

D. Stability

bs

Prepared by:

Q.C. Officer

Bhabiker

Checked by:

Q.C. Manager

Darshit Shah

Approved by:

Q.A. Manager



Regd. Office :

230, Star Chambers, Dr. R. P. Road, Rajkot - 360 001, (Gujarat) India. **Telefax** : +91 - 281 - 3080284

Web : www.renovahealthcare.com | **Email** : info@renovahealthcare.com

TIMOLOL MALEATO SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,5%**ESTUDIO DE ESTABILIDAD, RESUMEN Y DISEÑO**

1.- RESUMEN DEL DISEÑO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

1.A.- ESTABILIDAD ACELERADA

Temperatura: 40°C ± 2°C y **Humedad Residual:** 75% ± 5%

Lote N°	Fecha de fabricación	Fecha de Desarrollo del Estudio		Escala
		Inicio	Término	
3032	05/2006	27/05/2006	09/05/2008	Productiva
3107	04/2007	28/04/2007	09/04/2009	Productiva
3182	04/2008	30/04/2008	06/04/2010	Productiva

Tipo y Tamaño de lotes: Lotes Productivos de Viales 4950 = 50,000 litros

Tipo de material de envase: Frasco y tapa de polietileno de baja densidad, acondicionado en estuche de cartulina de baja densidad.

Nombre y país del Propietario del registro : Renova Lifesciences Private Limited,
NR.SABAR DAIRY, TALOD ROAD, P.O.HAJIPUR, HIMATNAGAR – 383 006, GUJRAT-INDIA

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

Renova Lifesciences Private Limited Plot No: 136/137, GIDC Estate, Wadhwan City, Dist:
Surendranagar, Gujarat – India.

		Tiempo(meses) →			
Test ↓	Especificación y Ensayos según USP ↓	0	1	3	6
Descripción	Solución clara incolora, libre de cualquier tipo de partícula visible	X	X	X	X
pH	6,5 – 7,5	X	X	X	X
Volumen de Llenado mínimo promedio	No es menor de la cantidad indicada en la etiqueta del producto terminado (10 mL)	X	X	X	X
Esterilidad	Debe ser estéril	X	X	X	X
Valoración (%declarado en el rótulo)	El contenido de la crema no debe tener no menos de un 95,0% y no más de 105,0% de la cantidad declarada en el rótulo del producto terminado.	X	X	X	X

TIMOLOL MALEATO SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,5%**ESTUDIO DE ESTABILIDAD, RESUMEN Y DISEÑO****1.B.- DISEÑO CONDICIONES EXPERIMENTALES
(NATURAL, 24 MESES)****Temperatura: 25°C ± 2°C y Humedad Residual : 60% ± 5%**

Lote N°	Fecha de fabricación	Fecha de Desarrollo del Estudio		Escala
		Inicio	Término	
3032	05/2006	27/05/2006	09/05/2008	Productiva
3107	04/2007	28/04/2007	09/04/2009	Productiva
3182	04/2008	30/04/2008	06/04/2010	Productiva

Tipo y Tamaño de lotes: Lotes Productivos de Viales 4950 = 50,000 litros.**Tipo de material de envase:** Frasco y tapa de polietileno de baja densidad, acondicionado en estuche de cartulina de baja densidad.**Nombre y país del Propietario del registro :** Renova Lifesciences Private Limited, NR.SABAR DAIRY, TALOD ROAD, P.O.HAJIPUR, HIMATNAGAR – 383 006, GUJRAT-INDIA**Nombre y país del Laboratorio que desarrolla este estudio de Estabilidad:**

Renova Lifesciences Private Limited Plot No: 136/137, GIDC Estate, Wadhwan City, Dist: Surendranagar, Gujarat – India.

Tiempo(meses) →		0	1	3	6	9	12	18	24
Test ↓	Especificación y Ensayos según USP ↓								
Descripción	Solución clara incolora, libre de cualquier tipo de partícula visible	X	X	X	X	X	X	X	X
pH	6,5 – 7,5	X	X	X	X	X	X	X	X
Volumen de Llenado mínimo promedio	No es menor de la cantidad indicada en la etiqueta del producto terminado (10 mL)	X	X	X	X	X	X	X	X
Esterilidad	Debe ser estéril	X	X	X	X	X	X	X	X
Valoración (%declarado en el rótulo)	El contenido de la crema no debe tener no menos de un 95,0% y no más de 105,0% de la cantidad declarada en el rótulo del producto terminado.	X	X	X	X	X	X	X	X

En donde se indica con una “equis”, significa que se hará la determinación de lo indicado.

2.- FORMULA DEL PRODUCTO**Cada 1 mL de Solución oftálmica contiene:**

Ingrediente	Cantidad(mg) por mL	Especificación analítica	Función
Timolol Maleato (equivalente a 5 mg de Timolol)	6,750	USP29-NF24 PAGE 2152	Principio activo
Cloruro de Benzalconio	0,100	USP29-NF24 PAGE 3282	Preservante
Cloruro de sodio	4,000	BP(Ph Eur monograph 0193)	Agente de tonicidad
Fosfato dihidrógeno de sodio Dihidrato	7,000	BP(Ph Eur monograph 0194)	Buffer
Fosfato monohidrógeno disódico	3,000	BP(Ph Eur monograph 1509)	Buffer
Edetato disódico	0.500	USP 29 – NF 24 PAGE 779	Agente Quelante
Hidróxido de sodio	2,000	USP 29 – NF 24 PAGE 3424	Para Ajustar pH
Agua estéril base	c.s.p	BP(Ph Eur monograph 0008)	Vehículo

TIMOLOL MALEATO SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,5%

ESTUDIO DE ESTABILIDAD, RESUMEN Y DISEÑO



B. Method of Preparation

1. Manufacturing Formula

For 4950 Vials = 50.000 Liter

Name Of Ingredients	Specifications	Qty Per ml.	Standard Batch Qty	Function
Timolol Maleate Equivalent To Timolol	USP	6.75 mg $\pm$ to 5.0 mg	370.0 gm	Active Pharmaceutical Ingredient
Benzalkonium Chloride Solution	NF	0.1 mg	5 gm	Preservative
Sodium Chloride	BP	4.0 mg	200 gm	Tonicity agent
Sodium Di Hydrogen Phosphate	B.P.	7.0 mg	350 gm	Buffer
Di-Sodium Hydrogen Phosphate	B.P.	3.0 mg	150 gm	Buffer
Edetate disodium	N.F.	0.5 mg	25 gm	Chelating agent
Sodium Hydroxide	N.F.	2 mg	100 gm Approx	For pH adjustment
Sterile Aqueous Base	B.P.	q.s to 1 ml	Q.S. to 50 Litres	Vehicle

Prepared by:
Production Officer

Checked by:
Production Manager

Approved by:
QA Manager



Regd. Office :
230, Star Chambers, Dr. R. P. Road, Rajkot - 360 001, (Gujarat) India. Telefax : +91 - 261 - 3080284
Web : www.renovahhealthcare.com | Email : info@renovahhealthcare.com

3.- METODOS ANALÍTICOS

Se procede al análisis de las muestras para desarrollo de estudio de estabilidad, en base a la Metodología de análisis de producto terminado incluido en dossier de registro del producto.

4.- ESPECIFICACIONES DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD:

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.

Test ↓	Especificación y Ensayos según USP ↓	Método
Descripción	Solución clara incolora, libre de cualquier tipo de partícula visible	Inspección visual
pH	6,5 – 7,5	USP
Volumen de Llenado mínimo promedio	No es menor de la cantidad indicada en la etiqueta del producto terminado (10 mL)	USP
Esterilidad	Debe ser estéril	USP
Valoración (%declarado en el rótulo)	El contenido de la crema no debe tener no menos de un 95,0% y no más de 105,0% de la cantidad declarada en el rótulo del producto terminado.	USP

5.- EVALUACION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS:

De acuerdo a los resultados obtenidos en el Estudio de Estabilidad Acelerado (Temperatura 40°C $\pm$ 2° C; Humedad relativa 75% $\pm$ 5%) de los cuales se presenta los resultados de los Lotes N°3032; N°3107; N° 3182 a los tiempos inicial, 1, 3 y 6 meses y del Estudio de Estabilidad a Tiempo Real en Condiciones de Temperatura y

TIMOLOL MALEATO SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,5%
<i>ESTUDIO DE ESTABILIDAD, RESUMEN Y DISEÑO</i>

humedad (Temperatura $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$; Humedad relativa $6\% \pm 5\%$), de los cuales se presentan los puntos 0,3, 6, 12, 18 y 24 meses, para los Lotes N°3032; N°3107; N° 3182.

Se puede verificar que los lotes estudiados no muestran deterioro físico o químico en el envase estudiado (Frasco plástico de polipropileno flexible incoloro a ligeramente amarillo de 10 mL de capacidad de llenado que incorpora un inserto y tapa plásticos de polietileno).

No se evidencia una disminución significativa en la valoración del activo y los parámetros analizados se mantuvieron dentro de los límites especificados.

6.- CONCLUSIONES:

Con los resultados obtenidos permiten proponer, para el producto ***Timolol Maleato solución oftálmica 0,5 %***, un período de eficacia de 24 meses, almacenado en su envase original y bien cerrado, almacenado a una temperatura no mayor a 25°C en un lugar fresco y seco

En páginas siguientes se adjuntan los informes de Estudios de Estabilidad de los Lotes N°3032; N°3107; N° 3182. en condiciones aceleradas, y a temperatura ambiente de 25°C , con los análisis indicados en cada tabla.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA

TABLA RESUMEN DE RESULTADOS

TIMOLOL MALEATO SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,5%

ESTUDIO DE ESTABILIDAD, RESUMEN Y DISEÑO

Q.C. DEPARTMENT ACCELERATED STABILITY STUDY REPORT

Product Name: Timolol Maleate Ophthalmic Solution USP

Subjected Date: 13/08/2006

Analysis as per: U.S.P.

Batch Number: 3032

Batch Size: 4950 x 10ml

Report No: AST/034

Mfg./ Exp. Date: 05/2006 – 04/2008

Packing bottle: 10ml Sterile polyethylene plastic bottle

Label Claim:

Timolol Maleate U.S.P.

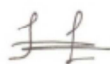
Equivalent to Timolol

0.5% w/v

Shelf life stability study: 40°C ± 2°C & RH 75% ± 5%

Description: Clear colorless solution free from any visible particles filled in sterile polyethylene plastic bottles

Test	Limit	Initial	1 month	2 month	3 month	6 month
Description	Clear colourless solution	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
pH (limit 6.5 – 7.5)	6.5-7.5	6.86	7.0	6.98	7.01	6.97
Assay (%)						
Timolol Maleate U.S.P.	90.0% to 110.0%	102.93	102.07	101.64	100.5	97.92
Average fill volume	Not Less Than 10.0 ml	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Sterility	Must Be Sterile	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
A. R. No.		F/061/0607	AST/034/0607	AST/034/A	AST/034/B	AST/034/C
Date		13/08/2006	12/09/2006	15/10/2006	13/11/2006	17/02/2007
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok


Analyst


Q. C. Incharge


Q. A. Incharge



TIMOLOL MALEATO SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,5%

ESTUDIO DE ESTABILIDAD, RESUMEN Y DISEÑO

Q.C. DEPARTMENT ACCELERATED STABILITY STUDY REPORT

Product Name: Timolol Maleate Ophthalmic Solution

Subjected Date: 13/04/2007

Analysis as per: U.S.P.

Batch Number: 3107

Batch Size: 4950 x 10ml

Report No: AST/035

Mfg./ Exp. Date: 04/2007 – 03/2009

Packing bottle: 10ml Sterile polyethylene plastic bottle

Label Claim:

Timolol Maleate U.S.P.

Equivalent to Timolol

0.5% w/v

Shelf life stability study: 40°C ± 2°C & RH 75% ± 5%

Description: Clear colorless solution free from any visible particles filled in sterile polyethylene plastic bottles

Test	Limit	Initial	1 month	2 month	3 month	6 month
Description	Clear colourless solution	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
pH (limit 6.5 – 7.5)	6.5-7.5	6.87	6.90	6.90	7.02	6.96
Assay (%)						
Timolol Maleate U.S.P.	90.0% to 110.0%	102.79	101.79	101.5	100.78	98.06
Average fill volume	Not Less Than 10.0 ml	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Sterility	Must Be Sterile	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
A. R. No.		F/062/0607	AST/035/0708	AST/035/A	AST/035/B	AST/035/C
Date		13/04/2007	14/05/2007	18/06/2007	18/07/2007	15/10/2007
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok


Analyst


Q. C. Incharge


Q. A. Incharge



Regd. Office :

230, Star Chambers, Dr. R. P. Road, Rajkot - 360 001, (Gujarat) India. **Telefax** : +91 - 281 - 3080284

Web : www.renovahealthcare.com | **Email** : info@renovahealthcare.com

TIMOLOL MALEATO SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,5%

ESTUDIO DE ESTABILIDAD, RESUMEN Y DISEÑO

Q.C. DEPARTMENT ACCELERATED STABILITY STUDY REPORT

Product Name: Timolol Maleate Ophthalmic Solution USP

Subjected Date: 16/04/2008

Analysis as per: U.S.P.

Batch Number: 3182

Batch Size: 4950 x 10ml

Report No: AST/036

Mfg./ Exp. Date: 04/2008 – 03/2010

Packing bottle: 10ml Sterile polyethylene plastic bottle

Label Claim:

Timolol Maleate U.S.P.

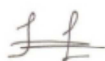
Equivalent to Timolol

0.5% w/v

Shelf life stability study: 40°C ± 2°C & RH 75% ± 5%

Description: Clear colorless solution free from any visible particles filled in sterile polyethylene plastic bottles

Test	Limit	Initial	1 month	2 month	3 month	6 month
Description	Clear colourless solution	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
pH (limit 6.5 – 7.5)	6.5-7.5	6.88	6.95	6.94	7.01	6.96
Assay (%)						
Timolol Maleate U.S.P.	90.0% to 110.0%	103.36	101.94	101.64	100.5	97.92
Average fill volume	Not Less Than 10.0 ml	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Sterility	Must Be Sterile	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
A. R. No.		F/063/0809	AST/036/0910	AST/036/A	AST/036/B	AST/036/C
Date		21/04/2008	20/05/2008	21/06/2008	22/07/2008	21/10/2008
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok


Analyst


Q. C. Incharge


Q. A. Incharge



Regd. Office :

230, Star Chambers, Dr. R. P. Road, Rajkot - 360 001. (Gujarat) India. Telefax : +91 - 281 - 3080284

Web : www.renovahealthcare.com | Email : info@renovahealthcare.com

ESTUDIO DE ESTABILIDAD A TIEMPO REAL

TABLA RESUMEN DE RESULTADOS

TIMOLOL MALEATO SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,5%

ESTUDIO DE ESTABILIDAD, RESUMEN Y DISEÑO

Q.C. DEPARTMENT STABILITY STUDY REPORT

Product Name: Timolol Maleate Ophthalmic Solution USP

Subjected Date: 13/08/2006

Analysis as per: U.S.P.

Batch Number: 3032

Batch Size: 4950 x 10ml

Report No: ST/020

Mfg./ Exp. Date: 05/2006 – 04/2008

Packing bottle: 10ml Sterile plastic bottle

Label Claim:

Timolol Maleate U.S.P.

Equivalent to Timolol

0.5% w/v

Shelf life stability study: 25°C ± 2°C / 60% ± 5% RH

Description: Clear colorless solution free from any visible particles filled in sterile plastic bottles

Test	Limit	Initial	3 month	6 month	9 month	12 month	18 month	24 month
Description	Clear colourless solution	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
pH	6.5-7.5	7.18	7.2	7.1	7.17	7.28	7.3	7.2
Assay (%)								
Timolol Maleate U.S.P.	90.0% to 110.0%	103.22	102.92	102.6	102.08	101.5	101.5	100.36
Average fill volume	Not Less Than 10.0 ml	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Sterility	Must Be Sterile	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
A. R. No.		F/021/0607	ST/020/A	ST/020/B	ST/020/C	ST/020/D	ST/020/E	ST/020/F
Date		27/05/06	11/08/06	07/11/06	03/02/07	12/05/07	02/11/07	09/05/08
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok


Analyst


Q. C. Incharge


Q. A. Incharge



Regd. Office :

230, Star Chambers, Dr. R. P. Road, Rajkot - 360 001. (Gujarat) India. **Telefax** : +91 - 281 - 3080284

Web : www.renovahealthcare.com | **Email** : info@renovahealthcare.com

TIMOLOL MALEATO SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,5%

ESTUDIO DE ESTABILIDAD, RESUMEN Y DISEÑO

U.S. DEPARTMENT STABILITY STUDY REPORT

Product Name: Timolol Maleate Ophthalmic Solution

Subjected Date: 13/04/2007

Analysis as per: U.S.P.

Batch Number: 3107

Batch Size: 4950 x 10ml

Report No: ST/002

Mfg./Exp. Date: 04/2007 – 03/2009

Packing bottle: 10ml Sterile plastic bottle

Label Claim:

Timolol Maleate U.S.P.

Equivalent to Timolol

0.5% w/v

Shelf life stability study: 25°C ± 2°C / 60% ± 5% RH

Description: Clear colorless solution free from any visible particles filled in sterile plastic bottles

Test	Limit	Initial	3 month	6 month	9 month	12 month	18 month	24 month
Description	Clear colourless solution	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
pH	6.5-7.5	7.46	7.38	7.35	7.4	7.43	7.38	7.49
Assay (%)								
Timolol Maleate U.S.P.	90.0% to 110.0%	103.66	103.22	102.94	102.08	101.8	100.4	100
Average fill volume	Not Less Than 10.0 ml	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Sterility	Must Be Sterile	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
A. R. No.		F/002/0708	ST/002/A	ST/002/B	ST/002/C	ST/002/D	ST/002/E	ST/002/F
Date		28/04/07	04/07/07	04/10/07	02/01/08	02/04/08	01/10/08	09/04/09
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok


Analyst


Q. C. Incharge


Q. A. Incharge



Regd. Office :

230, Star Chambers, Dr. R. P. Road, Rajkot - 360 001, (Gujarat) India. **Telefax** : +91 - 261 - 3080284

Web : www.renovahealthcare.com | **Email** : info@renovahealthcare.com

TIMOLOL MALEATO SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,5%

ESTUDIO DE ESTABILIDAD, RESUMEN Y DISEÑO

Q. C. DEPARTMENT STABILITY STUDY REPORT

Product Name: Timolol Maleate Ophthalmic Solution USP

Subjected Date: 16/04/2008

Analysis as per: U.S.P.

Batch Number: 3182

Batch Size: 4950 x 10ml

Report No: ST/012

Mfg./ Exp. Date: 04/2008 – 03/2010

Packing bottle: 10ml Sterile plastic bottle

Label Claim:

Timolol Maleate U.S.P.

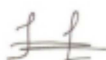
Equivalent to Timolol

0.5% w/v

Shelf life stability study: 25°C ± 2°C / 60% ± 5% RH

Description: Clear colorless solution free from any visible particles filled in sterile plastic bottles

Test	Limit	Initial	3 month	6 month	9 month	12 month	18 month	24 month
Description	Clear colourless solution	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
pH	6.5-7.5	7.10	7.10	7.02	7.00	7.07	7.04	7.10
Assay (%)								
Timolol Maleate U.S.P.	90.0% to 110.0%	102.08	101.80	101.6	101.6	100.64	100.40	99.60
Average fill volume	Not Less Than 10.0 ml	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Sterility	Must Be Sterile	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
A. R. No.		F/012/0809	ST/012/A	ST/012/B	ST/012/C	ST/012/D	ST/012/E	ST/012/F
Date		30/04/08	01/07/08	01/10/09	02/01/09	07/04/09	03/10/09	06/04/10
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok


Analyst


Q. C. Incharge


Q. A. Incharge



Regd. Office :

230, Star Chambers, Dr. R. P. Road, Rajkot - 360 001. (Gujarat) India. Telefax : +91 - 281 - 3080284

Web : www.renovahealthcare.com | Email : info@renovahealthcare.com

TIMOLOL MALEATO SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,5%

ESTUDIO DE ESTABILIDAD, RESUMEN Y DISEÑO

Results:

Inferences drawn from tests are listed below. These are based on raw data reports presented in tabular format

i. Physical stability

The physical stability of Timolol Maleate Ophthalmic Solution USP proved to be unchanged after storage up to 24 months at $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ and $60\% \pm 5\%$ RH and 6 months under accelerated storage condition at $40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ and $75\% \pm 5\%$ RH.

The results obtained for test item's "appearance" was not changed.

ii. Chemical stability :

Stability under accelerated condition:

Storage for up to 6 months at $40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ and $75\% \pm 5\%$ RH had no significant effect on the chemical stability of the drug product.

Timolol Maleate Ophthalmic Solution USP have not changed significantly after storage under real time condition compared to initial assay of the batches and are well under Pharmacopoeial Finished Product Specifications.

Stability under real time condition:

Storage for up to 24 months at $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ and $60\% \pm 5\%$ RH had no significant effect on the chemical stability of the drug product.

The content of Timolol Maleate Ophthalmic Solution USP have not changed significantly after storage under real time condition compared to initial assay of the batches and are well under Pharmacopoeial Finished Product Specifications.

Discussion / Conclusion

During the real time long term stability study all the batches meets the in house specifications all the time. Hence as on date 24 months stability can be given safely.

As is evident from above studies in Real-time/ Accelerated testing under specified storage conditions, did not cause any significant change in physical/ chemical properties of Timolol Maleate Ophthalmic Solution USP. Hence the product is declared to be stable over a period of 24 months when stored under specified conditions.

Shelf life:

Based on the result data the shelf-life has been established for 2 years.

Storage direction:

Store at a temperature not more than 25° , excursion permitted between 15° and 30° (59° and 86° F)