



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-19551732-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-19551732-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PHARMALEP S.A., solicita nuevo sitio de elaborador alternativo y el nuevo envase primario de la Especialidad Medicinal denominada VEDILEP / CARVELIDOL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CARVELIDOL 3,125 mg; aprobado por Certificado N° 54.943.

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 lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N°: 853/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de cambio de envase primario.

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 ha tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha 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 PHARMALEP S.A., el nuevo sitio de elaborador alternativo para la Especialidad Medicinal denominada VEDILEP / CARVELIDOL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CARVELIDOL 3,125 mg; como se detalla a continuación: Acondicionamiento primario en blíster y secundario alternativo: LABORATORIO AUSTRAL S.A. (Olascoaga 943/95, Ciudad de Neuquén, Provincia de Neuquén). Acondicionamiento secundario alternativo, PHARMALEP S.A, Caaguazu 7235, CABA; Asimismo, se deja constancia que se mantiene el elaborador aprobado anteriormente, APOTEX INC. (150 Signet Drive, TORONTO, Ontario, Canadá) como elaborador completo de la Especialidad Medicinal antes citada.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma PHARMALEP S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal mencionada en el artículo anterior, el nuevo envase primario para el producto acondicionada en Argentina como se detalla a continuación: Blíster ALU/ALU para la concentración de 3,125 mg.

ARTICULO 3°.- Los textos de rótulos y prospectos no se modifican de acuerdo a lo expresado en carácter de Declaración Jurada por el solicitante a fojas 90 del documento IF-2020-24043427-APN-DGA#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.943 cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 5°.- 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-2020-19551732-APN-DGA#ANMAT

mm



1

Al
Sr. Administrador de la A.N.M.A.T.
Dr. Manuel R. LIMERES
S _____ / _____ D

Ref: VEDILEP Certificado 54943
Solicitud de Nuevo sitio de
elaboración alternativo. Form 5.2

APOTEX S.A. representado por la Farmacéutica María Teresa Manzolido en su carácter de Directora Técnica y Apoderada, con domicilio a los efectos de las notificaciones en Caaguazú 7235 (C.P. C1408GBV), Cdad. De Buenos Aires; respetuosamente se dirige al Sr. Administrador, a los efectos de solicitar **NUEVO SITIO DE ELABORACION ALTERNATIVO** para la Especialidad Medicinal de la referencia.

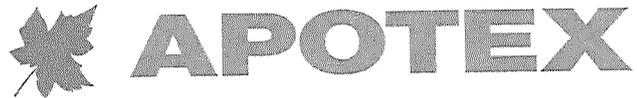
A tal efecto se adjunta:

- Comprobante arancel.
- Formulario Nro. 5.2
- Fotocopia Autenticada del Certificado del producto.
- Habilitación Apotex S.A. y Austral S.A.
- Disposición de Dirección Técnica de Apotex S.A. y Austral S.A.
- Declaración Jurada de rótulos y prospectos
- Métodos de elaboración.
- Métodos de control.
- Estudios de estabilidad.

Saluda al Sr. Administrador muy atentamente.


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Apotex S.A Caaguazu 7235 - CABA
Bs As Argentina - Tel.: (54-11) 4001-2061



Al
Sr. Administrador de la A.N.M.A.T.
Dr. Manuel R. LIMERES
S _____ / _____ D

Ref: VEDILEP Certificado 54943
Solicitud de Nuevo sitio de
elaboración alternativo. Form 5.2

APOTEX S.A. representado por la Farmacéutica María Teresa Manzolido en su carácter de Directora Técnica y Apoderada, con domicilio a los efectos de las notificaciones en Caaguazú 7235 (C.P. C1408GBV), Cdad. De Buenos Aires; respetuosamente se dirige al Sr. Administrador, a los efectos de solicitar **NUEVO SITIO DE ELABORACION ALTERNATIVO** para la Especialidad Medicinal de la referencia.

A tal efecto se adjunta:

- Comprobante arancel.
- Formulario Nro. 5.2
- Fotocopia Autenticada del Certificado del producto.
- Habilitación Apotex S.A. y Austral S.A.
- Disposición de Dirección Técnica de Apotex S.A. y Austral S.A.
- Declaración Jurada de rótulos y prospectos
- Métodos de elaboración.
- Métodos de control.
- Estudios de estabilidad.

Saluda al Sr. Administrador muy atentamente.


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

9

30/3/2020

<https://extranet.anmat.gov.ar/PagoElectronico/VerRecibo.aspx?NroRecibo=0011-01620576>



ANMAT

Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica

C

Nro. de recibo: 0011-01620576
Fecha: 27/03/2020

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

Av de Mayo 869 (1084)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Razon social: APOTEX S.A.

Nro. CUIT: 30708136952

Domicilio legal: Blas Parera 4233 - CP:1636

IVA: Responsable inscripto

Importe total: \$17930,00

Son pesos: diecisiete mil novecientos treinta con 00/100.-

Conceptos:
2505 - NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO (NPOA) -
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Total: \$17930,00

El presente recibo tiene una vigencia de 90 días corridos.
Vigente hasta: 25/06/2020

Nro. Operación Interbanking (VEP): 000001175027
Exp.: ----- N° Disp.:

Organismo recaudador: ANMAT
Observaciones: Importe transferido a cuenta recaudadora BNA-ANMAT por INTERBANKING

FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	FORMULARIO N° <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> 5.2 </div>	
	NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA		

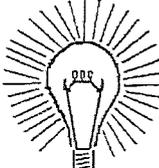
NOMBRE DEL PRODUCTO:

EXPEDIENTE N°:

RESERVADO A.N.M.A.T.		ÍNDICE DE LA PRESENTACIÓN TEMA - DOCUMENTO	Página
1.	Datos del solicitante.		7
1.1.	Carácter.		7
1.2.	Datos del titular.		7
2.	Dirección técnica.		8
3.	Representante legal.		8
4.	Datos del producto.		8
4.1.	Datos del titular del certificado.		8
4.2.	Nombre.		8
4.3.	Clasificación farmacológica.		8
4.4.	Aplicación terapéutica.		8
4.5.	Número de Certificado.		8
4.6.	Principios activos.		8
4.7.	Formas farmacéuticas y Vías de Administración.		8
4.8.	País de procedencia autorizado.		9
4.9.	País de origen autorizado.		9
4.10.	Nuevo país de procedencia autorizado.		9
4.11.	Nuevo país de origen autorizado.		9
4.12.	Datos del nuevo Laboratorio elaborador solicitado.		9
4.13.	Participación de terceros.(Descripción)		10
5.	Comprobante del pago de arancel.		2
6.	Acreditación de la personería del Representante legal o Apoderado.		31
7.	Participación de terceros.(Contrato)		40-45

1


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	FORMULARIO N° <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; display: inline-block;"> 5.2 </div>	
	NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA		

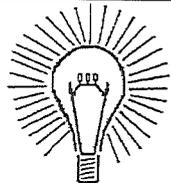
NOMBRE DEL PRODUCTO:

EXPEDIENTE N°:

RESERVADO A.N.M.A.T.	ÍNDICE DE LA PRESENTACIÓN TEMA - DOCUMENTO	Página
	DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR SEGÚN DISPOSICIÓN N° 262/95. (Ver Cuadro explicativo para los distintos casos. Página siguiente)	
A	Declaración jurada de que el contenido de rótulos y prospectos es idéntico al de los actualmente autorizados.	46
B	Evidencias de comercialización del producto elaborado en el país origen alternativo. (Estuches y prospectos originales)	-
C	Copia autenticada del Certificado de Inscripción al Registro de Especialidades Medicinales.	13-30
D	Aprobación de la planta elaboradora en el país de origen alternativo, por la autoridad sanitaria del país del Anexo I o la Secretaría de Salud de la Argentina.	34-38
E	Método de elaboración.	47-53
F	Métodos de control.	54-74
G	Estudio de estabilidad.	75-82


 FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

5

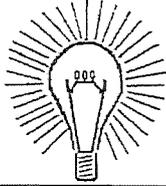
ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	FORMULARIO N°	
	NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA	5.2	

CUADRO EXPLICATIVO PARA LOS CASOS POSIBLES CORRESPONDIENTES AL FORMULARIO 5.2. (DISPOSICIÓN 262/95)					
DISP. 262/95	DE	A	ENCUADRE ACTUAL	ENCUADRE SOLICITADO	DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR ITEMS DEL ÍNDICE:
ART. 3°	ANEXO I	ANEXO II	2.3	2.2	A, B, C, D, E, F, G
	ANEXO I	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.3	2.6	
ART. 6°	ANEXO I	ARGENTINA	2.3	2.1	A, C, E, F, G

**SE PODRÁ SOLICITAR EN EL MISMO FORMULARIO MAS DE UN
NUEVO PAÍS DE ORIGEN (HASTA TRES), DEBIÉNDOSE EN CADA
CASO PAGAR EL ARANCEL Y PRESENTAR LA DOCUMENTACIÓN
CORRESPONDIENTE.**

3

[Handwritten Signature]
FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	FORMULARIO N° <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> 5.2 </div>	
	NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA		

REQUERIMIENTOS DE ORDEN LEGAL EN LA PRESENTACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN
<p>1) CONTRATO.</p> <p>Contrato o nota suscripta por las partes, con certificación de firmas y autenticadas o con acreditación de la personería de los intervinientes y las copias autenticadas. Debe figurar explícitamente la etapa de la elaboración y/o control de calidad en la que interviene.</p> <p>2) FORMA EN QUE LOS ADMINISTRADOS DEBERÁN ACREDITAR LA PERSONERÍA.</p> <p>Sociedad Anónima y Cooperativa:</p> <p>a) Estatuto Social, cuyo objeto la faculte para el acto que pretende realizar.</p> <p>b) Acta de Designación de Autoridades, que acredite el cargo del firmante de la solicitud.</p> <p>Sociedad de Responsabilidad Limitada y Sociedad en Comandita por Acciones:</p> <p>a) Estatuto Social, cuyo objeto social la faculte para el acto que pretende realizar; y de donde surge la personería del firmante de la solicitud.</p> <p>Sociedad de Hecho:</p> <p>a) La presentación deberá ser suscripta por todos los socios o por apoderado de los mismos, acreditando su identidad.</p> <p>Personas Individuales:</p> <p>Deberán suscribir en forma individual la presentación, acreditando su identidad.</p> <p>Apoderados:</p> <p>Toda persona física o jurídica puede ser representada por el apoderado, siempre que se cumplan los siguientes requisitos: Poder otorgado ante Escribano Público o de alguna de las formas previstas por los art. 31, 32 y 33 del Decreto 1759/72 (modificado por el 1833/91), reglamentario de la Ley de Procedimientos Administrativos, declarando el apoderado que el mismo se encuentra vigente y donde conste las facultades del poderdante para otorgar el mando.</p> <p>3) REQUISITOS DE LOS DOCUMENTOS AGREGADOS.</p> <p>a) Todos los documentos que se presenten, deberán presentarse en idioma castellano o traducidos por Traductor Público Nacional, debidamente legalizados por el Colegio de Traductores.</p> <p>b) Los documentos de origen extranjero, deberán ser legalizados por el Cónsul argentino y por el Ministerio de Relaciones Exteriores, salvo cuando provienen de países signatarios de la Convención de la Haya, identificados por la correspondiente apostilla (Ley 23.458).</p> <p>c) Los documentos deberán estar legalizados y acreditarse la personería de todos los contratantes certificadas sus firmas.</p> <p>4) TODOS LOS DOCUMENTOS MENCIONADOS PRECEDENTEMENTE DEBERÁN SER PRESENTADOS EN ORIGINAL O COPIA DEBIDAMENTE AUTENTICADA.</p>

4


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	FORMULARIO N° <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> 5.2 </div>	
	NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA		

OBJETO: Solicitud de autorización para importar una especialidad medicinal de un país de origen alternativo al que figura inscripto en el Registro.

CORRESPONDE A LA DISPOSICIÓN N° 262/95

1. DATOS DEL SOLICITANTE.	
1.1. Carácter (Laboratorio, farmacia, droguería, Organismo público de salud, Obra Social, representante de empresa extranjera). <input type="text" value="LABORATORIO"/>	
1.2. Datos del titular:	
1.2.1. Nombre:	<input type="text" value="APOTEX S.A."/>
1.2.2. Número de legajo:	<input type="text" value="7393"/>
1.2.3. Número de expediente de habilitación:	<input type="text" value="1-47-4933-17-9"/>
1.2.4. Domicilio legal:	<input type="text"/>
1.2.4.1. Dirección:	Provincia: <input type="text" value="Bs. As."/>
	Calle y número: <input type="text" value="CAAGUAZU 7235"/>
	Localidad: <input type="text" value="C.A.B.A."/> Código Postal: <input type="text" value="1408"/>
1.2.4.2. Teléfono:	<input type="text" value="4001-2650/2061"/> Fax: <input type="text"/>
2. DIRECCIÓN TÉCNICA.	
2.1. Datos del profesional farmacéutico a cargo de la Dirección Técnica:	
2.1.1. Apellido y nombre:	<input type="text" value="MANZOLDO, MARIA TERESA"/>
2.1.2. Documento de Identidad N°:	<input type="text" value="11.662.647"/>
2.1.3. Número de matrícula:	<input type="text" value="9301"/>
2.1.4. Expediente de autorización N°:	<input type="text" value="1-47-14750-14-8"/>
2.2. Datos del profesional farmacéutico a cargo de la Codirección Técnica:	
2.2.1. Apellido y nombre:	<input type="text" value="GIORGIS, ESTEFANIA"/>
2.2.2. Documento de Identidad N°:	<input type="text" value="33.039.830"/>
2.2.3. Número de matrícula:	<input type="text" value="17.894"/>
2.2.4. Expediente de autorización N°:	<input type="text" value="EX-2020-02191390-APN-DGA#ANMAT (TRANITE)"/>
3. REPRESENTANTE LEGAL (Apoderado).	
3.1. Apellido y nombre:	<input type="text" value="MANZOLDO, MARIA TERESA"/>
3.2. Expediente de autorización N°:	<input type="text"/>
3.3. Documento de Identidad N°:	<input type="text" value="11.662.647"/>

5


 FARM MARIA TERESA MANZOLDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	FORMULARIO N° <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> 5.2 </div>	
	NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA		

4. DATOS DEL PRODUCTO.

4.1. Datos del titular del certificado:

4.1.1. Nombre:

4.1.2. Domicilio legal:

4.1.3. Dirección: País:

Calle y número:

Localidad: Código Postal:

Teléfono: Fax:

4.2. Nombre:

4.2.1. Comercial o de marca:

4.2.2. Genérico:

4.3. Clasificación farmacológica:

4.4. Código ATC (aplicación terapéutica):

4.5. N° de Certificado: Vigencia:

4.6. Principios activos:

4.6.1. Nombre genérico:	4.6.2. Concentración:	4.6.3. Código OPS:
<input type="text" value="CARVEDILOL"/>	<input type="text" value="3,125 mg"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

4.7. Nueva/s forma/s farmacéutica/s y vía/s de administración:

4.7.1. Forma Farmacéutica:	4.7.2. Vía de administración:
<input type="text" value="COMPRIMIDOS RECUBIERTOS"/>	<input type="text" value="VIA ORAL"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

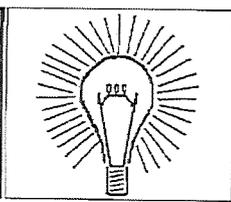
6


 FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

ANMAT
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES
REM
NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO
NPOA

FORMULARIO
N°
5.2



4.8. País de procedencia autorizado: CANADA

4.9. País de origen autorizado: CANADA (alternativo)

4.10. Nuevo país de procedencia solicitado: ARGENTINA (alternativo)

4.11. Nuevo país de origen solicitado:

4.12. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:

4.12.1. Nombre del laboratorio: AUSTRAL S.A.

4.12.2. País de origen: ARGENTINA

4.12.3. Dirección: País: ARGENTINA
Calle y número: AV. OLASCOOGA 451
Localidad: NEUQUEN Código Postal: 8300
Teléfono: (0299) 4402090 Fax:

4.10'. Nuevo país de procedencia solicitado:

4.11'. Nuevo país de origen solicitado:

4.12'. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:

4.12.1'. Nombre del laboratorio:

4.12.2'. País de origen:

4.12.3'. Dirección: País:
Calle y número:
Localidad: Código Postal:
Teléfono: Fax:

4.10''. Nuevo país de procedencia solicitado:

4.11''. Nuevo país de origen solicitado:

4.12''. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:

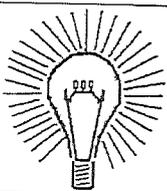
4.12.1''. Nombre del laboratorio:

4.12.2''. País de origen:

4.12.3''. Dirección: País:
Calle y número:
Localidad: Código Postal:
Teléfono: Fax:

P/Acondicionamiento
Primario y
Secundario

[Signature]
FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	FORMULARIO N° 5.2	
	NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA		

4.13. Participación de terceros.

4.13.1. Empresas participantes en la preparación del medicamento hasta el granel (1):

Etapa A: GRANUL

Nombre de la Razón Social: APOTEX INC

Certificado de habilitación MSAS N°: PAIS ANEXO I

Nombre Director Técnico: _____

Domicilio: 150 SIGNET DRIVE

Teléfono: 416-749-9026 Fax: _____

Provincia: ONTARIO Código Postal: ON M9L1T9

Etapa B: ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Nombre de la Razón Social: AUSTREL S.A.

Certificado de habilitación MSAS N°: DISPO 922/19 LEG: 7128

Nombre Director Técnico: MARIA LAURA RODRIGUEZ

Domicilio: AV. OLASCOAGA 951

Teléfono: (0299) 4482090 Fax: _____

Provincia: NEUCHÂTEL Código Postal: 8300

Etapa C: ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO

Nombre de la Razón Social: AUSTREL SA y/o APOTEX SA

Certificado de habilitación MSAS N°: DISPO 922 LEG: 7128 / DISPO 421/19 LEG: 7393

Nombre Director Técnico: MARIA LAURA RODRIGUEZ / MA. TERESA MANZOLIDO

Domicilio: AV OLASCOAGA 951 // CAAGVAZO 7235

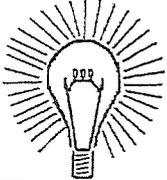
Teléfono: (0299) 4482090 / 4001-2090 Fax: _____

Provincia: NEUCHÂTEL / CABL Código Postal: 8300 / 1408

(1): Indicar separadamente etapas mecánicas y procesos intermedios




 FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APTIDERADA LEGAL

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	FORMULARIO N° <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> 5.2 </div>	
	NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA		

4.13.2. Control analítico del granel (2):

Etapa A: LIBERACION DEL BULK DESDE CANADA.

Nombre de la Razón Social: APOTEX INC

Certificado de habilitación MSAS N°: PAIS ANEXO I

Nombre Director Técnico: _____

Domicilio: 150 SIBNET DRIVE

Teléfono: 416-749-9026 Fax: _____

Provincia: ONTARIO Código Postal: ON M9L1P2

Etapa B: INGRESO DEL BULK A ARGENTINA

Nombre de la Razón Social: APOTEX S.A.

Certificado de habilitación MSAS N°: DISPO 4911/19 LEG: 7393

Nombre Director Técnico: MA. TERESA MANZOLDO

Domicilio: CAAGUAZU 7235

Teléfono: 0001-6052 Fax: _____

Provincia: C.A.B.A. Código Postal: 1408

Etapa C: _____

Nombre de la Razón Social: _____

Certificado de habilitación MSAS N°: _____

Nombre Director Técnico: _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____ Fax: _____

Provincia: _____ Código Postal: _____

(2): Indicar separadamente métodos especializados

4.13.3. Fraccionamiento y envasado:

Etapa A: _____

Nombre de la Razón Social: _____

Certificado de habilitación MSAS N°: _____

Nombre Director Técnico: _____

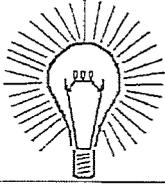
Domicilio: _____

Teléfono: _____ Fax: _____

Provincia: _____ Código Postal: _____



Maria Teresa Manzoldo
 FARM. MARTA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	FORMULARIO N° <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> 5.2 </div>	
	NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA		

Etapa B:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: Fax:

Provincia: Código Postal:

Etapa C:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: Fax:

Provincia: Código Postal:

4.13.4. Control del producto terminado (3):

Etapa A:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: Fax:

Provincia: Código Postal:

Etapa B:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: Fax:

Provincia: Código Postal:

Etapa C:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: Fax:

Provincia: Código Postal:

(3): Indicar separadamente métodos especializados


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL



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

Walter N. Maccaroni Pregno
Escribano
Matricula 4993

“2009 - Año de homenaje a Raúl Scalabrini Ortiz”

13

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-009512-08-0

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1309, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por LAFEDAR 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: APO-CARVEDILOL

Nombre/s genérico/s: CARVEDILOL

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

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 Signet Drive, Toronto, Ontario, Canadá.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: VALENTIN TORRA 4880, PARQUE INDUSTRIAL GENERAL BELGRANO, PARANA -PCIA. DE ENTRE RIOS-

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO (1).

Nombre Comercial: APO-CARVEDILOL.

FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Walter N. Maccaroni Pregno
Escribano
Matrícula 4993

"2009 - Año de homenaje a Raúl Scalabrini Ortiz"



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

Clasificación ATC: CO7AG02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA LEVE, MODERADA O SEVERA DE ORIGEN ISQUEMICO O NO ISQUEMICO, PARA AUMENTAR LA SOBREVIDA Y TAMBIEN PARA REDUCIR EL RIESGO COMBINADO DE MORTALIDAD MULTICAUSA Y HOSPITALIZACIONES POR PROBLEMAS CARDIOVASCULARES O NO CARDIOVASCULARES. EN GENERAL SE USA CARVEDILOL EN COMBINACION CON DIURETICOS Y UN INHIBIDOR ECA CON O SIN DIGITALICOS.

Concentración/es: CARVEDILOL 3.125 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CARVEDILOL 3.125 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.47 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 1.25 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 27.41 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 102) 5.25 mg, POLIETILENGLICOL 8000 0.2 mg, HIDROXIETILCELULOSA 52000 0.4 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE BLANCO OPACO DE POLIETILENO ALTA DENSIDAD TAPA AZUL DE POLIPROPILENO

Presentación: 100 Comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 100 Comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses.

FARM MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



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

Walter N. Macedoni Prego
Escribano
Matrícula 4993

“2009 - Año de homenaje a Raúl Scalabrini Ortiz”

15

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C. y 30 °C. Proteger de la luz y la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO (2).

Nombre Comercial: APO-CARVEDIOL .

Clasificación ATC: C07AG02

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA LEVE, MODERADA O SEVERA DE ORIGEN ISQUEMICO O NO ISQUEMICO, PARA AUMENTAR LA SOBREVIDA Y TAMBIEN PARA REDUCIR EL RIESGO COMBINADO DE MORTALIDAD MULTICAUSA Y HOSPITALIZACIONES POR PROBLEMAS CARDIOVASCULARES O NO CARDIOVASCULARES. EN GENERAL SE USA CARVEDIOL EN COMBINACION CON DIURETICOS Y UN INHIBIDOR ECA CON O SIN DIGITALICOS.

Concentración/es: CARVEDIOL 6.25 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: CARVEDIOL 6.25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.94 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.8 mg, CROSCARMELOSA SODICA 2.5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 54.81 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 102) 10.5 mg, POLIETILENGLICOL 8000 0.4 mg, HIDROXIETILCELULOSA 52000 0.8 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



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

Walter N. Maccaroni Pregno
Escribano
Matrícula 4993

2009 - Año de homenaje a Raúl Scalabrini Ortiz

16

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE BLANCO OPACO DE POLIETILENO ALTA DENSIDAD TAPA AZUL DE POLIPROPILENO

Presentación: 100 Comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 100 Comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C. y 30 °C. Proteger de la luz y la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO (3).

Nombre Comercial: APO-CARVEDILOL .

Clasificación ATC: C07AG02

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA LEVE, MODERADA O SEVERA DE ORIGEN ISQUEMICO O NO ISQUEMICO, PARA AUMENTAR LA SOBREVIDA Y TAMBIEN PARA REDUCIR EL RIESGO COMBINADO DE MORTALIDAD MULTICAUSA Y HOSPITALIZACIONES POR PROBLEMAS CARDIOVASCULARES O NO CARDIOVASCULARES. EN GENERAL SE USA CARVEDILOL EN COMBINACION CON DIURETICOS Y UN INHIBIDOR ECA CON O SIN DIGITALICOS.

Concentración/es: CARVEDILOL 12.5 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

Walter N. Maccaroni Pregno
Escribano
Matrícula 4993

"2009 - Año de homenaje a Raúl Scalabrini Ortiz"



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

Genérico/s: CARVEDILOL 12.5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.88 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.6 mg,
CROSCARMELOSA SODICA 5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 109.62 mg,
CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 102) 21 mg, POLIETILENGLICOL 8000 0.8 mg,
HIDROXIETILCELULOSA 52000 1.6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE BLANCO OPACO DE POLIETILENO ALTA
DENSIDAD TAPA AZUL DE POLIPROPILENO

Presentación: 100 Comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 100 Comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C. y 30 °C. Proteger de
la luz y la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO (4).

Nombre Comercial: APO-CARVEDILOL .

Clasificación ATC: C07AG02 .

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA
INSUFICIENCIA CARDIACA LEVE, MODERADA O SEVERA DE ORIGEN
ISQUEMICO O NO ISQUEMICO, PARA AUMENTAR LA SOBREVIDA Y TAMBIEN

FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
AFIDUADA LEGAL

Walter N. Maccaroni Pregno
Escribano
Matricula 4993

2009 - Año de homenaje a Raúl Scalabrini Ortiz



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

PARA REDUCIR EL RIESGO COMBINADO DE MORTALIDAD MULTICAUSA Y HOSPITALIZACIONES POR PROBLEMAS CARDIOVASCULARES O NO CARDIOVASCULARES. EN GENERAL SE USA CARVEDILOL EN COMBINACION CON DIURETICOS Y UN INHIBIDOR ECA CON O SIN DIGITALICOS.

Concentración/es: CARVEDILOL 25 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: CARVEDILOL 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.75 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3.2 mg, CROSCARMELOSA SODICA 9.99 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 219.24 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 102) 42 mg, POLIETILENGLICOL 8000 1.6 mg, HIDROXIETILCELULOSA 52000 3.2 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE BLANCO OPACO DE POLIETILENO ALTA DENSIDAD TAPA AZUL DE POLIPROPILENO

Presentación: 100 Comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 100 Comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C. y 30 °C. Proteger de la luz y la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Walter N. Maccaroni Pregno
Escribano
Matrícula 4993

"2009 - Año de homenaje a Raúl Scalabrini Ortiz"



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

Se extiende a LAFEDAR S.A. el Certificado N° **54943**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **13 MAR 2009** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1309**

N

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

[Signature]
FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
POTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Modificado por Disposición /
De Fecha 16-2-11
Departamento de Registro, D.


Dra. Silv
Jefa Del De
Regi
A.N.M

20

ANMAT N° 1234



Walter N. Maccaroni Pregno
Eschibano
Matr. N° 4093

Buenos Aires, 12 de Julio de 2011

“2011- Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los Trabajadores”

Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos

la Boni
partamento
stro
I.A.T.

ANMAT.

ANEXO III DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...1.234..., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.943 y de acuerdo a lo solicitado por la firma APOTEX 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: APO- CARVEDILOL / CARVEDILOL
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1309/09
Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009512-08-0

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN/ RECTIFICACIÓN AUTORIZADA
Titularidad	LAFEDAR S.A.	APOTEX S.A.

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

FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Modificado por Disposición ANV

De Fecha 16-2-11

Departamento de Registro, Banco


Dra. Silvia
Jefa Del Depa
Registr
A.N.M.A

AL SEÑOR

AL SEÑOR



Walter N. Maccaroni Pregno
Escribano
Matrícula 4993

21

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

Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT.

Boni
ramento
D.
T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la APOTEX S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.943, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 16 FEB 2011

Expediente Nº 1-47-0000-020154-10-9

DISPOSICIÓN Nº:

cc

1 2 3 4

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

FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Modificado por Disposición ANEP
De Fecha 22-3-11
Departamento de Registro, Buenos

M. Silva
DRA. SILV
Jefe de Departame
A. N. M.

IF N° 2020
Aires, 7-3-12

Walter M. Maccaroni Pregno
Escribano
Matrícula 4993

22



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

A BONI
nto de Registro
A.T.

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 2020 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.943, y de acuerdo a lo solicitado por APOTEX 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: APO-CARVEDILOL / CARVEDILOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3,125mg - 6,25mg - 12,5mg - 25mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1309/09.-

Tramitado por Expediente N° 1-47-0000-009512-08-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Nueva Presentación	Envases conteniendo: 100 comprimidos recubiertos.-	Envases conteniendo: 30 y 100 comprimidos recubiertos.-

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

Am

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
3 PODERADA LEGAL

Modificado por Disposición ANM

De Fecha 22-3-11

Departamento de Registro, Buenos Aires



DRA. SILVIA
Jefe de Departamento
A.N.M.

AT N° 2020

Walter N. Macchiavello
Escribano
Matricula #993

23

Buenos Aires, 7-3-12



"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.

BONI
Instituto de Registro
A.M.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a APOTEX S.A., titular del Certificado de Autorización N° 54.943 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de 22 MAR 2011 de 2011.

Expediente N°1-0047-0000-001977-11-7

DISPOSICION N° 2020

AM

js

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

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
& PODERADA LEGAL

Modificado por Di. ...
De Fecha 30-11-12
Departamento de Registro, ...


A. N. M.

7083
14-05-12

Walter N. Maccaroni Pregno
Escribano
Matricula 4993

29



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

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos
BONI
de Registro A.N.M.A.T.
BONI
de Registro
M.E.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **7083**a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.943, y de acuerdo a lo solicitado por APOTEX 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: APO-CARVEDILOL / CARVEDILOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CARVEDILOL 3,125 mg - 6,25 mg - 12,5 mg y 25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1309/09.

Tramitado por Expediente Nº 1-47-0000-009512-08-0.-

FARM. MARIA TERESA MANGOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Nueva Presentación	Envases conteniendo 30 y 100 comprimidos recubiertos.-	Envases conteniendo 28, 30 y 100 comprimidos recubiertos.-

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 APOTEX S.A., titular del Certificado de Autorización Nº 54.943 en la Ciudad

[Handwritten signature]

Modificado por Disposición AN
De Fecha 30-11-12
Departamento de Registro, Buei


DRA. SILVI
Jefe de Departame.
A. N. M.

MAT N° 7083

Walter N. Maccaroni Pregno
Escribano
Matricula 4992

25

Buenos Aires, 14-12-12



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

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos

A BONI
No de Registro
A.T.
A.N.M.A.T.

30 NOV 2012

de Buenos Aires, a los días del mes de

Expediente N°1-0047-0000-019735-12-5

Manzolido

DISPOSICIÓN N°

7083

js

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

Handwritten marks and signatures

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
ACCIONERA LEGAL

Modificado por Disposición 40724/17 Nº _____

De fecha _____

Departamento de Registro, Buenos Aires, _____

Amor
DRA. SILVIA
Jefe de Departamento
A.N.M.P.

08-05-2013

08-05-2013



Walter N. Maccaroni Pregno
Escribano
Matrícula 4993

26

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

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

BONI

de Registro

A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°**2.689**.....a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.943, y de acuerdo a lo solicitado por APOTEX 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: APO CARVEDILOL / CARVEDILOL

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1309/09.

Tramitado por Expediente N°1-0047-0000-009512-08-0.

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION RECTIFICACION AUTORIZADA
NOMBRE	APO CARVEDILOL	MANGROL

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 APOTEX S.A. titular del Certificado de Autorización N° 54.943 en la Ciudad de Buenos Aires, **08 MAY 2013**

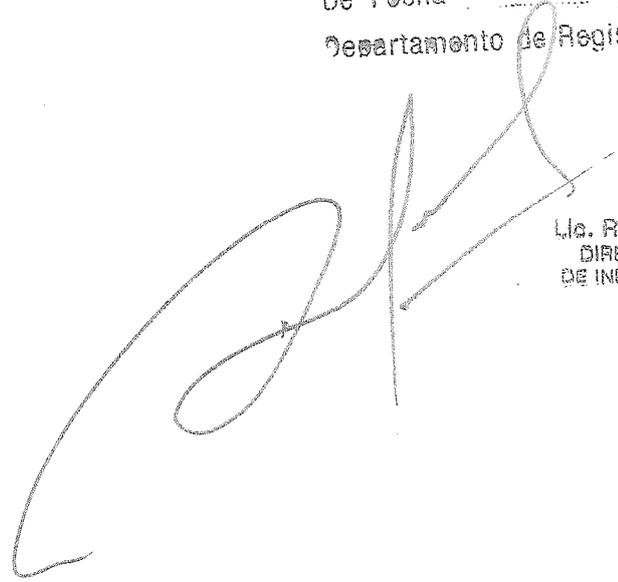
Expediente N°1-0047-0000-004665-13-1.

DISPOSICION N° **2689**

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

FARM. MARÍA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Modificado por Disposición
De Fecha 24/07/2017
Departamento de Registro

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

Lic. Rolando
DIRECCION
DE INFECCIONES

ANMAT N° 5393
diciembre 2014
Buenos Aires, 19/Sept/2014

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Walter N. Maccaroni Prego
Matrícula 4993

29



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

7AS
N
ICA

ANEXO AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

Laboratorio: APOTEX S.A.
Nombre Comercial: MANGROL.
Nombre Genérico: CARVEDILOL.
Certificado N°: 54.943

Dato identificador a modificar	Dato autorizado a la fecha	Dato modificado
Vigencia del certificado	13/03/2014	13/03/2019

Expediente N° 1-0047-0000-000448-14-9

DISPOSICIÓN N°: **5393**

ys

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

FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Modificado por Disposición ANMA
De Fecha ...14-02-2017...
Dirección de Gestión de Infor
Buenos Aires, 24-02-2017...



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



15927
.....
.....
ón Técnica
.....
.....

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 1592 , a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 54.943 y de acuerdo a lo solicitado por APOTEX 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: MANGROL / CARVEDILOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CARVEDILOL 3,125 mg - 6,25 mg - 12,5 mg - 25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1309/09 y tramitado por expediente N° 1-47-0000-009512-08-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Cambio de Nombre	MANGROL.-	VEDILEP (sólo para la concentración de 3,125 mg).- APO VEDILEP (para las demás concentraciones).-

VR
.....
.....

FARM. MARÍA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MODERADA LEGAL

Modificado por Disposición ANMAT

De Fecha ...14-02-2017...

Dirección de Gestión de Inform

Buenos Aires, 24-02-2017...



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

28



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de modificaciones a APOTEX S.A., titular del Certificado de Autorización N° 54.943 en la Ciudad de Buenos Aires, a los 04 FEB 2017 días, del mes dede 2016

Expediente N° 1-0047-0000-015491-16-3

DISPOSICION N°

Jfs

1592

Dr. Roberto [Signature]
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

[Signature]
FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

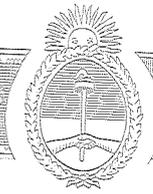
BS. AS. 01/11/2017 COPIAS CERTIFICADAS
CON FOLIOS N° T019673829. - CONSTE

5

Walter N. Maccaroni Prego
Escribano
Matrícula 4993

Walter N. Macgregor
Escobedo
Matricula 49

Walter N. Macgregor
Escobedo
Matricula 49



30

T 019673829



13
il Pregno

Buenos Aires, 01 de noviembre de 2018

En mi carácter de escribano Titular del Registro 777 de la Ciudad de Buenos Aires

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en 17 (diecisiete)

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

Autentico fotocopia de Anexo III Certificado de ANMAT, para ser presentado ante quien

corresponda. Conste.-

Walter N. Maccuroni Pregno
Escribano
Matricula 4993





DISPOSICIÓN Nº 0414

BUENOS AIRES, 16 ENE 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014750-14-8 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica ANMAT; y

CONSIDERANDO:

Que la firma APOTEX S.A., solicita la limitación de la Directora Técnica, y la designación de la nueva Directora Técnica.

Que la documentación presentada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que la Dirección de Gestión de Información Técnica ha tomado intervención.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1.490/92 y 1.886/14.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Límitase a la Farmacéutica Señora AMNERIS CLAUDIA GATTI, Documento Nacional de Identidad Nº 22.799.177, Matrícula Nacional Nº 13.889, como Directora Técnica de la firma APOTEX S.A., con domicilio en la calle Blas

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDU
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

0414

Parera N° 4.233/37, Localidad Olivos, Provincia de Buenos Aires, a partir del 03 de octubre de 2.014.

ARTÍCULO 2°.- Designase a la Farmacéutica Señora MARÍA TERESA MANZOLIDO, Documento Nacional de Identidad N° 11.662.647, Matrícula Nacional N° 9.301, como Directora Técnica de la firma APOTEX S.A., a partir del 04 de octubre de 2.014.

ARTÍCULO 3°.- Regístrese, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia de la presente disposición, cumplido, remítase a la Dirección de Relaciones Institucionales y Regulación Publicitaria (ANMAT FEDERAL), a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014750-14-8

DISPOSICIÓN N°

0414

mhss

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Carátula Expediente

Número: PV-2020-02191404-APN-DGA#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRE
Viernes 10 de Enero de 2020

Referencia: Carátula del expediente EX-2020-02191390- -APN-DGA#ANMAT

Expediente: EX-2020-02191390- -APN-DGA#ANMAT
 Fecha Caratulación: 10/01/2020
 Usuario Caratulación: Adolfo Jose Maria Meoniz (AJMMEONIZ)
 Usuario Solicitante: Adolfo Jose Maria Meoniz (AJMMEONIZ)
 Código Trámite: IOPE00028 - Presentación de Documentación
 Descripción: DESIGNACION / LIMITACION DE DIRECTOR Y/O CO-DIRECTOR TECNICO POR CADA UNA (INICIADOS POR LA EMPRESA (ESPECIALIDADES MEDICINALES))
 Cuit/Cuil: 30708136952
 Tipo Documento: ---
 Número Documento: ---
 Persona Física/Persona Jurídica
 Apellidos: ---
 Nombres: ---
 Razón Social: APOTEX S.A.
 Email: ---
 Teléfono: ---
 Pais: ARGENTINA
 Provincia: CIUDAD DE BUENOS AIRES
 Departamento: CIUDAD DE BUENOS AIRES
 Localidad: CIUDAD DE BUENOS AIRES
 Domicilio: -
 Piso: ---
 Dpto: ---
 Código Postal: -

[Firma]
 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

Observaciones: ---

Motivo de Solicitud de Caratulación: APOTEX S.A. Destino Externo Iniciador: DPTO.MESA DE ENTRADAS (ANMAT) Motivo: DESIGNACION / LIMITACION DE DIRECTOR Y/O CO-DIRECTOR TECNICO POR CADA UNA (INICIADOS POR LA EMPRESA (ESPECIALIDADES MEDICINALES)) Referencia: Fecha de

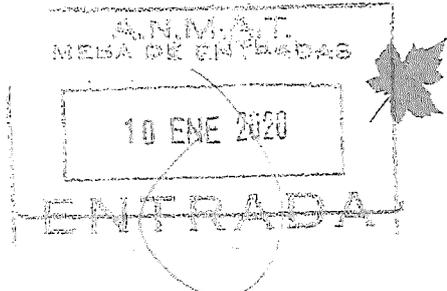
Entrada: 10/01/2020 Aranceles asociados: | 0011-01588047

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.10 12:04:23 -03:00

Adolfo Jose Maria Meoniz
Auxiliar administrativo
Dirección General de Administración
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica


FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.10 12:04:06 -03:00



APOTEX

Buenos Aires, enero de 2020.-

Al
 Sr. Administrador de la ANMAT
 Dr. Manuel LIMERES
 S / D

Ref.: Cambio CO - Director Técnico
APOTEX S.A

APOTEX S.A., representado por la Farmacéutica Maria Teresa Manzolido, en su carácter de Apoderada Legal y Directora Técnica, con domicilio a los efectos de las notificaciones en la calle Caaguazú 7235 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, respetuosamente se dirige al Sr. Administrador a los efectos de solicitar el cambio de CO - Dirección Técnica del laboratorio de la referencia.

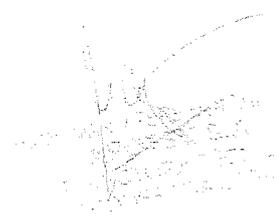
A tal efecto notifica en carácter de declaración jurada, que el nuevo CO- Director Técnico de APOTEX S.A, será la Farmacéutica Estefanía GIORGIS, cuyos datos a continuación se acompañan.

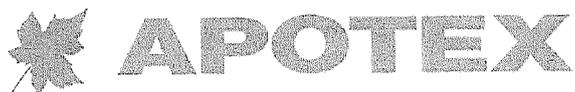
Datos de CO- DT saliente y entrante

CO Director TÉCNICO SALIENTE	CO Director TÉCNICO A DESIGNAR
Cargo: CO- Director Técnico	Cargo: CO- Directora Técnica
Apellido y nombre: ARIEL HERNAN INCATASCIATO	Apellido y nombre: ESTEFANIA GIORGIS
Tipo y número de documento: 31.171.812	Tipo y número de documento: 33.039.830
Matrícula Nacional: 16.254	Matrícula Nacional: 17.894
Título: Farmacéutico	Título: Farmacéutica
Fecha de cese en el cargo: 8 de noviembre de 2019	Fecha de inicio en el cargo: enero de 2020
Disposición de designación: 8757/2015	No corresponde

Apotex S.A
 Caaguazú 7235 Bs As Argentina
 -Tel.: (54-11)4001-2061 -

Manzolido
 FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL





Se adjunta además:

- Arancel correspondiente.
- Fotocopia de la Matrícula Nacional de la nueva Directora Técnica.
- Fotocopia del DNI de la nueva Directora Técnica.
- Libre Regencia Nacional emitido por el Ministerio de Salud.
- Declaración jurada de la nueva Directora Técnica.
- Fotocopia del Certificado de Inscripción del Establecimiento.
- Fotocopia de la disposición de designación de la DT saliente.
- Fotocopia Autenticada del Título de Farmacéutica de la nueva Directora Técnica.

Sin otro particular, saluda al Sr. Administrador muy atentamente.


FARM MARIA TERESA MANZOLIDI
APOTEX S.A
DIRECTORA TÉCNICA
APOBERADA LEGAL

Apotex S.A
Caaguazú 7235 Bs As Argentina
-Tel.: (54-11)4001-2061 -



República Argentina

MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL.

SECRETARÍA DE GOBIERNO DE SALUD

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN DE ESTABLECIMIENTO

Certifícase que el establecimiento APOTEX S.A., ha sido habilitado como LABORATORIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES SEGÚN RESOLUCIÓN (EX MSYAS) N° 223/96 CON ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO. IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES, con planta sita en la calle Caaguazú N° 7235, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; encontrándose inscripto en el registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.-

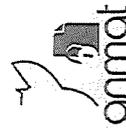
Expediente N° 1-47-4833-17-9.-

DI-2019-4711-APN-ANMAT#MSYDS.-

Legajo N° 7393.-

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 10 de junio de 2019.-

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

.....
Lic. Roberto Daniel SIERRAS

Director
DIRECCIÓN DE GESTIÓN DE INFORMACIÓN TÉCNICA
ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico**

Número: IF-2019-55024630-APN-DGA#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 14 de Junio de 2019

Referencia: CERTIFICADO INSCRIPCION

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.14 12:35:08 -0300

Antonella Soledad Arriola
Asistente administrativo
Dirección General de Administración
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica


FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.14 12:35:10 -0300



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-4711-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 4 de Junio de 2019

Referencia: 1-47-4833-17-9

VISTO el Expediente n° 1-47-4833-17-9 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO;

Que por dichas actuaciones se tramita la solicitud de la firma APOTEX S.A., referida a la modificación estructura en las condiciones previstas por la Ley n° 16.463, el Decreto n° 150/92 y sus modificatorios.

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que de acuerdo con lo informado a fojas 110 por el Departamento de Inspecciones de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo de la Dirección Nacional del Instituto Nacional de Medicamentos no existen objeciones técnicas, por lo que puede accederse a lo solicitado.

Que la presente se dicta en ejercicio de las atribuciones conferidas en el Artículo 8, inciso II) del Decreto n° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Habilitase a la firma APOTEX S.A., la nueva estructura como LABORATORIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES SEGUN RESOLUCIÓN N° 223/96 (ex MSyAS) CON ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO. IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES con planta sita en Caaguazú 7.235 de la Ciudad Autonoma de Buenos Aires.

ARTICULO 2°.- Establécese que la Dirección Técnica será ejercida por la Farmacéutica María Teresa MANZOLIDO, DNI: 11.662.647, Matrícula Nacional N° 9.301.

FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
DEBERADA LEGAL

ARTICULO 3°.- Extiéndase el Certificado correspondiente a la habilitación conferida por el Artículo 1° de la presente Disposición.

ARTICULO 4°.- Cancélase el Certificado de Habilitación, autorizado por la Disposición N° 1664/17 del 16 de febrero de 2017, el cual deberá ser presentado en el término de 30 días acompañado de la presente disposición ante la Dirección de Gestión de Información Técnica.

ARTICULO 5°.- Acéptanse los planos según GEDO N°: PLANO-2019-14624507-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 6°.- Anótese, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica para su conocimiento y demás efectos; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la presente Disposición, del Certificado mencionado en el Artículo 3° y de la copia plano oficial aprobado. Cumplido, archívese.

Expediente n° 1-47-4833-17-9

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.06.04 21:40:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIIT 30715117554
Date: 2019.06.04 21:40:28 -0300



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Certificado - Redacción libre

Número: CE-2019-55812605-APN-DGIT#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 19 de Junio de 2019

Referencia: Certificado de Inscripción de Establecimiento - LABORATORIO AUSTRAL

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN DE ESTABLECIMIENTO

Certifícase que el establecimiento **LABORATORIO AUSTRAL S.A.**, ha sido habilitado como **ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES EN LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE SÓLIDOS: COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Y CÁPSULAS DURAS, SEMISÓLIDOS Y LÍQUIDOS NO ESTÉRILES, EN TODOS LOS CASOS SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETA-LACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES**, con planta sita en la calle Olascoaga N° 943/951, Ciudad de Neuquén, Provincia de Neuquén. **DEPÓSITOS DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTO TERMINADO, MATERIAL DE EMPAQUE Y SALA DE MUESTREO**, sito en la calle Edelman N° 220, Ciudad de Neuquén, Provincia de Neuquén. **IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINAL**. Todas las instalaciones funcionan de forma conjunta. **ELABORADOR, IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE PRODUCTOS PARA LA HIGIENE PERSONAL, COSMÉTICOS Y PERFUMES (NUEVA ESTRUCTURA)**; encontrándose inscripto en el registro de esta **ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.-**

Legajo N° 7128.-

EX-2019-13490992-APN-DGA#ANMAT.-
DI-2019-4749-APN-ANMAT#MSYDS.-
(rectificación de la DI-2019-922-APN-ANMAT#MSYDS)

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI730715117564
Date: 2019.06.19 10:10:10 -0500

Roberto Daniel Sierras
Director
Dirección de Gestión de Información Técnica
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

[Firma manuscrita]
FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI730715117564
Date: 2019.06.19 10:10:20 -0500



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-4749-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 6 de Junio de 2019

Referencia: EX-2019-13490992-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente N° EX-2019-13490992-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A. solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición ANMAT N° DI-2019-922-APN-ANMAT#MSYDS.

Que los errores detectados recaen en la Dirección de la planta de la calle Olascoaga.

Que dicho error se considera subsanable, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Rectifícase la Disposición ANMAT N° DI-2019-922-APN-ANMAT#MSYDS, la cual quedará redactada de la siguiente manera: "ARTICULO 1°.- Habilitase a la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A. la nueva estructura como ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES EN

Maria Teresa Manzolido
FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

LAS FORMAS FARMACEUTICAS DE SOLIDOS: COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Y CAPSULAS DURAS, SEMISOLIDOS Y LIQUIDOS NO ESTERILES, EN TODOS LOS CASOS SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTAMICOS, NI CITOSTATICOS, NI HORMONALES con planta sita en Olascoaga N° 943/951, Ciudad de Neuquén, provincia de Neuquén. DEPOSITOS DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTO TERMINADO, MATERIAL DE EMPAQUE Y SALA DE MUESTREO sito en Edelman N° 220, Ciudad de Neuquén, provincia de Neuquén. IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES, para trabajar de forma conjunta; ELABORADOR, IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE PRODUCTOS PARA LA HIGIENE PERSONAL, COSMETICOS Y PERFUMES.

ARTÍCULO 2°. – Extiéndase el Certificado correspondiente a la habilitación con las correcciones detalladas en el Artículo 1° de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°. Cancélese el Certificado de Habilitación autorizado por la Disposición N° DI-2019-922-APN-ANMAT#MSYDS fechado 11 de febrero de 2019, el cual deberá ser presentado en el término de 30 días acompañado de la presente Disposición ante la Dirección de Gestión de Información Técnica.

ARTÍCULO 4°. – Anótese, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica, para su conocimiento y demás efectos; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia de la presente Disposición y del Certificado mencionado en el Artículo 2°, cumplido, archívese.

EX-2019-13490992-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.06.06 20:18:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=LUIT 30716117564
Date: 2019.06.06 20:16:30 -0300



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-4749-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 6 de Junio de 2019

Referencia: EX-2019-13490992-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente N° EX-2019-13490992-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A. solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición ANMAT N° DI-2019-922-APN-ANMAT#MSYDS.

Que los errores detectados recaen en la Dirección de la planta de la calle Olascoaga.

Que dicho error se considera subsanable, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Rectifícase la Disposición ANMAT N° DI-2019-922-APN-ANMAT#MSYDS, la cual quedará redactada de la siguiente manera: "ARTICULO 1°.- Habilitase a la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A. la nueva estructura como ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES EN

[Firma]
MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEK S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
PODERADA LEGAL

LAS FORMAS FARMACEUTICAS DE SOLIDOS: COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Y CAPSULAS DURAS, SEMISOLIDOS Y LIQUIDOS NO ESTERILES, EN TODOS LOS CASOS SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTAMICOS, NI CITOSTATICOS, NI HORMONALES con planta sita en Olascoaga N° 943/951, Ciudad de Neuquén, provincia de Neuquén. DEPOSITOS DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTO TERMINADO, MATERIAL DE EMPAQUE Y SALA DE MUESTREO sito en Edelman N° 220, Ciudad de Neuquén, provincia de Neuquén. IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES, para trabajar de forma conjunta; ELABORADOR, IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE PRODUCTOS PARA LA HIGIENE PERSONAL, COSMETICOS Y PERFUMES.

ARTÍCULO 2°. – Extiéndase el Certificado correspondiente a la habilitación con las correcciones detalladas en el Artículo 1° de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°. Cancélese el Certificado de Habilitación autorizado por la Disposición N° DI-2019-922-APN-ANMAT#MSYDS fechado 11 de febrero de 2019, el cual deberá ser presentado en el término de 30 días acompañado de la presente Disposición ante la Dirección de Gestión de Información Técnica.

ARTÍCULO 4°. – Anótese, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica, para su conocimiento y demás efectos; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia de la presente Disposición y del Certificado mencionado en el Artículo 2°, cumplido, archívese.

EX-2019-13490992-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.06.06 20:18:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica


FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30745117564
Date: 2019.06.06 20:18:30 -0300



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

“ 2007-Año de la Seguridad Vial”

DISPOSICIÓN Nº 2512

BUENOS AIRES, 26 ABR 2007

VISTO el Expediente N°.1-0047-0000-4728-07-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;

CONSIDERANDO:

Que por dichas actuaciones se solicita la limitación del Director Técnico y la designación de la nueva Directora Técnica de la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A.

Que la documentación presentada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que el Departamento de Registro ha tomado intervención.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N°1490/92 y 197/02.-

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Límitese la inscripción al Licenciado en Industrias Bioquímicas-Farmacéuticas Señor DANIEL JOSE SCARDINO, Matrícula Nacional n°.10348, como Director Técnico de la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A., con domicilio en la calle

Handwritten signatures

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



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

“ 2007-Año de la Seguridad Vial”

DISPOSICIÓN N° 2 5 1 2

Olascoaga n°.951, Ciudad de Neuquén, Provincia de Neuquén, a partir del 09 de Marzo de 2007.

ARTICULO 2°.- Inscribase a la Farmacéutica Señora MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE, Matrícula Nacional n°.14789 y Matrícula Provincial n°.405, como Directora Técnica de la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A., con domicilio en el artículo precedente, a partir del 09 de Marzo de 2007.

ARTICULO 3°.- Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia de la presente Disposición, cumplido, remítase a la Dirección de Registro, Fiscalización y Sanidad de Fronteras, a sus efectos. Publíquese en el Boletín Informativo, cumplido, archívese PERMANENTE.-

EXPEDIENTE n°.1-0047-0000-4728-07-4
DISPOSICION N°:

2 5 1 2

hf

MMA

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

MMA
FARM. MARIA TERESA MANZOLIDU
APOPEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

CONVENIO DE ELABORACIÓN

Por una parte **APOTEX**, con domicilio constituido en la calle Caaguazú 7235, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, habilitado por el Ministerio de Salud bajo legajo N° 7393, en adelante denominado "El Titular" de los productos mencionados en la cláusula primera, representado legalmente por su Apoderada y Directora Técnica María Teresa Manzolido, Farmacéutica, MN: 9301 y por otra parte **LABORATORIO AUSTRAL**, con domicilio legal en la calle Olascoaga 943/951- Neuquén, habilitado por el Ministerio de Salud bajo legajo N° 7128, de aquí en más "La Empresa Contratada" representado por su Apoderada Legal y Directora Técnica María Laura Rodríguez Ullate, Farmacéutica, MP 654, acuerdan en realizar el presente convenio de elaboración bajo las siguientes cláusulas:

Primera:

"La Empresa Contratada" acepta elaborar para "El Titular" las especialidades medicinales que se detallan en el **Anexo I** de este convenio. Comprende el acondicionamiento primario de los productos listados a sus presentaciones en blister y el acondicionamiento secundario para los productos en sus presentaciones en frascos y en blister.

Para aquellos productos que solo se realice el acondicionamiento secundario y re etiquetado para productos en frascos, se mantendrá el Número de lote original. Para los productos que requieran acondicionamiento primario y secundario el codificado se hará conforme al procedimiento de manufactura, pero siempre conservando la trazabilidad al lote original

Segunda:

La responsabilidad emergente del reproceso del producto enunciado es asumida solidariamente por "El Titular" y por "La Empresa Contratada", como así también por sus respectivos Directores Técnicos, según Resolución N° 223/96.

Tercera:

Las obligaciones a cargo de "El Titular" serán las siguientes:

- a) Proveer a "La Empresa Contratada" la información y/o documentación indispensable (especificaciones aprobadas y procedimientos autorizados) para que el mismo pueda producir el trabajo encomendado.
- b) Proveer a "La Empresa Contratada" información sobre los problemas relacionados con los materiales que puedan poner en peligro las instalaciones, equipos, personal u otros materiales.

Cuarta:

"La Empresa Contratada" se compromete a realizar los siguientes pasos para el proceso de acondicionamiento de los productos detallados en la cláusula Primera según corresponda.

- a) Provisión de los insumos para el blistado y estuchado según especificaciones autorizadas.
- b) Blistado, etiquetado para el caso de frascos y acondicionamiento secundario.
- c) Controles de proceso durante dichas operaciones.
- d) Conciliación de materiales.
- e) Envío de las unidades finales y descartes de producto obtenidos a "El Titular".


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL


LABORATORIO AUSTRAL S.A.
 Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

Quinta:

Las obligaciones a cargo de "La Empresa Contratada" serán las siguientes:

- a) *Efectuar todos y cada uno de los controles de proceso que fueran necesarios en todas sus etapas y solicitados por "El Titular", esto es, en relación con el producto terminado en sus diferentes presentaciones para que las mismas cumplan con las especificaciones de calidad correspondientes.*

Dichos controles incluidos en el procedimiento de manufactura (PM) abarcan los siguientes pasos:

1. Liberación de área/línea.
2. Verificación de la identificación del producto a procesar y de la codificación de lote y vencimiento de dichas unidades en tiempos definidos en el PM.
3. Realizar la conciliación de materiales según procedimiento correspondiente.
4. Procesar / destruir los descartes de estuches, prospectos, frascos y materiales de emblistado. Los descartes con producto que sean sustancias controladas, psicotrópicos o estupefacientes serán enviados en bolsas rotuladas para destrucción por el "El Titular".
5. Calcular rendimiento de la recuperación de los comprimidos según procedimiento correspondiente.

Sexta:

Durante la etapa de acondicionamiento primario y secundario "La Empresa Contratada" deberá realizar los siguientes controles:

1. Liberación del área/línea.
2. Verificar que el papel aluminio impreso sea el correspondiente al producto y presentación.
3. Armar los cuños de codificación de Lote y Vencimiento para imprimir lote y vencimiento de acuerdo al PM.
4. Verificar la limpieza del equipo y la ausencia de materiales extraños.
5. Verificar los materiales de acuerdo a las especificaciones correspondientes.
6. Revisar de acuerdo a frecuencia establecida en el PM la existencia de comprimidos rotos y/o picados y eliminarlos durante el proceso de blisteado.
7. Iniciar la etapa de blisteo verificando lote y vencimiento en la frecuencia definida.
8. Realizar el test de Hermeticidad según procedimiento correspondiente. Repetir el ensayo según frecuencia indicada en el procedimiento o cuando se detecte cualquier inconveniente.
9. Realizar la etapa de acondicionamiento secundario verificando lote y vencimiento según indicaciones del PM.

Séptima:

La aprobación final del producto terminado, así como su liberación al mercado, quedará reservados a la exclusiva competencia y responsabilidad de "El Titular" y de su Director Técnico.

Octava:

La duración de este convenio se establece por el tiempo de vigencia de los certificados y sus reinscripciones autorizadas por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social, excepto que cualquiera de las partes lo denuncie con una anticipación de 60 días a contar de la comunicación por escrito a la otra parte. En ese supuesto, cualquiera de las partes podrá efectuar la comunicación pertinente ante la Autoridad Sanitaria.

[Signature]
 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

[Signature]
 LABORATORIO AUSTRAL S.A.
 FARM. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
 DIRECTORA TÉCNICA Y
 APODERADA LEGAL

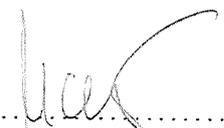
[Signature]
 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

Novena: El precio de la elaboración del producto y la forma de pago serán convenidos oportunamente entre El Titular y "La Empresa Contratada".

Décima: Las partes constituyen domicilios a todos los efectos del presente en el lugar denunciado al inicio y se obligan en caso de litigio a someterlos a los Tribunales Ordinarios de esta ciudad de Buenos Aires.

Décima Primera: "La Empresa Contratada" no podrá ceder a un Tercero, en todo o en parte el trabajo que se le ha asignado por contrato, pudiendo interpretarse tal situación como causa de rescisión del presente.

En prueba de conformidad, previa lectura y ratificación, se firman 3 (tres) ejemplares de un mismo tenor y a un solo efecto, en la Ciudad de Buenos Aires a los 01 días del mes de abril de 2019.


.....
APOTEX SA
Directora Técnica y Apoderada Legal

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL


.....
LABORATORIO AUSTRAL SA
Directora Técnica y Apoderada Legal

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL


.....
APOTEX SA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ANEXO I

Producto	Activo/s - Concentración	Certificado N°	Forma Farmacéutica
LENEPAL	Citalopram 20 MG/40MG	54888	comprimidos recubiertos
VEDILEP	Carvedilol 3,125MG/6,25MG/12,5MG/25MG	54943	comprimidos recubiertos
DESCANIL	Zopiclona 5MG/7,5MG	55024	comprimidos recubiertos
AXILEP	Gabapentin 100MG/300MG/400MG	55063	cápsula dura
EPIACAM	Topiramato 25MG/100MG	55077	comprimidos recubiertos
MIXEGAN	Paroxetina 10MG/20MG/30MG	55160	comprimidos recubiertos
LEFLULEP	Leflunomida 20MG	55271	comprimidos
EUFOTINA	Mirtazapina 30 MG	55735	comprimidos recubiertos
DIMENA	Sertralina clorhidrato 50MG/100MG	55756	comprimidos recubiertos
SEROXINA	Risperidona 1MG/2MG/3MG	55943	comprimidos recubiertos
ONOTRAN	Olanzapina 5MG/10MG	56811	comprimidos recubiertos
ONOTRAN RAPID	Olanzapina 5MG/10MG	56811	comprimidos dispersables
BIPROSOL	Bisoprolol Fumarato 5MG/10MG	56819	comprimidos recubiertos
KENANTIS	Quetiapina Fumarato 25MG/100MG/200MG	56829	comprimidos recubiertos
RECORINE	Memantina Clorhidrato 10MG	56892	comprimidos recubiertos
ROSUX	Rosuvastatina 5MG/10MG/20MG	56913	comprimidos recubiertos
TARUSOL	Tamsulosina HCL 0,4MG	56976	comprimidos recubiertos de liberación prolongada
APO- ERLOTINIB	Erlotinib 100MG/150MG	En proceso de registro	comprimidos recubiertos
APO- ENTRICITABINA TENOFIVIR	Entricitabina /Tenofovir 200MG/300MG	58935	comprimidos

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDU
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TÉCNICA Y
APODERADA LEGAL

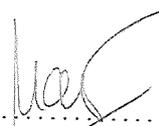
APO-TENOFOVIR comprimidos	Tenofovir 300MG		En proceso de registro
APO-ALENDRONATE	Alendronato 70 MG	54864	Comprimidos
DISENTIL	Amlodipina 5MG/ 10MG	54866	Comprimidos
TERIAN	Meloxicam 7,5MG/15MG	54927	Comprimidos
APO-ATENOLOL	Atenolol 50MG/100MG	54887	Comprimidos
APO-PERINDOPRIL	Perindopril ter-butilamina 2MG/4MG/8MG	54928	Comprimidos
METAPRILON	Ramipril 1,25MG/2,5MG/5MG/10MG	54944	Comprimidos
PRAVATERIA	Pravastatina sódica 10MG/20MG/40MG	55089	Comprimidos recubiertos
CUORELAT	Sinvastatina 5MG/10MG 20MG/40MG/80MG	55090	Comprimidos recubiertos
DOXAVITON	Claritromicina 250MG/500MG	55245	Comprimidos recubiertos
EPIMECOR	Lamotrigina	55796	Comprimidos
APOVAST	Atorvastatina cálcica	56689	Comprimidos recubiertos
NATIK	Clopidogrel 75MG	56758	Comprimidos Recubiertos
INISIAN	Enalapril maleato 10MG/20MG	56902	Comprimidos
ARTIFLUX	Ibuprofeno 600MG	57084	Comprimidos Recubiertos
COVERIL	Losartan potásico 50MG/100MG	57086	Comprimidos recubiertos
COVERIL D	Losartan potásico-Hidroclotiazida 50 MG-12,5MG/100MG-25MG	57085	Comprimidos recubiertos
NIDATAR	Loratadina 10MG	57189	Comprimidos
ENDETAL	Clonazepam 2MG	57033	Comprimidos
OSEOSIN	Risedronato sódico 150MG	56977	Comprimidos

Maria Teresa Manzolido
 ARM MARIA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

Laura Rodríguez Ullate
 LABORATORIO AUSTRAL S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA Y
 APODERADA LEGAL

Maria Teresa Manzolido
 ARM MARIA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

ACILEP E	Esomeprazol 20MG/40MG	57061	Comprimidos recubiertos
DOFLAME	Alprazolam 0,5MG/1MG	57175	Comprimidos
TERBINAFINA APOTEX	Terbinafina 250MG	58176	Comprimidos
PC DOXIDERM	Doxiciclina Hiclato 100MG	58453	Comprimidos
ELEVOPRAM	Escitalopram 10MG/20MG	58447	Comprimidos recubiertos

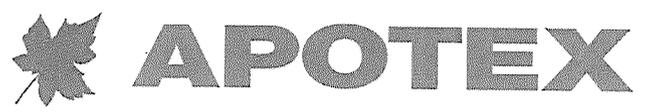

.....
APOTEX SA
Directora Técnica y Apoderada Legal

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL


.....
LABORATORIO AUSTRAL SA
Directora Técnica y Apoderada Legal

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
FARM. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TÉCNICA Y
APODERADA LEGAL


.....
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



DECLARACION JURADA

APOTEX S.A., representado por la Farmacéutica María Teresa Manzoldo en su carácter de Directora Técnica y Apoderada Legal, manifiesta que el contenido de los rótulos y prospectos no sufre modificaciones, y es idéntico a los ya autorizados.


FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



METODO DE ELABORACION


FARM. MARIA TERESA MANZOLITO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TECNICA
BOONDERADA LEGAL

VEDILEP**Carvedilol 3,125 mg****Comprimidos Recubiertos****METODO DE ELABORACIÓN**

2.1. Descripción detallada del Método de Elaboración, incluyendo el sistema adoptado de Buenas Prácticas de Manufactura, las cuales deberán como mínimo cumplimentar los requerimientos de la Organización Mundial de la Salud. (WHA 28.65, 1975).

2.1.1 Descripción de locales y equipos utilizados durante el proceso de Elaboración y fraccionamiento.

El producto se fabrica en los locales aprobados para la elaboración y fraccionamiento de sólidos.

Equipos

- Blistera
- Codificadora de estuches
- Estuchadora

Aclaración: todas las superficies en contacto con producto deben ser de acero inoxidable, vidrio u otro material inerte adecuado (Teflón, etc.)

2.1.2 Descripción detallada del método de elaboración, indicando las secuencias de operaciones, con mención de los equipos empleados, precauciones generales y especiales a adoptar en cada etapa, teniendo en cuenta las características de los materiales que intervienen y las buenas prácticas de manufactura adoptadas.

Precauciones especiales a tener en cuenta durante el Procedimiento de Manufactura

1- El área de fabricación debe estar libre de materias primas o cualquier material perteneciente a otros productos.



FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

METODO DE ELABORACION

Precauciones generales

Todo el procedimiento debe hacerse en área limpia.

Procedimiento:

1. Acondicionamiento primario: Blistear los comprimidos con folia de aluminio base y folia de aluminio impreso. Codificar con lote y vencimiento.
2. Acondicionamiento secundario: Colocar los blísteres + prospecto en estuche codificado con lote y vencimiento.

2.1.3. Planilla de cálculo de rendimiento para la forma farmacéutica considerada.

Rendimientos parciales

El rendimiento se calcula del siguiente modo en cada etapa:

- Fraccionamiento en blisters: el rendimiento porcentual de esta etapa se calcula según la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Cantidad de blisters} \times \text{Cantidad de comprimidos recubiertos por blíster}}{\text{Cantidad neta de comprimidos recubiertos}}$$

Donde:

Cantidad de blisters: expresada en blisters (incluyendo unidades descartadas, unidades muestreadas para Control de Calidad y contramuestras)

Cantidad de comprimidos recubiertos por unidad acondicionada: expresado en unidades

Cantidad neta de comprimidos recubiertos: expresada en comprimidos (sólo aquellos que ingresaron a esta etapa, vale decir que no incluye las unidades descartadas y/o muestreadas)

- Acondicionamiento en estuches: el rendimiento porcentual de esta etapa se calcula según la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Cantidad de estuches} \times \text{Cantidad de blisters por estuche}}{\text{Cantidad neta de blisters}}$$

Donde:

Cantidad de estuches: expresada en estuches (incluyendo unidades descartadas, unidades muestreadas para Control de Calidad y contramuestras)

Cantidad de blisters por estuche: expresado en unidades

Cantidad neta de blisters: expresada en blisters (sólo aquellos que ingresaron a esta etapa, vale decir que no incluye las unidades descartadas y/o muestreadas).



FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Rendimiento total

El rendimiento porcentual total se calcula según la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{CE x CCPE x Peso promedio individual del lote de comprimidos recubiertos}}{\text{Tamaño de lote prescripto x 10}}$$

Donde:

CE = cantidad de estuches

CCPE = cantidad de comprimidos recubiertos por estuche

Peso promedio individual del lote de comprimidos recubiertos expresado en g

Tamaño de lote prescripto = el tamaño de lote que figura en orden de producción, expresado en kg.

2.1.4. Criterio utilizado para efectuar la aprobación o el rechazo de cada lote

El lote será aprobado siempre que cumpla con todos los requisitos que se establecen en Métodos de Control.

2.1.5. Descripción detallada del fraccionamiento y acondicionamiento del Producto Terminado.**Etapa de Fraccionamiento**

Fraccionar los comprimidos en blísters de Aluminio-Aluminio codificados con lote y vencimiento.

Control de Hermeticidad de los blisters

Este control se realiza durante el fraccionamiento en blisters mediante el siguiente procedimiento:

Se sumergen los blisters en una solución acuosa de azul de metileno de 1 g/ litro dentro de un desecador o de otro recipiente que permita realizar vacío. Se aplica un vacío de 10 a 300 mm de mercurio y se deja 1 minuto aproximadamente. Luego se retorna a presión atmosférica, se retiran los blisters y se inspeccionan para ver si ha ingresado solución de azul de metileno a los mismos.

No debe detectarse ingreso de solución de azul de metileno en los blisters analizados.

Etapa de Acondicionamiento

Estuchar los blisters con prospecto, codificando los estuches con lote y vencimiento.

2.1.6. Mención del envase primario definitivo, especificando la materia prima del mismo.

Blisters de Aluminio-Aluminio.

2.1.7. Intervención de terceros en el Proceso de Manufactura, de acuerdo al artículo 3ro. de la presente Resolución.

Todo el proceso de blisteadado y acondicionamiento del producto estará a cargo de **LABORATORIO AUSTRAL**. El acondicionamiento secundario puede realizarse alternativamente en **APOTEX S.A.**



FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

90

APOTEX	PME	Vedilep	LOTE	
	REV			
	Emitido:	Carvedilol 3,125 mg	PRESENTACION	Blister x 15 Comp. Rec.
	Vencimiento:		TAMAÑO DE LOTE TEORICO	

VENCIMIENTO		EMITIO		AUTORIZO	
ORDEN DE PROD					
Nº ANALISIS		FECHA		FECHA	

ETAPA DE FRACCIONAMIENTO

FORMULA CUALI - CUANTITATIVA

TAMAÑO DE LOTE TEORICO = blisteres x 15 comp. rec.

<u>CODIGO</u>	<u>DESCRIPCION</u>	<u>CANTIDAD TEORICA</u>	<u>UNIDAD</u>
334052	ALUMINIO BASE ALU/ALU (ANCHO 190 MM)		KGS
300212	ALUMINIO SIN IMPRESIÓN (ANCHO 183 MM)		KGS
XXXXX	VEDILEP 3.125 MG COMP. REC.		COMP. REC.


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

SI

	PME	Vedilep	LOTE		
	REV				
	Emitido:	Carvedilol 3,125 mg	PRESENTACION		Blister x 15 Comp. Rec.
	Vencimiento:		TAMAÑO DE LOTE TEORICO		

ETAPA DE FRACCIONAMIENTO

FECHA :...../...../.....

HORA:.....

1 AREA : BLISTEADO II (PB04) O III (PB01)

	REALIZO	CONTROLO
A- UTILIZAR VESTIMENTA SEGÚN POE PRO 012	_____	_____
B- VERIFICAR LA LIMPIEZA DEL AREA SEGÚN POE PRO 090	_____	_____
C- VERIFICAR AUSENCIA DE MATERIALES PERTENECIENTES A OTRO LOTE O PRODUCTO	_____	_____
D- IDENTIFICAR EL AREA CON PRODUCTO,LOTE Y VTO.	_____	_____
E- REALIZAR EL CONTROL Y REGISTRO DE LAS PRESIONES DIFERENCIALES DEL ÁREA RESPECTO AL PASILLO (Especif: No menor a 0,5 mm) SEGÚN POE QA 030.	_____	_____
PRESION :.....Mm DE COLUMNA DE AGUA.	_____	_____
INSTRUMENTO : SE.....	_____	_____
F- REGISTRAR TEMPERATURA Y HUMEDAD DEL AREA.	_____	_____
INSTRUMENTO : INS.....	_____	_____
TEMP:.....(15-30 °C) HUMEDAD:.....(≤65%HR)	_____	_____

2 EQUIPOS

PREPARAR Y VERIFICAR LA LIMPIEZA SEGÚN POE CORRESPONDIENTE DE LOS SIGUIENTES EQUIPOS

	REALIZO	CONTROLO
BLISTERA CRICCA MAC S-300 (CÓD.PR 027)(POE PRO 095)	_____	_____
UTENSILIOS (POE PRO 010)	_____	_____

ADJUNTAR LAS CORRESPONDIENTES TARJETAS DE LIMPIEZA

NO CONTINUAR CON EL PROCESO DE NO PODER CUMPLIR ALGUNOS DE LOS ITEMS ARRIBA MENCIONADOS. INFORMAR AL CHEKER DE CONTROL DE PROCESOS Y/O OFICINA DE PRODUCCIÓN.

3 PRECAUCIONES

MASCARA PARA POLVOS/ BARBIJOS	SI
PROTECCION OCULAR	SI
PROTECCION AUDITIVA	SI
TRABAJAR CON LUZ DE SODIO	NO

REALIZO	CONTROLO
_____	_____
 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO APOTEX S.A. DIRECTORA TÉCNICA APODERADA LEGAL	

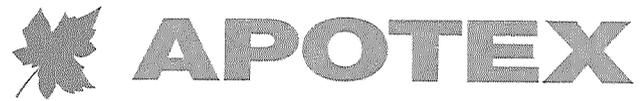
53

APOTEX	PME	Vedilep	LOTE		
	REV				
	Emitido:	Carvedilol 3,125 mg	PRESENTACION		Blister x 15 Comp. Rec.
	Vencimiento:		TAMAÑO DE LOTE TEORICO		

FECHA HORA	TECNICA OPERATORIA	REALIZO	CONTROLO
	9 Proceder a blistear recogiendo en cajas y/o canastos numerados e identificados con rótulo de producto en proceso según POE QA 002. Mantener las unidades en las mismas cajas y/o canastos numerados e identificados		
	# Realizar Control de Blisteadado según POE PRO 113.		
	# Completar planilla de conciliación de materiales según POE PRO 064.		
	# Reservar los Blisters para posterior envío a Apotex Depósito(DP06) Condiciones de almacenamiento: Según POE PRO 047 vigente. Temperatura (°C): 8 - 30°C.		
	# Adjuntar: Identificación de Área. Orden de preparación de máquina. Planillas de control de Proceso. Rótulos y precintos numerados de comprimidos. Modelo de Rótulo de Producto a Granel (blisters) utilizado.		
	OBSERVACIONES:		

Motivo de Cambio:


FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



METODO DE CONTROL DE CALIDAD


FARM. MARIA TERESA MANZUCCI
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
AUTORIZADA LEGAL

VEDILEP

CARVEDILOL 3,125mg x 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

MÉTODOS DE CONTROL DE GRANEL DE COMPRIMIDOS

Nº	ENSAYO	ESPECIFICACIÓN
A	ASPECTO	Olor: Inodoro. Apariencia: Comprimidos recubiertos ovalados biconvexos, de color blanco. Tienen grabado la palabra APO en una de sus caras y el número C3 en la otra.
B	PESO	Entre 36,7mg y 40,1mg
C	DUREZA	Informativo
D	FRIABILIDAD	≤ 1% (4 min, 25 rpm)
E	DESINTEGRACIÓN	≤ 15 min
F	IDENTIFICACION (HPLC)	El tiempo de retención de la muestra coincide con la del estándar
G	VALORACIÓN (HPLC)	90,0 – 110,0 % del valor declarado. 2,812,00 mg – 3,437 mg de Carvedilol/ comp rec..
H	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO (HPLC)	Etapa 1(L1)= El valor de aceptación para todas las unidades debe ser menor o igual a 15,0%. Si el valor de aceptación es mayor a 15,0%, ensayar 20 unidades adicionales. Etapa 2 (L2)= El valor de aceptación para las 30 unidades es menor o igual a 15,0%, y ningún valor individual es menor que 0,75M ni mayor que 1,25M.
I	DISOLUCION	Q= 80 S1: Cada una de las 6 unidades es no menor a 85% S2: El promedio de las 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor al 80% y ningún valor individual es menor a 65%. S3: El promedio de las 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor al 80%, no más de dos unidades son menores a 65% y ninguna es menor a 55%.
J	PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN	Imp. No Identificadas ≤ 0,2% c/u Imp. Totales ≤ 1,0%


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIGO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

A) ASPECTO:

Metodología: Inspección visual y verificación olfativa.

Olor:

- a) Dejar la muestra expuesta al aire ambiental, por aproximadamente 15 minutos.
- b) Acercar la muestra aproximadamente a 25cm de la nariz.
- c) Con un movimiento suave de manos, remover el aire por encima de los comprimidos, cerca de la nariz.
NO OLER LOS COMPRIMIDOS DIRECTAMENTE.

Apariencia:

- a) Realizar inspección visual de los comprimidos verificando color, forma e inscripciones.

Especificación:

Olor: Inodoro

Apariencia: Comprimidos recubiertos ovalados biconvexos, de color blanco. Tienen grabado la palabra APO en una de sus caras y el número C3 en la otra.

B) PESO:

Metodología: Gravimetría.

Pesar en balanza analítica, 10 unidades, y registrar los pesos individuales.
Calcular el peso promedio de comprimido como:

$$\text{Promedio mg/cpr.} = \frac{\text{Peso total de comprimidos (mg)}}{\text{Número de comprimidos}}$$

Especificación: 36,7mg a 40,1mg

C) DUREZA

Metodología: Utilizando un durómetro registrar los valores individuales de 10 comprimidos.

Informar el promedio obtenido como:

$$\text{Promedio Kp} = \frac{\text{Dureza del total de comprimidos (Kp)}}{\text{Número de determinaciones}}$$

Especificación: Informativo

D) FRIABILIDAD

Metodología: Según USP <1216>

Medido con friabilómetro tipo ROCHE durante 4 minutos. Tomar una muestra de comprimidos del producto lo más cercano posible a 6,5g, registrando el peso inicial (Pi) y el final (Pf).
Calcular la friabilidad como:

$$F = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$$

No deben aparecer comprimidos rotos ni cascados.

Especificación: ≤1% (4 min, 25rpm)

E) DESINTEGRACIÓN

Metodología: Según USP <701>

Realizar el ensayo sobre seis unidades. Introducir los núcleos en cada una de las celdas de un desintegrador que contenga agua destilada a 37± 2° C. Si 1 ó 2 comprimidos no se desintegran


FARM. MARIA TERESA MANZANA
APOTEX S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

por completo repetir el test sobre 12 unidades adicionales. No menos de 16 comprimidos del total de 18 deben desintegrarse en forma completa en el tiempo prefijado.

Líquido de inmersión: Agua
Temperatura: 37°C ± 2°C
Tiempo: 15 min.
Equipo: Con Discos

Especificación: ≤15 min

F) IDENTIFICACIÓN:

Método: HPLC desarrollado por Apotex INC.

Durante la ejecución del método Valoración, verificar la correspondencia de tiempos de retención del pico principal entre el cromatograma de la muestra y el estándar.

Especificación: El tiempo de retención del cromatograma de la muestra debe ser similar al del estándar.

G) VALORACIÓN:

Método: HPLC desarrollado por Apotex INC.

Solventes y reactivos:

- Agua destilada
- Acetonitrilo
- Tetrabutilamonio hidrogeno sulfato
- Acido Fosfórico 85%
- Acetaminofeno (Estándar Interno)
- Estándar de Referencia de CARVEDILOL.

1) Condiciones cromatográficas:

- **Columna:** Inertsil ODS-3; (250 x 4,6) mm x 5µm ó equivalente
- **Flujo:** 1,5mL/min
- **Volumen de Inyección:** 5µL
- **Longitud de onda:** 242nm
- **Tiempo de Corrida:** 10 minutos
- **Tiempo de Retención del pico principal:** 4,8 minutos aprox.
- **Temperatura de la columna:** Ambiente
- **Temperatura de la bandeja de viales:** Ambiente
- **Lavado de aguja:** Agua: Acetonitrilo (1:1).
- **Solvente de Muestras:**
 - A. Acetonitrilo: Agua: Ácido Fosfórico 85% (300:700:1)
 - B. Acetonitrilo: Agua: Ácido Fosfórico 85% (200:800:1)

2) Preparación de la Fase Móvil:

- **Solución A:** disolver 1,68g de *Tetrabutilamonio hidrogeno sulfato* en 700mL de agua destilada.

Mezclar 700mL de Solución A con 1mL de *Ácido Fosfórico 85%* y 300mL de Acetonitrilo. Filtrar y desgasificar.

3) Preparación de la Solución de Estándar Interno: (IS)

- a) Pesar exactamente alrededor de 100mg de Acetaminofeno (IS), transferir a un matraz de 50mL.
- b) Disolver con *Solvente de Muestras B* y sonicar aproximadamente 3 minutos o hasta disolución.
- c) Llevar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar (esta solución contiene alrededor de 2mg/mL de Acetaminofeno)

Notas:

- Calcular la cantidad necesaria de solución de Estándar Interno para realizar los ensayos de valoración y uniformidad teniendo en cuenta la cantidad de lotes a analizar.
- Tener en cuenta que el estándar y las muestras a cuantificarse con este, deben prepararse con la misma solución de estándar interno.

4) Preparación de la Solución de Estándar: (realizar por duplicado)

Esta preparación es estable por 52 horas

- Pesar exactamente alrededor de 25mg de Estándar de Referencia de *CARVEDILOL*, transferir a un matraz de 10mL.
- Adicionar 5mL de *Solvente de Disolución B* y disolver; sonicar si es necesario por 10 minutos aprox. o hasta disolución.
- Llevar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar (Std Stock)
- Tomar 5,0mL de Std Stock y 5,0mL de Solución de IS en un matraz de 100mL. Llevar a volumen con *Solvente de Muestras B*. Homogeneizar (nota: esta solución contiene alrededor de 0,125mg/ml de *CARVEDILOL*) Filtrar en un vial, descartando los primeros 3 mililitros.

5) Preparación de la Solución Muestra: (SA Stock) (realizar por duplicado)

Esta preparación es estable por 52 horas

- Transferir 20 comprimidos seleccionados al azar a un matraz de 100 ml.
- Adicionar 80 ml. de *Solvente de Muestras A*.
- Agitar mecánicamente durante 15 minutos. Luego sonicar por 20 minutos.
- Llevar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar.
- Dejar reposar la Solución durante 10 minutos (Sa Stock).
- Tomar 5,0mL de Solución de IS y 20,0 ml. de Sa Stock. en un matraz de 100mL
- Llevar a volumen con *Solvente de Muestras B*. Homogeneizar. Filtrar en un vial, descartando los primeros 3 mililitros.

6) Adecuación del Sistema:

- Inyectar 5 µl de *Solvente de Muestras B*, verificar la línea de base y el ruido, o cualquier otro signo de inestabilidad del sistema.
- Inyectar 5 µl de la solución de Estándar Interno (SI) diluida 1/20.
- Inyectar 5 µl de *Solución Estándar*, verificar que los tiempos de retención (TR) sean similares a los teóricos.

<u>Nombre</u>	<u>TR aproximado (min)</u>
IS	2,5
CARVEDILOL	4,8

- Tomar las medidas apropiadas si el valor de TR es diferente.
- Calcular con la inyección de la Solución de Standard:
 - Factor de Tailing (T): No mayor a 1,5
 - Eficiencia de la columna (N): No menor a 4000 platos teóricos.

7) Configuración de la Secuencia:

Una vez cumplimentada la *Adecuación del Sistema*, largar la secuencia correspondiente:

- 5 inyecciones del Estándar 1
- 3 inyecciones del Estándar 2
- 2 inyecciones de la Muestra 1
- 2 inyecciones de la Muestra 2
- 2 inyecciones del Control (Estándar 1)

FARM. MARIA TERESA
APOTEX
DIRECTOR
APODERADO

8) **Cálculo:**

$$\% \text{ Carvedilol} = \frac{A \text{ Mtra} \times \text{mg Estd} \times \% \text{Tit} \times 5 \times 100 \times 100 \times 100}{A \text{ Estd} \times 100 \times 100 \times 10 \times 20 \times \text{NC} \times D}$$

A Mtra = Área de la Muestra / Área del Estándar Interno
 A Estd = Área del Estándar / Área del Estándar Interno
 %tit = Título expresado como % de CARVEDILOL sdte.
 NC = Número de comprimidos (20).
 D = Dosis teórica en mg (3.125mg)
 mg Estd = Peso del Estándar (mg)

9) **Evaluación de los datos obtenidos:**

- a) Calcular el %RSD entre las 5 inyecciones del *Estándar 1*. No debe ser mayor a 2,0%.
- b) Calcular la contrastación de Estándares entre el Estándar 1 y el Estándar 2. Debe estar comprendida entre el 98,0 y el 102,0 %.
- c) Calcular el %RSD entre el *Control* y el promedio del *Estándar 1*. No debe ser mayor a 2,0%.

Especificación:

90,0 – 110,0 % del valor declarado.
 2,812 mg – 3,437mg de Carvedilol/comp. recub.

H) **UNIFORMIDAD DE CONTENIDO:**

Método: HPLC desarrollado por Apotex INC.
 Proceder como se indica en el punto VALORACIÓN.

Condiciones cromatográficas, preparación de la Fase Móvil, preparación de las Solventes de Muestras A y B, preparación de la Solución de Estándar, adecuación del Sistema y evaluación de los datos obtenidos se realiza según el ensayo VALORACIÓN

1) **Preparación de la Solución de Estándar Interno diluida (ISd)**

- a) De la solución de estándar interno preparada en el punto H.3, tomar 25,0ml y colocarlo en un matraz de 100ml.
- b) Llevar a volumen con Solvente de Muestras B. Homogeneizar.

(Nota: Esta solución contiene alrededor de 0,5mg/ml de Acetaminofeno)

2) **Preparación de la muestra:**

Esta preparación es estable por 52 horas

- a) Transferir 1 comprimido a un matraz de 25 ml.
- b) Adicionar 15 ml aproximadamente de *Solvente de Muestras B*, sonicar durante 10 minutos.
- c) Tomar 5 ml de la Solución diluida de Estándar Interno (Sid) y colocarlo en el matraz de 25 ml. Homogeneizar.
- d) Llevar a volumen con el mismo solvente.

Filtrar en un vial, descartando los primeros 3 mililitros.

3) **Configuración de la Secuencia:**

Una vez cumplimentada la *Adecuación del Sistema*, largar la secuencia correspondiente:

- 5 inyecciones del Estándar 1
- 3 inyecciones del Estándar 2


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

- 1 inyección de cada Muestra
- 2 inyecciones del Control (Estándar 1)

4) Cálculo:

$$\% \text{ Carvedilol} = \frac{A \text{ Mtra} \times \text{mg Estd} \times \% \text{Tit} \times 5 \times 25 \times 100}{A \text{ Estd} \times 100 \times 100 \times 10 \times D}$$

A Mtra = Área de la Muestra / Área del Estándar Interno

A Estd = Área del Estándar / Área del Estándar Interno

%tit = Título expresado como % de CARVEDILOL sdct.

D = Dosis teórica en mg (3.125mg)

mg Estd = Peso del Estándar (mg)

Calcular el Valor de Aceptación para cada muestra de uniformidad de contenido según la siguiente fórmula:

$$AV = |M - \bar{X}| + (k \times s)$$

Donde:

M: es el valor declarado para el producto.

\bar{X} : Contenido de principio activo

s: es la desviación estándar entre muestras.

k: es la constante de aceptabilidad. Su valor depende de la cantidad de unidades ensayadas, si se realiza el ensayo sobre 10 unidades, k = 2,4; si se realiza el ensayo sobre 30 unidades, k = 2,0.

M = \bar{X} , si 98,5 % $\leq \bar{X} \leq$ 101,5 %, entonces (VA) = k x s

M = 98,5 %, si $\bar{X} <$ 98,5 %, entonces (VA) = 98,5 - \bar{X} + (k x s)

M = 101,5 %, si $\bar{X} >$ 101,5% entonces (VA) = \bar{X} - 101,5 + (k x s)

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

Especificación:Etapa 1:

El valor de aceptación para las 10 unidades debe ser: VA menor o igual a 15,0.

Si el valor de aceptación es mayor a 15,0 ensayar 20 unidades adicionales.

Etapa 2:

El valor de aceptación para las 30 unidades debe ser: VA menor o igual a 15,0, y ningún valor individual es menor que 0,75 M ni mayor que 1,25 M

I) DISOLUCIÓN:

Metodología: HPLC desarrollado por Apotex INC.

- USP aparato N° 2, paletas
- Cantidad de vasos: 6
- Medio de Disolución: Fluido gástrico simulado sin pepsina
- Volumen en los vasos: 900 ml
- Velocidad: 50 rpm
- Temperatura: 37°C +/- 0,5°C
- Longitud de onda: 241 nm
- Tiempo de ensayo: 30 minutos

Solventes y Reactivos:

- Agua destilada
- Ácido Clorhídrico (HCl) concentrado (35-37%).


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

58



- Estándar de Referencia de *CARVEDILOL*.
- Cloruro de Sodio (NaCl)
- Metanol

Medio de disolución de fluido gástrico simulado sin pepsina: Adicionar 12,0 gramos de Cloruro de Sodio y 42 ml e HCl concentrado en 6 litros de agua destilada.

1) Preparación de la Solución de Estándar: (realizar por duplicado)

La solución madre de estándar es estable por 24 horas a temperatura ambiente.
La solución de trabajo es estable por 72 horas a temperatura ambiente.

- Pesar exactamente alrededor de 35mg de Estándar de Referencia de *CARVEDILOL*, transferir a un matraz de 100mL.
- Disolver con *Metanol*. Sonicar si es necesario hasta disolución.
- Llevar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar.
- Tomar 2,0 ml y llevar a 200 ml con medio de disolución.

2) Procedimiento:

La solución muestra es estable por 48hs a temperatura ambiente

Las paletas deben permanecer a 2,5 cm de la base del vaso.
 La muestra debe extraerse en el punto medio entre el extremo de la paleta agitadora y la superficie del Medio de Disolución.

- Configurar en el equipo de Disolución, las siguientes condiciones del ensayo:
 - velocidad de giro de las paletas: 50rpm
 - temperatura del baño: 37°C.
- En cada vaso, agregar 900mL de *Medio de Disolución*, y esperar a que la temperatura se estabilice a 37°C +/- 0,5°C
- Introducir un comprimido en cada vaso.
 Tener en cuenta, al introducir cada comprimido en el vaso respectivo, que se realice con el espacio suficiente como para que el tiempo de toma de la muestra sea exacto.
- Tomar una muestra de 20mL aprox. de cada vaso, a los 30 minutos.
- Leer por espectrofotometría UV-Vis a 241 nm en celda de cuarzo de 1 cm de paso óptico, usando como blanco el medio de disolución.

3) Condiciones espectrofotométricas (UV):

- Paso óptico: 1 cm
- Longitud de onda: 241nm

4) Configuración de la secuencia de mediciones:

Realizar el blanco con el medio de disolución y seguir la secuencia correspondiente:

- 1 medición del Estándar 1
- 1 medición de medio
- 1 medición del Estándar 1
- 2 mediciones del Estándar 2
- 1 mediciones de cada Vaso
- 1 mediciones del Control (Estándar 1)

5) Cálculo:

$$\% \text{ DISOLUCIÓN} = \frac{A \text{ Mtra} \times \text{mg Estd} \times \text{Tit}\% \times 2 \times 900 \times 100}{A \text{ Estd} \times 100 \times 100 \times 200 \times D}$$

FARM. MARIATERESA MANZOLITO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

A Mtra = Absorbancia de la Muestra
A Estd = Absorbancia del Estándar
mEstd = Peso del estándar en miligramos (mg)
Tit% = Título del estándar de Carvedilol
D = Dosis declarada (3,125)

5) Evaluación de los datos obtenidos:

- a) Calcular el %Disolución promedio.
- b) Registrar el porcentaje máximo, mínimo y el valor de %RSD de las muestras.
- c) Verificar si se cumple con el ensayo según el valor de Q.
- d) Calcular la recuperación entre Estándares 1 y 2: *Debe estar comprendida entre el 98,0 y el 102,0 %.*

Calcular el %Rec. (Porcentaje de Recuperación) entre el promedio de las áreas del Control y el promedio de las áreas obtenidas con el testigo 1: Debe estar comprendido entre 98,0 y 102,0%.

NIVEL	UNIDADES ANALIZADAS	ESPECIFICACIÓN
S1	6	Cada una de las 6 unidades es no menor al Q + 5%
S2	6	El promedio de las 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor al Q y ningún valor individual es menor a Q – 15%
S3	12	El promedio de las 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor al Q, no más de dos unidades son menores a Q – 15% y ninguna es menor a Q – 25%.

Especificación:

Siendo Q = 80

S₁: Cada una de las 6 unidades es no menor al 85%

S₂: El promedio de las 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor al 80% y ningún valor individual es menor a 65%.

S₃: El promedio de las 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor al 80%, no más de dos unidades son menores a 65% y ninguna es menor a 55%.

J) PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN

Método: HPLC desarrollado por Apotex INC.

Solventes y reactivos:

- Agua destilada.
- Acetonitrilo HPLC
- Tetrabutilamonio hidrogeno sulfato.
- Acido 1-Octansulfónico sal sódica.
- Ácido Fosfórico 85%.
- Estándar de Referencia de CARVEDILOL.
- Tubos freezados de Estándares de adecuación del sistema de Carvedilol que contengan 4µg de CR RC1 y CR RC2 (ambas son impurezas sintéticas).
- PLACEBO.


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

1) Condiciones cromatográficas:

- **Columna:** Bonus RP Zorbax; (250 x 4,6) mm x 5µm ó equivalente.
- **Flujo:** 1,5 mL/min
- **Volumen de Inyección:** 10 µL

- **Longitud de onda:** 223 nm
- **Tiempo de Corrida:** 60 minutos
- **Tiempo de adquisición de datos:** 45 minutos
- **Temperatura de la columna:** Ambiente
- **Temperatura de la bandeja de viales:** 4°C
- **Lavado de aguja:** Acetonitrilo/ Agua (50/ 50)
- **Solvente de dilución:** Acetonitrilo/ Agua (50/ 50).

Módulo de la Bomba: GRADIENTE

Tiempo (min) (T=0 = Punto de inyección)	Composición de la Fase Móvil		Programa del Gradiente
	%A	%B	
0	100	0	Inicio
0-45	0	100	Lineal
45-60	100	0	Isocrático

2) Preparación de la Fase Móvil:

- **Solución A:** disolver 1,68g de Tetrabutilamonio hidrogeno sulfato y 1,08g de Acido 1-Octansulfonico sal sódica en 750mL de Agua. Adicionar 1,0mL de Acido Fosfórico 85% y 250mL de Acetonitrilo. Mezclar.
 - **Solución B:** disolver 1,68g de Tetrabutilamonio hidrogeno sulfato y 1,08g de Acido 1-Octansulfonico sal sódica en 470mL de Agua. Adicionar 1,0mL de Acido Fosfórico 85% y 530mL de Acetonitrilo. Mezclar.
- Filtrar y desgasificar sonicando.

3) Preparación de la Solución de Estándar:

Esta preparación es estable por 46 horas a 4°C

- a) Pesar exactamente alrededor de 10mg de Estándar de Referencia de *CARVEDILOL*, transferir a un matraz de 50mL.
- b) Disolver con *Solvente de Dilución* y sonicar aproximadamente 3 minutos o hasta disolución.
- c) Llevar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar.
- d) Tomar 5,0mL y llevar a 50mL en matraz con *Solvente de Dilución*. Homogeneizar.
- e) Tomar 10,0mL de la solución anterior y llevar a 100mL en matraz con *Solvente de Dilución*. Homogeneizar.

Esta solución contiene alrededor de 2 µg/mL de *CARVEDILOL*.
Filtrar en un vial, descartando los primeros mililitros.

3) Preparación de la Solución SS:

Adicionar al Tubo freezeado 2,0mg de Estándar de Referencia de *CARVEDILOL* y luego añadir 1,0mL de Solvente de Disolución, sonicar por 5 minutos, homogeneizar.

4) Preparación de la Solución Muestra: (realizar por duplicado)

Esta preparación es estable por 49 horas a 4°C

- a) Mortear 20 comprimidos seleccionados al azar hasta obtener un fino polvo.
- b) Pesar exactamente una cantidad de polvo equivalente a alrededor de 20mg de *CARVEDILOL*, transferir a un tubo de ensayo.
- c) Adicionar 10,00mL de *Solvente de Dilución*, sonicar aproximadamente por 15 minutos. Homogeneizar (Spl).

Esta solución contiene alrededor de 2 mg/mL de *CARVEDILOL*.
Filtrar en un vial, descartando los primeros mililitros.

5) Preparación de la Solución Placebo:


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

Preparar la Solución Placebo siguiendo los pasos de la preparación de la Solución Muestra.

6) Adecuación del Sistema:

- a) Inyectar 10 µl de *Solvente de Dilución*, verificar la línea de base y el ruido, o cualquier otro signo de inestabilidad del sistema. Repetir inyecciones si es necesario hasta que se estabilice el sistema. Observar los TR de los picos del Solvente.
- b) Inyectar 10 µl de *Solución SS*.
- c) Comparar los TR hallados con los teóricos. Los valores teóricos son los siguientes:

<u>Nombre</u>	<u>TR aproximado (min)</u>	<u>TRR</u>	<u>Factor de respuesta</u>
CR RC1	2,4	0,13	2,69
Carvedilol	19,0	1,00	1,00
CR RC2	33,6	1,77	0,93
Unk A	38,6	2,03	-
Unk B	39,0	2,06	-

Tomar las medidas apropiadas si se observa una desviación significativa en los TR hallados con respecto a los teóricos.

- d) Calcular los siguientes Factores de Resolución (R):

$$\text{Unk A – Unk B} \quad \frac{R}{1,0}$$

Tomar las medidas apropiadas si los R hallados son menores que los teóricos.

- e) Inyectar 10 µl de *Solvente de Dilución*, repetir inyecciones si es necesario hasta asegurarse de que no haya *carry over*.
- f) Inyectar 10 µl de *Solución de Estándar*.
- g) Calcular con la inyección de la Solución de Standard:
 - Factor de Tailing (T): No mayor a 2,0.
 - Eficiencia de la columna (N): No menor a 40000 platos teóricos.

7) Configuración de la Secuencia:

Una vez cumplimentada la *Adecuación del Sistema*, largar la secuencia correspondiente:

- 1 inyección de Placebo
- 6 inyecciones del Estándar
- 1 inyección de la Muestra
- 1 inyecciones del Control (Estándar)

8) Cálculos:

$$\% \text{ imp. conocida} = \frac{A \text{ Mtra} * F * \text{Peso Est} * \% \text{Tit} * 5 * 10 * 10 * \text{Peso promedio (mg)} * 100}{A \text{ Estd} * 50 * 100 * 50 * 100 * \text{Peso Mtra} * D}$$

Nota:

Las impurezas sintéticas CR RC1 y CR RC2 se deben excluir de la sumatorio de impurezas totales.

$$\% \text{ imp. desconocida} = \frac{A \text{ Mtra} * \text{Peso Est} * \% \text{Tit} * 5 * 10 * 10 * \text{Peso promedio (mg)} * 100}{A \text{ Estd} * 50 * 50 * 100 * 100 * \text{Peso Mtra} * D}$$

- A Mtra = Área de la impureza conocida o desconocida en la Muestra
- A Est = Área de CARVEDILOL en el Estándar
- Peso Est = Peso del Estándar en mg
- Peso Mtra = Peso de la Muestra en mg
- F = Factor relativo de respuesta


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDU
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

60



%Tit = título %sdtc

Peso promedio = Peso promedio de la Muestra en mg

D = Dosis en mg (3.125)

9) Evaluación de los datos obtenidos:

Calcular el %RSD entre las 6 inyecciones del Estándar. No debe ser mayor a 5,0%.

Especificación:

Impurezas No identificadas $\leq 0,2\%$

Imp. Totales $\leq 1,0\%$


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

VEDILEP 3,125 mg x 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

MÉTODOS DE CONTROL DE PRODUCTO SEMITERMINADO

Nº	ENSAYO	ESPECIFICACIÓN
A	ASPECTO	Olor: Inodoro. Apariencia: Comprimidos recubiertos ovalados biconvexos, de color blanco. Tienen grabado la palabra APO en una de sus caras y el número C3 en la otra.
B	PESO	Entre 36,7mg y 40,1mg
C	DUREZA	Informativo
D	FRIABILIDAD	≤ 1% (4 min, 25 rpm)
E	DESINTEGRACIÓN	≤ 15 min
F	IDENTIFICACION (HPLC)	El tiempo de retención de la muestra coincide con la del estándar
G	VALORACIÓN (HPLC)	90,0 – 110,0 % del valor declarado. 2,812,00 mg – 3,437 mg de Carvedilol/ comp rec..
H	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO (HPLC)	Etapa 1 (L1)= El valor de aceptación para todas las unidades debe ser menor o igual a 15,0%. Si el valor de aceptación es mayor a 15,0%, ensayar 20 unidades adicionales. Etapa 2 (L2)= El valor de aceptación para las 30 unidades es menor o igual a 15,0%, y ningún valor individual es menor que 0,75M ni mayor que 1,25M.
I	DISOLUCION	Q= 80 S ₁ : Cada una de las 6 unidades es no menor a 85% S ₂ : El promedio de las 12 unidades (S ₁ + S ₂) es igual o mayor al 80% y ningún valor individual es menor a 65%. S ₃ : El promedio de las 24 unidades (S ₁ + S ₂ + S ₃) es igual o mayor al 80%, no más de dos unidades son menores a 65% y ninguna es menor a 55%.
J	PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN	Imp. No Identificadas ≤ 0,2% c/u Imp. Totales ≤ 1,0%
K	CONTROL HIGIÉNICO	-Recuentos de microorganismos aerobios totales: No mayor a 2000 UFC/g -Recuento combinado de Hongos filamentosos y Levaduras: No mayor a 200 UFC/g -Microorganismos Específicos: ausencia de <i>Escherichia Coli</i> g


 FARM. MARIA TERESA MANZOLICO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

A) ASPECTO:

Metodología: Inspección visual y verificación olfativa.

Olor:

- a) Dejar la muestra expuesta al aire ambiental, por aproximadamente 15 minutos.
 - b) Acercar la muestra aproximadamente a 25cm de la nariz.
 - c) Con un movimiento suave de manos, remover el aire por encima de los comprimidos, cerca de la nariz.
- NO OLER LOS COMPRIMIDOS DIRECTAMENTE.

Apariencia:

- a) Realizar inspección visual de los comprimidos verificando color, forma e inscripciones.

Especificación:

Olor: Inodoro

Apariencia: Comprimidos recubiertos ovalados biconvexos, de color blanco. Tienen grabado la palabra APO en una de sus caras y el número C3 en la otra.

B) PESO:

Metodología: Gravimetría.

Pesar en balanza analítica, 10 unidades, y registrar los pesos individuales. Calcular el peso promedio de comprimido como:

$$\text{Promedio mg/cpr.} = \frac{\text{Peso total de comprimidos (mg)}}{\text{Número de comprimidos}}$$

Especificación: 36,7mg a 40,1mg

C) DUREZA

Metodología: Utilizando un durómetro registrar los valores individuales de 10 comprimidos.

Informar el promedio obtenido como:

$$\text{Promedio Kp} = \frac{\text{Dureza del total de comprimidos (Kp)}}{\text{Número de determinaciones}}$$

Especificación: Informativo

D) FRIABILIDAD

Metodología: Según USP <1216>

Medido con friabilómetro tipo ROCHE durante 4 minutos. Tomar una muestra de comprimidos del producto lo más cercano posible a 6,5g, registrando el peso inicial (Pi) y el final (Pf). Calcular la friabilidad como:

$$F = \frac{(Pi - Pf)}{Pi} \times 100$$

No deben aparecer comprimidos rotos ni cascados.

Especificación: ≤1% (4 min, 25rpm)

E) DESINTEGRACIÓN

Metodología: Según USP <701>

Realizar el ensayo sobre seis unidades. Introducir los núcleos en cada una de las celdas de un desintegrador que contenga agua destilada a 37+/- 2° C. Si 1 ó 2 comprimidos no se desintegran


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

por completo repetir el test sobre 12 unidades adicionales. No menos de 16 comprimidos del total de 18 deben desintegrarse en forma completa en el tiempo prefijado.

Líquido de inmersión: Agua
Temperatura: 37°C ± 2°C
Tiempo: 15 min.
Equipo: Con Discos

Especificación: ≤15 min

F) IDENTIFICACIÓN:

Método: HPLC desarrollado por Apotex INC.

Durante la ejecución del método Valoración, verificar la correspondencia de tiempos de retención del pico principal entre el cromatograma de la muestra y el estándar.

Especificación: El tiempo de retención del cromatograma de la muestra debe ser similar al del estándar.

G) VALORACIÓN:

Método: HPLC desarrollado por Apotex INC.

Solventes y reactivos:

- Agua destilada
- Acetonitrilo
- Tetrabutilamonio hidrogeno sulfato
- Acido Fosfórico 85%
- Acetaminofeno (Estándar Interno)
- Estándar de Referencia de *CARVEDILOL*.

1) Condiciones cromatográficas:

- **Columna:** Inertsil ODS-3; (250 x 4,6) mm x 5µm ó equivalente
- **Flujo:** 1,5mL/min
- **Volumen de Inyección:** 5µL
- **Longitud de onda:** 242nm
- **Tiempo de Corrida:** 10 minutos
- **Tiempo de Retención del pico principal:** 4,8 minutos aprox.
- **Temperatura de la columna:** Ambiente
- **Temperatura de la bandeja de viales:** Ambiente
- **Lavado de aguja:** Agua: Acetonitrilo (1:1).
- **Solvente de Muestras:**
 - A. Acetonitrilo: Agua: Ácido Fosfórico 85% (300:700:1)
 - B. Acetonitrilo: Agua: Ácido Fosfórico 85% (200:800:1)

2) Preparación de la Fase Móvil:

- **Solución A:** disolver 1,68g de *Tetrabutilamonio hidrogeno sulfato* en 700mL de *agua destilada*.

Mezclar 700mL de Solución A con 1mL de *Ácido Fosfórico 85%* y 300mL de Acetonitrilo. Filtrar y desgasificar.

3) Preparación de la Solución de Estándar Interno: (IS)

- a) Pesar exactamente alrededor de 100mg de Acetaminofeno (IS), transferir a un matraz de 50mL.
- b) Disolver con *Solvente de Muestras B* y sonicar aproximadamente 3 minutos o hasta disolución.
- c) Llevar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar (esta solución contiene alrededor de 2mg/mL de Acetaminofeno)


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Notas:

- Calcular la cantidad necesaria de solución de Estándar Interno para realizar los ensayos de valoración y uniformidad teniendo en cuenta la cantidad de lotes a analizar.
- Tener en cuenta que el estándar y las muestras a cuantificarse con este, deben prepararse con la misma solución de estándar interno.

4) Preparación de la Solución de Estándar: (realizar por duplicado)

Esta preparación es estable por 52 horas

- a) Pesar exactamente alrededor de 25mg de Estándar de Referencia de *CARVEDILOL*, transferir a un matraz de 10mL.
- b) Adicionar 5mL de *Solvente de Disolución B* y disolver; sonicar si es necesario por 10 minutos aprox. o hasta disolución.
- c) Llevar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar (Std Stock)
- d) Tomar 5,0mL de Std Stock y 5,0mL de Solución de IS en un matraz de 100mL. Llevar a volumen con *Solvente de Muestras B*. Homogeneizar (nota: esta solución contiene alrededor de 0,125mg/ml de *CARVEDILOL*) Filtrar en un vial, descartando los primeros 3 mililitros.

5) Preparación de la Solución Muestra: (SA Stock) (realizar por duplicado)

Esta preparación es estable por 52 horas

- a) Transferir 20 comprimidos seleccionados al azar a un matraz de 100 ml.
- b) Adicionar 80 ml. de *Solvente de Muestras A*.
- c) Agitar mecánicamente durante 15 minutos. Luego sonicar por 20 minutos.
- d) Llevar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar.
- e) Dejar reposar la Solución durante 10 minutos (Sa Stock).
- f) Tomar 5,0mL de Solución de IS y 20,0 ml. de Sa Stock. en un matraz de 100mL
- h) Llevar a volumen con *Solvente de Muestras B*. Homogeneizar. Filtrar en un vial, descartando los primeros 3 mililitros.

6) Adecuación del Sistema:

- a) Inyectar 5 µl de *Solvente de Muestras B*, verificar la línea de base y el ruido, o cualquier otro signo de inestabilidad del sistema.
- b) Inyectar 5 µl de la solución de Estándar Interno (SI) diluida 1/20.
- c) Inyectar 5 µl de *Solución Estándar*, verificar que los tiempos de retención (TR) sean similares a los teóricos.

<u>Nombre</u>	<u>TR aproximado (min)</u>
IS	2,5
CARVEDILOL	4,8

- d) Tomar las medidas apropiadas si el valor de TR es diferente.
- e) Calcular con la inyección de la Solución de Standard:
 - Factor de Tailing (T): No mayor a 1,5
 - Eficiencia de la columna (N): No menor a 4000 platos teóricos.

7) Configuración de la Secuencia:

Una vez cumplimentada la *Adecuación del Sistema*, largar la secuencia correspondiente:

- 5 inyecciones del Estándar 1
- 3 inyecciones del Estándar 2
- 2 inyecciones de la Muestra 1
- 2 inyecciones de la Muestra 2
- 2 inyecciones del Control (Estándar 1)


 FARM. MARIA TERESA MANZOLITO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

8) Cálculo:

$$\% \text{ Carvedilol} = \frac{A \text{ Mtra} \times \text{mg Estd} \times \% \text{Tit} \times 5 \times 100 \times 100 \times 100}{A \text{ Estd} \times 100 \times 100 \times 10 \times 20 \times \text{NC} \times D}$$

A Mtra = Área de la Muestra / Área del Estándar Interno

A Estd = Área del Estándar / Área del Estándar Interno

%tit = Título expresado como % de CARVEDILOL sdtc.

NC = Número de comprimidos (20).

D = Dosis teórica en mg (3.125mg)

mg Estd = Peso del Estándar (mg)

9) Evaluación de los datos obtenidos:

- Calcular el %RSD entre las 5 inyecciones del *Estándar 1*. No debe ser mayor a 2,0%.
- Calcular la contrastación de Estándares entre el Estándar 1 y el Estándar 2. Debe estar comprendida entre el 98,0 y el 102,0 %.
- Calcular el %RSD entre el *Control* y el promedio del *Estándar 1*. No debe ser mayor a 2,0%.

Especificación:

90,0 – 110,0 % del valor declarado.

2,812 mg – 3,437mg de Carvedilol/comp. recub.

H) UNIFORMIDAD DE CONTENIDO:

Método: HPLC desarrollado por Apotex INC.

Proceder como se indica en el punto VALORACIÓN.

Condiciones cromatográficas, preparación de la Fase Móvil, preparación de las Solventes de Muestras A y B, preparación de la Solución de Estándar, adecuación del Sistema y evaluación de los datos obtenidos se realiza según el ensayo VALORACIÓN

1) Preparación de la Solución de Estándar Interno diluida (ISd)

- De la solución de estándar interno preparada en el punto H.3, tomar 25,0ml y colocarlo en un matraz de 100ml.
- Llevar a volumen con Solvente de Muestras B. Homogeneizar.

(Nota: Esta solución contiene alrededor de 0,5mg/ml de Acetaminofeno)

2) Preparación de la muestra:

Esta preparación es estable por 52 horas

- Transferir 1 comprimido a un matraz de 25 ml.
- Adicionar 15 ml aproximadamente de *Solvente de Muestras B*, sonicar durante 10 minutos.
- Tomar 5 ml de la Solución diluida de Estándar Interno (Sid) y colocarlo en el matraz de 25 ml. Homogeneizar.
- Llevar a volumen con el mismo solvente.

Filtrar en un vial, descartando los primeros 3 mililitros.

3) Configuración de la Secuencia:

Una vez cumplimentada la *Adecuación del Sistema*, largar la secuencia correspondiente:

- 5 inyecciones del Estándar 1
- 3 inyecciones del Estándar 2

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

- 1 inyección de cada Muestra
- 2 inyecciones del Control (Estándar 1)

4) **Cálculo:**

$$\% \text{ Carvedilol} = \frac{A \text{ Mtra} \times \text{mg Estd} \times \% \text{Tit} \times 5 \times 25 \times 100}{A \text{ Estd} \times 100 \times 100 \times 10 \times D}$$

A Mtra = Área de la Muestra / Área del Estándar Interno
 A Estd = Área del Estándar / Área del Estándar Interno
 %tit = Titulo expresado como % de CARVEDILOL sdtc.
 D = Dosis teórica en mg (3.125mg)
 mg Estd = Peso del Estándar (mg)

Calcular el Valor de Aceptación para cada muestra de uniformidad de contenido según la siguiente fórmula:

$$AV = |M - \bar{X}| + (k \times s)$$

Donde:

M: es el valor declarado para el producto.
 \bar{X} : Contenido de principio activo
 s: es la desviación estándar entre muestras.
 k: es la constante de aceptabilidad. Su valor depende de la cantidad de unidades ensayadas, si se realiza el ensayo sobre 10 unidades, k = 2,4; si se realiza el ensayo sobre 30 unidades, k = 2,0.

M = \bar{X} , si $98,5 \% \leq \bar{X} \leq 101,5 \%$, entonces (VA) = k x s
 M = 98,5 %, si $\bar{X} < 98,5 \%$, entonces (VA) = $98,5 - \bar{X} + (k \times s)$
 M = 101,5 %, si $\bar{X} > 101,5\%$ entonces (VA) = $\bar{X} - 101,5 + (k \times s)$

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

Especificación:

Etapas 1:

El valor de aceptación para las 10 unidades debe ser: VA menor o igual a 15,0.
 Si el valor de aceptación es mayor a 15,0 ensayar 20 unidades adicionales.

Etapas 2:

El valor de aceptación para las 30 unidades debe ser: VA menor o igual a 15,0, y ningún valor individual es menor que 0,75 M ni mayor que 1,25 M

I) **DISOLUCIÓN:**

Metodología: HPLC desarrollado por Apotex INC.

- USP aparato N° 2, paletas
- Cantidad de vasos: 6
- Medio de Disolución: Fluido gástrico simulado sin pepsina
- Volumen en los vasos: 900 ml
- Velocidad: 50 rpm
- Temperatura: 37°C +/- 0,5°C
- Longitud de onda: 241 nm
- Tiempo de ensayo: 30 minutos

Solventes y Reactivos:

- Agua destilada
- Ácido Clorhídrico (HCl) concentrado (35-37%).

[Firma]
 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

- Estándar de Referencia de *CARVEDILOL*.
- Cloruro de Sodio (NaCl)
- Metanol

Medio de disolución de fluido gástrico simulado sin pepsina: Adicionar 12,0 gramos de Cloruro de Sodio y 42 ml e HCl concentrado en 6 litros de agua destilada.

1) Preparación de la Solución de Estándar: (realizar por duplicado)

La solución madre de estándar es estable por 24 horas a temperatura ambiente.

La solución de trabajo es estable por 72 horas a temperatura ambiente.

- a) Pesar exactamente alrededor de 35mg de Estándar de Referencia de *CARVEDILOL*, transferir a un matraz de 100mL.
- b) Disolver con *Metanol*. Sonicar si es necesario hasta disolución.
- c) Llevar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar.
- d) Tomar 2,0 ml y llevar a 200 ml con medio de disolución.

2) Procedimiento:

La solución muestra es estable por 48hs a temperatura ambiente

Las paletas deben permanecer a 2,5 cm de la base del vaso.

La muestra debe extraerse en el punto medio entre el extremo de la paleta agitadora y la superficie del Medio de Disolución.

- a) Configurar en el equipo de Disolución, las siguientes condiciones del ensayo:
 - velocidad de giro de las paletas: 50rpm
 - temperatura del baño: 37°C.
- b) En cada vaso, agregar 900mL de *Medio de Disolución*, y esperar a que la temperatura se estabilice a 37°C +/- 0,5°C
- c) Introducir un comprimido en cada vaso.
Tener en cuenta, al introducir cada comprimido en el vaso respectivo, que se realice con el espacio suficiente como para que el tiempo de toma de la muestra sea exacto.
- d) Tomar una muestra de 20mL aprox. de cada vaso, a los 30 minutos.
- e) Leer por espectrofotometría UV-Vis a 241 nm en celda de cuarzo de 1 cm de paso óptico, usando como blanco el medio de disolución.

3) Condiciones espectrofotométricas (UV):

- Paso óptico: 1 cm
- Longitud de onda: 241nm

4) Configuración de la secuencia de mediciones:

Realizar el blanco con el medio de disolución y seguir la secuencia correspondiente:

- 1 medición del Estándar 1
- 1 medición de medio
- 1 medición del Estándar 1
- 2 mediciones del Estándar 2
- 1 mediciones de cada Vaso
- 1 mediciones del Control (Estándar 1)

5) Cálculo:

$$\% \text{ DISOLUCIÓN} = \frac{\text{A Mtra} \times \text{mg Estd} \times \text{Tit\%} \times 2 \times 900 \times 100}{\text{A Estd} \times 100 \times 100 \times 200 \times \text{D}}$$


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

66

A Mtra = Absorbancia de la Muestra
A Estd = Absorbancia del Estándar
mEstd = Peso del estándar en miligramos (mg)
Tit% = Titulo del estándar de Carvedilol
D= Dosis declarada (3,125)

6) Evaluación de los datos obtenidos:

- a) Calcular el %Disolución promedio.
- b) Registrar el porcentaje máximo, mínimo y el valor de %RSD de las muestras.
- c) Verificar si se cumple con el ensayo según el valor de Q.
- d) Calcular la recuperación entre Estándares 1 y 2: *Debe estar comprendida entre el 98,0 y el 102,0 %.*

Calcular el %Rec. (Porcentaje de Recuperación) entre el promedio de las áreas del Control y el promedio de las áreas obtenidas con el testigo 1: Debe estar comprendido entre 98,0 y 102,0%.

NIVEL	UNIDADES ANALIZADAS	ESPECIFICACIÓN
S1	6	Cada una de las 6 unidades es no menor al Q + 5%
S2	6	El promedio de las 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor al Q y ningún valor individual es menor a Q - 15%
S3	12	El promedio de las 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor al Q, no más de dos unidades son menores a Q - 15% y ninguna es menor a Q - 25%.

Especificación:

Siendo Q = 80

S1: Cada una de las 6 unidades es no menor al 85%

S2: El promedio de las 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor al 80% y ningún valor individual es menor a 65%.

S3: El promedio de las 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor al 80%, no más de dos unidades son menores a 65% y ninguna es menor a 55%.

J) PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN

Método: HPLC desarrollado por Apotex INC.

Solventes y reactivos:

- Agua destilada.
- Acetonitrilo HPLC
- Tetrabutilamonio hidrogeno sulfato.
- Acido 1-Octansulfónico sal sódica.
- Ácido Fosfórico 85%.
- Estándar de Referencia de CARVEDILOL.
- Tubos freezados de Estándares de adecuación del sistema de Carvedilol que contengan 4µg de CR RC1 y CR RC2 (ambas son impurezas sintéticas).
- PLACEBO.

1) Condiciones cromatográficas:

- **Columna:** Bonus RP Zorbax; (250 x 4,6) mm x 5µm ó equivalente.
- **Flujo:** 1,5 mL/min
- **Volumen de Inyección:** 10 µL
- **Longitud de onda:** 223 nm

[Firma]
FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

- **Tiempo de Corrida:** 60 minutos
- **Tiempo de adquisición de datos:** 45 minutos
- **Temperatura de la columna:** Ambiente
- **Temperatura de la bandeja de viales:** 4°C
- **Lavado de aguja:** Acetonitrilo/ Agua (50/ 50)
- **Solvente de dilución:** Acetonitrilo/ Agua (50/ 50).

Módulo de la Bomba: GRADIENTE

Tiempo (min) (T=0 = Punto de inyección)	Composición de la Fase Móvil		Programa del Gradiente
	%A	%B	
0	100	0	Inicio
0-45	0	100	Lineal
45-60	100	0	Isocrático

2) Preparación de la Fase Móvil:

- **Solución A:** disolver 1,68g de Tetrabutilamonio hidrogeno sulfato y 1,08g de Acido 1-Octansulfonico sal sódica en 750mL de Agua. Adicionar 1,0mL de Acido Fosfórico 85% y 250mL de Acetonitrilo. Mezclar.
 - **Solución B:** disolver 1,68g de Tetrabutilamonio hidrogeno sulfato y 1,08g de Acido 1-Octansulfonico sal sódica en 470mL de Agua. Adicionar 1,0mL de Acido Fosfórico 85% y 530mL de Acetonitrilo. Mezclar.
- Filtrar y desgasificar sonicando.

3) Preparación de la Solución de Estándar:

Esta preparación es estable por 46 horas a 4°C

- a) Pesar exactamente alrededor de 10mg de Estándar de Referencia de **CARVEDIOL**, transferir a un matraz de 50mL.
- b) Disolver con *Solvente de Dilución* y sonicar aproximadamente 3 minutos o hasta disolución.
- c) Llevar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar.
- d) Tomar 5,0mL y llevar a 50mL en matraz con *Solvente de Dilución*. Homogeneizar.
- e) Tomar 10,0mL de la solución anterior y llevar a 100mL en matraz con *Solvente de Disolución*. Homogeneizar.

Esta solución contiene alrededor de 2 µg/mL de **CARVEDIOL**.

Filtrar en un vial, descartando los primeros mililitros.

4) Preparación de la Solución SS:

Adicionar al Tubo freezado 2,0mg de Estándar de Referencia de **CARVEDIOL** y luego añadir 1,0mL de Solvente de Disolución, sonicar por 5 minutos, homogeneizar.

5) Preparación de la Solución Muestra: (realizar por duplicado)

Esta preparación es estable por 49 horas a 4°C

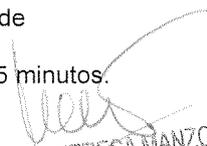
- a) Mortear 20 comprimidos seleccionados al azar hasta obtener un fino polvo.
- b) Pesar exactamente una cantidad de polvo equivalente a alrededor de 20mg de **CARVEDIOL**, transferir a un tubo de ensayo.
- c) Adicionar 10,00mL de *Solvente de Dilución*, sonicar aproximadamente por 15 minutos. Homogeneizar (Spl).

Esta solución contiene alrededor de 2 mg/mL de **CARVEDIOL**.

Filtrar en un vial, descartando los primeros mililitros.

6) Preparación de la Solución Placebo:

Preparar la Solución Placebo siguiendo los pasos de la preparación de la Solución Muestra.


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

7) Adecuación del Sistema:

- a) Inyectar 10 µl de *Solvente de Dilución*, verificar la línea de base y el ruido, o cualquier otro signo de inestabilidad del sistema. Repetir inyecciones si es necesario hasta que se estabilice el sistema. Observar los TR de los picos del Solvente.
- b) Inyectar 10 µl de *Solución SS*.
- c) Comparar los TR hallados con los teóricos. Los valores teóricos son los siguientes:

<u>Nombre</u>	<u>TR aproximado (min)</u>	<u>TRR</u>	<u>Factor de respuesta</u>
CR RC1	2,4	0,13	2,69
Carvedilol	19,0	1,00	1,00
CR RC2	33,6	1,77	0,93
Unk A	38,6	2,03	-
Unk B	39,0	2,06	-

Tomar las medidas apropiadas si se observa una desviación significativa en los TR hallados con respecto a los teóricos.

- d) Calcular los siguientes Factores de Resolución (R):

$$\frac{R}{\text{Unk A} - \text{Unk B}} = 1,0$$

Tomar las medidas apropiadas si los R hallados son menores que los teóricos.

- e) Inyectar 10 µl de *Solvente de Dilución*, repetir inyecciones si es necesario hasta asegurarse de que no haya *carry over*.
- f) Inyectar 10 µl de *Solución de Estándar*.
- g) Calcular con la inyección de la Solución de Standard:
 - Factor de Tailing (T): No mayor a 2,0.
 - Eficiencia de la columna (N): No menor a 40000 platos teóricos.

8) Configuración de la Secuencia:

Una vez cumplimentada la *Adecuación del Sistema*, largar la secuencia correspondiente:

- 1 inyección de Placebo
- 6 inyecciones del Estándar
- 1 inyección de la Muestra
- 1 inyecciones del Control (Estándar)

9) Cálculos:

$$\% \text{ imp. conocida} = \frac{A \text{ Mtra} * F * \text{Peso Est} * \% \text{Tit} * 5 * 10 * 10 * \text{Peso promedio (mg)} * 100}{A \text{ Estd} * 50 * 100 * 50 * 100 * \text{Peso Mtra} * D}$$

Nota:

Las impurezas sintéticas CR RC1 y CR RC2 se deben excluir de la sumatorio de impurezas totales.

$$\% \text{ imp. desconocida} = \frac{A \text{ Mtra} * \text{Peso Est} * \% \text{Tit} * 5 * 10 * 10 * \text{Peso promedio (mg)} * 100}{A \text{ Estd} * 50 * 50 * 100 * 100 * \text{Peso Mtra} * D}$$

- A Mtra = Área de la impureza conocida o desconocida en la Muestra
- A Est = Área de CARVEDILOL en el Estándar
- Peso Est = Peso del Estándar en mg
- Peso Mtra = Peso de la Muestra en mg
- F = Factor relativo de respuesta
- %Tit = título %sdtc
- Peso promedio = Peso promedio de la Muestra en mg
- D = Dosis en mg (3.125)


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

10) Evaluación de los datos obtenidos:

Calcular el %RSD entre las 6 inyecciones del Estándar. No debe ser mayor a 5,0%.

Especificación:

Impurezas No identificadas $\leq 0,2\%$

Imp. Totales $\leq 1,0\%$

K) CONTROL HIGIÉNICO

Método: Control Higiénico de Productos No Obligatoriamente Estériles.

Técnica: Siembra directa/profundidad en placa de Petri / Aislamientos en agar selectivo

Preparación de medios de cultivo y materiales:

a) Solución Diluyente:

Caldo Tripteína de caseína – Lecitina 0,5% y Tween 4% pH = 7,3 +/- 0,2

En 960 ml de agua destilada se disuelven 25g de Caldo peptona – lecitina de soja.

Composición por litro

- 20,0 gr de Peptona de Caseína
- 5,0 gr de Lecitina de Soja
- 40 ml de Tween 80

b) Triphennyltetrazolium:

- 2,3,5 Triphennyltetrazolium 0,03g/100ml

Agitar de forma mecánica y fraccionar en frascos tipo Schott por 90 ml, esterilizar en autoclave (15 min a 121°C).

c) Medios de cultivo Sólidos y Líquidos:

Preparar los medios de cultivo según lo indicado en POE N° P-029 vigente "Registro, mantenimiento, preparación y uso de medios de cultivo en el Laboratorio Microbiológico" e indicaciones del proveedor.

d) Preparación de la muestra para recuento de Microorganismos Aerobios Totales, Hongos y Levaduras y para la búsqueda de Microorganismos Específicos:

- Bajo Flujo Laminar, previa sanitización del envase contenedor y en frasco estéril, realizar un pool de la muestra del producto terminado en su envase primario.

- Del pool extraer 10 g de la muestra y transferir a 90 ml de la solución diluyente. Agitar bien para una mayor homogenización (Factor de dilución de la muestra: $1/10$).

66

- Tomar 10ml del homogenato con una pipeta estéril y colocarlo en un frasco con 90 ml de solución diluyente. Agitar bien para una mayor homogenización (Factor de dilución de la muestra: $1/100$).

Rotular las placas de Petri con los siguientes datos:

- producto
- presentación (granel o envasado)
- N° de lote
- nombre y lote del medio de cultivo
- fecha de siembra

1) Recuento de Microorganismos Aerobios Totales:

- A partir de la dilución $1/100$, sembrar en profundidad 10 ml por duplicado en placas de Petri grandes vacía (aproximadamente 13,5 cm de diámetro). Una vez que el medio TSA este fundido y atemperado a aprox. 45°C, agregar 1 ml del indicador 2, 3,5 Triphenyltetrazolium cada 100 ml de medio de cultivo, agitar suave y luego agregar el medio a las placas de Petri (aproximadamente 100 ml), mezclar la muestra y el agar con movimientos suaves, dejar solidificar e incubar las placas invertidas en estufa regulada a $32,5 \pm 2,5$ °C durante 48-72 horas.
- Homogeneizar bien el contenido de las placas mediante movimientos suaves y rotatorios en forma de ocho.
- Mantener las placas de Petri a temperatura ambiente hasta su solidificación total.
- Invertir e incubar las placas 48-72 horas a $32,5 \pm 2,5$ °C.

2) Recuento Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras:

A partir de la dilución $1/100$, sembrar en profundidad 10 ml por duplicado en placas de Petri grandes vacía (aproximadamente 13,5 cm de diámetro). Una vez que el medio Agar Saboureaud (AS) este fundido y atemperado a aprox. 45°C, agregar 1 ml del indicador 2, 3,5 Triphenyltetrazolium cada 100 ml de medio de cultivo, agitar suave y luego agregar el medio a las placas de Petri (aproximadamente 100 ml), mezclar la muestra y el agar con movimientos suaves, dejar solidificar e incubar las placas invertidas en estufa regulada a $22,5 \pm 2,5$ °C durante 5 a 7 días.

- Homogeneizar bien el contenido de las placas mediante movimientos suaves y rotatorios en forma de ocho.
- Mantener las placas de Petri a temperatura ambiente hasta su solidificación total.
- Invertir las placas e incubara $22,5 \pm 2,5$ °C, durante 5 a 7 días.

Interpretación de Resultados

b) El Recuento se calculará según:

$N = n \times d \times V$


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Donde:

N: Recuento de ufc /ml

n: promedio de las colonias contadas en las placas.

d: inversa de la dilución ($1/100 = 100$)

Vol: inversa del volumen sembrado (1/1 ml)

Nota: informar el resultado de la placa que presenta crecimiento, en caso de que en ninguna placa se observe crecimiento informar el resultado como <10 ufc/g

Búsqueda de Microorganismos Específicos:

a) Enriquecimiento Previo para *Escherichia coli*:

A partir de la suspensión de la muestra con dilución $1/10$, inocular 10 ml en 90 ml de Caldo TSB, homogeneizar e incubar a una temperatura de 30-35 °C durante un período de 18 a 24 horas.

b) Aislamiento Selectivo para *Escherichia coli*:

Luego de transcurrido el tiempo de incubación del Caldo TSB, retirarlo de la estufa, agitar y con ansa estéril sembrar por estría en agar MacConkey

Invertir e incubar a 30-35°C durante un período de 18 a 72 horas.

↳ Lectura:

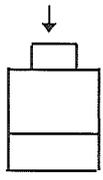
Examinar la placa para verificar presencia de colonias típicas de *Escherichia coli* u otros bacilos Gram negativos (GN) fermentadores de lactosa (colonias rosadas en el agar MacConkey).

Realizar la tipificación bioquímica según POE N° P 052 vigente "*Pruebas Bioquímicas para la Investigación de Resultados Microbiológicos*".

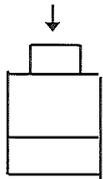

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Esquema Para Investigación de *Escherichia coli*

10 g de muestra



90 ml de Solución Diluyente



10ml + 90 ml Caldo TSB (18-24 Hs. 30-35°C)

Búsqueda de *Escherichia coli*



Agar MacConkey

18-72 hs 30-35°C

Col. típica



Repique (TSA)

24 hs 30-35°C

Pruebas bioquímicas

Especificaciones:

- Recuento total de microorganismos aerobios: < 2000 UFC/g
- Recuento combinado de hongos filamentosos y levaduras: < 200 UFC/g
- Investigación de microorganismos específicos: Ausencia en 1 g de: *E. coli*

[Handwritten Signature]
 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

FOLIA DE ALUMINIO PARA BLISTER

Descripción: Folia de aluminio impresa de 25 μm de espesor. En bobinas.

Control dimensional: Espesor: 20- 30 μm .

Las dimensiones de la folia y de la bobina deberán adecuarse a lo requerido según máquina blisteadora.

Control de texto: Se realiza una inspección visual. El material debe tener el mismo texto y los colores indicados en la especificación.

Control de impresión: Se realiza una inspección visual. El material debe estar impreso en forma nítida, centrada, uniforme y sin superposiciones de impresión.

Gramaje: Se pesa una probeta de 100 cm^2 y se calcula el coeficiente Peso/Área. El valor del mismo debe estar en 63 - 83 g/m^2

FOLIA TRIPLE DE PVC/ALUMINIO/POLIAMIDA

Descripción: Folia triple de PVC/Aluminio/Poliamida (OPA) (60 μm / 47 μm / 25 μm) en bobinas.

Control dimensional: Espesor total: 136 – 146 μm

Las dimensiones de la folia y de la bobina deberán adecuarse a lo requerido según máquina blisteadora.

Gramaje total: Se pesa una probeta de 100 cm^2 y se calcula el coeficiente Peso/Área. El valor del mismo debe estar en 218 - 263 g/m^2

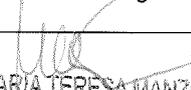

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



VEDILEP 3,125 mg x 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

MÉTODOS DE CONTROL PRODUCTO TERMINADO

Nº	ENSAYO	ESPECIFICACIÓN
A	ASPECTO	Olor: Inodoro. Apariencia: Comprimidos recubiertos ovalados biconvexos, de color blanco. Tienen grabado la palabra APO en una de sus caras y el número C3 en la otra.
B	PESO	Entre 36,7mg y 40,1mg
C	DUREZA	Informativo
D	FRIABILIDAD	≤ 1% (4 min, 25 rpm)
E	DESINTEGRACIÓN	≤ 15 min
F	HERMETICIDAD	Cumple
G	IDENTIFICACION (HPLC)	El tiempo de retención de la muestra coincide con la del estándar
H	VALORACIÓN (HPLC)	90,0 – 110,0 % del valor declarado. 2,812,00 mg – 3,437 mg de Carvedilol/ comp rec..
I	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO (HPLC)	Etapas 1(L1)= El valor de aceptación para todas las unidades debe ser menor o igual a 15,0%. Si el valor de aceptación es mayor a 15,0%, ensayar 20 unidades adicionales. Etapas 2 (L2)= El valor de aceptación para las 30 unidades es menor o igual a 15,0%, y ningún valor individual es menor que 0,75M ni mayor que 1,25M.
J	DISOLUCION	Q= 80 S1: Cada una de las 6 unidades es no menor a 85% S2: El promedio de las 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor al 80% y ningún valor individual es menor a 65%. S3: El promedio de las 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor al 80%, no más de dos unidades son menores a 65% y ninguna es menor a 55%.
K	PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN	Imp. No Identificadas ≤ 0,2% c/u Imp. Totales ≤ 1,0%
M	CONTROL HIGIÉNICO	-Recuentos de microorganismos aerobios totales: No mayor a 2000 UFC/g -Recuento combinado de Hongos filamentosos y Levaduras: No mayor a 200 UFC/g -Microorganismos Específicos: ausencia de <i>Escherichia Coli</i> /g


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIGO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

A) ASPECTO:

Metodología: Inspección visual y verificación olfativa.

Olor:

- Dejar la muestra expuesta al aire ambiental, por aproximadamente 15 minutos.
- Acercar la muestra aproximadamente a 25cm de la nariz.
- Con un movimiento suave de manos, remover el aire por encima de los comprimidos, cerca de la nariz.
NO OLER LOS COMPRIMIDOS DIRECTAMENTE.

Apariencia:

- Realizar inspección visual de los comprimidos verificando color, forma e inscripciones.

Especificación:

Olor: Inodoro

Apariencia: Comprimidos recubiertos ovalados biconvexos, de color blanco. Tienen grabado la palabra APO en una de sus caras y el número C3 en la otra.

B) PESO:

Metodología: Gravimetría.

Pesar en balanza analítica, 10 unidades, y registrar los pesos individuales.
Calcular el peso promedio de comprimido como:

$$\text{Promedio mg/cpr.} = \frac{\text{Peso total de comprimidos (mg)}}{\text{Número de comprimidos}}$$

Especificación: 36,7mg a 40,1mg

C) DUREZA

Metodología: Utilizando un durómetro registrar los valores individuales de 10 comprimidos.

Informar el promedio obtenido como:

$$\text{Promedio Kp} = \frac{\text{Dureza del total de comprimidos (Kp)}}{\text{Número de determinaciones}}$$

Especificación: Informativo

D) FRIABILIDAD

Metodología: Según USP <1216>

Medido con friabilómetro tipo ROCHE durante 4 minutos. Tomar una muestra de comprimidos del producto lo más cercano posible a 6,5g, registrando el peso inicial (Pi) y el final (Pf).

Calcular la friabilidad como:

$$F = \frac{(Pi - Pf)}{Pi} \times 100$$

No deben aparecer comprimidos rotos ni cascados.

Especificación: ≤1% (4 min, 25rpm)

E) DESINTEGRACIÓN

Metodología: Según USP <701>

Realizar el ensayo sobre seis unidades. Introducir los núcleos en cada una de las celdas de un desintegrador que contenga agua destilada a 37±2° C. Si 1 ó 2 comprimidos no se desintegran


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

69

por completo repetir el test sobre 12 unidades adicionales. No menos de 16 comprimidos del total de 18 deben desintegrarse en forma completa en el tiempo prefijado.

Líquido de inmersión: Agua
Temperatura: 37°C ± 2°C
Tiempo: 15 min.
Equipo: Con Discos

Especificación: ≤15 min

F) HERMETICIDAD:

Metodología: Hermeticidad FEUM. MGA 0486

- a) Colocar los blísters a ensayar en el desecador, el cual contiene la solución de Azul de Metileno.
- b) Cubrir los mismos con la placa cerámica y aplicar vacío hasta 300 mm de Hg, manteniendo el sistema durante 1 minuto.
- c) Desconectar el equipo llevando lentamente a presión normal. Abrir el desecador y sacar los blísters o frascos.
- d) Secar, y revisar su aspecto y el de cada uno de los alvéolos.
- e) Luego determinar si hubo o no penetración de la solución.

Especificación:

La muestra cumple con los requerimientos del ensayo cuando no se observa penetración de la solución coloreada.

En el caso en que se observen penetraciones, se deberán tomar nuevas muestras para confirmar el resultado positivo, utilizando en este caso, el doble de muestras.

En caso de encontrar una muestra que no cumple con el ensayo, se rechazará el producto.

G) IDENTIFICACIÓN:

Método: HPLC desarrollado por Apotex INC.

Durante la ejecución del método Valoración, verificar la correspondencia de tiempos de retención del pico principal entre el cromatograma de la muestra y el estándar.

Especificación: El tiempo de retención del cromatograma de la muestra debe ser similar al del estándar.

H) VALORACIÓN:

Método: HPLC desarrollado por Apotex INC.

Solventes y reactivos:

- Agua destilada
- Acetonitrilo
- Tetrabutilamonio hidrogeno sulfato
- Acido Fosfórico 85%
- Acetaminofeno (Estándar Interno)
- Estándar de Referencia de *CARVEDILOL*.

1) Condiciones cromatográficas:

- **Columna:** Inertsil ODS-3; (250 x 4,6) mm x 5µm ó equivalente
- **Flujo:** 1,5mL/min
- **Volumen de Inyección:** 5µL
- **Longitud de onda:** 242nm
- **Tiempo de Corrida:** 10 minutos
- **Tiempo de Retención del pico principal:** 4,8 minutos aprox.
- **Temperatura de la columna:** Ambiente
- **Temperatura de la bandeja de viales:** Ambiente


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

- **Lavado de aguja:** Agua: Acetonitrilo (1:1).
- **Solvente de Muestras:**
 - A. Acetonitrilo: Agua: Ácido Fosfórico 85% (300:700:1)
 - B. Acetonitrilo: Agua: Ácido Fosfórico 85% (200:800:1)

3) Preparación de la Fase Móvil:

- **Solución A:** disolver 1,68g de *Tetrabutilamonio hidrogeno sulfato* en 700mL de *agua destilada*.

Mezclar 700mL de Solución A con 1mL de *Ácido Fosfórico 85%* y 300mL de Acetonitrilo. Filtrar y desgasificar.

4) Preparación de la Solución de Estándar Interno: (IS)

- a) Pesar exactamente alrededor de 100mg de Acetaminofeno (IS), transferir a un matraz de 50mL.
- b) Disolver con *Solvente de Muestras B* y sonicar aproximadamente 3 minutos o hasta disolución.
- c) Llevar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar (esta solución contiene alrededor de 2mg/mL de Acetaminofeno)

Notas:

- Calcular la cantidad necesaria de solución de Estándar Interno para realizar los ensayos de valoración y uniformidad teniendo en cuenta la cantidad de lotes a analizar.
- Tener en cuenta que el estándar y las muestras a cuantificarse con este, deben prepararse con la misma solución de estándar interno.

5) Preparación de la Solución de Estándar: (realizar por duplicado)

Esta preparación es estable por 52 horas

- a) Pesar exactamente alrededor de 25mg de Estándar de Referencia de *CARVEDILOL*, transferir a un matraz de 10mL.
- b) Adicionar 5mL de *Solvente de Disolución B* y disolver; sonicar si es necesario por 10 minutos aprox. o hasta disolución.
- c) Llevar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar (Std Stock)
- d) Tomar 5,0mL de Std Stock y 5,0mL de Solución de IS en un matraz de 100mL. Llevar a volumen con *Solvente de Muestras B*. Homogeneizar (nota: esta solución contiene alrededor de 0,125mg/ml de *CARVEDILOL*) Filtrar en un vial, descartando los primeros 3 mililitros.

6) Preparación de la Solución Muestra: (SA Stock) (realizar por duplicado)

Esta preparación es estable por 52 horas

- a) Transferir 20 comprimidos seleccionados al azar a un matraz de 100 ml.
- b) Adicionar 80 ml. de *Solvente de Muestras A*.
- c) Agitar mecánicamente durante 15 minutos. Luego sonicar por 20 minutos.
- d) Llevar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar.
- e) Dejar reposar la Solución durante 10 minutos (Sa Stock).
- f) Tomar 5,0mL de Solución de IS y 20,0 ml. de Sa Stock. en un matraz de 100mL
- i) Llevar a volumen con *Solvente de Muestras B*. Homogeneizar. Filtrar en un vial, descartando los primeros 3 mililitros.

7) Adecuación del Sistema:

- a) Inyectar 5 µl de *Solvente de Muestras B*, verificar la línea de base y el ruido, o cualquier otro signo de inestabilidad del sistema.
- b) Inyectar 5 µl de la solución de Estándar Interno (SI) diluida 1/20.



FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

20

c) Inyectar 5 µl de *Solución Estándar*, verificar que los tiempos de retención (TR) sean similares a los teóricos.

<u>Nombre</u>	<u>TR aproximado (min)</u>
IS	2,5
CARVEDILOL	4,8

- d) Tomar las medidas apropiadas si el valor de TR es diferente.
- e) Calcular con la inyección de la Solución de Standard:
 - Factor de Tailing (T): No mayor a 1,5
 - Eficiencia de la columna (N): No menor a 4000 platos teóricos.

8) Configuración de la Secuencia:

Una vez cumplimentada la *Adecuación del Sistema*, largar la secuencia correspondiente:

- 5 inyecciones del Estándar 1
- 3 inyecciones del Estándar 2
- 2 inyecciones de la Muestra 1
- 2 inyecciones de la Muestra 2
- 2 inyecciones del Control (Estándar 1)

9) Cálculo:

$$\% \text{ Carvedilol} = \frac{A \text{ Mtra} \times \text{mg Estd} \times \% \text{Tit} \times 5 \times 100 \times 100 \times 100}{A \text{ Estd} \times 100 \times 100 \times 10 \times 20 \times \text{NC} \times D}$$

A Mtra = Área de la Muestra / Área del Estándar Interno

A Estd = Área del Estándar / Área del Estándar Interno

%tit = Título expresado como % de CARVEDILOL sdtc.

NC = Número de comprimidos (20).

D = Dosis teórica en mg (3.125mg)

mg Estd = Peso del Estándar (mg)

10) Evaluación de los datos obtenidos:

- a) Calcular el %RSD entre las 5 inyecciones del *Estándar 1*. No debe ser mayor a 2,0%.
- b) Calcular la contrastación de Estándares entre el Estándar 1 y el Estándar 2. Debe estar comprendida entre el 98,0 y el 102,0 %.
- c) Calcular el %RSD entre el *Control* y el promedio del *Estándar 1*. No debe ser mayor a 2,0%.

Especificación:

90,0 – 110,0 % del valor declarado.

2,812 mg – 3,437mg de Carvedilol/comp. recub.

I) UNIFORMIDAD DE CONTENIDO:

Método: HPLC desarrollado por Apotex INC.

Proceder como se indica en el punto VALORACIÓN.


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

Condiciones cromatográficas, preparación de la Fase Móvil, preparación de las Solventes de Muestras A y B, preparación de la Solución de Estándar, adecuación del Sistema y evaluación de los datos obtenidos se realiza según el ensayo VALORACIÓN

1) Preparación de la Solución de Estándar Interno diluida (ISd)

- a) De la solución de estándar interno preparada en el punto H.3, tomar 25,0ml y colocarlo en un matraz de 100ml.
 b) Llevar a volumen con Solvente de Muestras B. Homogeneizar.
 (Nota: Esta solución contiene alrededor de 0,5mg/ml de Acetaminofeno)

2) Preparación de la muestra:

Esta preparación es estable por 52 horas

- a) Transferir 1 comprimido a un matraz de 25 ml.
 b) Adicionar 15 ml aproximadamente de *Solvente de Muestras B*, sonicar durante 10 minutos.
 c) Tomar 5 ml de la Solución diluida de Estándar Interno (Sid) y colocarlo en el matraz de 25 ml. Homogeneizar.
 d) Llevar a volumen con el mismo solvente.

Filtrar en un vial, descartando los primeros 3 mililitros.

3) Configuración de la Secuencia:

Una vez cumplimentada la *Adecuación del Sistema*, largar la secuencia correspondiente:

- 5 inyecciones del Estándar 1
- 3 inyecciones del Estándar 2
- 1 inyección de cada Muestra
- 2 inyecciones del Control (Estándar 1)

4) Cálculo:

$$\% \text{ Carvedilol} = \frac{A \text{ Mtra} \times \text{mg Estd} \times \% \text{Tit} \times 5 \times 25 \times 100}{A \text{ Estd} \times 100 \times 100 \times 10 \times D}$$

A Mtra = Área de la Muestra / Área del Estándar Interno
A Estd = Área del Estándar / Área del Estándar Interno
%tit = Titulo expresado como % de CARVEDILOL sdctc.
D = Dosis teórica en mg (3.125mg)
mg Estd = Peso del Estándar (mg)

Calcular el Valor de Aceptación para cada muestra de uniformidad de contenido según la siguiente fórmula:

$$AV = |M - \bar{X}| + (k \times s)$$

Donde:

M: es el valor declarado para el producto.

\bar{X} : Contenido de principio activo

s: es la desviación estándar entre muestras.

k: es la constante de aceptabilidad. Su valor depende de la cantidad de unidades ensayadas, si se realiza el ensayo sobre 10 unidades, k = 2,4; si se realiza el ensayo sobre 30 unidades, k = 2,0.

M = \bar{X} , si 98,5 % $\leq \bar{X} \leq$ 101,5 %, entonces (VA) = k x s

M = 98,5 %, si $\bar{X} <$ 98,5 %, entonces (VA) = 98,5 - \bar{X} + (k x s)

M = 101,5 %, si $\bar{X} >$ 101,5% entonces (VA) = \bar{X} - 101,5 + (k x s)

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

21

Especificación:

Etapa 1:

El valor de aceptación para las 10 unidades debe ser: VA menor o igual a 15,0.
Si el valor de aceptación es mayor a 15,0 ensayar 20 unidades adicionales.

Etapa 2:

El valor de aceptación para las 30 unidades debe ser: VA menor o igual a 15,0, y ningún valor individual es menor que 0,75 M ni mayor que 1,25 M

J) DISOLUCIÓN:

Metodología: HPLC desarrollado por Apotex INC.

- USP aparato N° 2, paletas
- Cantidad de vasos: 6
- Medio de Disolución: Fluido gástrico simulado sin pepsina
- Volumen en los vasos: 900 ml
- Velocidad: 50 rpm
- Temperatura: 37°C +/- 0,5°C
- Longitud de onda: 241 nm
- Tiempo de ensayo: 30 minutos

Solventes y Reactivos:

- Agua destilada
- Ácido Clorhídrico (HCl) concentrado (35-37%).
- Estándar de Referencia de *CARVEDILOL*.
- Cloruro de Sodio (NaCl)
- Metanol

Medio de disolución de fluido gástrico simulado sin pepsina: Adicionar 12,0 gramos de Cloruro de Sodio y 42 ml e HCl concentrado en 6 litros de agua destilada.

1) Preparación de la Solución de Estándar: (realizar por duplicado)

La solución madre de estándar es estable por 24 horas a temperatura ambiente.

La solución de trabajo es estable por 72 horas a temperatura ambiente.

- a) Pesar exactamente alrededor de 35mg de Estándar de Referencia de *CARVEDILOL*, transferir a un matraz de 100mL.
- b) Disolver con *Metanol*. Sonicar si es necesario hasta disolución.
- c) Llevar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar.
- d) Tomar 2,0 ml y llevar a 200 ml con medio de disolución.

2) Procedimiento:

La solución muestra es estable por 48hs a temperatura ambiente

Las paletas deben permanecer a 2,5 cm de la base del vaso.

La muestra debe extraerse en el punto medio entre el extremo de la paleta agitadora y la superficie del Medio de Disolución.

- a) Configurar en el equipo de Disolución, las siguientes condiciones del ensayo:
 - velocidad de giro de las paletas: 50rpm
 - temperatura del baño: 37°C.
- b) En cada vaso, agregar 900mL de *Medio de Disolución*, y esperar a que la temperatura se estabilice a 37°C +/- 0,5°C
- c) Introducir un comprimido en cada vaso.

Tener en cuenta, al introducir cada comprimido en el vaso respectivo, que se realice con el espacio suficiente como para que el tiempo de toma de la muestra sea exacto.


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

- d) Tomar una muestra de 20mL aprox. de cada vaso, a los 30 minutos.
- e) Leer por espectrofotometría UV-Vis a 241 nm en celda de cuarzo de 1 cm de paso óptico, usando como blanco el medio de disolución.

3) Condiciones espectrofotométricas (UV):

- **Paso óptico:** 1 cm
- **Longitud de onda:** 241nm

4) Configuración de la secuencia de mediciones:

Realizar el blanco con el medio de disolución y seguir la secuencia correspondiente:

- 1 medición del Estándar 1
- 1 medición de medio
- 1 medición del Estándar 1
- 2 mediciones del Estándar 2
- 1 mediciones de cada Vaso
- 1 mediciones del Control (Estándar 1)

5) Cálculo:

$$\% \text{ DISOLUCIÓN} = \frac{A \text{ Mtra} \times \text{mg Estd} \times \text{Tit}\% \times 2 \times 900 \times 100}{A \text{ Estd} \times 100 \times 100 \times 200 \times D}$$

A Mtra = Absorbancia de la Muestra

A Estd = Absorbancia del Estándar

mEstd = Peso del estándar en miligramos (mg)

Tit% = Título del estándar de Carvedilol

D= Dosis declarada (3,125)

6) Evaluación de los datos obtenidos:

- a) Calcular el %Disolución promedio.
- b) Registrar el porcentaje máximo, mínimo y el valor de %RSD de las muestras.
- c) Verificar si se cumple con el ensayo según el valor de Q.
- d) Calcular la recuperación entre Estándares 1 y 2: *Debe estar comprendida entre el 98,0 y el 102,0 %.*

Calcular el %Rec. (Porcentaje de Recuperación) entre el promedio de las áreas del Control y el promedio de las áreas obtenidas con el testigo 1: *Debe estar comprendido entre 98,0 y 102,0%.*

NIVEL	UNIDADES ANALIZADAS	ESPECIFICACIÓN
S1	6	Cada una de las 6 unidades es no menor al Q + 5%
S2	6	El promedio de las 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor al Q y ningún valor individual es menor a Q – 15%
S3	12	El promedio de las 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor al Q, no más de dos unidades son menores a Q – 15% y ninguna es menor a Q – 25%.

Especificación:

Siendo Q = 80

S₁: Cada una de las 6 unidades es no menor al 85%

S₂: El promedio de las 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor al 80% y ningún valor individual es menor a 65%.

S₃: El promedio de las 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor al 80%, no más de dos unidades son menores a 65% y ninguna es menor a 55%.


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 APODERADA LEGAL

K) PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN

Método: HPLC desarrollado por Apotex INC.

Solventes y reactivos:

- Agua destilada.
- Acetonitrilo HPLC
- Tetrabutilamonio hidrogeno sulfato.
- Acido 1-Octansulfónico sal sódica.
- Ácido Fosfórico 85%.
- Estándar de Referencia de CARVEDILOL.
- Tubos freezados de Estándares de adecuación del sistema de Carvedilol que contengan 4µg de CR RC1 y CR RC2 (ambas son impurezas sintéticas).
- PLACEBO.

1) Condiciones cromatográficas:

- **Columna:** Bonus RP Zorbax; (250 x 4,6) mm x 5µm ó equivalente.
- **Flujo:** 1,5 mL/min
- **Volumen de Inyección:** 10 µL
- **Longitud de onda:** 223 nm
- **Tiempo de Corrida:** 60 minutos
- **Tiempo de adquisición de datos:** 45 minutos
- **Temperatura de la columna:** Ambiente
- **Temperatura de la bandeja de viales:** 4°C
- **Lavado de aguja:** Acetonitrilo/ Agua (50/ 50)
- **Solvente de dilución:** Acetonitrilo/ Agua (50/ 50).

Módulo de la Bomba: GRADIENTE

Tiempo (min) (T=0 = Punto de inyección)	Composición de la Fase Móvil		Programa del Gradiente
	%A	%B	
0	100	0	Inicio
0-45	0	100	Lineal
45-60	100	0	Isocrático

2) Preparación de la Fase Móvil:

- **Solución A:** disolver 1,68g de Tetrabutilamonio hidrogeno sulfato y 1,08g de Acido 1-Octansulfonico sal sódica en 750mL de Agua. Adicionar 1,0mL de Acido Fosfórico 85% y 250mL de Acetonitrilo. Mezclar.
- **Solución B:** disolver 1,68g de Tetrabutilamonio hidrogeno sulfato y 1,08g de Acido 1-Octansulfonico sal sódica en 470mL de Agua. Adicionar 1,0mL de Acido Fosfórico 85% y 530mL de Acetonitrilo. Mezclar.
Filtrar y desgasificar sonicando.

3) Preparación de la Solución de Estándar:

Esta preparación es estable por 46 horas a 4°C

- a) Pesar exactamente alrededor de 10mg de Estándar de Referencia de CARVEDILOL, transferir a un matraz de 50mL.
- b) Disolver con *Solvente de Dilución* y sonicar aproximadamente 3 minutos o hasta disolución.
- c) Llevar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar.
- d) Tomar 5,0mL y llevar a 50mL en matraz con *Solvente de Dilución*. Homogeneizar.
- e) Tomar 10,0mL de la solución anterior y llevar a 100mL en matraz con *Solvente de Dilución*. Homogeneizar.

Esta solución contiene alrededor de 2 µg/mL de *CARVEDILOL*.
Filtrar en un vial, descartando los primeros mililitros.

4) Preparación de la Solución SS:

Adicionar al Tubo freezado 2,0mg de Estándar de Referencia de *CARVEDILOL* y luego añadir 1,0mL de Solvente de Disolución, sonicar por 5 minutos, homogeneizar.

5) Preparación de la Solución Muestra: (realizar por duplicado)

Esta preparación es estable por 49 horas a 4°C

- a) Mortear 20 comprimidos seleccionados al azar hasta obtener un fino polvo.
- b) Pesar exactamente una cantidad de polvo equivalente a alrededor de 20mg de *CARVEDILOL*, transferir a un tubo de ensayo.
- c) Adicionar 10,00mL de *Solvente de Dilución*, sonicar aproximadamente por 15 minutos. Homogeneizar (Spl).

Esta solución contiene alrededor de 2 mg/mL de *CARVEDILOL*.
Filtrar en un vial, descartando los primeros mililitros.

6) Preparación de la Solución Placebo:

Preparar la Solución Placebo siguiendo los pasos de la preparación de la Solución Muestra.

7) Adecuación del Sistema:

- a) Inyectar 10 µl de *Solvente de Dilución*, verificar la línea de base y el ruido, o cualquier otro signo de inestabilidad del sistema. Repetir inyecciones si es necesario hasta que se estabilice el sistema. Observar los TR de los picos del Solvente.
- b) Inyectar 10 µl de *Solución SS*.
- c) Comparar los TR hallados con los teóricos. Los valores teóricos son los siguientes:

<u>Nombre</u>	<u>TR aproximado (min)</u>	<u>TRR</u>	<u>Factor de respuesta</u>
<i>CR RC1</i>	2,4	0,13	2,69
<i>Carvedilol</i>	19,0	1,00	1,00
<i>CR RC2</i>	33,6	1,77	0,93
<i>Unk A</i>	38,6	2,03	-
<i>Unk B</i>	39,0	2,06	-

Tomar las medidas apropiadas si se observa una desviación significativa en los TR hallados con respecto a los teóricos.

- d) Calcular los siguientes Factores de Resolución (R):

$$\text{Unk A} - \text{Unk B} \quad \frac{R}{1,0}$$

Tomar las medidas apropiadas si los R hallados son menores que los teóricos.

- e) Inyectar 10 µl de *Solvente de Dilución*, repetir inyecciones si es necesario hasta asegurarse de que no haya *carry over*.
- f) Inyectar 10 µl de *Solución de Estándar*.
- g) Calcular con la inyección de la Solución de Standard:
 - Factor de Tailing (T): No mayor a 2,0.
 - Eficiencia de la columna (N): No menor a 40000 platos teóricos.

4) Configuración de la Secuencia:

Una vez cumplimentada la *Adecuación del Sistema*, largar la secuencia correspondiente.

- 1 inyección de Placebo
- 6 inyecciones del Estándar


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 SUPERADA LEGAL

- 1 inyección de la Muestra
- 1 inyecciones del Control (Estándar)

5) Cálculos:

$$\% \text{ imp. conocida} = \frac{A \text{ Mtra} * F * \text{Peso Est} * \% \text{Tit} * 5 * 10 * 10 * \text{Peso promedio (mg)} * 100}{A \text{ Estd} * 50 * 100 * 50 * 100 * \text{Peso Mtra} * D}$$

Nota:

Las impurezas sintéticas CR RC1 y CR RC2 se deben excluir de la sumatorio de impurezas totales.

$$\% \text{ imp. desconocida} = \frac{A \text{ Mtra} * \text{Peso Est} * \% \text{Tit} * 5 * 10 * 10 * \text{Peso promedio (mg)} * 100}{A \text{ Estd} * 50 * 50 * 100 * 100 * \text{Peso Mtra} * D}$$

A Mtra = Área de la impureza conocida o desconocida en la Muestra

A Est = Área de CARVEDILOL en el Estándar

Peso Est = Peso del Estándar en mg

Peso Mtra = Peso de la Muestra en mg

F = Factor relativo de respuesta

%Tit = título %sdtc

Peso promedio = Peso promedio de la Muestra en mg

D = Dosis en mg (3.125)

6) Evaluación de los datos obtenidos:

Calcular el %RSD entre las 6 inyecciones del Estándar. No debe ser mayor a 5,0%.

Especificación:

Impurezas No identificadas ≤ 0,2%

Imp. Totales ≤ 1,0%

L) CONTROL HIGIÉNICO

Método: Control Higiénico de Productos No Obligatoriamente Estériles.

Técnica: Siembra directa/profundidad en placa de Petri / Aislamientos en agar selectivo

Preparación de medios de cultivo y materiales:

a) Solución Diluyente:

Caldo Tripteína de caseína – Lecitina 0,5% y Tween 4% pH = 7,3 +/- 0,2

En 960 ml de agua destilada se disuelven 25g de Caldo peptona – lecitina de soja.

Composición por litro

- 20,0 gr de Peptona de Caseína
- 5,0 gr de Lecitina de Soja
- 40 ml de Tween 80


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

b) Triphenyltetrazolium:

- 2,3,5 Triphenyltetrazolium 0,03g/100ml

Agitar de forma mecánica y fraccionar en frascos tipo Schott por 90 ml, esterilizar en autoclave (15 min a 121°C).

c) Medios de cultivo Sólidos y Líquidos:

Preparar los medios de cultivo según lo indicado en POE N° P-029 vigente "Registro, mantenimiento, preparación y uso de medios de cultivo en el Laboratorio Microbiológico" e indicaciones del proveedor.

d) Preparación de la muestra para recuento de Microorganismos Aerobios Totales, Hongos y Levaduras y para la búsqueda de Microorganismos Específicos:

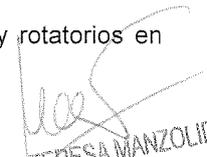
- Bajo Flujo Laminar, previa sanitización del envase contenedor y en frasco estéril, realizar un pool de la muestra del producto terminado en su envase primario.
- Del pool extraer 10 g de la muestra y transferir a **90 ml** de la solución diluyente. Agitar bien para una mayor homogenización (Factor de dilución de la muestra: $1/10$).
- Tomar 10ml del homogenato con una pipeta estéril y colocarlo en un frasco con 90 ml de solución diluyente. Agitar bien para una mayor homogenización (Factor de dilución de la muestra: $1/100$).

Rotular las placas de Petri con los siguientes datos:

- producto
- presentación (granel o envasado)
- N° de lote
- nombre y lote del medio de cultivo
- fecha de siembra

1) Recuento de Microorganismos Aerobios Totales:

- A partir de la dilución $1/100$, sembrar en profundidad **10 ml** por duplicado en placas de Petri grandes vacía (aproximadamente 13,5 cm de diámetro). Una vez que el medio TSA este fundido y atemperado a aprox. 45°C, agregar 1 ml del indicador 2, 3,5 Triphenyltetrazolium cada 100 ml de medio de cultivo, agitar suave y luego agregar el medio a las placas de Petri (aproximadamente 100 ml), mezclar la muestra y el agar con movimientos suaves, dejar solidificar e incubar las placas invertidas en estufa regulada a $32,5 \pm 2,5$ °C durante 48-72 horas.
- Homogeneizar bien el contenido de las placas mediante movimientos suaves y rotatorios en forma de ocho.
- Mantener las placas de Petri a temperatura ambiente hasta su solidificación total.
- Invertir e incubar las placas 48-72 horas a $32,5 \pm 2,5$ °C.


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

2) Recuento Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras:

A partir de la dilución $1/100$, sembrar en profundidad 10 ml por duplicado en placas de Petri grandes vacía (aproximadamente 13,5 cm de diámetro). Una vez que el medio Agar Saboureaud (AS) este fundido y atemperado a aprox. 45°C, agregar 1 ml del indicador 2, 3,5 Triphenyltetrazolium cada 100 ml de medio de cultivo, agitar suave y luego agregar el medio a las placas de Petri (aproximadamente 100 ml), mezclar la muestra y el agar con movimientos suaves, dejar solidificar e incubar las placas invertidas en estufa regulada a $22,5 \pm 2,5$ °C durante 5 a 7 días.

- Homogeneizar bien el contenido de las placas mediante movimientos suaves y rotatorios en forma de ocho.
- Mantener las placas de Petri a temperatura ambiente hasta su solidificación total.
- Invertir las placas e incubara $22,5 \pm 2,5$ °C, durante 5 a 7 días.

Interpretación de Resultados

b) El Recuento se calculará según:

$$N = n \times d \times V$$

Donde:

N: Recuento de ufc /ml

n: promedio de las colonias contadas en las placas.

d: inversa de la dilución ($1/100 = 100$)

Vol: inversa del volumen sembrado (1/1 ml)

Nota: informar el resultado de la placa que presenta crecimiento, en caso de que en ninguna placa se observe crecimiento informar el resultado como <10 ufc/g

Búsqueda de Microorganismos Específicos:

a) Enriquecimiento Previo para *Escherichia coli*:

A partir de la suspensión de la muestra con dilución $1/10$, inocular 10 ml en 90 ml de Caldo TSB, homogeneizar e incubar a una temperatura de 30-35 °C durante un período de 18 a 24 horas.

b) Aislamiento Selectivo para *Escherichia coli*:

Luego de transcurrido el tiempo de incubación del Caldo TSB, retirarlo de la estufa, agitar y con ansa estéril sembrar por estría en agar MacConkey

Invertir e incubar a 30-35°C durante un período de 18 a 72 horas.

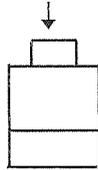
o Lectura:

Examinar la placa para verificar presencia de colonias típicas de *Escherichia coli* u otros bacilos Gram negativos (GN) fermentadores de lactosa (colonias rosadas en el agar MacConkey).

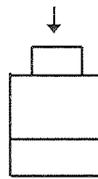
Realizar la tipificación bioquímica según POE N° P 052 vigente "Pruebas Bioquímicas para la Investigación de Resultados Microbiológicos".

Esquema Para Investigación de *Escherichia coli*

10 g de muestra



90 ml de Solución Diluyente



10ml + 90 ml Caldo TSB (18-24 Hs. 30-35°C)

↓
Búsqueda de *Escherichia coli*



Agar MacConkey

18-72 hs 30-35°C

Col. típica



Repique (TSA)

24 hs 30-35°C

Pruebas bioquímicas

Especificaciones:

- Recuento total de microorganismos aerobios: < 2000 UFC/g
- Recuento combinado de hongos filamentosos y levaduras: < 200 UFC/g
- Investigación de microorganismos específicos: Ausencia en 1 g de: *E. coli*


FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

75



ESTABILIDAD ACCELERADA


FARM. MARIA TERESA MANZULINI
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
ACREDITADA LEGAL

PLANILLA DE TOMA DE DATOS

Producto: Vedilep	Forma Farm.: Comp. Recub.	Principio Activo: Carvedilol	Conc.: 3,125mg
Lote: PV6893-01	Vto.: 04/22	Tamaño Lote: N/A	Elaborador: Apotex S.A.
Condición de almacenamiento: 40°C Y 75%HR		Fecha inicio del estudio: 22/05/2019	Fecha de manufactura: 23/04/2019 (Acond)
Referencia especificación: E-008.3,125.30-00		Packaging: Alu-Alu	
Método Analítico: 008-01 / 08-02			

RESULTADOS

ESPECIFICACIONES		Frasco de origen (*) Fecha: 09/04/19	T0 (**) F: 22/05/19	T3 F: 16/08/19	T6 F: 09/03/2020
		Aspecto	Olor: inodoro Apariencia: Comprimidos recubiertos ovalados biconvexos, de color blanco. Tienen grabado la palabra APO en una de sus caras y el número C3 en la otra.	CUMPLE	CUMPLE
Identificación	El tr del pico de la muestra coincide con el del estándar	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Peso promedio (mg)	36,7 mg a 40,1 mg	38,7	38,6	38,6	38,6
Dureza (Kgf)	Informativo	1,0	1,7	1,6	0,8
Valoración (%)	90 – 110%	103,9	101,3	97,9	102,5
Disolución promedio (%)	Promedio	99	94	101	101
	Rango	91 - 101	91 - 97	98 - 104	99 - 102
	Tpo.: 30 min	SI	SI	SI	SI
Productos de Degradación	Imp. no ident. ≤ 0,2% c/u			0,1	0,2
	Total impurezas ≤ 1,0%			0,3	0,6
Control Higiénico	RMAT: no mayor a 2000 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g		
	RHYL: no mayor a 200UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g		
	Ausencia de E. Coli/g	Ausencia/g	Ausencia/g		
Realizó:		PC / MP	PC / MP	PC	JO
Controló:		Incatasciato	Incatasciato	Incatasciato	E. Giorgis
Dictamen:		Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado

Observaciones:

(*) Corresponde al análisis de Apotex S.A. de los lotes importados. (**) Consideramos T0 al análisis del producto recientemente acondicionado.

BRT: Below Reporting Threshold (Reporting Threshold = 0,1%)

FARM. MARIA TERESA MANZILOLO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

PLANILLA DE TOMA DE DATOS

Producto: Vedilep	Forma Farm.: Comp. Recub.	Principio Activo: Carvedilol	Conc.: 3,125mg
Lote: PV6893-02	Vto.: 04/22	Tamaño Lote: N/A	Elaborador: Apotex S.A.
Condición de almacenamiento: 40°C Y 75%HR		Fecha inicio del estudio: 22/05/2019	Fecha de manufactura: 23/04/2019 (Acond.)
Referencia especificación: E-008.3,125.30-00		Packaging: Alu-Alu	
Método Analítico: 008-01 / 08-02			

RESULTADOS

ESPECIFICACIONES		T0 (**) F: 22/05/19	T3 F: 16/08/19	T6 F: 09/03/2020
Aspecto	Olor: inodoro Apariencia: Comprimidos recubiertos ovalados biconvexos, de color blanco. Tienen grabado la palabra APO en una de sus caras y el número C3 en la otra.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Identificación	El tr del pico de la muestra coincide con el del estándar	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Peso promedio (mg)	36,7 mg a 40,1 mg	38,7	38,6	38,6
Dureza (Kgf)	Informativo	1,6	1,6	0,9
Valoración (%)	90 – 110%	100,8	97,9	97,7
Disolución promedio (%)	Promedio	99	100	100
	Rango	91 - 101	94 - 98	98 - 104
	Tpo.: 30 min	S1	S1	S1
Productos de Degradación	Imp. no ident. ≤ 0,2% c/u		0,1	0,2
Control Higiénico	Total impurezas ≤ 1,0%		0,3	0,5
	RMAT: no mayor a 2000 UFC/g	< 10 UFC/g		
	RHYL: no mayor a 200UFC/g	< 10 UFC/g		
Realizó:	Ausencia de E. Coli/g	Ausencia/g		
Controló:		PC / MP	PC	JO
Dictamen:		Incatasciato	Incatasciato	E. Giorgis
		Aprobado	Aprobado	Aprobado

Observaciones:

 (*) Corresponde al análisis de Apotex S.A. de los lotes importados. (**) Consideramos T0 al análisis del producto recientemente acondicionado.
 BRT: Below Reporting Threshold (Reporting Threshold = 0,1%)

 FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

PLANILLA DE TOMA DE DATOS

Producto: Vedilep	Forma Farm.: Comp. Recub.	Principio Activo: Carvedilol	Conc.: 3,125mg
Lote: PV6893-03	Vto.: 04/22	Tamaño Lote: N/A	Elaborador: Apotex S.A.
Condición de almacenamiento: 40°C Y 75%HR		Fecha inicio del estudio: 22/05/2019	Fecha de manufactura: 23/04/2019 (Acond.)
Referencia especificación: E-008.3,125.30-00		Packaging: Alu-Alu	
Método Analítico: 008-01 / 08-02			

RESULTADOS

ESPECIFICACIONES		Frasco de origen (**) Fecha: 09/04/19	T0 (**) F: 22/05/19	T3 F: 16/08/19	T6 F: 09/03/2020
Aspecto	Olor: inodoro Apariencia: Comprimidos recubiertos ovalados biconvexos, de color blanco. Tienen grabado la palabra APO en una de sus caras y el número C3 en la otra.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Identificación	El tr del pico de la muestra coincide con el del estándar	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Peso promedio (mg)	36,7 mg a 40,1 mg	38,7	38,4	38,4	38,4
Dureza (Kgf)	Informativo	1,0	1,7	2,1	0,9
Valoración (%)	90 – 110%	103,9	99,4	97,6	98,1
Disolución promedio (%)	Promedio	99	99	102	101
	Rango	91 - 101	96 - 102	101 - 104	99 - 102
	Etapa	SI	SI	SI	SI
Productos de Degradación	Imp. no ident. ≤ 0,2% c/u			0,1	0,1
	Total impurezas ≤ 1,0%			0,2	0,5
Control Higiénico	RMAT: no mayor a 2000 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g		
	RHYL: no mayor a 200UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g		
Realizó:	Ausencia de E. Coli/g	Ausencia/g	Ausencia/g		
		PC / MP	PC / MP	PC	JO
Controló:		Incatasciato	Incatasciato	Incatasciato	E. Giorgis
		Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Dictamen:					

Observaciones:

(*) Corresponde al análisis de Apotex S.A. de los lotes importados. (**) Consideramos T0 al análisis del producto recientemente acondicionado.

BRT: Below Reporting Threshold (Reporting Threshold = 0,1%)

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

70



ESTABILIDAD NATURAL


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
AUTORIZADA LEGAL

PLANILLA DE TOMA DE DATOS

Producto: Vedilep	Forma Farm.: Comp. Recub.	Principio Activo: Carvedilol	Conc.: 3,125mg
Lote: PV6893-01	Vto.: 04/22	Tamaño Lote: N/A	Elaborador: Apotex S.A.
Condición de almacenamiento: 25°C Y 60%HR		Fecha inicio del estudio: 22/05/2019	Fecha de manufactura: 23/04/2019 (Acond)
Referencia especificación: E-008.3,125.30-00		Packaging: Alu-Alu	
Método Analítico: 008-01			

RESULTADOS

ESPECIFICACIONES	T0 (**) F: 22/05/19	T6 F: 09/03/2020	T12 F:	T24 F:	T36 F:
Aspecto	CUMPLE	CUMPLE			
Olor: inodoro					
Apariencia: Comprimidos recubiertos ovalados biconvexos, de color blanco. Tienen grabado la palabra APO en una de sus caras y el número C3 en la otra.					
Identificación	CUMPLE	CUMPLE			
El tr del pico de la muestra coincide con el del estándar					
Peso promedio (mg)	38,7	38,6			
Dureza (Kgf)	1,0	1,7			
Valoración (%)	103,9	101,3			
Disolución promedio (%)	Promedio	94			
	Rango	91 - 101	100 - 97		
	Etapa	SI	SI		
Productos de Degradación	Imp. no ident. ≤ 0,2% c/u				
	Total impurezas ≤ 1,0%				
Control Higiénico	RMAT: no mayor a 2000 UFC/g	< 10 UFC/g			
	RHYL: no mayor a 200UFC/g	< 10 UFC/g			
Realizó:	Ausencia de E. Coli/g	Ausencia/g			
Controló:		PC / MP	PC / MP	JO	
Dictamen:		Incatasciato	Incatasciato	E. Giorgis	
		Aprobado	Aprobado	Aprobado	

Observaciones:

(*) Corresponde al análisis de Apotex S.A. de los lotes importados. (**) Consideramos T0 al análisis del producto recientemente acondicionado.

BRT: Below Reporting Threshold (Reporting Threshold = 0,1%)

FARM. MARIA TERESA MANZOLICO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

PLANILLA DE TOMA DE DATOS

Producto: Vedilep	Forma Farm.: Comp. Recub.	Principio Activo: Carvedilol	Conc.: 3,125mg
Lote: PV6893-02	Vto.: 04/22	Tamaño Lote: N/A	Elaborador: Apotex S.A.
Condición de almacenamiento: 25°C Y 60%HR		Fecha inicio del estudio: 22/05/2019	Fecha de manufactura: 23/04/2019 (Acond.)
Referencia especificación: E-008.3,125.30-00		Packaging: Alu-Alu	
Método Analítico: 008-01			

RESULTADOS

ESPECIFICACIONES	Frasco de origen (**)		T0 (**)	T6	T12	T24	T36
	Fecha: 09/04/19	F: 22/05/19	F: 22/05/19	F: 09/03/2020	F:	F:	F:
Aspecto	Olor: inodoro Apariencia: Comprimidos recubiertos ovalados biconvexos, de color blanco. Tienen grabado la palabra APO en una de sus caras y el número C3 en la otra.						
Identificación	El tr del pico de la muestra coincide con el del estándar						
Peso promedio (mg)	36,7 mg a 40,1 mg						
Dureza (Kgf)	Informativo						
Valoración (%)	90 – 110%						
Disolución promedio (%)	Promedio						
	Según USP<711>						
	Rango						
Productos de Degradación	Tpo.: 30 min						
	Imp. no ident. ≤ 0,2% c/u						
	Total impurezas ≤ 1,0%						
Control Higiénico	RMAT: no mayor a 2000 UFC/g						
	RHYL: no mayor a 200UFC/g						
	Ausencia de E. Coli/g						
Realizó:	PC / MP						
Controló:	Incatasciato						
Dictamen:	Aprobado						
Observaciones:	JO						
	E. Giorgis						
	Aprobado						

Observaciones:
 (*) Corresponde al análisis de Apotex S.A. de los lotes importados. (***) Consideramos T0 al análisis del producto recientemente acondicionado.
 BRT: Below Reporting Threshold (Reporting Threshold = 0,1%)

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

PLANILLA DE TOMA DE DATOS

Producto: Vedilep	Forma Farm.: Comp. Recub.	Principio Activo: Carvedilol	Conc.: 3,125mg
Lote: PV6893-03	Vto.: 04/22	Tamaño Lote: N/A	Elaborador: Apotex S.A.
Condición de almacenamiento: 25°C Y 60%HR		Fecha inicio del estudio: 22/05/2019	Fecha de manufactura: 23/04/2019 (Acond.)
Referencia especificación: E-008.3,125.30-00		Packaging: Alu-Alu	Método Analítico: 008-01

RESULTADOS

ESPECIFICACIONES		T0 (**)	T6	T12	T24	T36
		F: 09/04/19	F: 09/03/2020	F:	F:	F:
Aspecto	Olor: inodoro Apariencia: Comprimidos recubiertos ovalados biconvexos, de color blanco. Tienen grabado la palabra APO en una de sus caras y el número C3 en la otra.	CUMPLE	CUMPLE			
Identificación	El tr del pico de la muestra coincide con el del estándar	CUMPLE	CUMPLE			
Peso promedio (mg)	36,7 mg a 40,1 mg	38,4	38,8			
Dureza (Kgf)	Informativo	1,7	1,1			
Valoración (%)	90 – 110%	99,4	99,0			
Disolución promedio (%)	Promedio	99	98			
	Rango	91 - 101	96 - 102	97 - 99		
	Tpo.: 30 min	S1	S1	S1		
Productos de Degradación	Imp. no ident. ≤ 0,2% c/u		<0,2			
	Total impurezas ≤ 1,0%		0,1			
Control Higiénico	RMAT: no mayor a 2000 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g			
	RHYL: no mayor a 200UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g			
Realizó:	Ausencia de E. Coli/g	Ausencia/g	Ausencia/g			
Controló:		PC / MP	PC / MP	JO		
Dictamen:		Incatasciato	Incatasciato	E. Giorgis		
		Aprobado	Aprobado	Aprobado		

Observaciones:

(*) Corresponde al análisis de Apotex S.A. de los lotes importados. (**) Consideramos T0 al análisis del producto recientemente acondicionado.

BRT: Below Reporting Threshold (Reporting Threshold = 0,1%)

FARM. MARIA TERESA MANZO LIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: EX-2020-19551732- NVO LUGAR ELAB ALT ESP MEDIC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 155 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.05 11:33:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.05 11:34:00 -03:00