



XGF/JMC/ENO/npc
Nº Ref.:RF499458/13

**CONCEDE A OPKO CHILE S.A. EL REGISTRO
SANITARIO Nº F-20937/14 RESPECTO DEL
PRODUCTO FARMACÉUTICO METFORMINA
CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850
mg**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 3364/14
Santiago, 19 de febrero de 2014

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de OPKO CHILE S.A., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en el artículo 52º del D.S. Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg**, para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado y procedente de Pell Tech Health Care Pvt Ltd., India, de acuerdo a convenio de fabricación suscrito entre las partes; el acuerdo de la Séptima Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Simplificados, de fecha 19 de febrero de 2014; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: Las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **INSCRÍBASE** en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, bajo el Nº F-20937/14, el producto farmacéutico **METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg**, a nombre de OPKO CHILE S.A., para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado y procedente de Pell Tech Health Care Pvt Ltd., ubicado en Plot Nº 20B Tansa Farm Estate, Village Met, Gonsai, Bhiwandi Wada Thane 421312, Maharashtra, India, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será importado como producto terminado por la empresa comercializadora de productos farmacéuticos Opko Chile S.A., ubicada en Agustinas Nº 640, Piso 10, Santiago y distribuido por Droguería Bomi de propiedad de Biomedical Distribution Chile Ltda., ubicada en Lo Boza Nº 120-B, Pudahuel, Santiago y/o por la droguería de propiedad de ALS Distribuidora Ltda., ubicada en Av. Teniente Bisson Nº 702, Independencia, Santiago, por cuenta de Opko Chile S.A., propietario del registro sanitario.

b) El principio activo METFORMINA CLORHIDRATO será fabricado por Aarti Drugs Ltd., ubicado en M.I.D.C., Tarapur, Village - Pamtembhi, taluka, Pal P198 Maharastra, India.

c) Periodo de Eficacia: 36 meses, almacenado a no más de 30º C.

d) Presentaciones:

Venta Público: Estuche de cartulina impreso que contiene blister PVC/AL impreso, con 1 - 90 comprimidos más folleto de información al paciente. Todo debidamente sellado.

Muestra Médica: Estuche de cartulina impreso que contiene blister PVC/AL impreso, con 1 - 30 comprimidos más folleto de información al paciente. Todo debidamente sellado.

Envase Clínico: Estuche de cartulina impreso que contiene blister PVC/AL impreso, con 1 - 1000 comprimidos, más folleto de información al paciente. Todo debidamente sellado.



Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLÍNICO SÓLO PARA ESTABLECIMIENTOS MÉDICO-ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: Receta Médica en Establecimientos Tipo A.

f) Grupo Terapéutico: Biguanidas.

Código ATC : A10BA02

2.- La fórmula aprobada corresponde a la detallada en el anexo adjunto, el cual forma parte de la presente resolución.

3.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente Resolución, copia de los cuales se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 74º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, D.S. N° 3 de 2010 y cumplir lo dispuesto en la Resolución Exenta N° 1597/06 del Instituto de Salud Pública. Adicionalmente, se deberá cumplir con lo estipulado en el Decreto N° 13 de 2012 del Ministerio de Salud, en el sentido de incorporar en el rótulo del envase secundario, imágenes y textos asociados (Isologo) para los productos farmacéuticos que presenten la condición de Bioequivalente.

4.- La indicación aprobada para este producto es: "Tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de insulina en pacientes cuya hiperglicemia no puede ser controlada solo con dieta, ejercicio o reducción de peso, o cuando la terapia insulínica no se necesita o no es practicable. Se usa como monoterapia o en combinación con sulfonilureas en pacientes adultos y niños mayores de 10 años, con diabetes tipo II cuando con éstas no se alcanza un adecuado control de la glicemia. como coadyuvante en terapia insulínica en pacientes tipo I: diabetes inestable, diabetes insulinoresistente".

5.- Las especificaciones de calidad del producto terminado, deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá solicitarse oportunamente a este Instituto.

6.- La metodología analítica aprobada corresponde a la presentada junto a la solicitud.

7.- Otórguese la condición de Equivalente Terapéutico.

8.- ESTABLECESE que el titular deberá presentar las planillas de fabricación de todos los lotes importados a Chile en el periodo de 1 año contados desde la fecha de la presente resolución, con el correspondiente resumen informativo de los resultados de análisis estadístico interlote para los parámetros críticos, deberá informar Test Shapiro Wilks para evaluar la Normalidad, cartas de control, valor de p para la diferencia de las medias (ANOVA una vía) y valor de p para la homogeneidad de las varianzas (Test de Bartlett).



3
(Cont. Res. Reg. F-20937/14)

9.- Opko Chile S.A., se responsabilizará de la calidad del producto que importa, debiendo efectuar las operaciones analíticas correspondientes antes de su distribución en el Laboratorio Externo de Control de Calidad de propiedad de Condecas Ltda., ubicado en Alberto Riesco N° 0245, Huechuraba, Santiago; y/o Laboratorios Davis S.A., ubicado en Avenida Gladys Marín N° 6366, Estación Central; y/o Garden House Farmacéutica S.A., ubicado en Av. Jorge Alessandri R. N° 12310, San Bernardo, Santiago; y/o CEQUC-Pontificia Universidad Católica de Chile, ubicado en Av. Libertador Bernardo O'Higgins N° 340, Santiago; y/o Opko Chile S.A., ubicado en Flex Center Lo Boza, Camino Lo Boza N° 107, Bodega A-9, Pudahuel, Santiago; y/o Pharma Isa Ltda., ubicado en Alcalde Guzmán N° 1420, Quilicura, Santiago, según convenio notarial de prestación de servicios, quienes serán responsables, cuando corresponda, de la toma de muestras del producto a analizar, sin perjuicio de la responsabilidad que le compete a Opko Chile S.A., como propietario del registro sanitario.

10.- La prestación de servicios autorizada deberá figurar en los rótulos, individualizando con su nombre y dirección al distribuidor.

11.- El titular del registro sanitario, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las partidas internadas, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud.

12.- OPKO CHILE S.A., deberá comunicar a este Instituto la distribución de la primera partida o serie que se importe de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

13.- El solicitante deberá cumplir fielmente con lo dispuesto en el Art.71° del D.S. N°3 de 2010, relativo a las obligaciones de los titulares de registros sanitarios, teniendo presente que la autoridad regulatoria podrá requerir de los titulares, cualquier documento legal debidamente actualizado, que acredite el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura del fabricante y la fórmula del producto, en cualquier instante de la vida administrativa del Registro.

14.- Déjese establecido, que la información evaluada en la solicitud para la aprobación del presente registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos conforme a lo dispuesto en el artículo 210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria para su verificación cuando ésta lo requiera.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UGASI
GESTIÓN DE TRÁMITES


DRA. Q.F. MARÍA GLORIA OLATE RUZ
JEFA (S)
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE


Transcrito Fielmente
Ministro de Fe



4
(Cont. Res. Reg. F-20937/14)

Nº Ref.: RF499458/13
XGF/JMC/ENO/npc

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 3364/14
Santiago, 19 de febrero de 2014

"METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg"
Registro ISP Nº F-20937/14

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo:

Metformina clorhidrato

Polividona K30

Almidón de maíz

Gelatina

Talco purificado

Estearato de magnesio

850,00 mg



Recubrimiento:

Hipromelosa

Dióxido de titanio

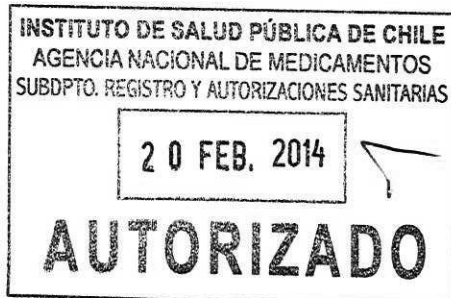
Macrogol 6000

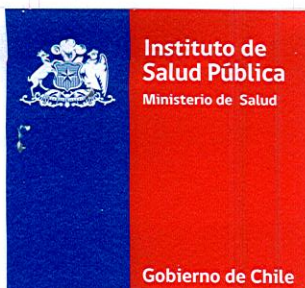
Materia prima utilizada y eliminada durante el proceso de fabricación:

Agua purificada

Alcohol isopropílico

Diclorometano





GZR/VEY/shl
Nº Ref.:ML604421/14

**MODIFICA A ARAMA NATURAL PRODUCTS
DISTRIBUIDORA LTDA., RESPECTO DEL PRODUCTO
FARMACÉUTICO METFORMINA CLORHIDRATO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg, REGISTRO
SANITARIO Nº F-20937/14**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 21968/14

Santiago, 22 de octubre de 2014

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Augusto Fidel Ibáñez Guzmán, Responsable Técnico y D. Hans Enrique Berner Soto, Representante Legal de Arama Natural Products Distribuidora Ltda., ingresada bajo la referencia Nº ML604421, de fecha de 22 de octubre de 2014, mediante la cual solicita **ampliación de importador** para el producto farmacéutico METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg, registro sanitario Nº F-20937/14 .

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, mediante la presentación de fecha 22 de octubre de 2014, se solicitó la ampliación de importador para el registro sanitario Nº F-20937/14 correspondiente al producto farmacéutico METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg.

SEGUNDO: Que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2014102273891783, emitido por Tesorería General de la República con fecha 22 de octubre de 2014; y,

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; Ley 19.880, de 2003; lo señalado en el artículo 67º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b), 61º letra k) y 64º del D.F.L. Nº 1, de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- TÉNGASE POR NOTIFICADA la ampliación de importador para el producto farmacéutico METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg, registro sanitario Nº F-20937/14, concedido a Arama Natural Products Distribuidora Ltda., el que en adelante será importado por Arama Natural Products Distribuidora Ltda., manteniendo las demás condiciones aprobadas en el registro sanitario.

2.- MANTÉNGASE la autorización otorgada a Opko Chile S.A., para importar el producto farmacéutico antes mencionado.

3.- Los rótulos del producto indicado deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo autorizado en el registro sanitario y sólo podrán modificarse en lo referente a la materia que trata la presente resolución.

4.- DÉJASE ESTABLECIDO que la modificación podrá ser implementada de forma inmediata a la recepción de esta resolución. Si esta Agencia detecta en forma posterior a la emisión del presente documento que los antecedentes aportados no son suficientes o que la modificación puede afectar la seguridad, eficacia y/o calidad del producto, el titular deberá hacer retiro inmediato de los lotes involucrados.

5.- DÉJASE ESTABLECIDO que a contar de la fecha de la presente resolución se otorga un plazo impostergable de 6 meses para agotar stock del material de envase y empaque en cuyos rótulos se señala las condiciones anteriormente autorizadas.

-2-(Cont. Ref. N°ML604421/14)

6.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

7.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE


JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
CARIMENA GONZÁLEZ FRUGONE
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD





ASESORÍA JURÍDICA

BFV/TSO

AUTORIZA TRANSFERENCIA DE REGISTRO SANITARIO QUE INDICA, SOLICITADO POR OPKO CHILE S.A., INGRESADO BAJO LA REFERENCIA Nº 3916/14.

RESOLUCIÓN EXENTA Nº _____

SANTIAGO,

005174 *29.09.2014

VISTOS, estos antecedentes: la presentación de don Hans Berner Soto, representante legal de Opko Chile S.A., de 23 de mayo de 2014, ingresado bajo la referencia Nº 3916/14; el comprobante de recaudación del Instituto de Salud Pública de Chile, Nº 499196, por la suma de \$250.970 pesos (doscientos cincuenta mil novecientos setenta pesos), de 23 de mayo de 2014; la copia debidamente autorizada ante Notario Público de Santiago, del consentimiento de Opko Chile S.A. de 13 de mayo de 2014; la escritura de constitución de sociedad de Pharma Genexx S.A., de 22 de septiembre de 2006; el Acta de Junta Extraordinaria de Accionistas de Pharma Gennex S.A., de 26 de julio de 2010; la escritura de sesión de directorio de Opko Chile S.A., de 6 de agosto de 2013; la escritura de modificación de sociedad de ALS Distribuidora Ltda., de 13 de septiembre de 2013; la revocación y otorgamiento de poderes de Arama Natural Products Distribuidora Limitada a don Hans Berner Soto, de 4 de marzo de 2014; la Res. Exenta Nº 3364/14 de 19 de febrero de 2014; la Res. Exenta Nº 3419/11 de 21 de marzo de 2011; la Res. Exenta Nº 8924/14 de 7 de mayo de 2014; la solicitud de desistimiento presentada por Opko Chile S.A., de 8 de agosto de 2014; y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que, mediante la presentación de don Hans Berner Soto, Representante Legal de Opko Chile S.A., de 23 de mayo de 2014, se solicitó a este Servicio la autorización para la transferencia de los siguientes registro sanitarios: a) *Atorvastatina Comprimidos Recubiertos 20 mg., Registro Sanitario Nº F-18.552/11, desde Opko Chile S.A. a Arama Natural Products Distribuidora Limitada;* b) *Metformina Clorhidrato Comprimidos Recubiertos 850 mg., desde Opko Chile S.A. a Arama Natural Products Distribuidora Limitada.*

SEGUNDO: Que, mediante presentación de 8 de agosto de 2014, Opko Chile S.A. solicitó el desistimiento de la solicitud de transferencia de registro Sanitario solamente respecto del producto farmacéutico Atorvastatina comprimidos recubiertos 20 mg., Reg. Sanitario Nº F-18.552/11. Respecto del producto farmacéutico Metformina Clorhidrato comprimidos recubiertos 850 mg., Reg. Sanitario 20937/14, es procedente acceder a la solicitud de registro, según lo esgrimido en la presentación de 8 de agosto de 2014 efectuada por Opko Chile S.A., encontrándose los antecedentes para acceder a aquella plenamente contestes.

TERCERO: Que en virtud de lo señalado en el inciso primero del artículo 68 del Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Productos Farmacéuticos, los cambios de titularidad de un registro sanitario de una especialidad farmacéutica podrán ser solicitados al Instituto, siempre que el nuevo titular cumpla con los requisitos pertinentes, manteniendo las demás condiciones autorizadas en el registro o adjuntando los antecedentes que permitan respaldar su modificación de acuerdo a lo dispuesto en los artículos anteriores. La solicitud deberá ser respaldada con los instrumentos legales correspondientes, debidamente legalizados y traducidos bajo la firma del representante legal.

CUARTO: Que, habiéndose dado cumplimiento a los requisitos enumerados en el considerando anterior y luego de la revisión de los antecedentes descritos en los vistos de la presente resolución, cabe señalar que el acto jurídico que dan cuenta se encuentra ajustado a derecho, procediendo a autorizar la transferencia respecto del siguiente registro sanitario: *Metformina Clorhidrato Comprimidos Recubiertos 850 mg., Registro Sanitario Nº F-20.937/14, desde Opko Chile S.A. a Arama Natural Products Distribuidora Limitada;* y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 96 y 97 del Código Sanitario; la Ley Nº 19.880, de Bases de Procedimientos Administrativos que rigen los Actos de los Órganos de la Administración del Estado; el D.S. Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos; los artículos 59º letra b), 61 letra

k) y 64 del D. F. L. N° 1, de 2.005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley N° 2.763 y de las Leyes N° 18.933 y N° 18.469; las disposiciones del Decreto Supremo N° 1.222, de 1996, ambos del Ministerio de Salud y las facultades delegadas por la Resolución Exenta N° 292 del 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.-AUTORIZÁSE, la transferencia del siguiente registro sanitario: *Metformina Clorhidrato Comprimidos Recubiertos 850 mg., Registro Sanitario N° F-20.937/14*, desde **Opko Chile S.A. a Arama Natural Products Distribuidora Limitada**, manteniéndose las demás condiciones autorizadas en el respectivo registro sanitario.

2. Arama Natural Products Distribuidora Limitada, como titular del registro sanitario, se responsabilizará de la actuación del mismo objeto de la presente transferencia, relativo al cumplimiento de los requisitos exigidos en el D.S. N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud, celebrando los respectivos convenios con aquellas personas naturales y jurídicas que cuenten con las correspondientes autorizaciones sanitarias para efectuar operaciones de fabricación, procedencia, distribución e importación del producto. La celebración de estos convenios con personas naturales o jurídicas distintas de aquellas autorizadas en los registros sanitarios deberá ser aprobada previamente por este Instituto, previa solicitud de modificación de los registros sanitarios presentada por el nuevo titular.

3. Los rótulos del producto transferido deberán corresponder exactamente en su texto y distribución con los aprobados en el respectivo registro sanitario, y sólo podrán modificarse en lo referente a la materia que trata la presente resolución.

4. Arama Natural Products Distribuidora Limitada, como titular del registro sanitario, se responsabilizará de la calidad de los productos que importa, debiendo asegurarse que se lleven a cabo las operaciones analíticas correspondientes antes de su venta o distribución.

5. Arama Natural Products Distribuidora Limitada, ordenará al laboratorio de producción que esté debidamente autorizado en el registro sanitario para efectuar el control de calidad de los productos terminados, antes de su venta y distribución, de acuerdo al convenio suscrito entre las partes, sin perjuicio de la responsabilidad que le compete como titular de los registros sanitarios.

6. En los rótulos deberá figurar el nombre y dirección del fabricante, importador, distribuidor y licenciante, debiendo anotar además el número de partida o lote correspondiente.

7. Cualquier modificación al registro sanitario transferido por la presente resolución, deberá ser previamente aprobada por este Instituto, y solo podrá modificarse en lo referente a la materia que trata la presente resolución.

POR ORDEN DEL DIRECTOR DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

Jefa Subdepto. Registro y Autorizaciones Sanitarias

Agencia Nacional de Medicamentos

Instituto de Salud Pública de Chile

DRA. GISELE ROSENBLUTH LÓPEZ

Jefa Subdepto. Registro y Autorizaciones Sanitarias

Dpto. Agencia Nacional de Medicamentos

Instituto de Salud Pública de Chile

DISTRIBUCIÓN:

- Opko Chile S.A.
- Subdepartamento de Registros y Autorizaciones Sanitarias
- Gestión de Trámites.
- Gestión documental.
- Asesoría Jurídica

Resol A1/N° 856
Ref.: 3.916/14
16/09/2014



transcrito fielmente

Ministro de fe



Nº Ref.:MA608652/14
VEY

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 2353/15
Santiago, 10 de febrero de 2015

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Augusto Fidel Ibáñez Guzmán, Responsable Técnico y D. Hans Enrique Berner Soto, Representante Legal de Arama Natural Products Distribuidora Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MA608652, de fecha de 4 de noviembre de 2014, mediante la cual solicita nuevo contenido de envase para el producto farmacéutico METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg, Registro Sanitario Nº F-20937/14;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 4 de noviembre de 2014, se solicitó nuevo contenido de envase para el registro sanitario Nº F-20937/14 del producto farmacéutico METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2014110429260943, emitido por Tesorería General de la República con fecha 4 de noviembre de 2014; y

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1º, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el nuevo contenido de envase para el producto farmacéutico **METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg**, Registro Sanitario Nº F-20937/14, concedido a Arama Natural Products Distribuidora Ltda., manteniendo los contenidos de envase anteriormente autorizados.

Muestra Médica: Envase autorizado en el registro Sanitario que contiene de 1 a 60 comprimidos recubiertos.

Envase Clínico: Envase autorizado en el registro Sanitario que contiene de 1 a 1200 comprimidos recubiertos.

La presente resolución podrá ser validada en www.ispdcel.ispch.cl con el siguiente identificador:
Código de Verificación: **E7DF036CD45276C684257DE700807129**



2.- Los rótulos del producto indicado deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo autorizado en el registro sanitario y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



Q.F. XIMENA GONZÁLEZ FRUGONE
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

La presente resolución podrá ser validada en www.ispdocel.ispch.cl con el siguiente identificador:
Código de Verificación: **E7DF036CD45276C684257DE700807129**

REF.: RF499458/13

REG. ISP N°F-20937/14

ROTULADO GRÁFICO

METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg

ENVASE VENTA:
Envase Primario - Texto

Envase Primario – Texto Blister de PVC / ALUMINIO

**METFORMINA CLORHIDRATO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

850 mg

LOGO
VÍA ORAL

Serie:
Vence:
Reg. I.S.P. N°:

Importado por OPKO Chile S.A.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES

20 FEB. 2014

N° Ref.: RF499458/13
N° Registro: F-20937/14
Firma Profesional: [Firma]

OPKO CHILE S.A.

ROTULADO GRÁFICO

METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg

ENVASE VENTA:**Envase Secundario - Texto Estuche**

METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg

LOGO

Contenido: X comprimidos

Vía de Administración: Oral

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Metformina clorhidrato 850 mg

Excipientes, c.s.: Povidona(K 30), Almidón de maíz, Gelatina, Talco Purificado, Estearato de Magnesio, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, **PEG Macrogol** 6000.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES
20 FEB. 2014
N° Ref.: RF499458/13
N° Registro: F-20937/14
Firma Profesional: 

**Bioequivalente**

Posología: según prescripción médica

Vía Oral

Venta bajo receta médica en Establecimientos Tipo A

Mantener en su envase original y Almacenar a no más de 30° C, en lugar seco y protegido de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Advertencia: ~~Despáchese con receta médica y por una sola vez, inutilizándola con timbre impreso, salvo que el facultativo autorice su uso continuado por un período determinado, al término del cual se hará la inutilización exigida.~~

Serie:

Vence:

Reg. I.S.P. N°:

Fabricado por Pell Tech Health Care Pvt. Ltd., Plot N°20B Tansa Farm State Village Met, Gonsai, Bhiwandi-Wada, Thane 421312, Maharastra, India,

Importado por OPKO Chile S.A., Agustinas 640, piso 10, Santiago. Distribuido por Droguería Bomi, Lo Boza N°120-B, Pudahuel y/o por ALS Distribuidora Limitada, Avenida Teniente Bisson N° 702, Independencia, Santiago.

OPKO CHILE S.A.

ROTULADO GRÁFICO

METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg

ENVASE MUESTRA MÉDICA:
Envase Primario - Texto

Texto en Blister de PVC / ALUMINIO

METFORMINA CLORHIDRATO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

850 mg

LOGO

VÍA ORAL

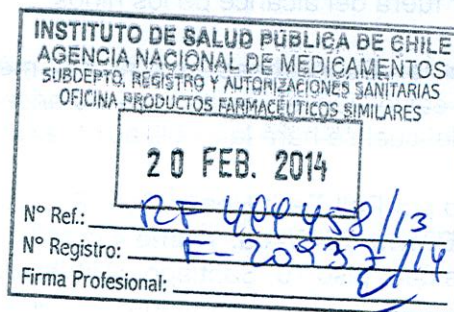
Muestra médica prohibida su venta

Serie:

Vence:

Reg. I.S.P. N°:

Importado por OPKO Chile S.A.



ROTULADO GRÁFICO

METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg

ENVASE MUESTRA MÉDICA:
Envase Secundario - Texto Estuche

METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg

LOGO

Contenido: X comprimidos

Vía de Administración: Oral

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Metformina clorhidrato 850 mg

Excipientes, c.s.: Povidona(K 30), Almidón de maíz, Gelatina, Talco Purificado, Estearato de Magnesio, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, ~~PEG~~ **Macrogol** 6000.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES	
20 FEB. 2014	
N° Ref.:	RF 499458/13
N° Registro:	FJ-20937/14
Firma Profesional:	

**B Bioequivalente**

Posología: según prescripción médica

MUESTRA MÉDICA PROHIBIDA SU VENTA

Vía Oral

Mantener en su envase original y Almacenar a no más de 30° C, en lugar seco y protegido de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Advertencia: ~~Despáchese con receta médica y por una sola vez, inutilizándola con timbre impreso, salvo que el facultativo autorice su uso continuado por un período determinado, al término del cual se hará la inutilización exigida.~~

Fabricado por Pell Tech Health Care Pvt. Ltd., Plot N°20B Tansa Farm State Village Met, Gonsai, Bhiwandi-Wada, Thane 421312, Maharashtra, India, Importado por OPKO Chile S.A., Agustinas 640, piso 10, Santiago. Distribuido por Droguería Bomi, Lo Boza N°120-B, Pudahuel y/o por ALS Distribuidora Limitada, Avenida Teniente Bisson N° 702, Independencia, Santiago.

OPKO CHILE S.A.

REF.: RF499458/13

REG. ISP N°F-20937/14

ROTULADO GRÁFICO

METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg

ENVASE CLÍNICO:

Envase Primario - Texto

Texto en Blister de PVC / ALUMINIO

**METFORMINA CLORHIDRATO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

850 mg

LOGO

VÍA ORAL

Serie:

Vence:

Reg. I.S.P. N°:

Importado por OPKO Chile S.A.



OPKO CHILE S.A.

ROTULADO GRÁFICO

METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg

ENVASE VENTA CLÍNICO:
Envase Secundario - Texto Estuche

METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg

LOGO

Contenido: X comprimidos

Vía de Administración: Oral

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Metformina clorhidrato 850 mg

Excipientes, c.s.: Povidona (K 30), Almidón de maíz, Gelatina, Talco Purificado, Estearato de Magnesio, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, ~~PEG~~ **Macrogol** 6000.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACEUTICOS SIMILARES

20 FEB. 2014

N° Ref.: RF499458/13
N° Registro: EC20937/14
Firma Profesional: 

**Bioequivalente**

Posología: según prescripción médica

Vía Oral

ENVASE CLÍNICO, SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS MÉDICO ASISTENCIALES

Mantener en su envase original y Almacenar a no más de 30° C, en lugar seco y protegido de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

~~Advertencia: Despáchese con receta médica y por una sola vez, inutilizándola con timbre impreso, salvo que el facultativo autorice su uso continuado por un período determinado, al término del cual se hará la inutilización exigida.~~

Fabricado por Pell Tech Health Care Pvt. Ltd., Plot N°20B Tansa Farm State Village Met, Gonsai, Bhiwandi-Wada, Thane 421312, Maharashtra, India, Importado por OPKO Chile S.A., Agustinas 640, piso 10, Santiago. Distribuido por Droguería Bomi, Lo Boza N°120-B, Pudahuel y/o por ALS Distribuidora Limitada, Avenida Teniente Bisson N° 702, Independencia, Santiago.

OPKO CHILE S.A.

OPKO CHILE S.A.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD

**METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 850 MG**

Subdepartamento Registros y Autorizaciones Sanitarias

Contenido

PROTOCOLO	2
1. Condiciones	2
2. Tipo de envase	2
3. Número de muestras analizadas	2
4. Fecha de inicio y fin del estudio de estabilidad	2
5. Análisis realizados y frecuencia de testeo:.....	3
6. Especificaciones de producto terminado	4
 FÓRMULA CUALICUANTITATIVA.....	 5
 TABLAS DE RESULTADOS.....	 6
1. Estabilidad Acelerada	7
2. Estabilidad a tiempo real.....	10
 EVALUACION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS	 13
1. Conclusiones.....	13

Metformina clorhidrato comprimidos recubiertos 850 mg
Estudio de estabilidad

PROTOCOLO

Se realizó una evaluación de la estabilidad de tres lotes de Metformina clorhidrato comprimidos recubiertos 850 mg fabricados por Pell Tech Health Care Pvt. Ltd. El estudio se llevó a cabo a dos tiempos y condiciones ambientales. A continuación los lotes a analizar:

Número de lote	Fecha de manufactura	Tamaño de Lote
5848001	03/2008	5.000 comprimidos
5848002	03/2008	5.000 comprimidos
5848003	03/2008	5.000 comprimidos

Nombre y país del Fabricante:

Pell Tech Health Care Pvt. Ltd.

Plot Nº20B, Tansa Farm Estate, Bhiwandi Wada Road, Village met, Thane 421302, India.

Nombre y país del Laboratorio que desarrolla este estudio de Estabilidad:

Pell Tech Health Care Pvt. Ltd.

Plot Nº20B, Tansa Farm Estate, Bhiwandi Wada Road, Village met, Thane 421302, India

1. Condiciones

El estudio se realizó almacenando muestras, en las siguientes condiciones de temperatura y humedad relativa:

	Estudio Acelerado	Estudio a tiempo real
Temperatura	40 °C ± 2 °C	30 °C ± 2 °C
Humedad	75 % ± 5 % H. R.	65 % ± 5 % H. R

2. Tipo de envase

Blister de Aluminio –PVC en estuche de cartulina.

3. Número de muestras analizadas

Se analizó un total de 60 comprimidos de cada lote en cada prueba realizada.

4. Fecha de inicio y fin del estudio de estabilidad

- Fecha de inicio: El estudio de ambos estudios de estabilidad dieron inicio el día 15/03/2008.
- Fecha de término: El estudio de estabilidad acelerada finalizó el 14/09/2008; mientras que el estudio de estabilidad a tiempo real finalizó el 15/03/11.

Metformina clorhidrato comprimidos recubiertos 850 mg
Estudio de estabilidad

5. Análisis realizados y frecuencia de testeo:

a) Estudio de estabilidad acelerado

PARÁMETROS MEDIDOS	INICIAL	1 MES	2 MESES	3 MESES	6 MESES
Descripción	√	√	√	√	√
Peso de 20 comprimidos	√	√	√	√	√
Peso promedio del comprimido	√	√	√	√	√
Dureza	√	√	√	√	√
Tiempo de desintegración	√	√	√	√	√
Disolución En 45 minutos	√	√	√	√	√
Sustancias relacionadas: 1-Cianoguanidina	√	√	√	√	√
Valoración	√	√	√	√	√

a) Estudio de estabilidad a tiempo real

PARÁMETROS MEDIDOS	INICIAL	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES	18 MESES	24 MESES	36 MESES
Descripción	√	√	√	√	√	√	√	√
Peso de 20 comprimidos	√	√	√	√	√	√	√	√
Peso promedio del comprimido	√	√	√	√	√	√	√	√
Dureza	√	√	√	√	√	√	√	√
Tiempo de desintegración	√	√	√	√	√	√	√	√
Disolución En 45 minutos	√	√	√	√	√	√	√	√
Sustancias relacionadas: 1-Cianoguanidina	√	√	√	√	√	√	√	√
Valoración	√	√	√	√	√	√	√	√

Metformina clorhidrato comprimidos recubiertos 850 mg
Estudio de estabilidad

6. Especificaciones de producto terminado

TEST		ESPECIFICACIÓN	MÉTODO
Descripción		Comprimidos recubiertos blancos, biconvexos.	Inspección visual
Identificación (UV)	A. Espectro IR	A. El espectro de absorción infrarojo (IR) del residuo es concordante con el espectro de referencia de Metformina Clorhidrato.	BP, Apéndice II A
	B. Espectroscopia UV (232 nm)	B. El espectro UV de la muestra es concordante con el espectro de referencia de Metformina Clorhidrato.	BP, Según Método de Valoración
Peso promedio del comprimido		950,00 mg $\pm$ 2% (931,00 – 969,00)	Gravimétrico
Uniformidad de peso		950,00 mg $\pm$ 5% (9302,50 – 997,50 mg)	Gravimétrico
Dimensiones	Largo	17,0 mm $\pm$ 0,5 mm (16,5 mm- 17,5 mm).	Vernier calipier
	Ancho	8,0 mm $\pm$ 0,5 mm (7,5 mm – 8,5 mm).	
	espesor	7,1 $\pm$ 0,5 mm (6,6 mm- 7,6 mm).	
Dureza		No menos de 5,0 kg/cm ² .	Durómetro
Friabilidad		No menos de 1,0%.	USP <1216>
Tiempo de desintegración		No más de 30 minutos.	USP <701>
Disolución		No menos del 75% (Q) es liberado después de 45 minutos.	BP
Sustancias relacionadas: 1-Cianoguanidina		En el cromatograma obtenido con la solución (1) las áreas de cualquier peak correspondiente a 1-cianoguanidina no es mayor que el peak en el cromatograma obtenido con la solución (2) (0,02%).	HPLC
Valoración: (por UV) de Metformina Clorhidrato Valor teórico: 850 mg		No menos de 95% y no más de 105% de la cantidad declarada en la etiqueta. Límites: 807,5 - 896,5 mg	BP
Tipo de envase		Estuche de cartulina impreso que contiene Blister de Aluminio/PVC, impreso, más folleto de información al paciente y sello de seguridad.	Inspección visual

Las especificaciones del producto terminado que se consideraron para determinar durante el estudio de estabilidad, se eligieron con el criterio de que son las que realmente reflejarían un eventual deterioro físico-químico del producto.

Metformina clorhidrato comprimidos recubiertos 850 mg
Estudio de estabilidad

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

INGREDIENTE	CANTIDAD (MG)	ESPECIFICACIÓN ANALÍTICA	USO
Núcleo			
Metformina Clorhidrato	850	BP (<i>Ph Eur monograph 0931</i>)	Principio activo
P.V.P.K 30	17,00	BP (<i>Ph Eur monograph 0685</i>)	Agente enlazante
Almidón de maíz	30,15	BP (<i>Ph Eur monograph 0344</i>)	Relleno o volumen
Gelatina (240 bloom)	17,00	BP (<i>Ph Eur monograph 0330</i>)	Agente de recubrimiento
Talco Purificado	18,60	BP (<i>Talc, Ph Eur monograph 0438</i>)	Deslizante / Lubricante
Estearato de Magnesio	4,25	BP (<i>Ph Eur monograph 0229</i>)	Lubricante
Agua Purificada*	c.s	BP (<i>Ph Eur monograph 0008</i>)	Vehículo
Recubrimiento			
Hidroxipropilmetilcelulosa E5(HPMC E5)	10,00	BP (<i>Ph Eur monograph 0348</i>)	Agente formador de film
Dióxido de Titanio	2,00	BP (<i>Ph Eur monograph 0150</i>)	Colorante
Macrogol	1,00	BP (<i>Ph Eur monograph 1444</i>)	Plastificante
Alcohol Isopropílico*	234,00	BP (<i>Ph Eur monograph 0970</i>)	Solvente
Dicloro metano*	126,00	BP (<i>Ph Eur monograph 0932</i>)	Solvente

*Solventes eliminados durante el proceso fabricación. No están presentes en el producto final.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD EN ESTANTERÍA

TABLAS DE RESULTADOS

Metformina clorhidrato comprimidos recubiertos 850 mg

Estudio de estabilidad

1. Estabilidad Acelerada

PELL TECH HEALTH CARE PVT. LTD.

20B, Tansa Farm Estate, Met, , Bhiwandi - Wada Road, Wada, Thane - 421 312, Maharashtra, India.

Stability Study Report (Accelerated)

Product	Metformin Hydrochloride Tablets BP 850 mg					
Label Claim	Each film coated tablet contains: Metformin Hydrochloride BP 850 mg Excipients q.s. Colour: Titanium Dioxide BP	Batch No.: 5848001 Mfg Date : Mar-2008 Exp. Date: Feb-2011 Packing: Aluminium- PVC Blister Storage Conditions: 40°C±2°C & RH 75%±5%				
Test	Specifications	Initial	1M	2M	3M	6M
Description	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.
Weight of 20 Tablets	19.00 gm ± 5% (18.05 gm – 19.95 gm)	19.17 gm	19.14 gm	19.12 gm	19.12 gm	19.08 gm
Average Weight of Tablet	950mg ± 5% (902.5 mg – 997.5 mg)	958.5 mg	957.14 mg	956.02 mg	956.01mg	954.25 mg
Hardness	Not less than 5.0 kg/cm ²	7 kg/cm ²	7 kg/cm ²	6 kg/cm ²	6 kg/cm ²	7 kg/cm ²
Disintegration time	Not more than 30 mins	9 min 10 sec	9 min 08 sec	9 min 09 sec	8 min 45 sec	8 min 45 sec
Dissolution Time interval : 45 mins	Not less than 75% (Q) released after 45 mins.	99.91%	98.29%	99.30%	98.25%	98.24%
1-Cyanoguanidine	In the chromatogram obtained with solution (1) the area of any peak corresponding to 1-cyanoguanidine is not Greater than the area of the peak in the chromatogram obtained with solution (2) (0.02%).	0.0015%	0.0016%	0.0018%	0.0021%	0.0029%
Assay: Each film coated tablet contains: Metformin Hydrochloride BP 850mg	NLT 95.0% and NMT 105.0% of labelled amount (Between 807.5mg to 892.5mg)	100.04% (850.34mg)	99.48% (845.58mg)	99.13% (842.60 mg)	99.37% (844.64 mg)	99.24% (843.54mg)
	Date of Analysis	15/03/08	16/04/08	15/05/08	16/06/08	14/09/08

Remarks: The product is found to be stable for 6 Months at 40°C±2°C & RH 75%±5% and hence the projected shelf life of 36 months can be given to the product.



Date: 14/09/2008
AUTHORIZED SIGNATORY
DIRECTOR TECHNICAL
DR. AMITA KARNIK

Metformina clorhidrato comprimidos recubiertos 850 mg

Estudio de estabilidad

PELL TECH HEALTH CARE PVT. LTD.

20B, Tansa Farm Estate, Met, , Bhiwandi - Wada Road, Wada, Thane - 421 312, Maharashtra, India.

Stability Study Report (Accelerated)

Product	Metformin Hydrochloride Tablets BP 850 mg					
Label Claim	Each film coated tablet contains: Metformin Hydrochloride BP 850 mg Excipients q.s. Colour: Titanium Dioxide BP	Batch No.: 5848002 Mfg Date : Mar-2008 Exp. Date: Feb-2011 Packing: Aluminium- PVC Blister Storage Conditions: 40°C±2°C & RH 75%±5%				
Test	Specifications	Initial	1M	2M	3M	6M
Description	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.
Weight of 20 Tablets	19.00 gm ± 5% (18.05 gm – 19.95 gm)	19.11 gm	19.08 gm	19.08 gm	19.04 gm	19.02 gm
Average Weight of Tablet	950.00mg ± 5% (902.5 mg – 997.5 mg)	955.5mg	954.21 mg	954.16 mg	952.12 mg	951.22mg
Hardness	Not less than 5.0 kg/cm ²	8 kg/cm ²	6 kg/cm ²	7 kg/cm ²	7 kg/cm ²	6 kg/cm ²
Disintegration time	Not more than 30 mins	9 min 09 sec	9 min 12 sec	9 min 11 sec	9 min 10 sec	9 min 11 sec
Dissolution Time interval : 45 mins	Not less than 75% (Q) released after 45 mins.	100.01%	99.96%	99.92%	99.86%	98.52%
1-Cyanoguanidine	In the chromatogram obtained with solution (1) the area of any peak corresponding to 1-cyanoguanidine is not Greater than the area of the peak in the chromatogram obtained with solution (2) (0.02%).	0.0017%	0.0019%	0.0026%	0.0029%	0.0034%
Assay: (By U.V.) Each film coated tablet contains: Metformin Hydrochloride BP 850mg	NLT 95.0% and NMT 105.0% of labelled amount (Between 807.5mg to 892.5mg)	100.05% (850.43 mg)	99.59% (846.52 mg)	99.78% (848.13 mg)	99.97% (849.75 mg)	99.24% (843.54 mg)
	Date of analysis	15/03/08	16/04/08	15/05/08	16/06/08	14/09/08

Remarks: The product is found to be stable for 6 Months at 40°C±2°C & RH 75%±5% and hence the projected shelf life of 36 months can be given to the product.



Date: 14/09/2008
AUTHORIZED SIGNATORY
DIRECTOR TECHNICAL
DR. AMITA KARNIK

Metformina clorhidrato comprimidos recubiertos 850 mg

Estudio de estabilidad

PELL TECH HEALTH CARE PVT. LTD.

20B, Tansa Farm Estate, Met, , Bhiwandi - Wada Road, Wada, Thane - 421 312, Maharashtra, India.

Stability Study Report (Accelerated)

Product	Metformin Hydrochloride Tablets BP 850 mg					
Label Claim	Each film coated tablet contains: Metformin Hydrochloride BP 850 mg Excipients q.s. Colour: Titanium Dioxide BP	Batch No.: 5848003 Mfg Date : Mar-2008 Exp. Date: Feb-2011 Packing: Aluminium- PVC Blister Storage Conditions: 40°C±2°C & RH 75%±5%				
Test	Specifications	Initial	1M	2M	3M	6M
Description	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.
Weight of 20 Tablets	19.00 gm ± 5% (18.05 gm – 19.95 gm)	19.11 gm	19.09 gm	19.09 gm	19.06 gm	19.04 gm
Average Weight of Tablet	950.00mg ± 5% (902.5 mg – 997.5 mg)	955.8 mg	954.85 mg	954.69 mg	953.28 mg	952.29mg
Hardness	Not less than 5.0 kg/cm ²	7 kg/cm ²	7 kg/cm ²	6 kg/cm ²	7 kg/cm ²	6 kg/cm ²
Disintegration time	Not more than 30 mins	9 min 11 sec	9 min 04 sec	9 min 02 sec	8 min 52 sec	9 min 40 sec
Dissolution Time interval : 45 mins	Not less than 75% (Q) released after 45 mins.	99.82%	95.40%	95.50%	95.60%	95.80%
1-Cyanoguanidine	In the chromatogram obtained with solution (1) the area of any peak corresponding to 1-cyanoguanidine is not Greater than the area of the peak in the chromatogram obtained with solution (2) (0.02%).	0.0019%	0.0021%	0.0022%	0.0027%	0.0031%
Assay: (By U.V.) Each film coated tablet contains: Metformin Hydrochloride BP850mg	NLT 95.0% and NMT 105.0% of labelled amount (Between 807.5mg to 892.5mg)	99.96% (849.66mg)	99.69% (847.37 mg)	99.48% (845.58 mg)	98.75% (839.37 mg)	97.44% (828.24 mg)
	Date of analysis	15/03/08	16/04/08	15/05/08	16/06/08	14/09/08

Remarks: The product is found to be stable for 6 Months at 40°C±2°C & RH 75%±5% and hence the projected shelf life of 36 months can be given to the product.



Date: 14/09/2008
AUTHORIZED SIGNATORY
DIRECTOR TECHNICAL
DR. AMITA KARNIK

Metformina clorhidrato comprimidos recubiertos 850 mg

Estudio de estabilidad

2. Estabilidad a tiempo real

PELL TECH HEALTH CARE PVT. LTD.

20B, Tansa Farm Estate, Met, Bhiwandi - Wada Road, Wada, Thane - 421 312, Maharashtra, India.

Stability Study Report (Long Term)

Product	Metformin Hydrochloride Tablets BP 850 mg								
Label Claim	Each film coated tablet contains: Metformin Hydrochloride BP 850 mg Excipients q.s. Colour: Titanium Dioxide BP	Batch No.: 5848001 Mfg Date : Mar-2008 Exp. Date: Feb-2011 Packing: Aluminium- PVC Blister Storage Conditions: 30°C±2°C & RH 65%±5%							
Test	Specifications	Initial	3M	6M	9M	12M	18M	24M	36M
Description	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.
Weight of 20 Tablets	19.00 gm ± 5% (18.05 gm – 19.95 gm)	19.17 gm	19.17 gm	19.16 gm	19.14 gm	19.12 gm	19.12 gm	19.10 gm	19.05 gm
Average Weight of Tablet	950.00mg ± 5% (902.5 mg – 997.5 mg)	958.5 mg	958.11 mg	958.09 mg	957.24 mg	956.31 mg	956.21 mg	955.45 mg	952.29 mg
Hardness	Not less than 5.0 kg/cm ²	7 kg/cm ²	7 kg/cm ²	6 kg/cm ²	6 kg/cm ²	7 kg/cm ²	6 kg/cm ²	6 kg/cm ²	5 kg/cm ²
Disintegration time	Not more than 30 mins	9 min 10 sec	9 min 06 sec	9 min 09 sec	9 min 08 sec	8 min 35 sec	8 min 33 sec	8 min 10 sec	8 min 08 sec
Dissolution Time interval : 45 mins	Not less than 75% (Q) released after 45 mins.	99.91%	99.10%	98.90%	98.75%	98.25%	98.99%	98.10%	98.08%
1-Cyanoguanidine	In the chromatogram obtained with solution (1) the area of any peak corresponding to 1-cyanoguanidine is not Greater than the area of the peak in the chromatogram obtained with solution (2) (0.02%).	0.0015%	0.0017%	0.0019%	0.0023%	0.0025%	0.0027%	0.0031%	0.0033%
Assay: (By U.V.) Each film coated tablet contains: Metformin Hydrochloride BP 850mg	NLT 95.0% and NMT 105.0% of labelled amount (Between 807.5mg to 892.5mg)	100.04% (850.34mg)	99.10% (842.35mg)	99.15% (842.77mg)	98.25% (835.12mg)	97.85% (831.73mg)	97.75% (830.86mg)	97.72% (830.62 mg)	97.68% (830.28 mg)
Date of analysis		15/03/08	16/06/08	14/09/08	15/12/08	15/03/09	14/09/09	15/03/10	15/03/11

Remarks: The product is found to be stable for 36 Months at 30°C±2°C & RH 65%±5% and hence the calculated shelf life of 36 Months is given to the product.



Date: 15/03/2011
AUTHORIZED SIGNATORY
DR. AMITA KARNIK
DIRECTOR TECHNICAL

Metformina clorhidrato comprimidos recubiertos 850 mg

Estudio de estabilidad

PELL TECH HEALTH CARE PVT. LTD.

20B, Tansa Farm Estate, Met, , Bhiwandi - Wada Road, Wada, Thane - 421 312, Maharashtra, India.

Stability Study Report (Long Term)

Product	Metformin Hydrochloride Tablets BP 850 mg								
Label Claim	Each film coated tablet contains: Metformin Hydrochloride BP 850 mg Excipients q.s. Colour: Titanium Dioxide BP	Batch No.: 5848002 Mfg Date : Mar-2008 Exp. Date: Feb-2011 Packing: Aluminium- PVC Blister Storage Conditions: 30°C±2°C & RH 65%±5%							
Test	Specifications	Initial	3M	6M	9M	12M	18M	24M	36M
Description	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.
Weight of 20 Tablets	19.00 gm ± 3% (18.43 gm – 19.58 gm)	19.11 gm	19.09 gm	19.09 gm	19.08 gm	19.08 gm	19.06 gm	19.04 gm	19.04 gm
Average Weight of Tablet	950.00mg ± 2% (931.00 mg – 969.00 mg)	955.5mg	954.4 mg	954.22mg	954.14 mg	954.07 mg	953.11 mg	952.35 mg	952.21 mg
Hardness	Not less than 5.0 kg/cm ²	7 kg/cm ²	6 kg/cm ²	6 kg/cm ²	7 kg/cm ²	6 kg/cm ²	7 kg/cm ²	5 kg/cm ²	5 kg/cm ²
Disintegration time	Not more than 30 mins	9 min 09 sec	9 min 08 sec	9 min 05 sec	9 min 02 sec	9 min 05 sec	8 min 7 sec	8 min 3 sec	8 min 4 sec
Dissolution Time interval : 45 mins	Not less than 75% (Q) (released after 45 mins.	100.01%	99.26%	98.57%	98.34%	98.24%	98.12%	97.45%	97.34%
1-Cyanoguanidine	In the chromatogram obtained with solution (1) the area of any peak corresponding to 1-cyanoguanidine is not Greater than the area of the peak in the chromatogram obtained with solution (2) (0.02%).	0.0017%	0.0019%	0.0021%	0.0026%	0.0031%	0.0033%	0.0036%	0.0037%
Assay: (By U.V.) Each film coated tablet contains: Metformin Hydrochloride BP 850mg	NLT 95.0% and NMT 105.0% of labelled amount (Between 807.5mg to 892.5mg)	100.05% (850.43 mg)	99.80% (848.3 mg)	99.64% (846.94mg)	99.53% (846.00mg)	99.80% (848.3mg)	99.58% (846.43 mg)	99.40% (844.9 mg)	99.33% (844.30 mg)
	Date of analysis	15/03/08	16/06/08	14/09/08	15/12/08	15/03/09	14/09/09	15/03/10	15/03/11

Remarks: The product is found to be stable for 36 Months at 30°C±2°C & RH 65%±5% and hence the calculated shelf life of 36 Months is given to the product.


 Date: 15/03/2011
 AUTHORIZED SIGNATORY
 DR. AMITA KARNIK
 DIRECTOR TECHNICAL

Metformina clorhidrato comprimidos recubiertos 850 mg

Estudio de estabilidad

PELL TECH HEALTH CARE PVT. LTD.

20B, Tansa Farm Estate, Met, , Bhiwandi - Wada Road, Wada, Thane - 421 312, Maharashtra, India.

Stability Study Report
(Long Term)

Product	Metformin Hydrochloride Tablets BP 850 mg								
Label Claim	Each film coated tablet contains: Metformin Hydrochloride BP 850 mg Excipients q.s. Colour: Titanium Dioxide BP	Batch No.: 5848003 Mfg Date : Mar-2008 Exp. Date: Feb-2011 Packing: Aluminium- PVC Blister Storage Conditions: 30°C±2°C & RH 65%±5%.							
Test	Specifications	Initial	3M	6M	9M	12M	18M	24M	36M
Description	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.	White, biconvex, capsule-shaped film coated tablets.
Weight of 20 Tablets	19.00 gm ± 3% (18.43 gm – 19.58 gm)	19.11 gm	19.10 gm	19.09 gm	19.06 gm	19.06 gm	19.04 gm	19.04 gm	19.04 gm
Average Weight of Tablet	950.00mg ± 2% (931.00 mg – 969.00 mg)	955.8 mg	955.3 mg	954.58 mg	953.14 mg	953.28 mg	952.38 mg	952.27 mg	952.19 mg
Hardness	Not less than 5.0 kg/cm ²	7 kg/cm ²	8 kg/cm ²	7 kg/cm ²	6 kg/cm ²	6 kg/cm ²	6 kg/cm ²	5 kg/cm ²	5 kg/cm ²
Disintegration time	Not more than 30 mins	9 min 11 sec	6.3 min	7.2 min	7.8 min	8.5 gm	7.8 gm	7.4 gm	7.9
Dissolution Time interval : 45 mins	Not less than 75% (Q) released after 45 mins.	99.82%	99.45%	98.57%	98.34%	98.29%	98.23%	99.34%	99.12%
1-Cyanoguanidine	In the chromatogram obtained with solution (1) the area of any peak corresponding to 1-cyanoguanidine is not Greater than the area of the peak in the chromatogram obtained with solution (2) (0.02%).	0.0019%	0.0021%	0.0023%	0.0027%	0.0029%	0.0031%	0.003%	0.0037%
Assay: (By U.V.) Each film coated tablet contains: Metformin Hydrochloride BP 850mg	NLT 95.0% and NMT 105.0% of labelled amount (Between 807.5mg to 892.5mg)	99.96% (849.66 mg)	99.87% (848.89 mg)	99.66% (847.11 mg)	99.58% (846.43 mg)	99.39% (844.82 mg)	99.21% (843.29 mg)	99.19% (843.12 mg)	98.21% (834.79 mg)
	Date of analysis	15/03/08	16/06/08	14/09/08	15/12/08	15/03/09	14/09/09	15/03/10	15/03/11

Remarks: The product is found to be stable for 36 Months at 30°C±2°C & RH 65%±5% and hence the calculated shelf life of 36 Months is given to the product.


Date: 15/03/2011
AUTHORIZED SIGNATORY
DR. AMITA KARNIK
DIRECTOR TECHNICAL

EVALUACION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad Acelerado en condiciones de temperatura y humedad de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ Y $75\% \pm 5\%$ H; y estudio de estabilidad a Tiempo real en condiciones de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $65\% \pm 5\%$ HR, para los Lotes 5848001, 5848002 y 5848003; se puede verificar que los lotes estudiados no muestran deterioro físico o químico en el envase estudiado. No se evidencia una disminución significativa en la valoración del activo y los parámetros analizados se mantuvieron dentro de los límites especificados.

1. Conclusiones

Basado en los datos adquiridos de los estudios de estabilidad a tiempo real y acelerado, se concluye que el producto **METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 850 mg** es estable por un periodo de 36 meses almacenado en su envase original y a una temperatura no mayor a 30°C , protegido de la humedad y la luz.

Se propone periodo de eficacia para **METFORMINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 850 mg** de 36 meses a partir de su fecha de fabricación.