINAL BLEND FOR THE TELMISARTAN LAYER

- (Step 1) Using a suitable diffusion mixer, mix together sorbitol and telmisartan SD granulate (pre-mixture).
- (Step 2) Using the same diffusion mixer, blend pre-mixture from Step 1 and magnesium stearate screened (mesh size 0.5 mm) until homogeneous (final blend).

2.2 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE FINAL BLEND FOR THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER

- (Step 1) Using a suitable fluid bed granulator mix lactose monohydrate, hydrochlorothiazide, cellulose microcrystalline, sodium starch glycolate and iron oxide yellow and mix until homogeneous (dry mixture).
- (Step 2) Using a suitable mixing vessel, suspend maize starch in purified hot water by constant stirring to form a paste (granulating liquid).
- (Step 3) Using a suitable fluid bed granulator, granulate the dry mixture with the granulating liquid (fluid bed granulation).
- (Step 4) Using a suitable fluid bed granulator, dry the wet granulate.
- (Step 5) Using a suitable screening mill pass through the dried granulate (mesh size 2.0 mm) (raw granulate).
- (Step 6) Using a suitable diffusion mixer screen magnesium stearate (mesh size 0.5 mm) to the raw granulate and blend until homogeneous (final blend).

2.3 NARRATIVE DESCRIPTION FOR THE TELMISARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYERED TABLETS, 80/25 MG

- (Step 1) Using a suitable power assisted tablet press compress the final blend of the telmisartan layer (layer 1) and
- (Step 2) the final blend of the hydrochlorothiazide layer into layered tablets of about 680 mg.

The following equipment has been shown to be suitable:

Table 1 Equipment for telmisartan/hydrochlorothiazide layered tablets, 80/25 mg/tablet

Process Step	Equipment class*	Subclass*
Granulation and Drying	Fluid bed granulator (direct heating, fluidized solids bed)	None Identified
Sieving	Screening mill	Rotating impeller
Mixing	Diffusion mixer (tumble)	Bin blender
Compression	Tablet press	Power assisted

* Classification according to FDA-CDER Guidance for Industry, SUPAC: Manufacturing Equipment Addendum

3. PROCESS CONTROLS

3.1 IN-PROCESS CONTROL TESTING OF THE FINAL BLEND OF THE TELMISARTAN LAYER:

Loss on drying: Determine on the completed final blend with each batch

Target: < 4.0 %

Equipment: e.g. Brabender

3.2 IN-PROCESS CONTROL DATA OF THE RAW GRANULATE / FINAL BLEND OF THE HYDROCHLOROTHIAZIDE LAYER:

Loss on drying after drying:

Target: 1.2 - 2.6 %

Equipment: e.g. Mettler or alternatively Brabender

Loss on drying of the final blend

Target: ≤ 2.6 %

Equipment: e.g. Mettler or alternatively Brabender

3.3 IN-PROCESS CONTROL DATA OF THE TABLETS:

Weight of layer 1 (Telmisartan layer):

Target: 480.0 mg

Tolerance limits individual values: 456.0 – 504.0 mg

Weight of layer 1 + 2:

Target: 680.0 mg

Tolerance limits individual values: 646.0 – 714.0 mg

Thickness:

Target: 6.2 mm

Tolerance limits individual values: 5.9 – 6.5 mm

Equipment: e.g. Erweka TBH 300

Hardness:

Tolerance limits individual values: 80 – 180 N

Equipment: e.g. Erweka hardness tester

Disintegration time:

Target: ≤ 15 minutes

Equipment: e.g. Erweka ZT 72

Specification

Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets, 80 / 12.5 mg / tablet	Document Number q00269429-01
	BI- / Study Number 77880-p510am0401
	01 Oct 2019
	Page 1 of 6
Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

Table 1 Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets, 80 / 12.5 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria
Description	Visual test	Oblong, white-red, biconvex, two-layer tablets, possibly with red specks in the white layer; the white face is marked with "H8" and the Boehringer Ingelheim company symbol
Dimensions Thickness	Measurement	5.9-6.5 mm (10 single values)
Identification Telmisartan	AP-4428 5.0 Liquid chromatography	The UV spectrum of the active ingredient obtained with the test solution must correspond to that obtained with the standard solution. For determination see under Assay.
		The retention time of the active ingredient obtained with the test solution must correspond to that obtained with the standard solution. For determination see under Assay.
Identification Hydrochlorothiazide	AP-4428 5.0 Liquid chromatography	The UV spectrum of the active ingredient obtained with the test solution must correspond to that obtained with the standard solution. For determination see under Assay.
		The retention time of the active ingredient obtained with the test solution must correspond to that obtained with the standard solution. For determination see under Assay.

Table 1 (cont'd) Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets,
80 / 12.5 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria
Water content	AP-4752 1.0 Biamperometric Karl Fischer titration	≤ 3.5 %
	b78193-p520am0101 Biamperometric Karl Fischer titration (Alternate procedure)	
Resistance to crushing (Tablet breaking force)	AP-4753 1.0 Physical test	Release 75 - 180 N Measure the tablets along the long axis in each case
Resistance to crushing (Tablet breaking force)	AP-4753 1.0 Physical test	Shelf Life ≥ 50 N Measure the tablets along the long axis in each case
Active ingredient degradation Telmisartan	AP-4428 5.0 Liquid chromatography	Any unspecified < 0.2 % degradation product Total degradation < 0.2 % products For determination see under Assay.
Active ingredient degradation Hydrochlorothiazide	AP-4428 5.0 Liquid chromatography	Release 4-Amino-6- ≤ 0.5 % chlorobenzene-1,3- disulfonamide (ACB-Disamide) Any unspecified ≤ 0.5 % degradation product Total degradation ≤ 1.0 % products For determination see under Assay.

Table 1 (cont'd) Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets,
80 / 12.5 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria
Active ingredient degradation Hydrochlorothiazide	AP-4428 5.0 Liquid chromatography	Shelf Life 4-Amino-6-chlorobenzene-1,3-disulfonamide (ACB-Disamide) $\leq 1.0 \%$ Any unspecified degradation product $\leq 0.5 \%$ Total degradation products $\leq 1.5 \%$ For determination see under Assay.
Assay Telmisartan	AP-4428 5.0 Liquid chromatography	76.0 – 84.0 mg / tablet
Assay Hydrochlorothiazide	AP-4428 5.0 Liquid chromatography	Release 11.88 – 13.13 mg / tablet
Assay Hydrochlorothiazide	AP-4428 5.0 Liquid chromatography	Shelf Life 11.75 – 13.13 mg / tablet
Dissolution Telmisartan	AP-4710 6.0 Liquid chromatography	Time: 30 min. Requirement Q: 70 % <u>Stage S1 (n=6):</u> Each unit is not less than Q + 5%. <u>Stage S2 (n=6):</u> Average of 12 units (S1 + S2) is equal to or greater than Q and no unit is less than Q - 15%. Paddle method complies with Ph. Eur. / USP

Table 1 (cont'd) Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets,
80 / 12.5 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria
Dissolution Hydrochlorothiazide	AP-4710 6.0 Liquid chromatography	Time: 30 min. Requirement Q: 75 % <u>Stage S1 (n=6):</u> Each unit is not less than Q + 5%. <u>Stage S2 (n=6):</u> Average of 12 units (S1 + S2) is equal to or greater than Q. and no unit is less than Q - 15%. Basket method complies with Ph. Eur. / USP
Uniformity of dosage units Telmisartan by Content uniformity	AP-4580 6.0 Liquid chromatography	Label claim: 80.0 mg / dosage unit <u>Requirement A (n=10):</u> Acceptance value: ≤ 15.0 % <u>Requirement B (n=30):</u> Acceptance value: ≤ 15.0 % No individual value is less than 0.75M nor more than 1.25M M = reference value according Ph. Eur./USP Complies with Ph. Eur. / USP
Uniformity of dosage units Hydrochlorothiazide by Content uniformity	AP-4580 6.0 Liquid chromatography	Label claim: 12.5 mg / dosage unit <u>Requirement A (n=10):</u> Acceptance value: ≤ 15.0 % <u>Requirement B (n=30):</u> Acceptance value: ≤ 15.0 % No individual value is less than 0.75M nor more than 1.25M M = reference value according Ph. Eur. / USP Complies with Ph. Eur. / USP
Identification of dyes Iron oxide red	AP-4756 1.0 Colour reaction	Positive Test frequency: This test is intended for registration purposes. A routine test is not necessary.

Table 1 (cont'd) Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets,
80 / 12.5 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria
Microbiological quality	Standard test Ph. Eur. / USP / JP	<p>Total aerobic microbial count (TAMC)/g ≤ 10³ cfu</p> <p>Total combined Yeasts/ Moulds count (TYMC)/g ≤ 10² cfu</p> <p>Escherichia coli /g absent</p> <p>Complies if tested with Ph.Eur./USP/JP (harmonized)</p> <p>Test frequency: If the results for the first 5 production batches are within the tolerance limits, test at least 1 batch per year, depending on the rate of production.</p>

Specification

Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets, 80 / 25 mg / tablet	Document Number q00266395-01
	BI- / Study Number 81451-p510am0401
	25 Apr 2019
	Page 1 of 6
Proprietary confidential information	
© 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

Table 1 Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets, 80 / 25 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria
Appearance	000001-02 Visual test*	Oblong, biconvex double layer tablets, first layer white, second layer yellow. Very small yellow particles from the second layer may be visible in the first layer. The white layer is marked with "H9" and the Boehringer Ingelheim company symbol.
Dimensions Thickness	000004-05 Measurement*	5.9-6.5 mm (10 single values)
Identification BIBR 277 SE	020303-03 Liquid chromatography	The UV spectrum obtained with the test solution corresponds to that obtained with the standard solution. Note: For determination see under "Active ingredient content".
		The retention time obtained with the test solution corresponds to that obtained with the standard solution. Note: For determination see under "Active ingredient content".

Table 1 (cont'd) Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets,
80 / 25 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria
Identification Hydrochlorothiazide	020303-03 Liquid chromatography	The UV spectrum obtained with the test solution corresponds to that obtained with the standard solution. Note: For determination see under "Active ingredient content".
		The retention time obtained with the test solution corresponds to that obtained with the standard solution. Note: For determination see under "Active ingredient content".
Water content	012031-02 Biamperometric Karl Fischer titration	≤ 3.5 %
	b78193-p520am0101 Biamperometric Karl Fischer titration (Alternate procedure)	
Hardness	013559-01 Physical test	Release requirement: 75 - 180 N Note: Measure the tablets along the long axis in each case
Hardness	013559-01 Physical test	Shelf life requirement: ≥ 50 N Note: Measure the tablets along the long axis in each case

Table 1 (cont'd) Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets,
80 / 25 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria
Active ingredient degradation BIBR 277 SE	020303-03 Liquid chromatography	Each individual unspecified degradation product < 0.2 % Sum of all degradation products < 0.2 % Note: For determination see under "Active ingredient content"
Active ingredient degradation Hydrochlorothiazide	020303-03 Liquid chromatography	Release requirement 4-Amino-6-chlorobenzene-1,3-disulfonamide (ACB-Disamide) ≤ 0.5 % Each individual unspecified degradation product ≤ 0.5 % Sum of all degradation products ≤ 1.0 % Note: For determination see under "Active ingredient content"
Active ingredient degradation Hydrochlorothiazide	020303-03 Liquid chromatography	Shelf life requirement 4-Amino-6-chlorobenzene-1,3-disulfonamide (ACB-Disamide) ≤ 1.0 % Each individual unspecified degradation product ≤ 0.5 % Sum of all degradation products ≤ 1.5 % Note: For determination see under "Active ingredient content"

Table 1 (cont'd) Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets,
80 / 25 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria
Active ingredient content BIBR 277 SE	020303-03 Liquid chromatography	76.0 – 84.0 mg / tablet
Active ingredient content Hydrochlorothiazide	020303-03 Liquid chromatography	Release requirement: 23.75 – 26.25 mg / tablet
Active ingredient content Hydrochlorothiazide	020303-03 Liquid chromatography	Shelf life requirement: 23.50 – 26.25 mg / tablet
Dissolution BIBR 277 SE	020304-03 Liquid chromatography	Time: 30 min. Q: 70 % Requirement A (n=6): No single value may be less than Q + 5%. Requirement B (n=12): The mean must be equal to or greater than Q. No individual value may be less Q - 15%. Pharmacopoeias Paddle method in accordance with Ph. Eur. / USP
Dissolution Hydrochlorothiazide	020304-03 Liquid chromatography	Time: 30 min. Q: 75 % Requirement A (n=6): No single value may be less than Q + 5%. Requirement B (n=12): The mean must be equal to or greater than Q. No individual value may be less Q - 15%. Pharmacopoeias Basket method in accordance with Ph. Eur. / USP

Table 1 (cont'd) Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets,
80 / 25 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria
<p>Uniformity of dosage units BIBR 277 SE</p> <p>determined by Uniformity of content</p>	<p>027473-02</p> <p>Liquid chromatography</p>	<p>Theory: 80.0 mg</p> <p>Requirement A (n=10): The acceptance value must not be greater than 15.0 %</p> <p>Requirement B (n=30): The acceptance value must not be greater than 15.0 % and no individual value is less than 0.75 x M nor more than 1.25 x M</p> <p>Pharmacopoeias: Ph. Eur. / USP</p>
<p>Uniformity of dosage units Hydrochlorothiazide</p> <p>determined by Uniformity of content</p>	<p>027473-02</p> <p>Liquid chromatography</p>	<p>Theory: 25.0 mg</p> <p>Requirement A (n=10): The acceptance value must not be greater than 15.0 %</p> <p>Requirement B (n=30): The acceptance value must not be greater than 15.0 % and no individual value is less than 0.75 x M nor more than 1.25 x M</p> <p>Pharmacopoeias: Ph. Eur. / USP</p>
<p>Identification of dyes Yellow iron oxide</p>	<p>003512-02</p> <p>Colour reaction</p>	<p>Positive</p>

Table 1 (cont'd) Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets,
80 / 25 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria	
Microbiological quality	029770-01* Standard test Ph.Eur./USP/JP	Total aerobic microbial count (TAMC)/g	not more than 10 ³ cfu
		Total combined Yeasts/ Moulds count (TYMC)/g	not more than 10 ² cfu
		Specified micro-organisms: Escherichia coli /g	not detectable
		Note: for release only Pharmacopoeias: Current edition Ph. Eur. / USP / JP (harmonized)	

The analytical procedures marked with “” do not contain a methodology section.

Notes on procedure

Sample size Release: at least 450 tablets
plus 75 tablets for the determination of Microbiological quality

Test frequency:

- Identification of the dyes: This test is intended for registration purposes. A routine test is not necessary.
- Microbiological quality: If the results for the first 5 production batches are within the tolerance limits, test at least 1 batch per year, depending on the rate of production.

Specification

Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets, 40 / 12.5 mg / tablet	Document Number q00266381-01
	BI- / Study Number 78193-p510am0301
	24 Apr 2019
	Page 1 of 6
Proprietary confidential information	
© 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

Table 1 Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets, 40 / 12.5 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria
Description	Visual test	Oblong, white-red, biconvex, two-layer tablets, possibly with red specks in the white layer; the white face is marked with "H4" and the Boehringer Ingelheim company symbol
Dimensions Thickness	Measurement	4.9-5.5 mm (10 single values)
Identification Telmisartan	AP-5319 6.0 Liquid chromatography	The UV spectrum of the active ingredient obtained with the test solution must correspond to that obtained with the standard solution. For determination see under Assay.
		The retention time of the active ingredient obtained with the test solution must correspond to that obtained with the standard solution. For determination see under Assay.

Table 1 (cont'd) Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets,
40 / 12.5 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria
Identification Hydrochlorothiazide	AP-5319 6.0 Liquid chromatography	The UV spectrum of the active ingredient obtained with the test solution must correspond to that obtained with the standard solution. For determination see under Assay.
		The retention time of the active ingredient obtained with the test solution must correspond to that obtained with the standard solution. For determination see under Assay.
Water content	AP-4752 1.0 Biamperometric Karl Fischer titration	≤ 3.5 %
	b78193-p520am0101 Biamperometric Karl Fischer titration (Alternate procedure)	
Resistance to crushing (Tablet breaking force)	AP-4753 1.0 Physical test	Release 60-160 N Measure the tablets along the long axis in each case
Resistance to crushing (Tablet breaking force)	AP-4753 1.0 Physical test	Shelf Life ≥ 50 N Measure the tablets along the long axis in each case

Table 1 (cont'd) Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets,
40 / 12.5 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria
Active ingredient degradation Telmisartan	AP-5319 6.0 Liquid chromatography	Any unspecified degradation product < 0.2 % Total degradation products < 0.2 % For determination see under Assay.
Active ingredient degradation Hydrochlorothiazide	AP-5319 6.0 Liquid chromatography	Release 4-Amino-6-chlorobenzene-1,3-disulfonamide (ACB-Disamide) ≤ 0.5 % Any unspecified degradation product ≤ 0.5 % Total degradation products ≤ 1.0 % For determination see under Assay.
Active ingredient degradation Hydrochlorothiazide	AP-5319 6.0 Liquid chromatography	Shelf Life 4-Amino-6-chlorobenzene-1,3-disulfonamide (ACB-Disamide) ≤ 1.0 % Any unspecified degradation product ≤ 0.5 % Total degradation products ≤ 1.5 % For determination see under Assay.

Table 1 (cont'd) Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets,
40 / 12.5 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria
Assay Telmisartan	AP-5319 6.0 Liquid chromatography	38.0 – 42.0 mg / tablet
Assay Hydrochlorothiazide	AP-5319 6.0 Liquid chromatography	Release 11.88 – 13.13 mg / tablet
Assay Hydrochlorothiazide	AP-5319 6.0 Liquid chromatography	Shelf Life 11.75 – 13.13 mg / tablet
Dissolution Telmisartan	AP-5334 6.0 Liquid chromatography	Time: 30 min. Requirement Q: 70 % <u>Stage S1 (n=6):</u> Each unit is not less than Q + 5%. <u>Stage S2 (n=6):</u> Average of 12 units (S1 + S2) is equal to or greater than Q and no unit is less than Q - 15%. Paddle method complies with Ph.Eur./USP
Dissolution Hydrochlorothiazide	AP-5334 6.0 Liquid chromatography	Time: 30 min. Requirement Q: 75 % <u>Stage S1 (n=6):</u> Each unit is not less than Q + 5%. <u>Stage S2 (n=6):</u> Average of 12 units (S1 + S2) is equal to or greater than Q and no unit is less than Q - 15%. Basket method complies with Ph.Eur./USP

Table 1 (cont'd) Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets,
40 / 12.5 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria
Uniformity of dosage units Telmisartan by Content uniformity	AP-5320 5.0 Liquid chromatography	Label claim: 40.0 mg / dosage unit <u>Requirement A (n=10):</u> Acceptance value: ≤ 15.0 % <u>Requirement B (n=30):</u> Acceptance value: ≤ 15.0 % No individual value is less than 0.75M nor more than 1.25M M = reference value according Ph.Eur./USP Complies with Ph.Eur./USP
Uniformity of dosage units Hydrochlorothiazide by Content uniformity	AP-5320 5.0 Liquid chromatography	Label claim: 12.5 mg / dosage unit <u>Requirement A (n=10):</u> Acceptance value: ≤ 15.0 % <u>Requirement B (n=30):</u> Acceptance value: ≤ 15.0 % No individual value is less than 0.75M nor more than 1.25M M = reference value according Ph.Eur./USP Complies with Ph.Eur./USP
Identification of dyes Iron oxide red	AP-4756 1.0 Colour reaction	Positive Test frequency: This test is intended for registration purposes. A routine test is not necessary.

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Table 1 (cont'd) Specification for Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets,
40 / 12.5 mg / tablet

Tests	Analytical Procedures	Acceptance Criteria	
Microbiological quality	Standard test Ph.Eur./USP/JP	Total aerobic microbial count (TAMC)/g	≤ 10 ³ cfu
		Total combined Yeasts/ Moulds count (TYMC)/g	≤ 10 ² cfu
		Escherichia coli /g	absent
		Complies if tested with Ph.Eur./USP/JP (harmonized)	
		Test frequency: If the results for the first 5 production batches are within the tolerance limits, test at least 1 batch per year, depending on the rate of production.	

Analytical Procedure

Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets, 80 / 12.5 mg / tablet	Document Number q00269507-01
	BI- / Study Number 77880-p520am0401
	01 Oct 2019
	Page 1 of 33
Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

LIST OF ATTACHED DOCUMENTS

LIST OF ATTACHED DOCUMENTS	2
ap-4428v5	3
ap-4710v6	14
ap-4752v1	21
b78193-p520am0101	22
ap-4753v1	23
ap-4580v6	24
ap-4756v1	33

Analytical Procedure

Assay and active ingredient degradation of Telmisartan and hydrochlorothiazide Liquid chromatography	Document Number: q00254827-01
	Document ID: AP-4428 5.0
	Valid from: 22 Mar 2018
	Page 1 of 11
Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not – in full or in part – be passed on reproduced, published or otherwise used without prior written permission.	

Simultaneous quantitative determination of active ingredient degradation

REAGENTS

- Telmisartan (BIBR 277 SE) reference substance
- Hydrochlorothiazide (HCTZ) reference substance
- 4-Amino-6-chlorobenzene-1,3-disulfonamide (ACB-Disamide) reference substance
- Methanol, e.g. LiChrosolv
- Acetonitrile, e.g. LiChrosolv
- Sodium hydroxide solution, 0.1 M
- Phosphoric acid, conc.
- Ammonium dihydrogen phosphate

BUFFER SOLUTION PH 3.0

Dissolve 2.0 g of ammonium dihydrogen phosphate in 1000 mL of water and adjust to pH 3.0 with phosphoric acid.

SOLVENT

0.005 M methanolic sodium hydroxide solution (make up 50 mL of 0.1 M sodium hydroxide solution to 1000 mL with methanol).

Note: The volume of the dilution may contract and the temperature rise.

TEST SOLUTION

Prepare *two* test solutions as follows:

Place 10 tablets in each of two separate 500 mL volumetric flasks, add 25 mL of 0.1 M sodium hydroxide solution and shake until the tablets have completely disintegrated. Add about 400 mL of methanol, extract in an ultrasonic bath for 10 minutes and then stir vigorously for a further 30 minutes. Allow the solutions to cool to room temperature, then fill to the mark with methanol. Centrifuge a portion of each solution until it is clear. Then

combine the centrifuged solutions and dilute 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B).

Note: The resulting solution is stable for about 2 hours for the determination of degradation and 24 hours for the determination of assay.

STOCK SOLUTION 1

Place about 5 mg of ACB-Disamide reference standard, accurately weighed, into a 200 mL volumetric flask. Dissolve with solvent and make up to the mark with solvent.

STANDARD SOLUTION A

Dilute 5.00 mL of stock solution 1 to 100.0 mL with solvent mixture. Then dilute 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B).

Note: The stock solution 1 and the standard solution A are stable 1 week in the refrigerator.

STANDARD SOLUTION B

Place about 160 mg of Telmisartan reference standard and 25 mg of Hydrochlorothiazide reference standard, accurately weighed, into a 100 mL volumetric flask, dissolve with solvent, add 5.00 mL of stock solution 1 and make up to the mark with solvent.

Dilute this solution 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B).

Note: The standard solution B is stable for 24 hours.

STOCK SOLUTION 2

Place about 160 mg of Telmisartan reference standard and 25 mg of Hydrochlorothiazide reference standard, accurately weighed, into a 100 mL volumetric flask, dissolve and make up to the mark with solvent.

STANDARD SOLUTION C

Dilute the stock solution 2 in the ratio 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B).

Note: The stock solution 2 and the standard solution C are stable for 24 hours.

CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS

Apparatus	e.g. HPLC-Agilent and UV detector
Column	e.g. Inertsil C8; 125 x 4.0 mm; 5 µm
Mobile phase	A: buffer solution pH 3.0 B: methanol : acetonitrile 1:1
Wavelength	270 nm (ACB-Disamide/HCTZ) 298 nm (Telmisartan)
Column temperature	40 °C
Flow rate	1.2 mL/min

Gradient	Time [min]	A [%]	B [%]
	0 - 3.50	85	15
	3.51 - 7.70	45	55
	7.71 - 12.0	20	80
	12.1 - 15.5	85	15

Note: The composition of the mobile phase and the instrument settings may be adjusted to ensure system suitability.

Injection volume

for assay: 10 µL of the test solution, the standard solution B and standard solution C (equivalent to about 0.5 µg HCTZ and 3.2 µg Telmisartan)

for degradation: 10 µL each of the standard solution A (equivalent to 2.5 ng ACB-Disamide)

Note: Before performing a run, the column must be activated by flushing thoroughly with a high proportion of organic solvent (e.g. condition the system for at least 15 min with a composition of 20 vol. % A and 80 vol. % B with high flow rate).

Carry out two blank runs before each series of measurements (dilute 0.005 M methanolic sodium hydroxide solution 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B)).

Changes to the gradient program may be made only when the peak detection step has been completed for the run in progress.

SYSTEM SUITABILITY REFERENCE DATA

Inject 3 quantities of standard solutions B and C before each series of measurements.

The coefficient of variation of the response factors obtained must be $\leq 2.0\%$.

The k' should be constant.

The resolution between ACB-Disamide and HCTZ must be greater than 2.0.

Tailing factor: $0.8 \leq T \leq 2.0$

Inject 2 quantities of standard solution A (for evaluation of active ingredient degradation).

The following parameters are given for information only:

Substance	t_R	k'	Tailing (in acc. with USP)	R_S
ACB-Disamide	2.0 min	1.2	0.99	3.0
HCTZ	2.7 min	2.0	1.16	19.5
Telmisartan	6.9 min	6.8	0.82	

DEGRADATION

Prepare a further solution for checking the limits of detection as described below. ACB-Disamide, Hydrochlorothiazide and Telmisartan must be detectable in this solution:

REPORTING LIMIT SOLUTION (EVALUATION AT 270 AND 298 NM)

Dilute 10.00 mL of stock solution 2 to 100.0 mL with solvent. To 1.00 mL of this solution add 2.00 mL of stock solution 1 and dilute to 100.0 mL with solvent. Dilute this solution in the ratio 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B).

According to chromatographic theory, no significant influence on precision and accuracy is to be expected during quantitation determination under these conditions.

Note: For the allocation of unknown peaks as synthetic impurities of a certain active substance, a solution is to be prepared from the appropriate tablet half, the used active substance or the granulate. The concentration corresponds to the final diluted sample solution (equivalent to 0.5 μg HCTZ / 10 μL respectively 3.2 μg Telmisartan / 10 μL).

PROCEDURE

Inject 1 quantity of the test solution.

IDENTITY

Record a UV spectrum of the test solution and the standard solution for identification purposes.

CALCULATION

Carry out the evaluation by the external standard method using a suitable laboratory data system or in accordance with the following formula:

Assay of Telmisartan (mg per tablet)

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times Po \times 1 \times 10 \times 500 \times 5}{IUSS \times 100 \times 100 \times 5 \times 10 \times 10 \times 1}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times Po}{IUSS \times 200}$$

Assay of HCTZ (mg per tablet)

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times Po \times 1 \times 10 \times 500 \times 5}{IUSS \times 100 \times 100 \times 5 \times 10 \times 10 \times 1}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times Po}{IUSS \times 200}$$

IUTS = integrator units in the test solution (Telmisartan/HCTZ)

IUSS = integrator units in standard solution B/C (Telmisartan/HCTZ)

WtRS = weight of reference standard (mg of Telmisartan/HCTZ)

Po = calculated content of Telmisartan- / Hydrochlorothiazide reference standard, see certificate of analysis

% of ACB-Disamide

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times 5 \times 1 \times 500 \times 5 \times 10 \times 100}{IUSS \times 200 \times 100 \times 5 \times 10 \times 1 \times 10 \times AV}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times 1.25}{IUSS \times AV}$$

IUTS = integrator units in the test solution (ACB-Disamide)

IUSS = integrator units in standard solution A (ACB-Disamide)

WtRS = weight of reference standard (mg of ACB-Disamide)

AV = assay value as determined (mg of Hydrochlorothiazide/tablet)

% of any unspecified degradation product quantified against HCTZ at 270 nm

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o \times 1 \times 10 \times 500 \times 5 \times 100}{IUSS \times 100 \times 100 \times 5 \times 10 \times 10 \times 1 \times AV}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o}{IUSS \times AV \times 2}$$

IUTS = integrator units in the test solution (active ingredient degradation product)

IUSS = integrator units of HCTZ in standard solution B/C

WtRS = weight of reference standard (mg of Hydrochlorothiazide)

AV = assay value as determined (mg of Hydrochlorothiazide per tablet)

P_o = calculated content of Hydrochlorothiazide reference standard, see certificate of analysis

Note:

Peaks that can be attributed to synthetic impurities of Telmisartan or to synthetic impurities of Hydrochlorothiazide should not be calculated as degradation products. This evaluation may be performed as part of the laboratory documentation.

Approximate retention times of synthetic impurities are as follows:

	t_R [min]
HCTZ-impurities:	
Chlorothiazide	2.3
Dimeric impurity	5.0 - 5.6
Telmisartan-Impurities:	
Poss. impurity III	4.7
Poss. impurity I	6.1
Poss. impurity V	9.5
Poss. impurity II	9.5
Poss. impurity IV	10.2

SPECTRUMS AND CHROMATOGRAMS (FOR EXAMPLE)

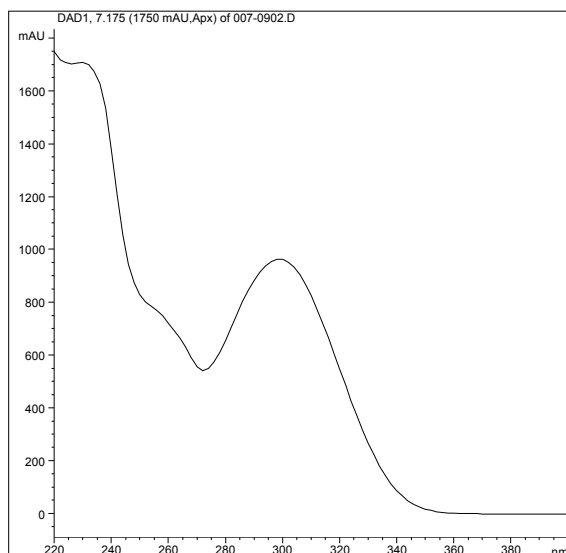


Figure 1 UV spectrum (Telmisartan)

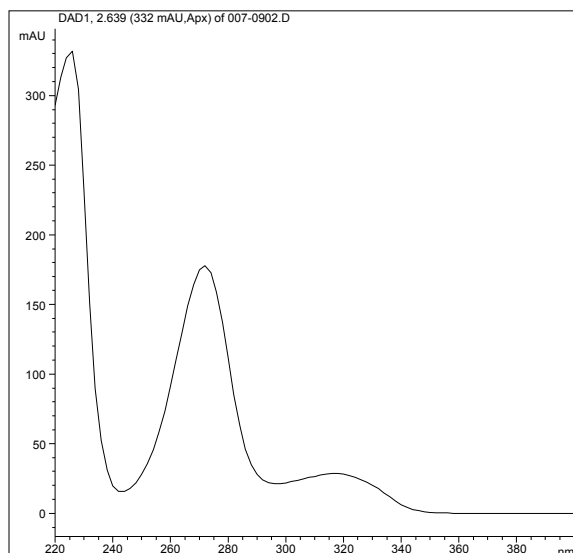


Figure 2 UV spectrum (HCTZ)

Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

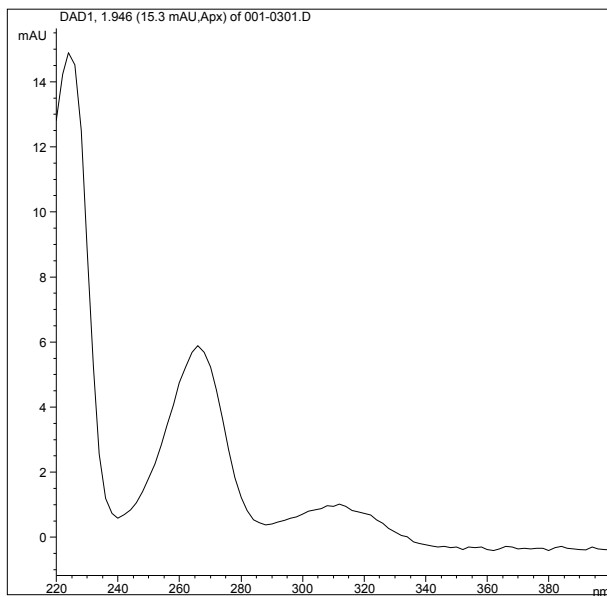


Figure 3 UV spectrum (ACB Disamide)

Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

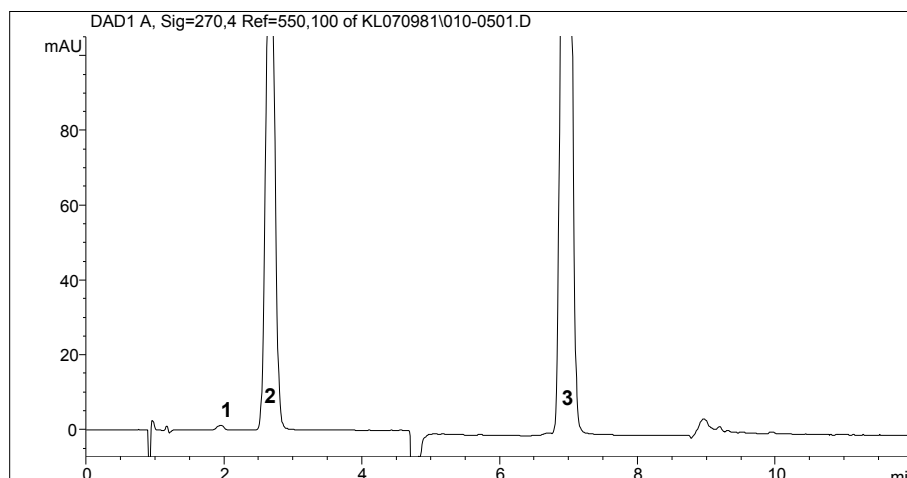


Figure 4 270 nm (system suitability chromatogram)

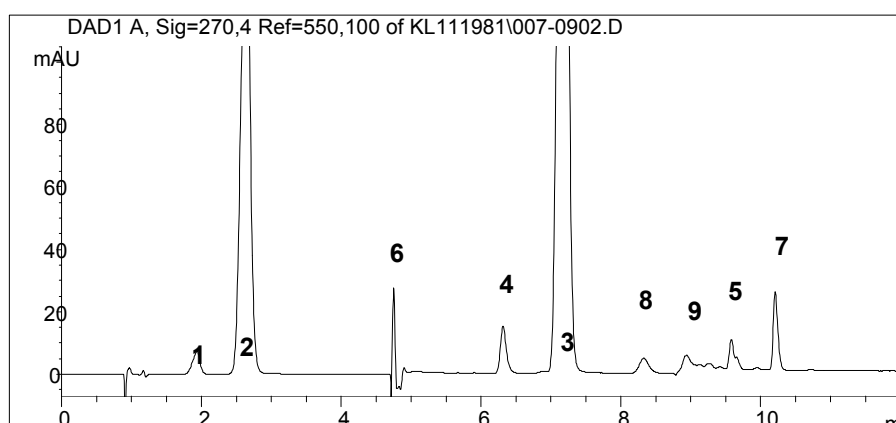


Figure 5 270 nm (selectivity chromatogram)

Peak No.	Substance	Peak No.	Substance
1	ACB-Disamide	6	poss. imp. III
2	HCTZ	7	poss. imp. IV
3	Telmisartan	8	BIBR 277 FDP
4	poss. imp. I	9	solvent peaks
5	poss. imp. II + V		

Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

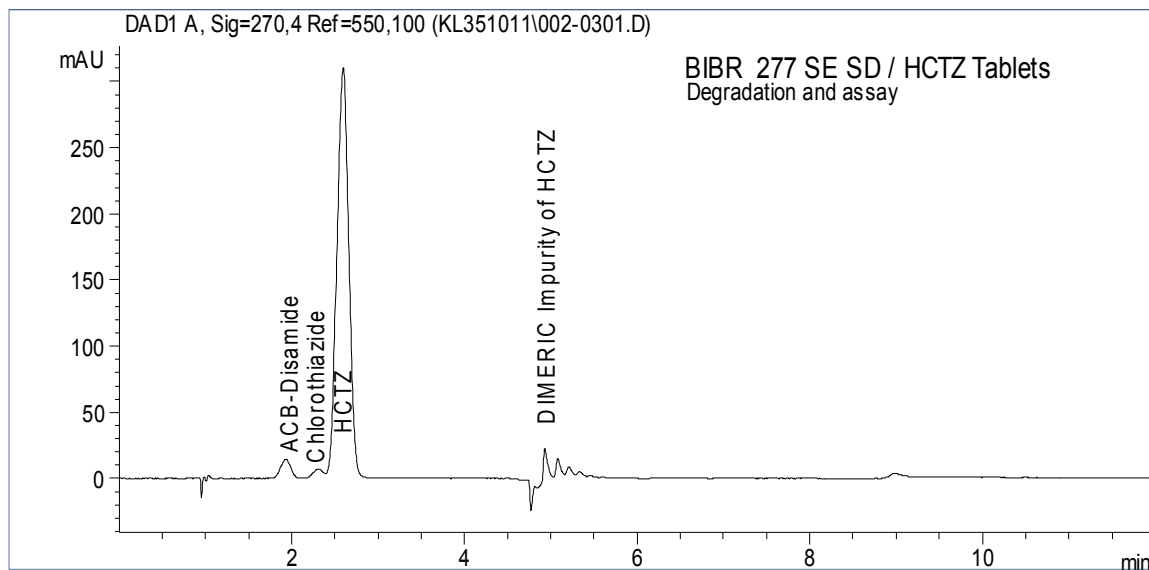


Figure 6 270 nm (Chlorothiazide)

Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

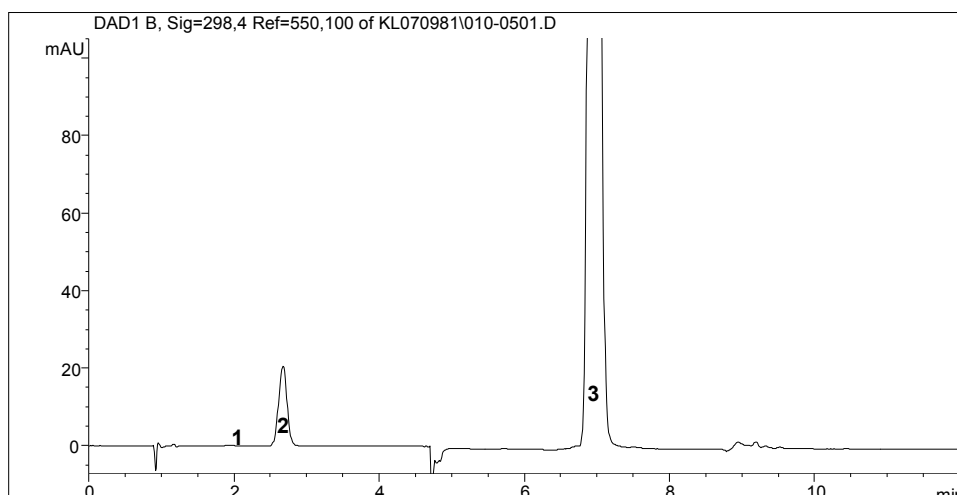


Figure 7 298 nm (system suitability chromatogram)

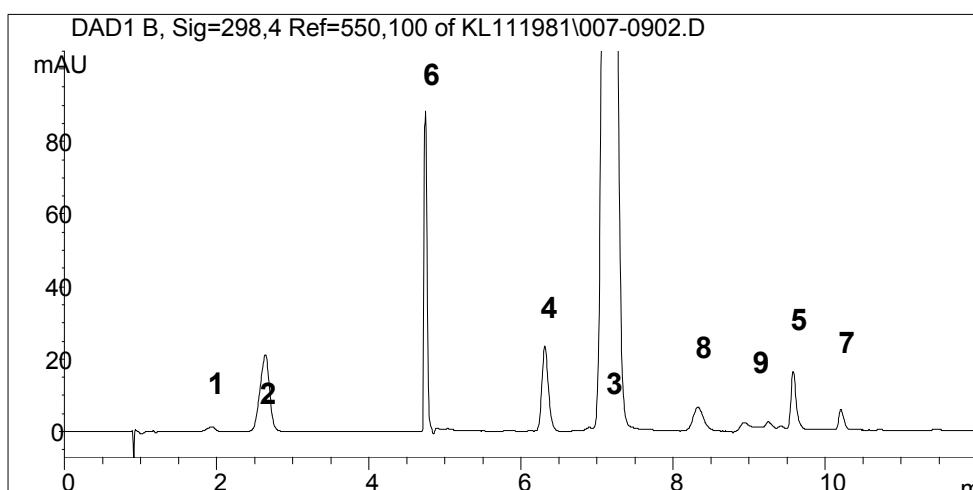


Figure 8 298 nm (selectivity chromatogram)

Peak No.	Substance	Peak No.	Substance
1	ACB-Disamide	6	poss. imp. III
2	HCTZ	7	poss. imp. IV
3	Telmisartan	8	BIBR 277 FDP
4	poss. imp. I	9	solvent peaks
5	poss. imp. II + V		

Analytical Procedure

Dissolution of Telmisartan (paddle) and hydrochlorothiazide (basket apparatus) Liquid chromatography	Document Number: q00254829-02
	Document ID: AP-4710 6.0
	Valid from: 27 Sep 2018
	Page 1 of 7
Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not – in full or in part – be passed on reproduced, published or otherwise used without prior written permission.	

REAGENTS

- Telmisartan (BIBR 277 SE) reference substance
- Hydrochlorothiazide (HCTZ) reference substance
- Potassium dihydrogen phosphate
- Methanol, e.g. LiChrosolv
- Acetonitrile, e.g. LiChrosolv
- Sodium hydroxide conc.
- Phosphoric acid conc.
- 0.1 M hydrochloric acid
- Ammonium dihydrogen phosphate

BUFFER SOLUTION PH 3.0

Dissolve 5.0 g of ammonium dihydrogen phosphate in 1000 mL of water and adjust to pH 3.0 with phosphoric acid.

DISSOLUTION MEDIUM 1 (TELMISARTAN)

Phosphate buffer pH 7.5

Dissolve 13.61 g of potassium dihydrogen phosphate in about 900 mL of water and adjust to pH 7.5 with sodium hydroxide conc. (or with about 3.3 g of sodium hydroxide pellets to 1 L). Then make up to 1 L with water.

DISSOLUTION MEDIUM 2 (HCTZ)

0.1 M hydrochloric acid

TEST SOLUTION 1 (TELMISARTAN, PADDLE)

Dissolution medium	Buffer solution pH 7.5
Stirring speed	75 rpm
Distance between inside bottom of vessel and lower edge of blade	2.5 cm

Place 900 mL of the dissolution medium 1 in the test vessel, operate the apparatus at the specified speed and adjust the temperature of the dissolution medium to $37\text{ °C} \pm 0.5\text{ °C}$. Then turn off the apparatus and place one tablet in each test vessel. Allow the tablet to sink to the bottom before operating the apparatus for a further 30 minutes. Then filter through a grade 2 filter or a membrane filter (e.g. $0.45\text{ }\mu\text{m}$ filter from Millex). The first 4 mL of the filtrate are discarded.

TEST SOLUTION 2 (HCTZ, BASKET APPARATUS)

Dissolution medium	0.1 M hydrochloric acid
Stirring speed	100 rpm
Distance between inside bottom of vessel and lower edge of blade	2.5 cm

Place 900 mL of the dissolution medium 2 in the test vessel, operate the apparatus at the specified speed and adjust the temperature of the dissolution medium to $37\text{ °C} \pm 0.5\text{ °C}$. Then turn off the apparatus and place one tablet in each basket in the test vessel. Operate the apparatus for the specified time period. Then filter through a grade 2 filter or a membrane filter (e.g. $0.45\text{ }\mu\text{m}$ filter from Millex). The first 4 mL of the filtrate are discarded.

STOCK SOLUTION

Prepare *two* quantities of the following solution:

Accurately weigh about 88.9 mg of Telmisartan reference standard and 13.9 mg of Hydrochlorothiazide reference standard into a 100 mL volumetric flask, add about 70 mL methanol and ultrasonic for 10 minutes. Allow to cool to room temperature and make up to the 100 mL mark with methanol.

STANDARD SOLUTION A (TELMISARTAN)

Dilute the stock solution 1:10 with dissolution medium 1 (buffer solution pH 7.5)

STANDARD SOLUTION B (HYDROCHLOROTHIAZIDE)

Dilute the stock solution 1:10 with dissolution medium 2 (0.1 M hydrochloric acid)

Note: The test and standard solutions are stable for 24 hours.

CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS

Column	e.g. Inertsil C8	60 x 3.0 mm	5 µm
Mobile phase	A: Buffer solution pH 3.0 B: Acetonitrile		
Gradient	Time [min]	A [%]	B [%]
	0 - 1.50	85	15
	1.51- 5.00	60	40
	5.01- 6.20	20	80
	6.21- 9.70	85	15
Detection	UV detector		
Wavelength	270 nm Hydrochlorothiazide 298 nm Telmisartan		
Column temperature	40 °C		
Flow gradient	Time (min)	Flow rate	
	0 - 5.00	0.6 mL/ min	
	5.01 - 6.20	1.0 mL/ min	
	6.21 - 9.70	0.6 mL/min	
Injection volume	4 µL = 0.056 µg of HCTZ and 0.356 µg of Telmisartan		

SYSTEM SUITABILITY REFERENCE DATA

Inject three quantities of each standard solution A (Telmisartan) and B (HCTZ) before each series of measurements.

The coefficient of variation of the response factors obtained must be ≤ 2.0 %.

The tailing factor of Telmisartan and HCTZ should be 0.5 - 2.0.

The k' value should be constant.

The resolution R_s is > 1.5 between the HCTZ and Telmisartan peak.

The following parameters are given for information only:

Substance	t _R	k'	Tailing (in acc. with USP)
HCTZ	1.3 min	1.8	1.7
Telmisartan	3.9 min	7.5	1.5

Note: Any change to the gradient program only be made after the peaks have been detected.

The instrument settings and the composition of the mobile phase may be adjusted to ensure that system suitability requirements are met.

PROCEDURE

Inject 1 quantity of the test solution.

CALCULATION

Carry out the evaluation by the external standard method using a suitable laboratory data system or in accordance with the following formula:

Amount of Telmisartan dissolved, expressed as % of the declared content

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_0 \times 1 \times 4 \times 900 \times 100}{IUSS \times 100 \times 100 \times 10 \times 1 \times 4 \times DC}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_0 \times 0.9}{IUSS \times DC}$$

IUTS = integrator units in the test solution

IUSS = integrator units in standard solution A (Telmisartan)

WtRS = weight of Telmisartan reference standard (mg)

DC = declared active ingredient content = 80 mg of Telmisartan/tablet

P₀ = calculated content of Telmisartan reference standard, see certificate of analysis

Amount of Hydrochlorothiazide dissolved, expressed as % of the declared content

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o \times 1 \times 4 \times 900 \times 100}{IUSS \times 100 \times 100 \times 10 \times 1 \times 4 \times DC}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o \times 0.9}{IUSS \times DC}$$

IUTS = integrator units in the test solution

IUSS = integrator units in the standard solution B (HCTZ)

WtRS = weight of Hydrochlorothiazide reference standard (mg)

DC = declared active ingredient content = 12.5 mg of Hydrochlorothiazide/tablet

Po = calculated content of Hydrochlorothiazide reference standard, see certificate of analysis

CHROMATOGRAMS (FOR EXAMPLE)

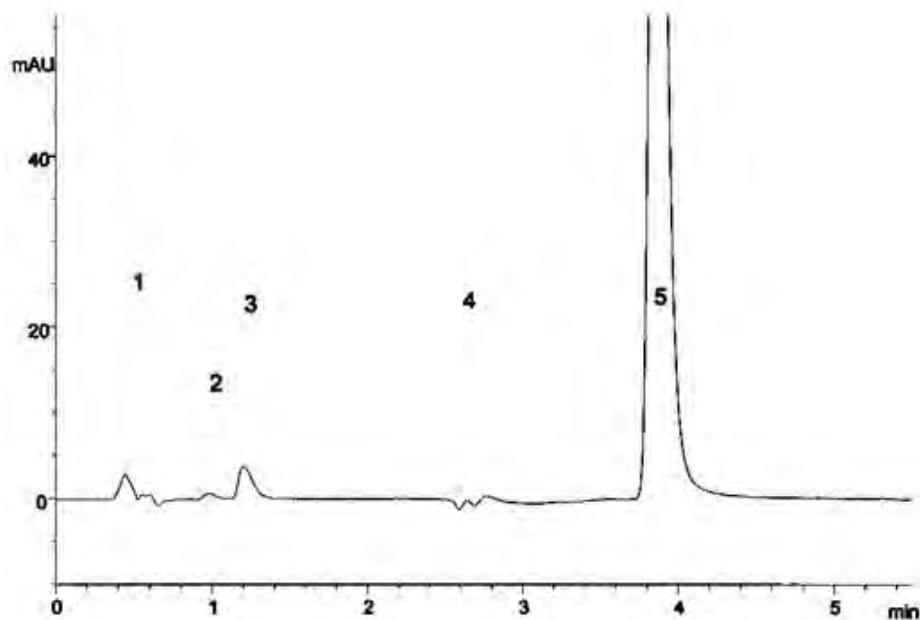


Figure 1 Dissolution, 298 nm

Peak No	Substance
1	Solvent
2	ACB-Disamide
3	Hydrochlorothiazide
4	Change in the solvent programme
5	Telmisartan

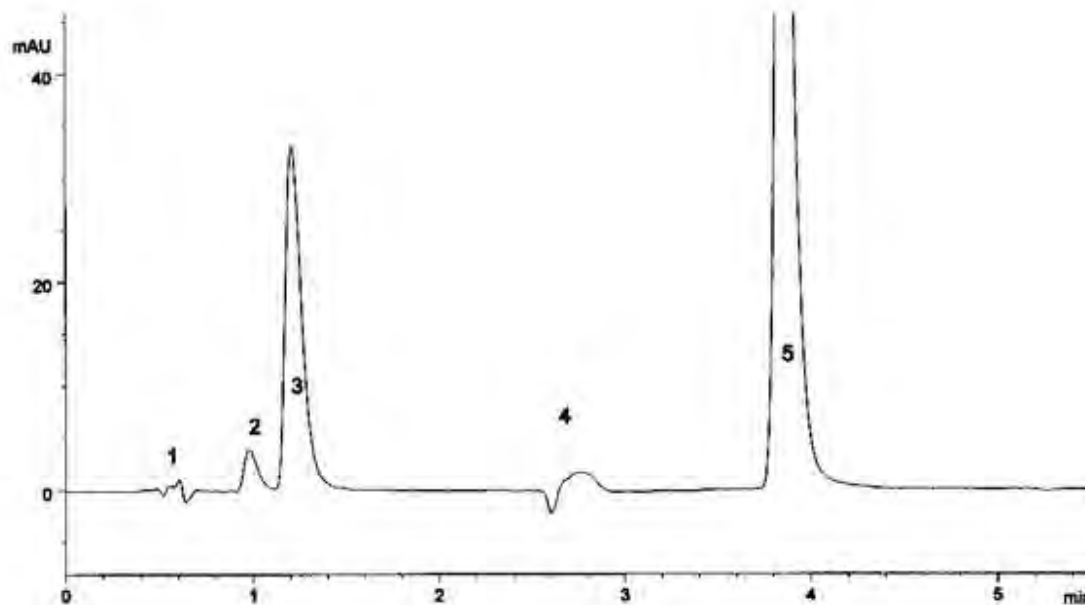


Figure 2 Dissolution, 270 nm

Peak No	Substance
1	Solvent
2	ACB-Disamide
3	Hydrochlorothiazide
4	Change in the solvent programme
5	Telmisartan

Analytical Procedure

Water content	Document Number: q00078258-04
	Document ID: AP-4752 1.0
	Valid from: 14 Oct 2013
	Page 1 of 1
Biamperometric Karl Fischer titration	
Proprietary confidential information	
©2013 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not – in full or in part – be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission.	

WEIGHT OF SAMPLE

0.3 g of powdered tablets, accurately weighed

SOLVENT

30 ml of methanol

TITRANT

Hydranal Composite 5 (or equivalent grade of reagent)

END POINT STABILITY

30 s

CALCULATION

% water

$$= \frac{(a-b) \times F \times 0.1}{WtS}$$

a = volume of Karl Fischer solution required to titrate the test sample [ml]

b = volume of Karl Fischer solution required to titrate the solvent [ml] (b = 0, if pre-titrated solvent used)

F = water equivalence factor of Karl Fischer solution [mg H₂O/ml]

WtS = weight of sample [g]

Analytical Procedure

Water content Biamperometric Karl Fischer titration	Document Number q00259759-01
	BI- / Study Number b78193-p520am0101
	07 Aug 2018
	Page 1 of 1
Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

WEIGHT OF SAMPLE

0.3 g of powdered tablets, accurately weighed

SOLVENT

45 ml of methanol

TITRANT

Hydranal Composite 2 (or equivalent grade of reagent)

EXTRACTION TIME

30 s

Stop criterion: Drift

Abs. Stop drift: 20µL / min

CALCULATION

$$\text{water content \%} = \frac{V_{cor} \times F \times 0.1}{W_{spl}}$$

V_{cor} = volume of the consumed titrant, corrected for drift (ml)

F = Titer strength (mean n=3) [H₂O mg/ml]

W_{spl} = Sample weight [g]

Analytical Procedure

Resistance to crushing	Document Number: q00228855-01
	Document ID: AP-4753 1.0
	Valid from: 14 Oct 2013
Physical test	Page 1 of 1
Proprietary confidential information ©2013 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not – in full or in part – be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission.	

Test 10 tablets using a suitable apparatus.

Report the minimum, maximum and mean values.

Analytical Procedure

Uniformity of dosage units of Telmisartan and Hydrochlorothiazide Liquid chromatography	Document Number: q00254828-01
	Document ID: AP-4580 6.0
	Valid from: 22 Mar 2018
	Page 1 of 9
Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not – in full or in part – be passed on reproduced, published or otherwise used without prior written permission.	

Determination of Uniformity of dosage units determined by Uniformity of content

1. MANUAL PROCEDURE

REAGENTS

- Telmisartan (BIBR 277 SE) reference standard
- Hydrochlorothiazide (HCTZ) reference standard
- 4-Amino-6-chlorobenzene-1,3-disulfonamide (ACB-Disamide) reference standard
- Methanol, e.g. LiChrosolv
- Acetonitrile, e.g. LiChrosolv
- Sodium hydroxide solution, 0.1 M
- Phosphoric acid, conc.
- Ammonium dihydrogen phosphate

BUFFER SOLUTION PH 3.0

Dissolve 2.0 g of ammonium dihydrogen phosphate in 1000 mL of water and adjust to pH 3.0 with phosphoric acid.

SOLVENT

0.005 M methanolic sodium hydroxide solution (Dilute 50 mL of 0.1 M sodium hydroxide solution to 1000 mL with methanol).

Note: The volume of the dilution may contract and the temperature rise.

TEST SOLUTION

Place 1 tablet in a 50 mL volumetric flask, add 2.5 mL of 0.1 M sodium hydroxide solution and shake until the tablet has completely disintegrated. Add about 40 mL of methanol, extract in an ultrasonic bath for 10 minutes and then stir vigorously for a further 30 minutes. Allow the solution to cool to room temperature and then make the flask up to the mark with

methanol. Centrifuge a portion of the solution until it is clear. Then dilute 1:5 with mobile phase (50 % A and 50 % B).

Note: The resulting solution is stable for 24 hours.

STOCK SOLUTION 1

Place about 5 mg of ACB-Disamide reference standard, accurately weighed, into a 200 mL volumetric flask. Dissolve with solvent and make up to the mark with solvent.

Note: The stock solution 1 is stable for 1 week in the refrigerator.

STANDARD SOLUTION B

Place about 160 mg of Telmisartan reference standard and 25 mg of Hydrochlorothiazide reference standard, accurately weighed, into a 100 mL volumetric flask, dissolve with solvent, add 5.00 mL of stock solution 1 and make up to the mark with solvent.

Dilute this solution 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B).

Note: The standard solution B is stable for 24 hours.

This standard solution is equivalent to the standard solution B in the Assay and Active ingredient degradation method.

STOCK SOLUTION 2

Place about 160 mg of Telmisartan reference standard and 25 mg of Hydrochlorothiazide reference standard, accurately weighed, into a 100 mL volumetric flask, dissolve and make up to the mark with solvent.

STANDARD SOLUTION C

Dilute the stock solution 2 in the ratio 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B).

Note: The stock solution 2 and the standard solution C are stable for 24 hours.

This standard solution is equivalent to the standard solution C in the Assay and Active ingredient degradation method.

CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS

Apparatus	e.g. HPLC-Agilent and UV detector
Column	e.g. Inertsil C8; 125 x 4.0 mm; 5 µm
Mobile phase	A: buffer solution pH 3.0 B: methanol : acetonitrile 1:1
Wavelength	270 nm (ACB-Disamide/HCTZ) 298 nm (Telmisartan)
Column temperature	40 °C
Flow rate	1.2 mL/min

Gradient	Time [min]	A [%]	B [%]
	0 - 3.50	85	15
	3.51 - 7.70	45	55
	7.71 - 12.0	20	80
	12.1 - 15.5	85	15

Note: The composition of the mobile phase and the instrument settings may be adjusted to ensure system suitability.

Injection volume: 10 µL each of the test solution, the standard solution B and standard solution C (equivalent to about 0.5 µg HCTZ and 3.2 µg Telmisartan)

Note: Before performing a run, the column must be activated by flushing thoroughly with a high proportion of organic solvent (e.g. condition the system for at least 15 min with a composition of 20 vol. % A and 80 vol. % B with high flow rate).

Carry out two blank runs before each series of measurements (dilute 0.005 M methanolic sodium hydroxide solution 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B)).

Changes to the gradient program may be made only when the peak detection step has been completed for the run in progress.

SYSTEM SUITABILITY REFERENCE DATA

Inject 3 quantities of standard solutions B and C before each series of measurements.

The coefficient of variation of the response factors obtained must be $\leq 2.0\%$.

The k' should be constant.

The resolution between ACB-Disamide and HCTZ must be greater than 2.0.

Tailing factor: $0.8 \leq T \leq 2.0$

The following parameters are given for information only:

Substance	t_R	k'	Tailing (in acc. with USP)	R_S
ACB Disamide	2.0 min	1.2	0.99	3.0
HCTZ	2.7 min	2.0	1.16	19.5
Telmisartan	6.9 min	6.8	0.82	

PROCEDURE

Inject 1 quantity of the test solution.

CALCULATION

Carry out the evaluation by the external standard method using a suitable laboratory data system or in accordance with the following formula:

Assay of Telmisartan (mg per tablet)

$$= \frac{IUTS \times W_{IRS} \times P_o \times 1 \times 50 \times 5 \times 10}{IUSS \times 100 \times 100 \times 5 \times 1 \times 1 \times 10}$$

$$= \frac{IUTS \times W_{IRS} \times P_o}{IUSS \times 200}$$

Assay of HCTZ (mg per tablet)

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o \times 1 \times 50 \times 5 \times 10}{IUSS \times 100 \times 100 \times 5 \times 1 \times 1 \times 10}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o}{IUSS \times 200}$$

IUTS = integrator units of the test solution (Telmisartan / HCTZ)

IUSS = integrator units of standard solution B / C (Telmisartan/ HCTZ)

WtRS = weight of reference standard (mg Telmisartan/ HCTZ)

Po = calculated content of Telmisartan/ Hydrochlorothiazide reference standard, see certificate of analysis

CALCULATION OF THE ACCEPTANCE VALUE

The calculation of the acceptance value (av) and reference value (M) is carried out according to the current USP / Ph. Eur.

2. ALTERNATIVE METHOD USING THE TPW II

REAGENTS

- Telmisartan (BIBR 277 SE) reference standard
- Hydrochlorothiazide (HCTZ) reference standard
- Methanol, e.g. LiChrosolv
- Acetonitrile, e.g. LiChrosolv
- Sodium hydroxide solution, 0.1 M
- Phosphoric acid, conc.
- Ammonium dihydrogen phosphate p.a.

BUFFER SOLUTION PH 3.0

Dissolve 2.0 g of ammonium dihydrogen phosphate in 1000 mL of water and adjust to pH 3.0 with phosphoric acid.

SOLVENT

0.005 M methanolic sodium hydroxide solution (Dilute 50 mL of 0.1 M sodium hydroxide solution to 1000 mL with methanol).

Note: The volume of the dilution may contract and the temperature rise.

CLEANING SOLUTION

Solvent recycled by the sample preparation robot.

TEST SOLUTION

Place 49.54 mL of solvent in the sample preparation vessel. Place one tablet in the vessel.

Stir 4 times for 10 seconds, each at 7.5 krpm, using the disperser, whereby the disperser is 0.7 cm above the bottom of the vessel. Then stir twice for 10 seconds, each at 7.5 krpm, using the disperser, whereby the disperser is 0.6 cm above the bottom of the vessel.

Afterwards stir as follows:

- 3 times for 6 seconds each at 16 krpm
- 10 times for 30 seconds each at 10 krpm
- 2 times for 10 seconds each at 16 krpm
- 5 times for 40 seconds each at 10 krpm

Then allow the solution to stand for 2 minutes.

An appropriate filter (e. g. Schleicher & Schuell Roby 25/0.45 RC-GF 952) is now saturated with 3 mL of the sample solution (depending on the used filter variant). A sufficient quantity of the test solution is then filtered and transferred automatically into a test tube.

The test solution is then automatically diluted 1:5 with mobile phase into another test tube.

The diluted test solution is homogenised for 45 seconds in the integrated test tube shaker.

Aliquots of the test solution are injected automatically into the HPLC system via a 10 µL sample loop.

Flush the HPLC injection system twice with 2 mL of solvent.

Then rinse the sample preparation vessel with 1 quantity of 100 mL of cleaning solution. Wash the filter transfer path twice, each with 2 mL of cleaning solution, then again wash the vessel once with 150 mL of solvent.

Wash the filter transfer path twice, each with 2 mL of solvent.

STANDARD SOLUTION

Prepare *two* standard solutions as follows:

Place about 160 mg of Telmisartan reference standard and 25 mg of Hydrochlorothiazide reference standard, accurately weighed, into a 100 mL volumetric flask, dissolve (e. g. using an ultrasonic bath). Allow to cool to room temperature and then fill up to the mark with solvent.

The volume of the medium can vary as long as the testing parameters are adjusted accordingly.

The standard solution is filtered manually into the tube by using an appropriate filter (e. g. Schleicher & Schuell Roby 25/0.45 RC-GF 952). A pre-wet volume of 3 mL is used (depending on the used filter variant).

The standard solution is automatically diluted 1:5 with mobile phase into another test tube.

The diluted standard solution is homogenised for 45 seconds in the integrated test tube shaker.

The standard solution is injected automatically into the HPLC system via a 10 µL sample loop. After injection of the solution the injection system is flushed with 2 quantities, each of 2 mL, of solvent.

CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS

Apparatus	e.g. TPW II, from Caliper Life Sciences
HPLC-System	e. g. Agilent 1100 Series and UV detector Suitable apparatus from other manufacturers may also be used, provided that comparable results are obtained.
Column	see Manual procedure
Mobile phase	see Manual procedure
Gradient	see Manual procedure
Detection	see Manual procedure
Column temperature	see Manual procedure
Flow rate	see Manual procedure

SYSTEM SUITABILITY REFERENCE DATA

Inject 3 quantities of the two standard solutions before each series of measurements.

The coefficient of variation of the response factors obtained must be ≤ 2.0 %.

The k' should be constant.

Tailing factor: $0.8 \leq T \leq 2.0$

The following parameters are given for information only:

Substance	t _R	k'	Tailing (in acc. with USP)	R _s
HCTZ	2.7 min	2.0	1.2	19.5
Telmisartan	7.9 min	6.8	0.8	

PROCEDURE

Inject 1 quantity of the test solution.

CALCULATION

Carry out the evaluation by the external standard method using a suitable laboratory data system or in accordance with the following formula:

Assay of Telmisartan (mg per tablet)

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o \times 1 \times 50 \times 5 \times 10}{IUSS \times 100 \times 100 \times 5 \times 1 \times 1 \times 10}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o}{IUSS \times 200}$$

Assay of HCTZ (mg per tablet)

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o \times 1 \times 50 \times 5 \times 10}{IUSS \times 100 \times 100 \times 5 \times 1 \times 1 \times 10}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o}{IUSS \times 200}$$

IUTS = integrator units of the test solution (Telmisartan / HCTZ)

IUSS = integrator units of standard solution (Telmisartan/ HCTZ)

WtRS = weight of reference standard (mg Telmisartan/ HCTZ)

P_o = calculated content of Telmisartan/ Hydrochlorothiazide reference standard, see certificate of analysis

CALCULATION OF THE ACCEPTANCE VALUE

The calculation of the acceptance value (av) and reference value (M) is carried out according to the current USP / Ph. Eur.

CHROMATOGRAMS (FOR EXAMPLE)

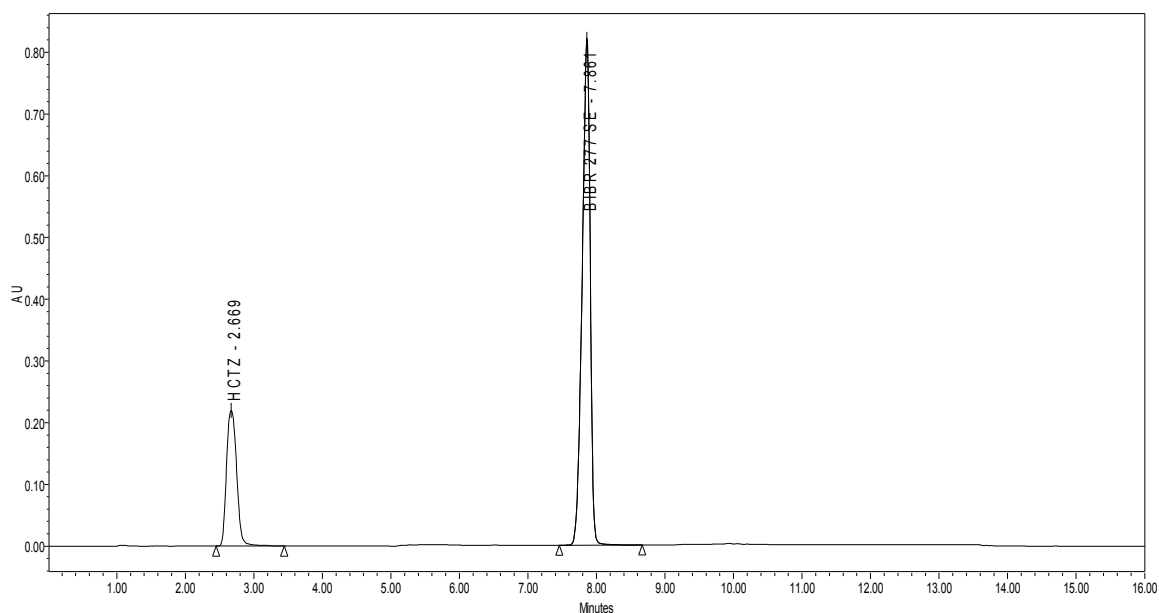


Figure 1 Standard solution B and C, 270 nm

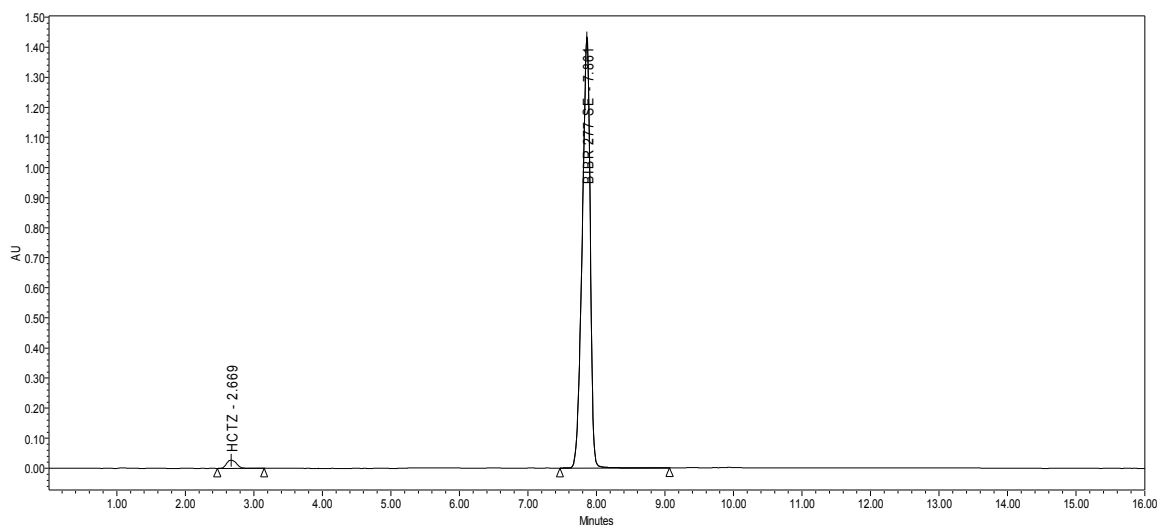


Figure 2 Standard solution B and C, 298 nm

Analytical Procedure

Identification of the dyes Iron oxide red	Document Number: q00137633-03
	Document ID: AP-4756 1.0
	Valid from: 18 Feb 2013
	Page 1 of 1
Colour reaction	
Proprietary confidential information	
©2013 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not – in full or in part – be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission.	

Add 2 ml of conc. HCl to about 1.0 g of powdered test sample and heat to boiling.
Allow to cool and then filter.
Add 1.0 ml of 0.1M ammonium thiocyanate solution to the filtrate.
A red colour is produced.

Analytical Procedure

Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets, 40 / 12.5 mg / tablet	Document Number q00269513-01
	BI- / Study Number 78193-p520am0301
	24 Apr 2019
	Page 1 of 30
Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

LIST OF ATTACHED DOCUMENTS

LIST OF ATTACHED DOCUMENTS	2
ap-5319v6	3
ap-4752v1	14
b78193-p520am0101	15
ap-4753v1	16
ap-5334v6	17
ap-5320v5	24
ap-4756v1	30

Analytical Procedure

Assay and active ingredient degradation of Telmisartan and hydrochlorothiazide Liquid chromatography	Document Number: q00254695-01
	Document ID: AP-5319 6.0
	Valid from: 12 Mar 2018
	Page 1 of 11
Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not – in full or in part – be passed on reproduced, published or otherwise used without prior written permission.	

Simultaneous quantitative determination of active ingredient degradation

REAGENTS

- Telmisartan (BIBR 277 SE) reference substance
- Hydrochlorothiazide (HCTZ) reference substance
- 4-Amino-6-chlorobenzene-1,3-disulfonamide (ACB-Disamide) reference substance
- Methanol, e.g. LiChrosolv
- Acetonitrile, e.g. LiChrosolv
- Sodium hydroxide solution, 0.1 M
- Phosphoric acid, conc.
- Ammonium dihydrogen phosphate

BUFFER SOLUTION PH 3.0

Dissolve 2.0 g of ammonium dihydrogen phosphate in 1000 mL of water and adjust to pH 3.0 with phosphoric acid.

SOLVENT

0.005 M methanolic sodium hydroxide solution (make up 50 mL of 0.1 M sodium hydroxide solution to 1000 mL with methanol).

Note: The volume of the dilution may contract and the temperature rise.

TEST SOLUTION

Prepare *two* test solutions as follows:

Place 10 tablets in each of two separate 250 mL volumetric flasks, add 12.5 mL of 0.1 M sodium hydroxide solution and shake until the tablets have completely disintegrated. Add about 200 mL of methanol, extract in an ultrasonic bath for 10 minutes and then stir vigorously for a further 30 minutes. Allow the solutions to cool to room temperature, then

fill to the mark with methanol. Centrifuge a portion of each solution until it is clear. Then combine the centrifuged solutions and dilute 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B).

Note: The resulting solution is stable for about 2 hours for the determination of degradation and 24 hours for the determination of assay.

STOCK SOLUTION 1

Place about 5 mg of ACB-Disamide reference standard, accurately weighed, into a 200 mL volumetric flask. Dissolve with solvent and make up to the mark with solvent.

STANDARD SOLUTION A

Dilute 5.00 mL of stock solution 1 to 50.00 mL with solvent mixture. Then dilute 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B).

Note: The stock solution 1 and the standard solution A are stable for 1 week in a refrigerator.

STANDARD SOLUTION B

Place about 80 mg of Telmisartan reference standard and 25 mg of Hydrochlorothiazide reference standard, accurately weighed, into a 50 mL volumetric flask, dissolve with solvent, add 5.00 mL of stock solution 1 and make up to the mark with solvent.

Dilute this solution 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B).

Note: The standard solution B is stable for 24 hours.

STOCK SOLUTION 2

Place about 80 mg of Telmisartan reference standard and 25 mg of Hydrochlorothiazide reference standard, accurately weighed, into a 50 mL volumetric flask, dissolve and make up to the mark with solvent.

STANDARD SOLUTION C

Dilute the stock solution 2 in the ratio 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B).

Note: The stock solution 2 and the standard solution C are stable for 24 hours.

CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS

Apparatus	e.g. HPLC-Agilent and UV detector
Column	e.g. Inertsil C8; 125 x 4.0 mm; 5 µm
Mobile phase	A: buffer solution pH 3.0 B: methanol : acetonitrile 1:1
Wavelength	270 nm (ACB-Disamide/HCTZ) 298 nm (Telmisartan)
Column temperature	40 °C
Flow rate	1.2 mL/min

Gradient	Time [min]	A [%]	B [%]
	0 - 3.50	85	15
	3.51 - 7.70	45	55
	7.71 - 12.0	20	80
	12.1 - 15.5	85	15

Note: The composition of the mobile phase and the instrument settings may be adjusted to ensure system suitability.

Injection volume

for assay: 10 µL of the test solution, the standard solution B and standard solution C (equivalent to about 1.0 µg HCTZ and 3.2 µg Telmisartan)

for degradation: 10 µL each of the standard solution A (equivalent to 5 ng ACB-Disamide)

Note: Before performing a run, the column must be activated by flushing thoroughly with a high proportion of organic solvent (e.g. condition the system for at least 15 min with a composition of 20 vol. % A and 80 vol.% B with high flow rate).

Carry out two blank runs before each series of measurements (dilute 0.005 M methanolic sodium hydroxide solution 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B)).

Changes to the gradient program may be made only when the peak detection step has been completed for the run in progress.

SYSTEM SUITABILITY REFERENCE DATA

Inject 3 quantities of standard solutions B and C before each series of measurements.

The coefficient of variation of the response factors obtained must be $\leq 2.0\%$.

The k' should be constant.

The resolution between ACB-Disamide and HCTZ must be greater than 2.0.

Tailing factor: $0.8 \leq T \leq 2.0$

Inject 2 quantities of standard solution A (for evaluation of active ingredient degradation).

The following parameters are given for information only:

Substance	t_R	k'	Tailing (in acc. with USP)	R_S
ACB-Disamide	2.0 min	1.2	0.99	3.0
HCTZ	2.7 min	2.0	1.16	19.5
Telmisartan	6.9 min	6.8	0.82	

DEGRADATION

Prepare a further solution for checking the limits of detection as described below. ACB-Disamide, Hydrochlorothiazide and Telmisartan must be detectable in this solution:

REPORTING LIMIT SOLUTION (EVALUATION AT 270 AND 298 NM)

Dilute 5.00 mL of stock solution 2 to 50.0 mL with solvent. To 1.00 mL of this solution add 2.00 mL of stock solution 1 and dilute to 100.0 mL with solvent. Dilute this solution in the ratio 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B).

According to chromatographic theory, no significant influence on precision and accuracy is to be expected during quantitation determination under these conditions.

Note: For the allocation of unknown peaks as synthetic impurities of a certain active substance, a solution is to be prepared from the appropriate tablet half, the used active substance or the granulate. The concentration corresponds to the final diluted sample solution (equivalent to 1.0 μg HCTZ / 10 μL respectively 3.2 μg Telmisartan / 10 μL).

PROCEDURE

Inject 1 quantity of the test solution.

IDENTITY

Record a UV spectrum of the test solution and the standard solution for identification purposes.

CALCULATION

Carry out the evaluation by the external standard method using a suitable laboratory data system or in accordance with the following formula:

Assay of Telmisartan (mg per tablet)

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o \times 1 \times 10 \times 250 \times 5}{IUSS \times 50 \times 100 \times 5 \times 10 \times 10 \times 1}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o}{IUSS \times 200}$$

Assay of HCTZ (mg per tablet)

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o \times 1 \times 10 \times 250 \times 5}{IUSS \times 50 \times 100 \times 5 \times 10 \times 10 \times 1}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o}{IUSS \times 200}$$

IUTS = integrator units in the test solution (Telmisartan/HCTZ)

IUSS = integrator units in standard solution B/C (Telmisartan/HCTZ)

WtRS = weight of reference standard (mg of Telmisartan/HCTZ)

Po = calculated content of Telmisartan/Hydrochlorothiazide reference standard, see certificate of analysis

% of ACB-Disamide

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times 5 \times 1 \times 250 \times 5 \times 10 \times 100}{IUSS \times 200 \times 50 \times 5 \times 10 \times 1 \times 10 \times AV}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times 1.25}{IUSS \times AV}$$

IUTS = integrator units in the test solution (ACB-Disamide)

IUSS = integrator units in standard solution A (ACB-Disamide)

WtRS = weight of reference standard (mg of ACB-Disamide)

AV = assay value as determined (mg of Hydrochlorothiazide/tablet)

% any unspecified degradation product quantified against HCTZ at 270 nm

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o \times 1 \times 10 \times 250 \times 5 \times 100}{IUSS \times 50 \times 100 \times 5 \times 10 \times 10 \times 1 \times AV}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o}{IUSS \times AV \times 2}$$

IUTS = integrator units in the test solution (active ingredient degradation product)

IUSS = integrator units of HCTZ in standard solution B/C

WtRS = weight of reference standard (mg of Hydrochlorothiazide)

AV = assay value as determined (mg of Hydrochlorothiazide per tablet)

Po = calculated content of Hydrochlorothiazide reference standard, see certificate of analysis

Note:

Peaks that can be attributed to synthetic impurities of Telmisartan or to synthetic impurities of Hydrochlorothiazide should not be calculated as degradation products.

This evaluation may be performed as part of the laboratory documentation.

Approximate retention times of synthetic impurities are as follows:

	t_R [min]
HCTZ-impurities:	
Chlorothiazide	2.3
Dimeric impurity	5.0 - 5.6
Telmisartan-Impurities:	
Poss. impurity III	4.7
Poss. impurity I	6.1
Poss. impurity V	9.5
Poss. impurity II	9.5
Poss. impurity IV	10.2

SPECTRUMS AND CHROMATOGRAMS (FOR EXAMPLE)

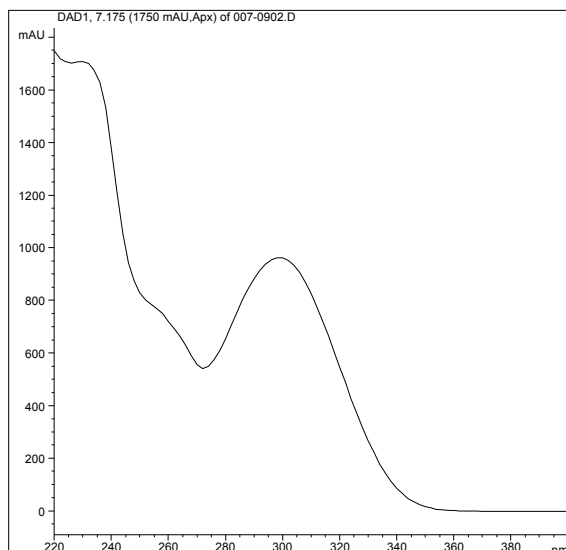


Figure 1 UV spectrum (Telmisartan)

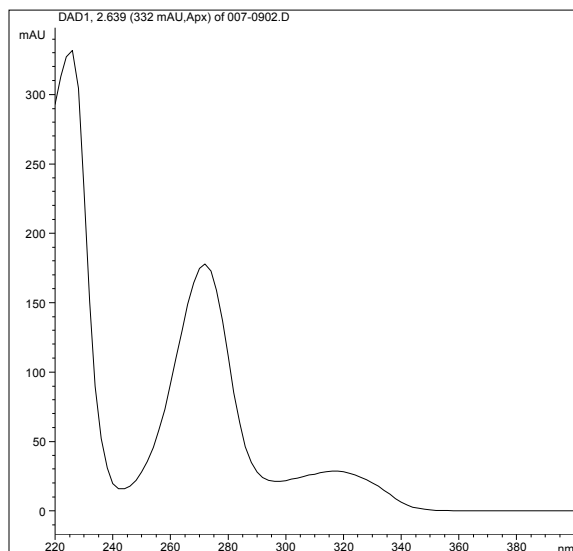


Figure 2 UV spectrum (HCTZ)

Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

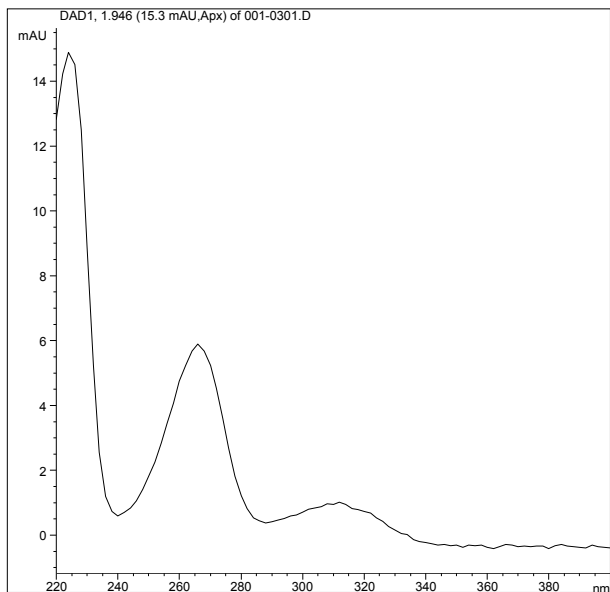


Figure 3 UV spectrum (ACB Disamide)

Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

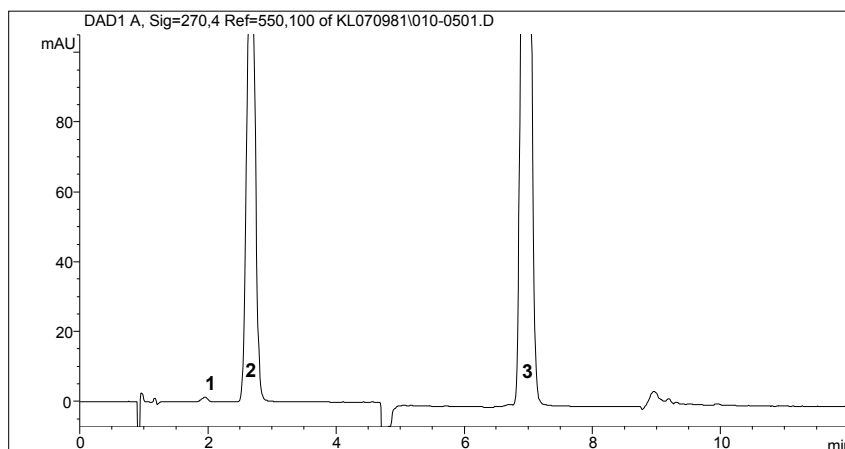


Figure 4 270 nm (system suitability chromatogram)

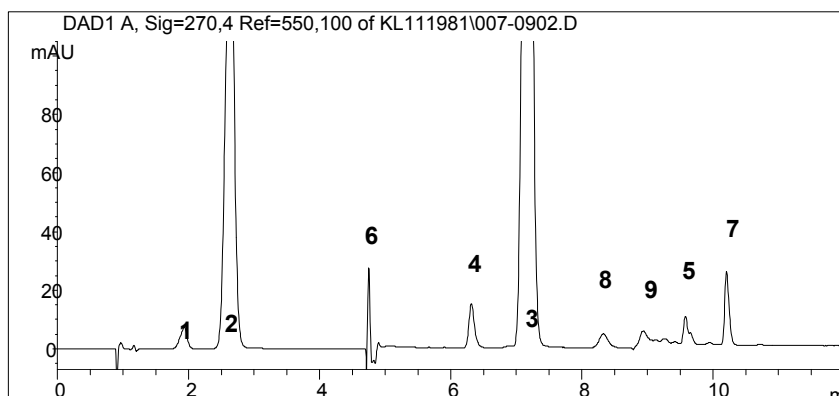


Figure 5 270 nm (selectivity chromatogram)

Peak no.	Substance	Peak no.	Substance
1	ACB-Disamide	6	poss. imp. III
2	HCTZ	7	poss. imp. IV
3	Telmisartan	8	BIBR 277 FDP
4	poss. imp. I	9	solvent peaks
5	poss. imp. II + V		

Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

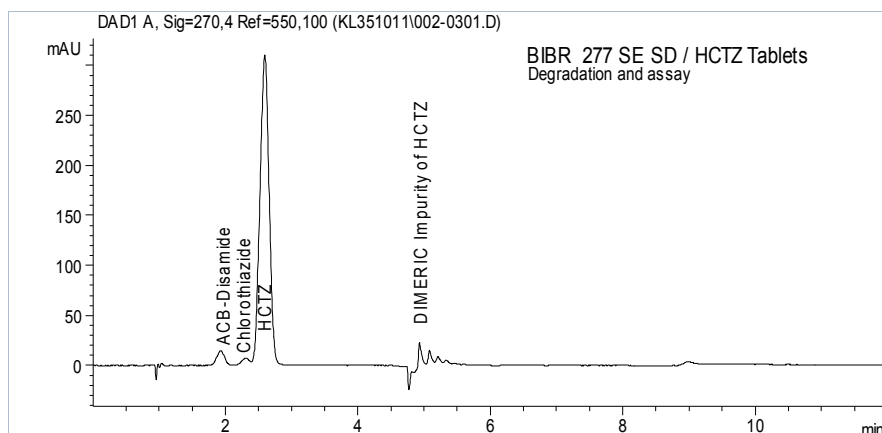


Figure 6 270 nm (Chlorothiazide)

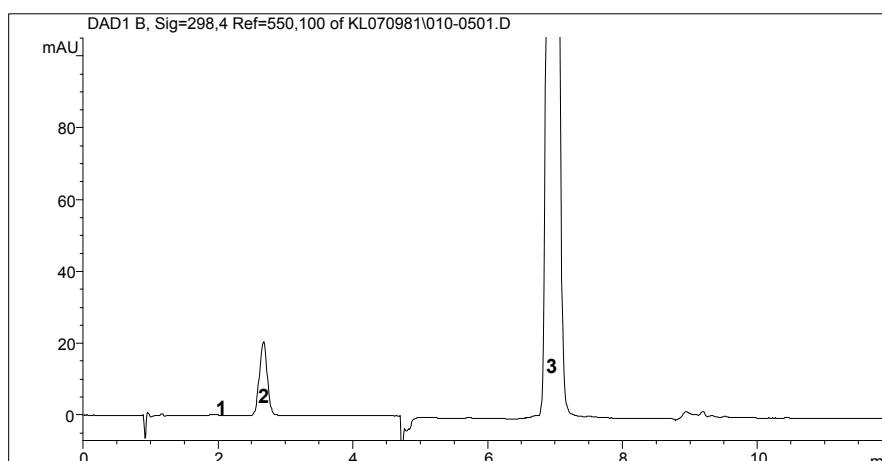


Figure 7 298 nm (system suitability chromatogram)

Peak no.	Substance	Peak no.	Substance
1	ACB-Disamide	6	poss. imp. III
2	HCTZ	7	poss. imp. IV
3	Telmisartan	8	BIBR 277 FDP
4	poss. imp. I	9	solvent peaks
5	poss. imp. II + V		

Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

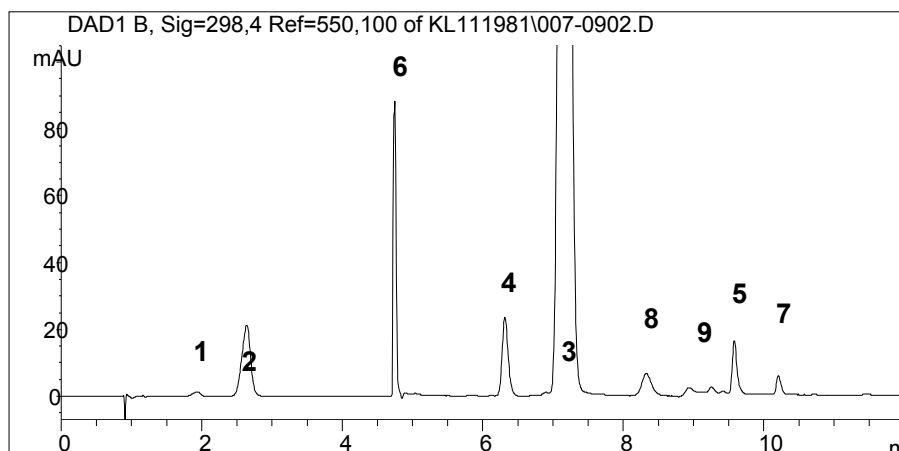


Figure 8 298 nm (selectivity chromatogram)

Peak no.	Substance	Peak no.	Substance
1	ACB-Disamide	6	poss. imp. III
2	HCTZ	7	poss. imp. IV
3	Telmisartan	8	BIBR 277 FDP
4	poss. imp. I	9	solvent peaks
5	poss. imp. II + V		

Analytical Procedure

Water content	Document Number: q00078258-04
	Document ID: AP-4752 1.0
	Valid from: 14 Oct 2013
	Page 1 of 1
Biamperometric Karl Fischer titration	
Proprietary confidential information	
©2013 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not – in full or in part – be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission.	

WEIGHT OF SAMPLE

0.3 g of powdered tablets, accurately weighed

SOLVENT

30 ml of methanol

TITRANT

Hydranal Composite 5 (or equivalent grade of reagent)

END POINT STABILITY

30 s

CALCULATION

% water

$$= \frac{(a-b) \times F \times 0.1}{WtS}$$

a = volume of Karl Fischer solution required to titrate the test sample [ml]

b = volume of Karl Fischer solution required to titrate the solvent [ml] (b = 0, if pre-titrated solvent used)

F = water equivalence factor of Karl Fischer solution [mg H₂O/ml]

WtS = weight of sample [g]

Analytical Procedure

Water content Biamperometric Karl Fischer titration	Document Number q00259759-01
	BI- / Study Number b78193-p520am0101
	07 Aug 2018
	Page 1 of 1
Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

WEIGHT OF SAMPLE

0.3 g of powdered tablets, accurately weighed

SOLVENT

45 ml of methanol

TITRANT

Hydranal Composite 2 (or equivalent grade of reagent)

EXTRACTION TIME

30 s

Stop criterion: Drift

Abs. Stop drift: 20µL / min

CALCULATION

$$\text{water content \%} = \frac{V_{cor} \times F \times 0.1}{W_{spl}}$$

V_{cor} = volume of the consumed titrant, corrected for drift (ml)

F = Titer strength (mean n=3) [H₂O mg/ml]

W_{spl} = Sample weight [g]

Analytical Procedure

Resistance to crushing	Document Number: q00228855-01
	Document ID: AP-4753 1.0
	Valid from: 14 Oct 2013
Physical test	Page 1 of 1
Proprietary confidential information ©2013 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not – in full or in part – be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission.	

Test 10 tablets using a suitable apparatus.

Report the minimum, maximum and mean values.

Analytical Procedure

Dissolution of Telmisartan (paddle) and hydrochlorothiazide (basket apparatus) Liquid chromatography	Document Number: q00254672-01
	Document ID: AP-5334 6.0
	Valid from: 12 Mar 2018
	Page 1 of 7
Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not – in full or in part – be passed on reproduced, published or otherwise used without prior written permission.	

REAGENTS

- Telmisartan (BIBR 277 SE) reference substance
- Hydrochlorothiazide (HCTZ) reference substance
- Potassium dihydrogen phosphate
- Methanol, e.g. LiChrosolv
- Acetonitrile, e.g. LiChrosolv
- Sodium hydroxide conc.
- Phosphoric acid conc.
- 0.1 M hydrochloric acid
- Ammonium dihydrogen phosphate

BUFFER SOLUTION PH 3.0

Dissolve 5.0 g of ammonium dihydrogen phosphate in 1000 mL of water and adjust to pH 3.0 with phosphoric acid.

DISSOLUTION MEDIUM 1 (TELMISARTAN)

Phosphate buffer pH 7.5

Dissolve 13.61 g of potassium dihydrogen phosphate in about 900 mL of water and adjust to pH 7.5 with sodium hydroxide conc. (or with about 3.3 g of sodium hydroxide pellets to 1 L). Then make up to 1 L with water.

DISSOLUTION MEDIUM 2 (HCTZ)

0.1 M hydrochloric acid

TEST SOLUTION 1 (TELMISARTAN, PADDLE)

Dissolution medium	Buffer solution pH 7.5
Stirring speed	75 rpm
Distance between inside bottom of vessel and lower edge of blade	2.5 cm

Place 900 mL of the dissolution medium 1 in the test vessel, operate the apparatus at the specified speed and adjust the temperature of the dissolution medium to $37\text{ °C} \pm 0.5\text{ °C}$. Then turn off the apparatus and place one tablet in each test vessel. Allow the tablet to sink to the bottom before operating the apparatus for a further 30 minutes. Then filter through a grade 2 filter or a membrane filter (e.g. $0.45\text{ }\mu\text{m}$ filter from Millex). The first 4 mL of the filtrate are discarded.

TEST SOLUTION 2 (HCTZ, BASKET APPARATUS)

Dissolution medium	0.1 M hydrochloric acid
Stirring speed	100 rpm
Distance between inside bottom of vessel and lower edge of blade	2.5 cm

Place 900 mL of the dissolution medium 2 in the test vessel, operate the apparatus at the specified speed and adjust the temperature of the dissolution medium to $37\text{ °C} \pm 0.5\text{ °C}$. Then turn off the apparatus and place one tablet in each basket in the test vessel. Operate the apparatus for the specified time period. Then filter through a grade 2 filter or a membrane filter (e.g. $0.45\text{ }\mu\text{m}$ filter from Millex). The first 4 mL of the filtrate are discarded.

STOCK SOLUTION

Prepare *two* quantities of the following solution:

Accurately weigh about 44.4 mg of Telmisartan reference standard and 13.9 mg of Hydrochlorothiazide reference standard into a 100 mL volumetric flask, add about 70 mL methanol and ultrasonic for 10 minutes. Allow to cool to room temperature and make up to the 100 mL mark with methanol.

STANDARD SOLUTION A (TELMISARTAN)

Dilute the stock solution 1:10 with dissolution medium 1 (buffer solution pH 7.5)

STANDARD SOLUTION B (HYDROCHLOROTHIAZIDE)

Dilute the stock solution 1:10 with dissolution medium 2 (0.1 M hydrochloric acid)

Note: The test and standard solutions are stable for 24 hours.

CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS

Column	e.g. Inertsil C8	60 x 3.0 mm	5µm
Mobile phase	A: Buffer solution pH 3.0 B: Acetonitrile		
Gradient	Time [min]	A [%]	B [%]
	0 - 1.50	85	15
	1.51- 5.00	60	40
	5.01- 6.20	20	80
	6.21- 9.70	85	15
Detection	UV detector		
Wavelength	270 nm 298 nm	Hydrochlorothiazide Telmisartan	
Column temperature	40 °C		
Flow gradient	Time (min)	Flow rate	
	0 - 5.00	0.6 mL/ min	
	5.01 - 6.20	1.0 mL/ min	
	6.21 -9.70	0.6 mL/ min	
Injection volume	4 µL = 0.056 µg of HCTZ and 0.178 µg of Telmisartan		

SYSTEM SUITABILITY REFERENCE DATA

Inject three quantities of each standard solution A (Telmisartan) and B (HCTZ) before each series of measurements.

The coefficient of variation of the response factors obtained must be ≤ 2.0 %.

The tailing factor of Telmisartan and HCTZ should be 0.5 - 2.0.

The k' value should be constant.

The resolution R_s is > 1.5 between the HCTZ and Telmisartan peak.

The following parameters are given for information only:

Substance	t _R	k'	Tailing (in acc. with USP)
HCTZ	1.3 min	1.8	1.3
Telmisartan	3.9 min	7.5	1.3

Note: Any change to the gradient program may only be made after the peaks have been detected.

The instrument settings and the composition of the mobile phase may be adjusted to ensure that system suitability requirements are met.

PROCEDURE

Inject 1 quantity of the test solution.

CALCULATION

Carry out the evaluation by the external standard method using a suitable laboratory data system or in accordance with the following formula:

Amount of Telmisartan dissolved, expressed as % of the declared content

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o \times 1 \times 4 \times 900 \times 100}{IUSS \times 100 \times 100 \times 10 \times 1 \times 4 \times DC}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o \times 0.9}{IUSS \times DC}$$

IUTS = integrator units in the test solution

IUSS = integrator units in standard solution A (Telmisartan)

WtRS = weight of Telmisartan reference standard (mg)

DC = declared active ingredient content = 40 mg of Telmisartan/tablet

P_o = calculated content of Telmisartan reference standard, see certificate of analysis

Amount of Hydrochlorothiazide dissolved, expressed as % of the declared content

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o \times 1 \times 4 \times 900 \times 100}{IUSS \times 100 \times 100 \times 10 \times 1 \times 4 \times DC}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o \times 0.9}{IUSS \times DC}$$

IUTS = integrator units in the test solution

IUSS = integrator units in the standard solution B (HCTZ)

WtRS = weight of Hydrochlorothiazide reference standard (mg)

DC = declared active ingredient content = 12.5 mg of Hydrochlorothiazide/tablet

Po = calculated content of Hydrochlorothiazide reference standard, see certificate of analysis

CHROMATOGRAMS (FOR EXAMPLE)

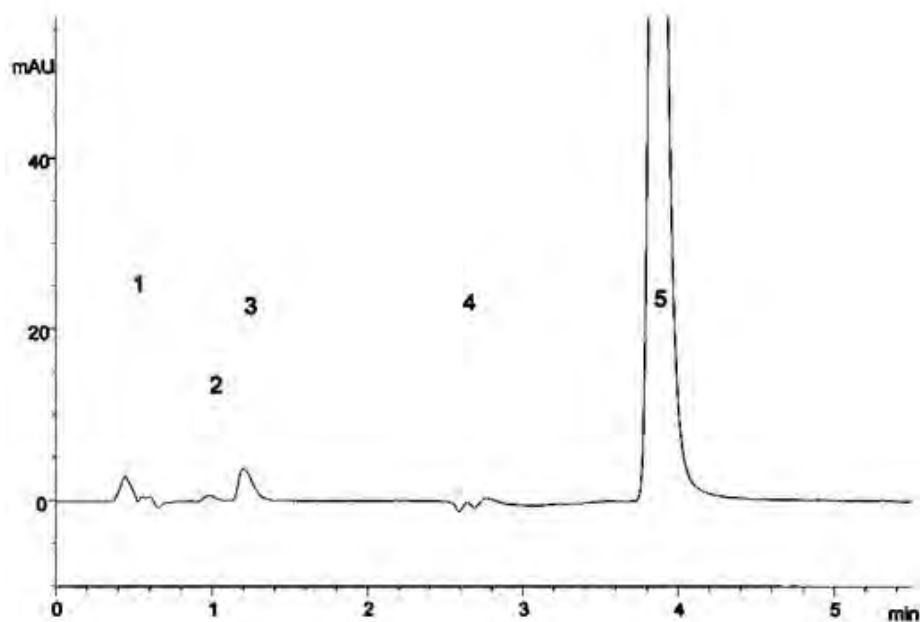


Figure 1 Dissolution, 298 nm

Peak No	Substance
1	Solvent
2	ACB-Disamide
3	Hydrochlorothiazide
4	Change in the solvent program
5	Telmisartan

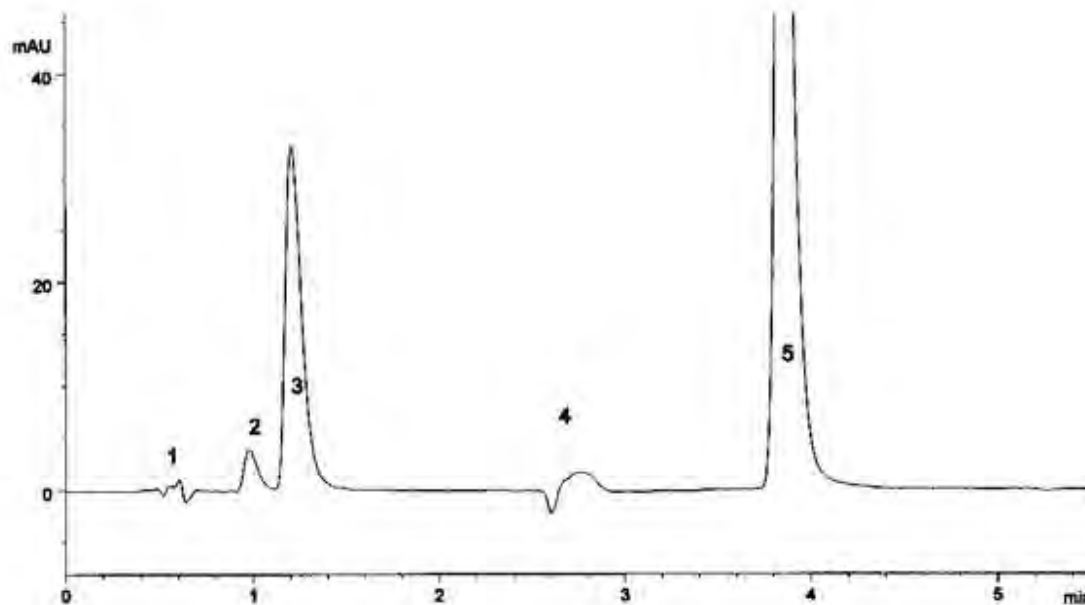


Figure 2 Dissolution, 270 nm

Peak No	Substance
1	Solvent
2	ACB-Disamide
3	Hydrochlorothiazide
4	Change in the solvent program
5	Telmisartan

Analytical Procedure

Uniformity of dosage units of Telmisartan and Hydrochlorothiazide Liquid chromatography	Document Number: q00254693-01
	Document ID: AP-5320 5.0
	Valid from: 12 Mar 2018
	Page 1 of 6
Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not – in full or in part – be passed on reproduced, published or otherwise used without prior written permission.	

Determination of Uniformity of dosage units determined by Uniformity of content

REAGENTS

- Telmisartan (BIBR 277 SE) reference standard
- Hydrochlorothiazide (HCTZ) reference standard
- 4-Amino-6-chlorobenzene-1,3-disulfonamide (ACB-Disamide) reference standard
- Methanol, e.g. LiChrosolv
- Acetonitrile, e.g. LiChrosolv
- Sodium hydroxide solution, 0.1 M
- Phosphoric acid, conc.
- Ammonium dihydrogen phosphate

BUFFER SOLUTION PH 3.0

Dissolve 2.0 g of ammonium dihydrogen phosphate in 1000 mL of water and adjust to pH 3.0 with phosphoric acid.

SOLVENT

0.005 M methanolic sodium hydroxide solution. (Dilute 50 mL of 0.1 M sodium hydroxide solution to 1000 mL with methanol).

Note: The volume of the dilution may contract and the temperature rise.

TEST SOLUTION

Place 1 tablet in a 25 mL volumetric flask, add 1.25 mL of 0.1 M sodium hydroxide solution and shake until the tablet has completely disintegrated. Add about 20 mL of methanol, extract in an ultrasonic bath for 10 minutes and then stir vigorously for a further 30 minutes. Allow the solution to cool to room temperature and then make the flask up to the mark with

methanol. Centrifuge a portion of the solution until it is clear. Then dilute 1:5 with mobile phase (50 % A and 50 % B).

Note: The resulting solution is stable for 24 hours.

STOCK SOLUTION 1

Place about 5 mg of ACB-Disamide reference standard, accurately weighed, into a 200 mL volumetric flask. Dissolve with solvent and make up to the mark with solvent.

Note: The stock solution 1 is stable for 1 week in the refrigerator.

STANDARD SOLUTION B

Place about 80 mg of Telmisartan reference standard and 25 mg of Hydrochlorothiazide reference standard, accurately weighed, into a 50 mL volumetric flask, dissolve with solvent, add 5.00 mL of stock solution 1 and make up to the mark with solvent.

Dilute this solution 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B).

Note: The standard solution B is stable for 24 hours.

This standard solution is equivalent to the standard solution B in the Assay and Active ingredient degradation method.

STOCK SOLUTION 2

Place about 80 mg of Telmisartan reference standard and 25 mg of Hydrochlorothiazide reference standard, accurately weighed, into a 50 mL volumetric flask, dissolve and make up to the mark with solvent.

STANDARD SOLUTION C

Dilute the stock solution 2 in the ratio 1:5 with mobile phase (50 % of A and 50 % of B).

Note: The stock solution 2 and the standard solution C are stable for 24 hours.

This standard solution is equivalent to the standard solution C in the Assay and Active ingredient degradation method.

CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS

Apparatus	e.g. HPLC-Agilent and UV detector
Column	e.g. Inertsil C8; 125 x 4.0 mm; 5 µm
Mobile phase	A: buffer solution pH 3.0 B: methanol : acetonitrile 1:1
Wavelength	270 nm (ACB-Disamide/HCTZ) 298 nm (Telmisartan)
Column temperature	40 °C
Flow rate	1.2 mL/min

Gradient	Time [min]	A [%]	B [%]
	0 - 3.50	85	15
	3.51 - 7.70	45	55
	7.71 - 12.0	20	80
	12.1 - 15.5	85	15

Note: The composition of the mobile phase and the instrument settings may be adjusted to ensure system suitability.

Injection volume: 10 µL each of the test solution, the standard solution B and standard solution C (equivalent to about 1.0 µg HCTZ and 3.2 µg Telmisartan)

Note: Before performing a run, the column must be activated by flushing thoroughly with a high proportion of organic solvent (e.g. condition the system for at least 15 min with a composition of 20 vol. % A and 80 vol. % B with high flow rate).

Carry out two blank runs before each series (dilute 5 mL of 0.005 M methanolic sodium hydroxide solution to 25.00 mL with mobile phase (50 % A and 50 % B)).

Changes to the gradient program may be made only when the peak detection step has been completed for the run in progress.

SYSTEM SUITABILITY REFERENCE DATA

Inject 3 quantities of standard solutions B and C before each series of measurements.

The coefficient of variation of the response factors obtained must be $\leq 2.0\%$.

The k' should be constant.

The resolution between ACB-Disamide and HCTZ must be greater than 2.0.

Tailing factor: $0.8 \leq T \leq 2.0$

The following parameters are given for information only:

Substance	t_R	k'	Tailing (in acc. with USP)	R_S
ACB Disamide	2.0 min	1.2	0.99	3.0
HCTZ	2.7 min	2.0	1.16	19.5
Telmisartan	6.9 min	6.8	0.82	

PROCEDURE

Inject 1 quantity of the test solution.

CALCULATION

Carry out the evaluation by the external standard method using a suitable laboratory data system or in accordance with the following formula:

Assay of Telmisartan (mg per tablet)

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_0 \times 1 \times 10 \times 25 \times 5}{IUSS \times 50 \times 100 \times 5 \times 10 \times 1 \times 1}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_0}{IUSS \times 200}$$

Assay of HCTZ (mg per tablet)

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o \times 1 \times 10 \times 25 \times 5 \times 1}{IUSS \times 50 \times 100 \times 5 \times 10 \times 1 \times 1}$$

$$= \frac{IUTS \times WtRS \times P_o}{IUSS \times 200}$$

IUTS = integrator units of the test solution (Telmisartan / HCTZ)

IUSS = integrator units of standard solution B / C (Telmisartan/ HCTZ)

WtRS = weight of reference standard (mg Telmisartan/ HCTZ)

Po = calculated content of Telmisartan/ Hydrochlorothiazide reference standard, see certificate of analysis

CALCULATION OF THE ACCEPTANCE VALUE

The calculation of the acceptance value (av) and reference value (M) is carried out according to the current USP / Ph. Eur.

CHROMATOGRAMS (FOR EXAMPLE)

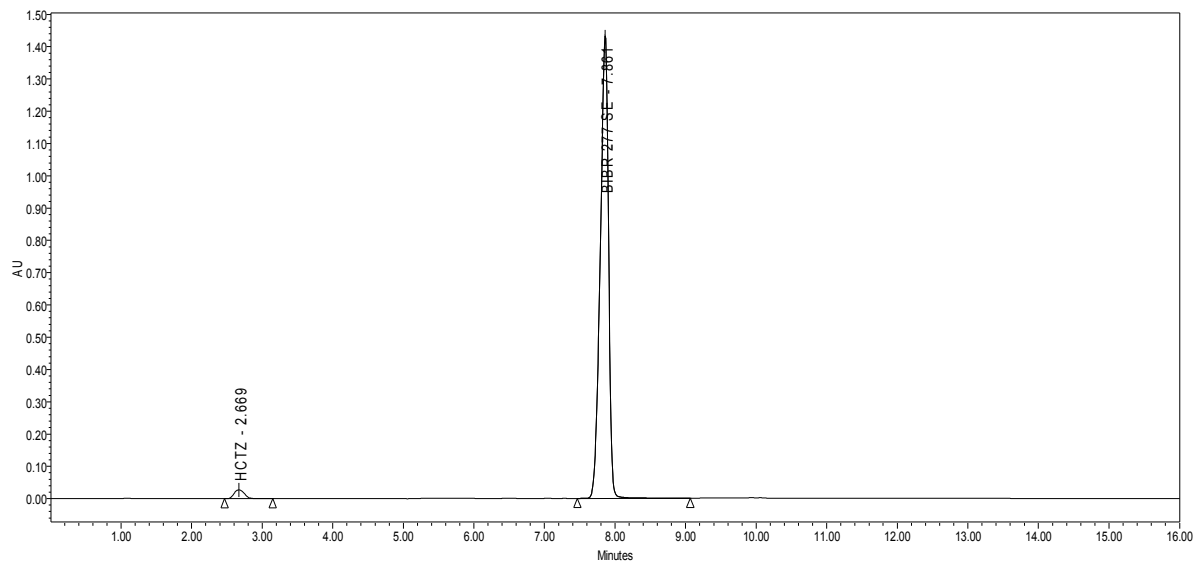


Figure 1 Standard solution B and C, 270 nm

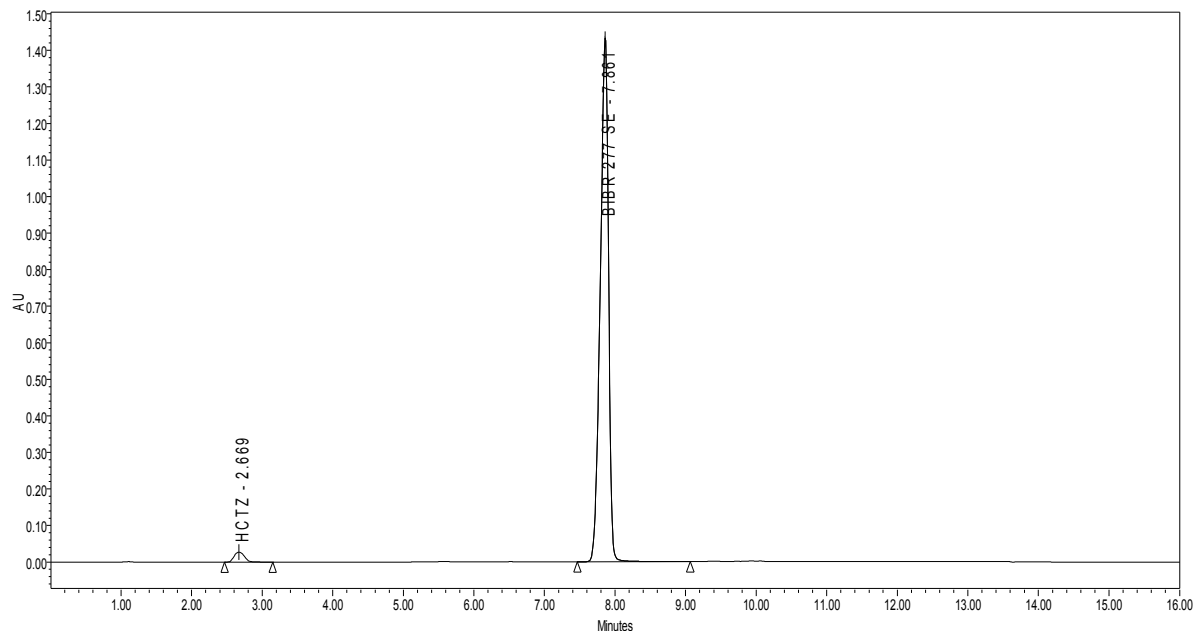


Figure 2 Standard solution B and C, 298 nm

Analytical Procedure

Identification of the dyes Iron oxide red	Document Number: q00137633-03
	Document ID: AP-4756 1.0
	Valid from: 18 Feb 2013
	Page 1 of 1
Colour reaction	
Proprietary confidential information	
©2013 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not – in full or in part – be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission.	

Add 2 ml of conc. HCl to about 1.0 g of powdered test sample and heat to boiling.
Allow to cool and then filter.
Add 1.0 ml of 0.1M ammonium thiocyanate solution to the filtrate.
A red colour is produced.

Analytical Procedure

Telmisartan / Hydrochlorothiazide layered tablets, 80 / 25 mg / tablet	Document Number q00269517-01
	BI- / Study Number 81451-p520am0401
	25 Apr 2019
	Page 1 of 35
Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

LIST OF ATTACHED DOCUMENTS

LIST OF ATTACHED DOCUMENTS	2
020303-03ap	3
012031-02ap	15
b78193-p520am0101	17
013559-01ap	18
020304-03ap	19
027473-02ap	25
003512-02ap	35

Analytical Procedure	
Assay and active ingredient degradation of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 020303 - 03
	Document Number A092754
	Date 19.12.2006
	Page 1 of 12
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	Internal Number
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

Liquid chromatography

Simultaneous quantitative determination of active ingredient degradation

Reagents:

- BIBR 277 SE BI reference substance
- Hydrochlorothiazide (HCTZ) BI reference substance
- 4-Amino-6-chlorobenzene-1,3-disulfonamide (ACB-Disamide) BI reference substance
- Methanol, LiChrosolv
- Acetonitrile, LiChrosolv
- Sodium hydroxide solution, 0.1 M
- Phosphoric acid, conc.
- Buffer solution pH 3.0:
Dissolve 2.0 g of ammonium dihydrogen phosphate in 1000 ml of water and adjust to pH 3.0 with phosphoric acid.

Solvent:

0.005 M methanolic sodium hydroxide solution (make up 50 ml of 0.1 M sodium hydroxide solution to 1000 ml with methanol).

Note: The volume of the dilution may contract and the temperature rise.

Assay and active ingredient degradation of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 020303 - 03	Page 2 of 12
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Test solution:

Prepare two test solutions as follows:

Place 10 tablets in each of two separate 500 ml volumetric flasks, add 25 ml of 0.1M sodium hydroxide solution and shake until the tablets have completely disintegrated. Add about 400 ml of methanol, extract in an ultrasonic bath for 10 minutes and then stir vigorously for a further 30 minutes. Allow the solutions to cool to room temperature, then fill to the mark with methanol. Centrifuge a portion of each solution. Then combine 5.00 ml from each solution in a 50 ml volumetric flask and make up to the mark with mobile phase (50% of A and 50% of B). (This means a dilution ratio 1:5).
The resulting solution is stable for about 2 hours.

Stock solution 1:

Place about 5 mg ACB-Disamide BI reference standard, accurately weighed, into a 200 ml volumetric flask. Dissolve with solvent and make up to the mark with solvent.

Standard solution A:

Dilute 5.00 ml of stock solution 1 to 50 ml with solvent mixture. Then dilute 1:5 with mobile phase (50% of A and 50% of B).

Note: The stock solution 1 and the standard solution A are stable for 7 days.

Standard solution B:

Place about 80 mg of BIBR 277 SE BI reference standard and 25 mg of Hydrochlorothiazide BI reference standard, accurately weighed, into a 50 ml volumetric flask, dissolve with solvent, add 5.00 ml of stock solution 1 and make up to the mark with solvent.
Dilute this solution 1:5 with mobile phase (50% of A and 50% of B).

Note: The standard solution B is stable for 48 hours.

Stock solution 2:

Place about 80 mg of BIBR 277 SE BI reference standard and 25 mg of Hydrochlorothiazide BI reference standard, accurately weighed, into a 50 ml volumetric flask, dissolve and make up to the mark with solvent.

Standard solution C:

Dilute the stock solution 2 in the ratio 1:5 with mobile phase (50% of A and 50% of B).

Note: The stock solution 2 and the standard solution C are stable for 48 hours.

Assay and active ingredient degradation of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 020303 - 03	Page 3 of 12
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Chromatographic conditions:

Apparatus:	e.g. Agilent 1100		
Column:	Inertsil C8	125 x 4.0 mm	5 µm
Mobile phase:	A: buffer solution pH 3.0 B: methanol : acetonitrile 1:1		
Gradient:	Time [min]	A [%]	B [%]
	0 - 3.50	85	15
	3.51 - 8.50	45	55
	8.51 - 12.50	20	80
	12.51 - 16.00	85	15

Note: The composition of the mobile phase and the instrument settings may be adjusted to ensure system suitability.

Detection:	UV photometer wavelength: 270 nm (ACB-Disamide/HCTZ) 298 nm (BIBR 277 SE)
Column temperature:	40°C
Flow rate:	1.2 ml/min
injection volume for assay:	10 µl of the test solution, the standard solution B and standard solution C (equivalent to about 1.0 µg HCTZ and 3.2 µg BIBR 277 SE)
for degradation:	10 µl each of the standard solution A (equivalent to 5 ng ACB-Disamide)

Note:

Before performing a run, the column must be activated by flushing thoroughly with a high proportion of organic solvent (e.g. condition the system for at least 15 min with a composition of 20 vol.% A and 80 vol.% B with high flow rate).
Two blank runs are made in order to reduce interfering peaks (t_R 10.0 – 11.5 min), caused by solvent impurities (dilute 0.005M methanolic sodium hydroxide solution 1:5 with mobile phase (50% of A and 50% of B)).
Changes to the gradient program may be made only when the peak detection step has been completed for the run in progress.

Assay and active ingredient degradation of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 020303 - 03	Page 4 of 12
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

System suitability reference data:

Inject 3 quantities of standard solutions B and C before each series of measurements. The coefficient of variation of the response factors obtained must not exceed $\leq 2.0\%$. The capacity factors (k') should be similar to those shown in the table below. The k' should be constant. The resolution between ACB-Disamide and HCTZ must be greater than 2.0.

Inject 2 quantities of standard solution A (for evaluation of active ingredient degradation).

Substance	t_R	k'	Tailing (USP)	R_s
ACB Disamide	2.0 min	1.2	0.9	3.1
HCTZ	2.7 min	2.0	1.0	22.3
BIBR 277 SE	7.7 min	6.8	1.0	

Degradation:

Prepare a further solution for checking the limits of detection as described below. ACB-Disamide, Hydrochlorothiazide and BIBR 277 SE must be detectable in this solution:

Reporting limit solution (evaluation at 270 and 298 nm)

Dilute 5.00 ml of stock solution 2 to 50.0 ml with solvent. To 1.00 ml of this solution add 2.00 ml of stock solution 1 and dilute to 100.0 ml with solvent. Dilute this solution in the ratio 1:5 with mobile phase (50% of A and 50% of B).

According to chromatographic theory, no significant influence on precision and accuracy is to be expected during quantitation determination under these conditions.

Procedure:

Inject 1 quantity of the test solution.

Identity:

Record a UV spectrum of the test solution and the standard solution for identification purposes.

Assay and active ingredient degradation of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 020303 - 03	Page 5 of 12
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Calculation:

Carry out the evaluation by the external standard method using a suitable laboratory data system or in accordance with the following formula:

Assay of BIBR 277 SE (mg per tablet)

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po} \times 1 \times 10 \times 500 \times 5}{\text{IUSS} \times 50 \times 100 \times 5 \times 10 \times 10 \times 1}$$

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po}}{\text{IUSS} \times 100}$$

Assay of HCTZ (mg per tablet)

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po} \times 1 \times 10 \times 500 \times 5}{\text{IUSS} \times 50 \times 100 \times 5 \times 10 \times 10 \times 1}$$

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po}}{\text{IUSS} \times 100}$$

IUTS = integrator units in the test solution (BIBR 277 SE/HCTZ)
 IUSS = integrator units in standard solution B/C (BIBR 277 SE/HCTZ)
 WtRS = weight of BI reference standard (mg of BIBR 277 SE/HCTZ)
 Po = percentage content (potency) of BIBR 277 SE/Hydrochlorothiazide BI reference standard, see certificate of analysis

% of ACB-Disamide

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times 5 \times 1 \times 500 \times 5 \times 10 \times 100}{\text{IUSS} \times 200 \times 50 \times 5 \times 10 \times 1 \times 10 \times \text{AV}}$$

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times 2.5}{\text{IUSS} \times \text{AV}}$$

IUTS = integrator units in the test solution (ACB Disamide)
 IUSS = integrator units in standard solution A (ACB Disamide)
 WtRS = weight of BI reference standard (mg of ACB Disamide)
 AV = assay value as determined (mg of Hydrochlorothiazide/tablet)

Assay and active ingredient degradation of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 020303 - 03	Page 6 of 12
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

% of any unspecified degradation product quantified as area % against HCTZ at 270 nm:

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po} \times 1 \times 10 \times 500 \times 5 \times 100}{\text{IUSS} \times 50 \times 100 \times 5 \times 10 \times 10 \times 1 \times \text{AV}}$$

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po}}{\text{IUSS} \times \text{AV}}$$

- IUTS = integrator units in the test solution (active ingredient degradation product)
 IUSS = integrator units of HCTZ in standard solution B/C
 WtRS = weight of BI reference standard (mg of Hydrochlorothiazide)
 AV = assay value as determined (mg of Hydrochlorothiazide per tablet)
 Po = percentage content (potency) of Hydrochlorothiazide BI reference standard, see certificate of analysis

Peaks that can be attributed to synthetic impurities of BIBR 277 SE or to synthetic impurities of Hydrochlorothiazide should not be calculated as degradation products.

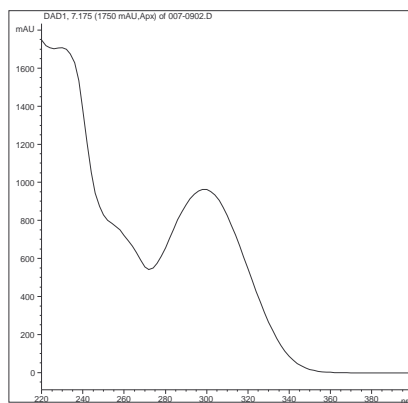
This evaluation may be performed as part of the laboratory documentation.

Approximate retention times of synthetic impurities are as follows:

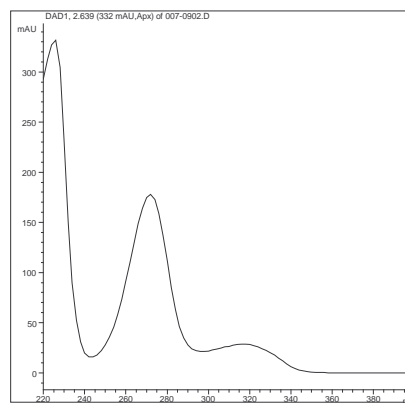
	t_R [min]	k'
HCTZ-impurities:		
Chlorothiazide	2.4	1.7
Dimeric impurity	5.5	5.2
BIBR 277 SE-Impurities:		
Potential impurity III	5.4	5.1
Unidentified impurity	6.5	6.3
Unidentified impurity	6.6	6.4
Potential impurity I	7.0	6.9
Unidentified impurity	7.3	7.2
Unidentified impurity	7.5	7.4
Potential impurity V	10.8	11.1
Potential impurity II	10.8	11.1
Potential impurity IV	11.5	11.9

<p>Assay and active ingredient degradation of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide</p>	<p>Number of the Analytical Procedure 020303 - 03</p>	<p>Page 7 of 12</p>
<p align="center">Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission</p>		

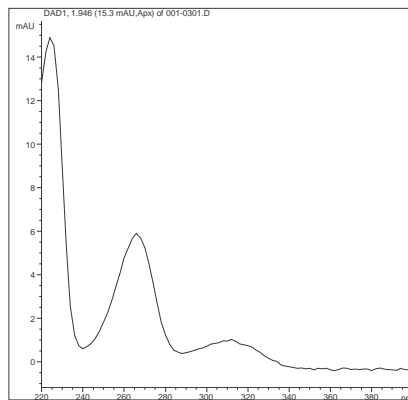
UV spectrum (BIBR 277 SE)



UV spectrum (HCTZ)



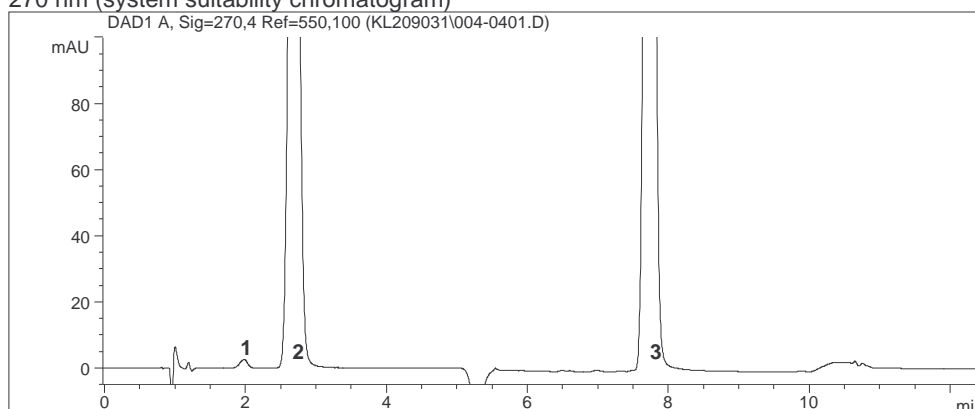
UV spectrum (ACB-Disamide)



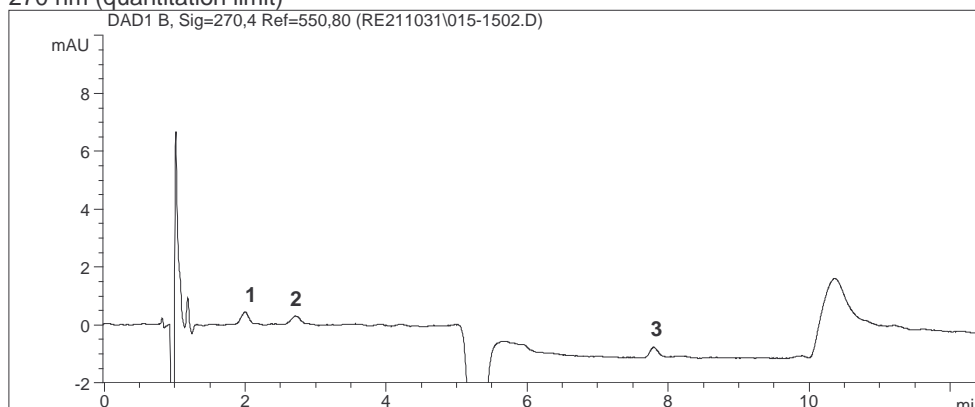
Assay and active ingredient degradation of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 020303 - 03	Page 8 of 12
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Degradation and assay of BIBR 277 SE and HCTZ -HPLC-chromatogram-

270 nm (system suitability chromatogram)



270 nm (quantitation limit)

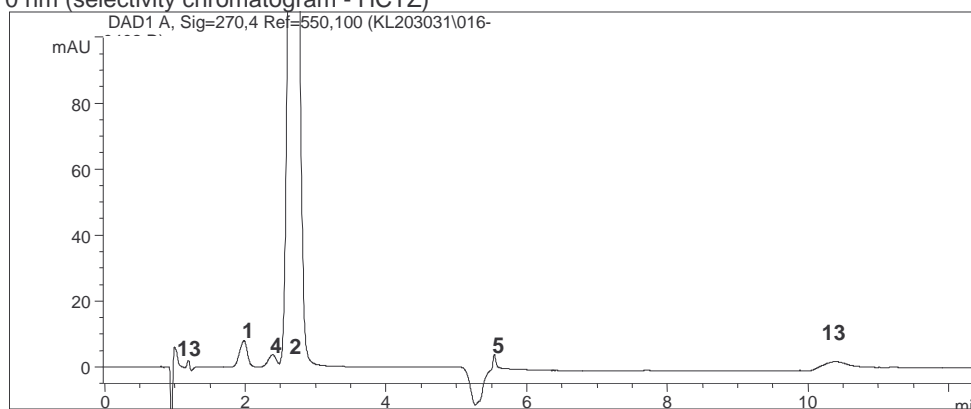


Peak No	Substance	Peak No	Substance
1	ACB-Disamide	7	Unidentified impurity
2	HCTZ	8	Poss. Imp. I
3	BIBR 277 SE	9	BIBR 277 FDP
4	Chlorothiazide	10	Poss. Imp. V
5	Dimeric impurity	11	Poss. Imp. II
6	Poss. Imp. III	12	Poss. Imp. IV
		13	Solvent peaks

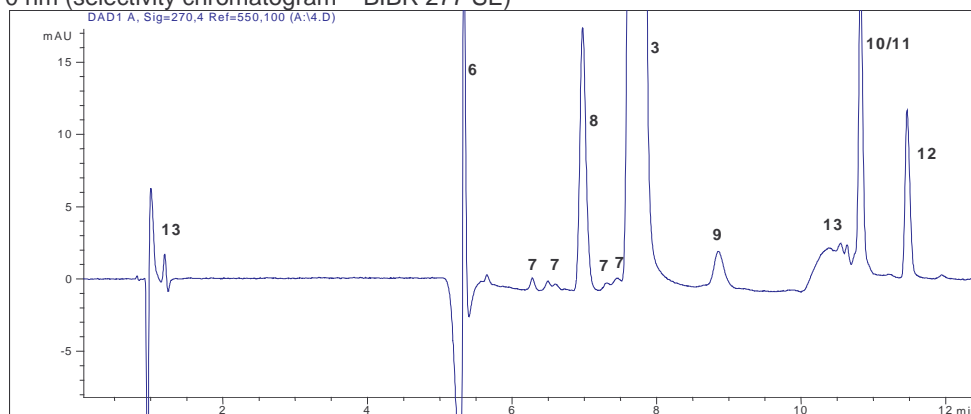
Assay and active ingredient degradation of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 020303 - 03	Page 9 of 12
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Degradation and assay of BIBR 277 SE and HCTZ -HPLC-chromatogram-

270 nm (selectivity chromatogram - HCTZ)



270 nm (selectivity chromatogram – BIBR 277 SE)

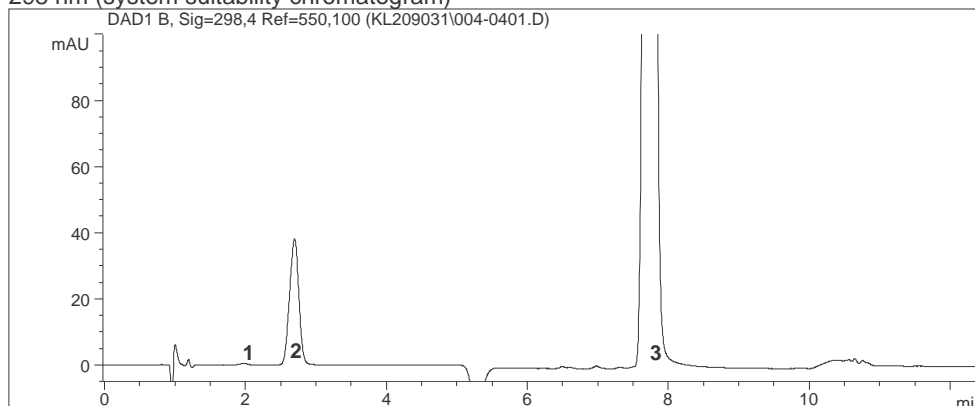


Peak No	Substance	Peak No	Substance
1	ACB-Disamide	7	Unidentified impurity
2	HCTZ	8	Poss. Imp. I
3	BIBR 277 SE	9	BIBR 277 FDP
4	Chlorothiazide	10	Poss. Imp. V
5	Dimeric impurity	11	Poss. Imp. II
6	Poss. Imp. III	12	Poss. Imp. IV
		13	Solvent peaks

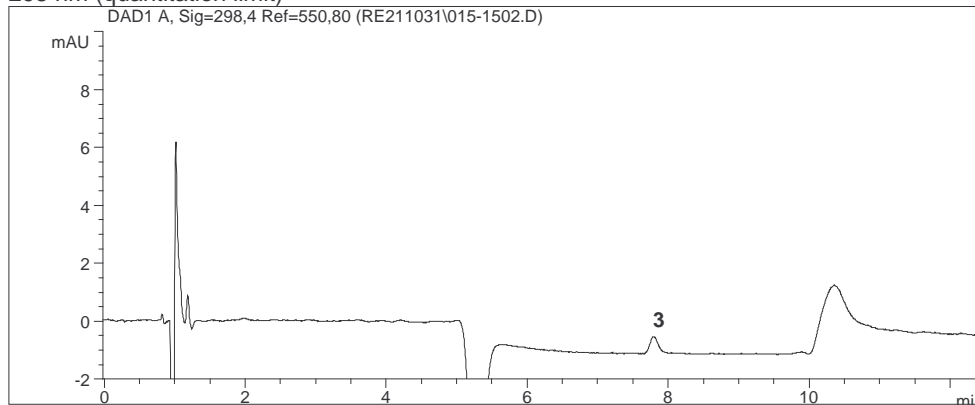
Assay and active ingredient degradation of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 020303 - 03	Page 10 of 12
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Degradation and assay of BIBR 277 SE and HCTZ -HPLC-chromatogram-

298 nm (system suitability chromatogram)



298 nm (quantitation limit)

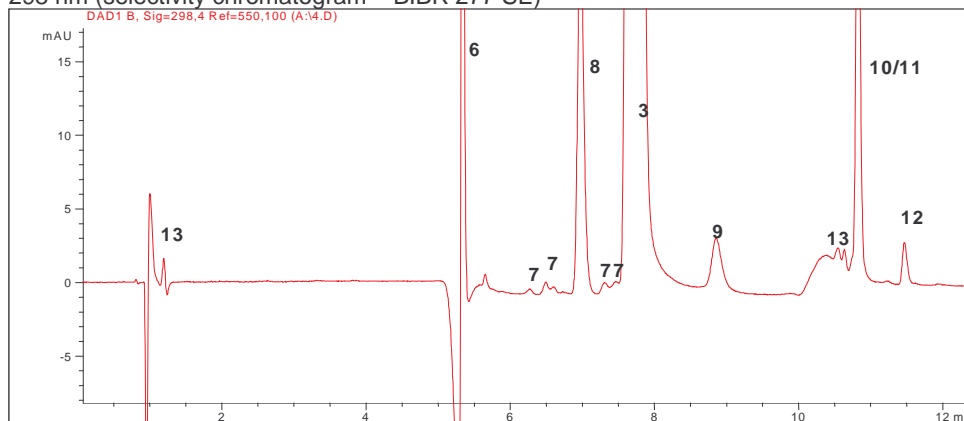


Peak No	Substance	Peak No	Substance
1	ACB-Disamide	7	Unidentified impurity
2	HCTZ	8	Poss. Imp. I
3	BIBR 277 SE	9	BIBR 277 FDP
4	Chlorothiazide	10	Poss. Imp. V
5	Dimeric impurity	11	Poss. Imp. II
6	Poss. Imp. III	12	Poss. Imp. IV
		13	Solvent peaks

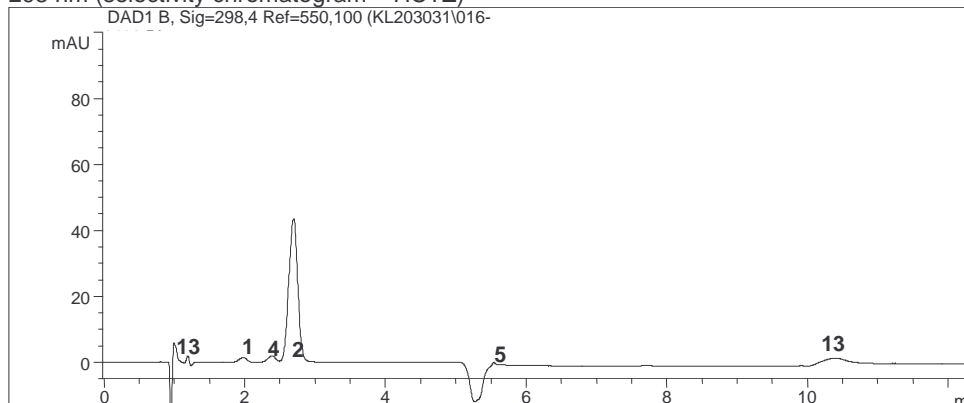
Assay and active ingredient degradation of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 020303 - 03	Page 11 of 12
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Degradation and assay of BIBR 277 SE and HCTZ -HPLC-chromatogram-

298 nm (selectivity chromatogram – BIBR 277 SE)



298 nm (selectivity chromatogram – HCTZ)

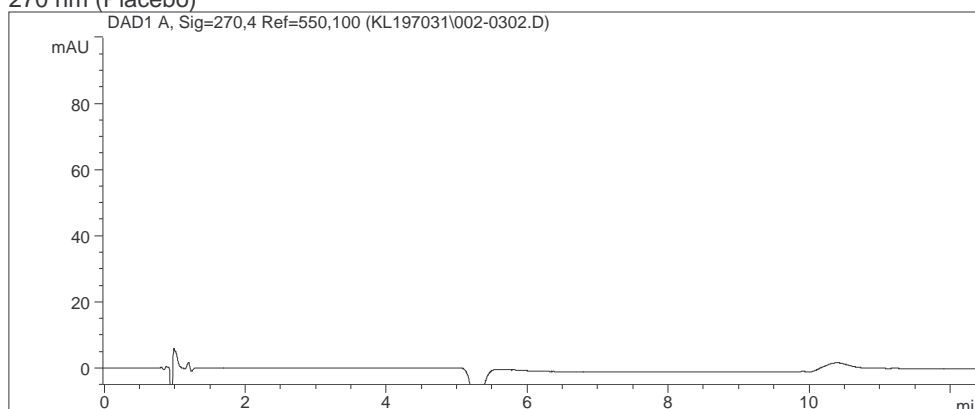


Peak No	Substance	Peak No	Substance
1	ACB-Disamide	7	Unidentified impurity
2	HCTZ	8	Poss. Imp. I
3	BIBR 277 SE	9	BIBR 277 FDP
4	Chlorothiazide	10	Poss. Imp. V
5	Dimeric impurity	11	Poss. Imp. II
6	Poss. Imp. III	12	Poss. Imp. IV
		13	Solvent peaks

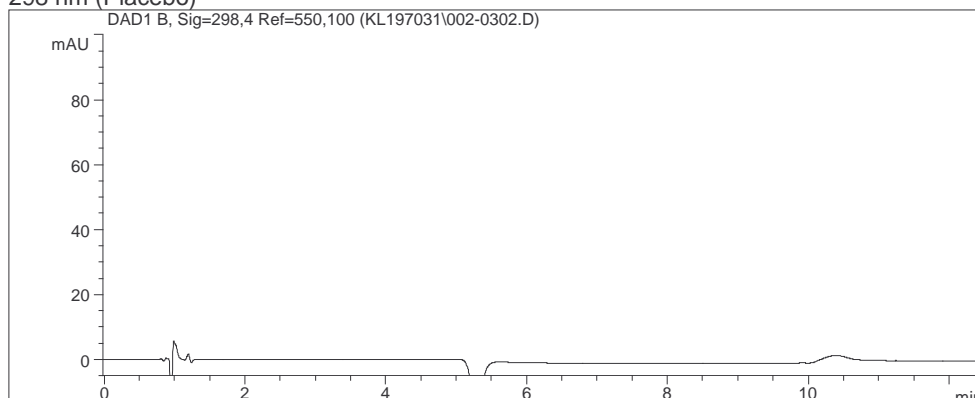
Assay and active ingredient degradation of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 020303 - 03	Page 12 of 12
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Degradation and assay of BIBR 277 SE and HCTZ -HPLC-chromatogram-

270 nm (Placebo)



298 nm (Placebo)



Peak No	Substance	Peak No	Substance
1	ACB-Disamide	7	Unidentified impurity
2	HCTZ	8	Poss. Imp. I
3	BIBR 277 SE	9	BIBR 277 FDP
4	Chlorothiazide	10	Poss. Imp. V
5	Dimeric impurity	11	Poss. Imp. II
6	Poss. Imp. III	12	Poss. Imp. IV
		13	Solvent peaks

Analytical Procedure	
Water content	Number of the Analytical Procedure 012031 - 02
	Document Number A092755
	Date 19.12.2006
	Page 1 of 2
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	Internal Number
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

Biamperometric Karl Fischer titration

Weight of sample:
0.3 g of powdered tablets, accurately weighed

Solvent:
30 ml of methanol

Titrant:
Hydranal Composite 5
(or equivalent grade of reagent)

End point stability:
30 s

Water content	Number of the Analytical Procedure 012031 - 02	Page 2 of 2
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Calculation:

% water

$$= \frac{(a - b) \times F \times 0.1}{WtS}$$

- a = volume of Karl Fischer solution required to titrate the test sample [ml]
 b = volume of Karl Fischer solution required to titrate the solvent [ml]
 (= 0, if pre-titrated solvent used)
 F = water equivalence factor of Karl Fischer solution [mg H₂O/ml]
 WtS = weight of sample [g]

Analytical Procedure

Water content Biamperometric Karl Fischer titration	Document Number q00259759-01
	BI- / Study Number b78193-p520am0101
	07 Aug 2018
	Page 1 of 1
Proprietary confidential information © 2018 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

WEIGHT OF SAMPLE

0.3 g of powdered tablets, accurately weighed

SOLVENT

45 ml of methanol

TITRANT

Hydranal Composite 2 (or equivalent grade of reagent)

EXTRACTION TIME

30 s

Stop criterion: Drift

Abs. Stop drift: 20µL / min

CALCULATION

$$\text{water content \%} = \frac{V_{cor} \times F \times 0.1}{W_{spl}}$$

V_{cor} = volume of the consumed titrant, corrected for drift (ml)

F = Titer strength (mean n=3) [H₂O mg/ml]

W_{spl} = Sample weight [g]



Analytical Procedure	
Resistance to crushing	Number of the Analytical Procedure 013559 - 01
	Document Number A101169
	Date 05.12.2000
	Page 1 of 1
	Internal Number
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

Physical test

Test 10 tablets using a suitable apparatus.

Report the minimum, maximum and mean values.

Analytical Procedure	
Dissolution of BIBR 277 SE (paddle) and Hydrochlorothiazide (basket apparatus)	Number of the Analytical Procedure 020304 - 03
	Document Number A092756
	Date 19.12.2006
	Page 1 of 6
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	Internal Number
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

Liquid chromatography

Reagents:

BIBR 277 SE BI reference substance
 Hydrochlorothiazide (HCTZ) BI reference substance
 Potassium dihydrogen phosphate
 Methanol, LiChrosolv
 Acetonitrile, LiChrosolv
 Sodium hydroxide conc.
 Phosphoric acid conc.
 Buffer solution pH 3.0:
 Dissolve 5.0 g of ammonium dihydrogen phosphate in 1000 ml of water and adjust to pH 3.0 with phosphoric acid.

Dissolution medium 1 (BIBR 277 SE):

Phosphate buffer pH 7.5:

Dissolve 13.61 g of potassium dihydrogen phosphate in about 900 ml of water and adjust to pH 7.5 with sodium hydroxide conc. (or with about 3.3g of sodium hydroxide pellets to 1 l). Then make up to 1 l with water.

Dissolution medium 2 (HCTZ):

0.1M hydrochloric acid

Dissolution of BIBR 277 SE (paddle) and Hydrochlorothiazide (basket apparatus)	Number of the Analytical Procedure 020304 - 03	Page 2 of 6
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Test solution 1 (BIBR 277 SE, paddle):

Dissolution medium: Buffer solution pH 7.5
 Stirring speed: 75 rpm
 Distance between inside bottom
 of vessel and lower edge of blade: 2.5 cm

Place 900 ml of the dissolution medium 1 in the test vessel, operate the apparatus at the specified speed and adjust the temperature of the dissolution medium to 37°C. Then turn off the apparatus and place one tablet in each test vessel. Allow the tablet to sink to the bottom before operating the apparatus for a further 30 minutes. Then filter through a grade 2 filter or a membrane filter (e.g. 0.45 µm filter from Millex). The first 4.0 ml of the filtrat are discarded.

Test solution 2 (HCTZ, basket apparatus):

Dissolution medium: 0.1M hydrochloric acid
 Stirring speed: 100 rpm
 Distance between inside bottom
 of vessel and lower edge of blade: 2.5 cm

Place 900 ml of the dissolution medium 2 in the test vessel, operate the apparatus at the specified speed and adjust the temperature of the dissolution medium to 37°C. Then turn off the apparatus and place one tablet in each basket in the test vessel. Operate the apparatus for the specified time period. Then filter through a grade 2 filter or a membrane filter (e.g. 0.45 µm filter from Millex). The first 4.0 ml of the filtrat are discarded.

Stock solution:

Prepare two quantities of the following solution:

Accurately weigh about 88.9 mg of BIBR 277 SE BI reference standard and 27.8 mg of Hydrochlorothiazide BI reference standard into a 100 ml volumetric flask, add about 70 ml methanol and ultrasonic for 10 minutes. Allow to cool to room temperature and make up to the 100-ml mark with methanol.

Standard solution A (BIBR 277 SE):

Dilute the stock solution 1:10 with dissolution medium 1 (buffer solution pH 7.5)

Standard solution B (Hydrochlorothiazide):

Dilute the stock solution 1:10 with dissolution medium 2 (0.1M hydrochloric acid)

Note: The test and standard solutions can be kept for at least 48 hours without undergoing any changes.

Dissolution of BIBR 277 SE (paddle) and Hydrochlorothiazide (basket apparatus)	Number of the Analytical Procedure 020304 - 03	Page 3 of 6
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Chromatographic conditions:

Column:	Inertsil C8	60 x 3.0 mm	5µm
Mobile phase:	A: Buffer solution pH 3.0 B: Acetonitrile		
Gradient:	Time [min]	A [%]	B [%]
	0 - 1.50	85	15
	1.51 - 5.00	60	40
	5.01 - 6.20	20	80
	6.21 - 9.70	85	15
Detection:	UV photometer Wavelength: 270 nm Hydrochlorothiazide Wavelength: 298 nm BIBR 277 SE		
Column temperature:	40°C		
Flow gradient:	Time (min)	Flow rate	
	0 - 5.00	0.6 ml/ min	
	5.01 - 6.20	1.0 ml/ min	
	6.21 - 9.70	0.6 ml/min	
Injection volume:	4 µl = (0.111 µg of HCTZ and 0.356 µg of BIBR 277 SE)		

System suitability reference data:

Inject three quantities of each standard solution A (BIBR 277 SE) resp. B (HCTZ) before each series of measurements.

The coefficient of variation of the response factors obtained must not exceed ≤ 2.0%.

The tailing factor of BIBR 277 SE and HCTZ should be less than 2.5.

The k' should be similar to those shown in the table below.

The k' value should be constant.

The resolution Rs is > 1.5 between the HCTZ and BIBR 277 SE peak.

Substance	t _R	k'	Tailing (in acc. with USP)
HCTZ	1.3 min	1.0	1.3
BIBR 277 SE	4.3 min	6.2	1.3

Note: Any change to the gradient program may only be made after the peaks have been detected.

Dissolution of BIBR 277 SE (paddle) and Hydrochlorothiazide (basket apparatus)	Number of the Analytical Procedure 020304 - 03	Page 4 of 6
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

The instrument settings and the composition of the mobile phase may be adjusted to ensure that system suitability requirements are met.

Procedure:

Inject 1 quantity of the test solution.

Calculation:

Carry out the evaluation by the external standard method using a suitable laboratory data system or in accordance with the following formula:

Amount of BIBR 277 SE dissolved, expressed as % of the declared content

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po} \times 1 \times 4 \times 900 \times 100}{\text{IUSS} \times 100 \times 100 \times 10 \times 1 \times 4 \times \text{DC}}$$

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po} \times 0.9}{\text{IUSS} \times \text{DC}}$$

- IUTS = integrator units in the test solution
 IUSS = integrator units in standard solution A (BIBR 277 SE)
 WtRS = weight of BIBR 277 SE BI reference standard (mg)
 DC = declared active ingredient content = 80 mg of BIBR 277 SE/tablet
 Po = percentage content (potency) of BIBR 277 SE BI reference standard, see certificate of analysis

Dissolution of BIBR 277 SE (paddle) and Hydrochlorothiazide (basket apparatus)	Number of the Analytical Procedure 020304 - 03	Page 5 of 6
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Amount of Hydrochlorothiazide dissolved, expressed as % of the declared content

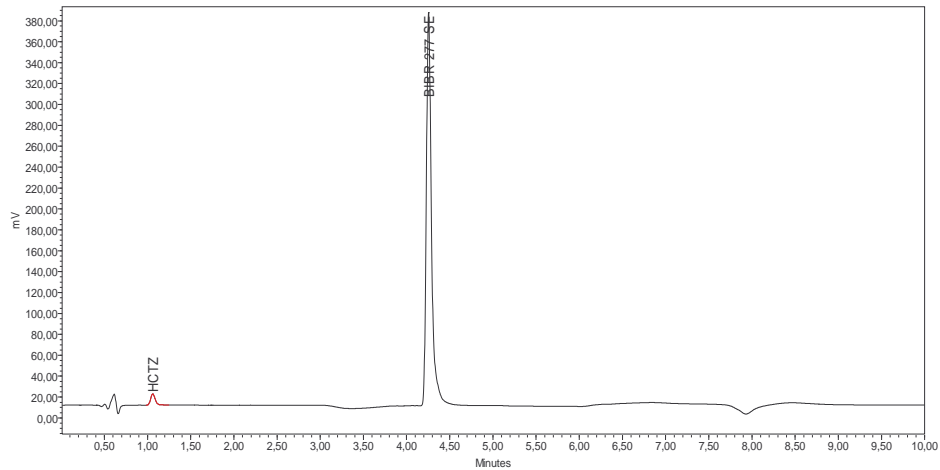
$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po} \times 1 \times 4 \times 900 \times 100}{\text{IUSS} \times 100 \times 100 \times 10 \times 1 \times 4 \times \text{DC}}$$

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po} \times 0.9}{\text{IUSS} \times \text{DC}}$$

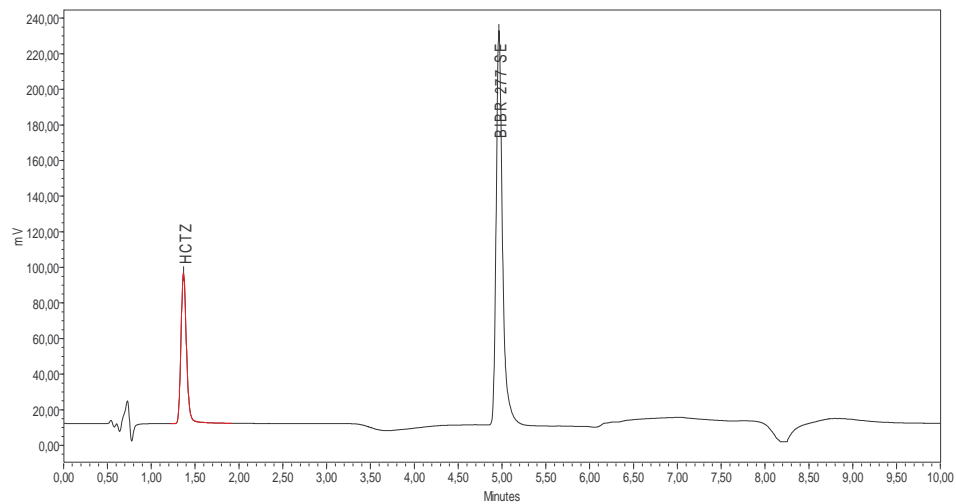
- IUTS = integrator units in the test solution
 IUSS = integrator units in the standard solution B (HCTZ)
 WtRS = weight of Hydrochlorothiazide BI reference standard (mg)
 DC = declared active ingredient content = 25 mg of
 Hydrochlorothiazide/tablet
 Po = percentage content (potency) of Hydrochlorothiazide BI reference
 standard, see certificate of analysis

Dissolution of BIBR 277 SE (paddle) and Hydrochlorothiazide (basket apparatus)	Number of the Analytical Procedure 020304 - 03	Page 6 of 6
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Dissolution, 298 nm



Dissolution, 270 nm



Analytical Procedure	
Uniformity of dosage units of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 027473 - 02
	Document Number A092757
	Date 05.10.2007
	Page 1 of 10
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	Internal Number
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

Liquid chromatography

Determination of Uniformity of dosage units determined by Uniformity of content

1. Manual procedure

Reagents:

- BIBR 277 SE BI reference standard
- Hydrochlorothiazide (HCTZ) BI reference standard
- 4-Amino-6-chlorobenzene-1,3-disulfonamide (ACB-Disamide) BI reference standard
- Methanol, LiChrosolv
- Acetonitrile, LiChrosolv
- Sodium hydroxide solution, 0.1 M
- Phosphoric acid, conc.
- Buffer solution pH 3.0:
Dissolve 2.0 g of ammonium dihydrogen phosphate in 1000 ml of water and adjust to pH 3.0 with phosphoric acid.

Solvent:

0.005M methanolic sodium hydroxide solution
(Dilute 50 ml of 0.1M sodium hydroxide solution to 1000 ml with methanol).

Note: The volume of the dilution may contract and the temperature rise.

Uniformity of dosage units of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 027473 - 02	Page 2 of 10
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Test solution:

Place 1 tablet in a 50-ml volumetric flask, add 2.5 ml of 0.1M sodium hydroxide solution and shake until the tablet has completely disintegrated. Add about 40 ml of methanol, extract in an ultrasonic bath for 10 minutes and then stir vigorously for a further 30 minutes. Allow the solution to cool to room temperature and then make the flask up to the mark with methanol. Centrifuge a portion of the solution at 4000 rpm. Then dilute 1:5 with mobile phase (50%A and 50%B).
The resulting solution remains stable for about 48 hours.

Stock solution 1:

Place about 5 mg ACB-Disamide BI reference standard, accurately weighed, into a 200 ml volumetric flask. Dissolve with solvent and make up to the mark with solvent.

Note: The stock solution 1 is stable for 1 week.

Standard solution B:

Place about 80 mg of BIBR 277 SE BI reference standard and 25 mg of Hydrochlorothiazide BI reference standard, accurately weighed, into a 50 ml volumetric flask, dissolve with solvent, add 5.00 ml of stock solution 1 and make up to the mark with solvent.
Dilute this solution 1:5 with mobile phase (50% of A and 50% of B).

Note: The standard solution B is stable for 48 hours.
This standard solution is equivalent to the standard solution B in the Active ingredient and Active ingredient degradation method.

Stock solution 2:

Place about 80 mg of BIBR 277 SE BI reference standard and 25 mg of Hydrochlorothiazide BI reference standard, accurately weighed, into a 50 ml volumetric flask, dissolve and make up to the mark with solvent.

Standard solution C:

Dilute the stock solution 2 in the ratio 1:5 with mobile phase (50% of A and 50% of B).

Note: The stock solution 2 and the standard solution C are stable for 48 hours. This standard solution is equivalent to the standard solution C in the Active ingredient and Active ingredient degradation method.

Uniformity of dosage units of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 027473 - 02	Page 3 of 10
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Chromatographic conditions:

Apparatus: e.g. Agilent 1100

Column: Inertsil C8 125 x 4.0 mm 5 µm

Mobile phase: A: buffer solution pH 3.0
B: methanol : acetonitrile 1:1

Gradient:

Time [min]	A [%]	B [%]
0 - 3.50	85	15
3.51 - 8.50	45	55
8.51 - 12.50	20	80
12.51 - 16.00	85	15

Note: The composition of the mobile phase and the instrument settings may be adjusted to ensure system suitability.

Detection: UV photometer
wavelength: 270 nm (ACB-Disamide/HCTZ)
298 nm (BIBR 277 SE)

Column temperature: 40°C

Flow rate: 1.2 ml/min

Injection volume 10 µl each of the test solution, the standard solution B and standard solution C (equivalent to about 1.0 µg HCTZ and 3.2 µg BIBR 277 SE)

Note:

Before performing a run, the column must be activated by flushing thoroughly with a high proportion of organic solvent (e.g. condition the system for at least 15 min with a composition of 20 vol.% A and 80 vol.% B with high flow rate).
Two blank runs are made in order to reduce interfering peaks (t_R 10.0 – 11.5 min), caused by solvent impurities (dilute 0.005M methanolic sodium hydroxide solution 1:5 with mobile phase (50% of A and 50% of B)).
Changes to the gradient program may be made only when the peak detection step has been completed for the run in progress.

Uniformity of dosage units of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 027473 - 02	Page 4 of 10
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

System suitability reference data:

Inject 3 quantities of standard solutions B and C before each series of measurements. The coefficient of variation of the response factors obtained must not be greater than 2.0%. The capacity factors (k') should be similar to those shown in the table below. The k' should be constant. The resolution between ACB-Disamide and HCTZ must be greater than 2.0.

Substance	t_R	k'	Tailing (in acc. with USP)	R_S
ACB disamide	2.0 min	1.2	0.9	3.0
HCTZ	2.7 min	2.0	1.0	22.3
BIBR 277 SE	7.7 min	6.8	1.0	

Procedure:

Inject 1 quantity of the test solution.

Uniformity of dosage units of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 027473 - 02	Page 5 of 10
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Calculation:

Carry out the evaluation by the external standard method using a suitable laboratory data system or in accordance with the following formula:

Content of BIBR 277 SE (mg per tablet)

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po} \times 1 \times 50 \times 5 \times 10}{\text{IUSS} \times 50 \times 100 \times 5 \times 1 \times 1 \times 10}$$

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po}}{\text{IUSS} \times 100}$$

Content of HCTZ (mg per tablet)

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po} \times 1 \times 50 \times 5 \times 10}{\text{IUSS} \times 50 \times 100 \times 5 \times 1 \times 1 \times 10}$$

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po}}{\text{IUSS} \times 100}$$

IUTS = integrator units of the test solution (BIBR 277 SE / HCTZ)
 IUSS = integrator units of standard solution B / C (BIBR 277 SE / HCTZ)
 WtRS = weight of BI reference standard (mg BIBR 277 SE / HCTZ)
 Po = percentage content (potency) of BIBR 277 SE / hydrochlorothiazide reference standard, see certificate of analysis

Calculation of the acceptance value

The calculation of the acceptance value (av) and reference value (M) is carried out according to the current USP / Ph. Eur.

Uniformity of dosage units of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 027473 - 02	Page 6 of 10
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

2. Alternative method using the TPW II

Reagents:

- BIBR 277 SE BI reference standard
- Hydrochlorothiazide (HCTZ) BI reference standard
- Methanol, LiChrosolv
- Acetonitrile, LiChrosolv
- Sodium hydroxide solution, 0.1M
- Phosphoric acid, conc.
- Ammonium dihydrogen phosphate p.a.
- Buffer solution pH 3.0:
Dissolve 2.0 g of ammonium dihydrogen phosphate in 1000 ml of water and adjust to pH 3.0 with phosphoric acid.

Solvent:

0.005M methanolic sodium hydroxide solution
(Dilute 50 ml of 0.1M sodium hydroxide solution to 1000 ml with methanol).

Note: The volume of the dilution may contract and the temperature rise.

Cleaning solution: Solvent recycled by the sample preparation robot.

Test solution:

Place 49.53 ml of solvent in the sample preparation vessel. Place one tablet in the vessel.

Stir 4 times for 10 seconds, each at 7.5 krpm, using the disperser, whereby the disperser is 0.7 cm above the bottom of the vessel. Then stir twice for 10 seconds, each at 7.5 krpm, using the disperser, whereby the disperser is 0.6 cm above the bottom of the vessel.

Afterwards stir as follows:

- 3 times for 6 seconds each at 16 krpm
- 10 times for 30 seconds each at 10 krpm
- 2 times for 10 seconds each at 16 krpm
- 5 times for 40 seconds each at 10 krpm

Then allow the solution to stand for 2 minutes.

Uniformity of dosage units of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 027473 - 02	Page 7 of 10
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

An appropriate filter (e. g. Schleicher & Schuell Roby 25/0.45 RC-GF 952) is now saturated with 3 ml of the sample solution (depending on the used filter variant). A sufficient quantity of the test solution is then filtered and transferred automatically into a test tube.

The test solution is then automatically diluted 1:5 with mobile phase into another test tube.

The diluted test solution is homogenised for 45 seconds in the integrated test tube shaker.

Aliquots of the test solution are injected automatically into the HPLC system via a 10 µl sample loop.

Flush the HPLC injection system twice with 2 ml of solvent.

Then rinse the sample preparation vessel with 1 quantity of 100 ml of cleaning solution. Wash the filter transfer path twice, each with 2 ml of cleaning solution, then again wash the vessel once with 150 ml of solvent.

Wash the filter transfer path twice, each with 2 ml of solvent.

Standard solution:

Prepare two standard solutions as follows:

Place about 80 mg of BIBR 277 SE BI reference standard and 25 mg of Hydrochlorothiazide BI reference standard, accurately weighed, into a 50 ml volumetric flask, dissolve (e. g. using an ultrasonic bath). Allow to cool to room temperature and then fill up to the mark with solvent.

The volume of the medium can vary as long as the testing parameters are adjusted accordingly.

The standard solution is filtered manually into the tube by using an appropriate filter (e. g. Schleicher & Schuell Roby 25/0.45 RC-GF 952). A pre-wet volume of 3 ml is used (depending on the used filter variant).

The standard solution is automatically diluted 1:5 with mobile phase into another test tube.

The diluted standard solution is homogenised for 45 seconds in the integrated test tube shaker.

The standard solution is injected automatically into the HPLC system via a 10 µl sample loop. After injection of the solution the injection system is flushed with 2 quantities, each of 2 ml, of solvent.

Uniformity of dosage units of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 027473 - 02	Page 8 of 10
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Chromatographic conditions:

Apparatus: e.g. TPW II, from Caliper Life Sciences
 HPLC-System e. g. Agilent 1100 Series and UV detector
 Suitable apparatus from other manufacturers may also be used, provided that comparable results are obtained.

Column: see Manual procedure

Mobile phase: see Manual procedure

Gradient: see Manual procedure

Detection: see Manual procedure

Column temperature: see Manual procedure

Flow rate: see Manual procedure

System suitability reference data:

Inject 3 quantities of each of the two standard solutions before each series of measurements. The coefficient of variation must not be greater than 2.0%. The capacity factor (k') should be similar to those shown in the table below. The k' should be constant.

Substance	t_r	k'	Tailing (in acc. with USP)	R_s
HCTZ	2.7 min	2.0	1.2	
				19.5
BIBR 277 SE	7.9 min	6.8	0.8	

Procedure:

Inject 1 quantity of the test solution.

Uniformity of dosage units of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 027473 - 02	Page 9 of 10
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

Calculation:

Carry out the evaluation by the external standard method using a suitable laboratory data system or in accordance with the following formula:

Content of BIBR 277 SE (mg per tablet)

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po} \times 1 \times 50 \times 5 \times 10}{\text{IUSS} \times 50 \times 100 \times 5 \times 1 \times 1 \times 10}$$

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po}}{\text{IUSS} \times 100}$$

Content of HCTZ (mg per tablet)

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po} \times 1 \times 50 \times 5 \times 10}{\text{IUSS} \times 50 \times 100 \times 5 \times 1 \times 1 \times 10}$$

$$= \frac{\text{IUTS} \times \text{WtRS} \times \text{Po}}{\text{IUSS} \times 100}$$

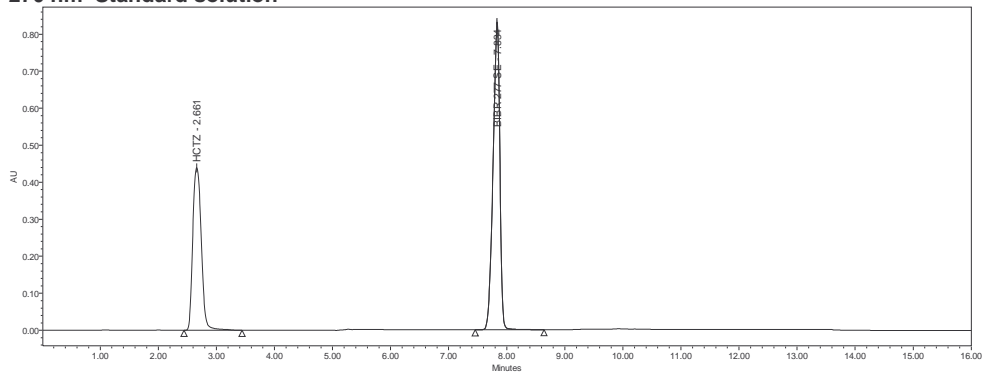
IUTS = integrator units of the test solution (BIBR 277 SE / HCTZ)
 IUSS = integrator units of standard solution (BIBR 277 SE / HCTZ)
 WtRS = weight of BI reference standard (mg BIBR 277 SE / HCTZ)
 Po = percentage content (potency) of BIBR 277 SE / Hydrochlorothiazide BI reference standard, see certificate of analysis

Calculation of the acceptance value

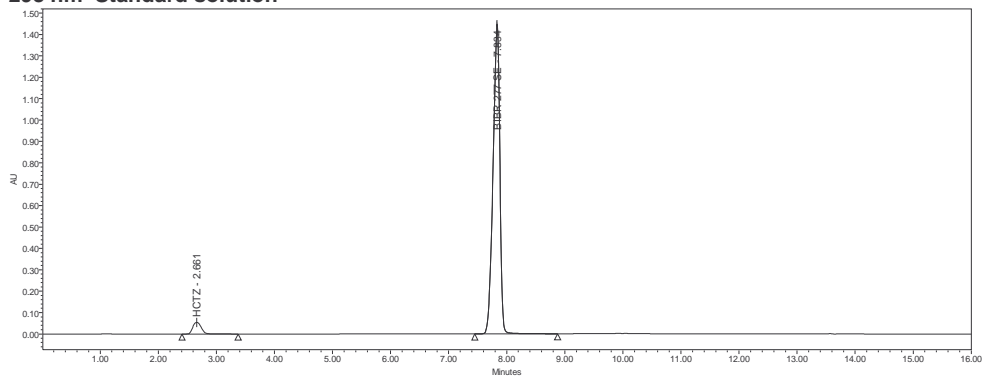
The calculation of the acceptance value (av) and reference value (M) is carried out according to the current USP / Ph. Eur.

Uniformity of dosage units of BIBR 277 SE and Hydrochlorothiazide	Number of the Analytical Procedure 027473 - 02	Page 10 of 10
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

270 nm Standard solution



298 nm Standard solution





Analytical Procedure	
Identification of the dye Yellow iron oxide	Number of the Analytical Procedure 003512 - 02
	Document Number A092758
	Date 26.05.1997
	Page 1 of 1
	Internal Number
Proprietary confidential information © 2006 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies This document may not -in full or in part- be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

Colour reaction

Add 2 ml of conc. HCl to about 1.0 g of powdered test sample and heat to boiling. Allow to cool and then filter. Add 1.0 ml of 0.1M ammonium thiocyanate solution to the filtrate; a red colour is produced.