

CLOTRIMAZOL 1% MÁS BETAMETASONA 0,05% CREMA TÓPICA
PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

1.- RESUMEN DEL DISEÑO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

1.A.- ESTABILIDAD ACELERADA

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

Batch N°	Fecha de fabricación	Fecha de inicio de estudio	Fecha de término	Tipo de Batch
01	09/2007	11/09/2007	16/09/2010	Productivo
02	09/2007	12/09/2007	16/09/2010	Productivo
03	09/2007	13/09/2007	16/09/2010	Productivo

Lotes analizados: 01; 02 y 03

Fechas de Fabricación: 09/2007

Tipo y Tamaño de lotes: Lotes Productivos de 500 kilos cada uno.(33.333 tubos)

Tipo de material de envase: Tubo de aluminio lacado de 15 g Impreso, de forma cilíndrica, texto impreso

Nombre y país del Manufacturador: 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, NR.SABAR DAIRY, TALOD ROAD, P.O.HAJIPUR, HIMATNAGAR – 383 006, GUJRAT-INDIA

Tiempo(meses) →		0	1	3	6
Test ↓	Especificación y Ensayos según USP ↓				
Descripción	Crema suave de color blanco a blanco opaco	X	X	X	X
Llenado mínimo promedio	No menos de 15,00 g	X	X	X	X
Clotrimazol Compuesto relacionado A	No más de 5,0% de la cantidad declarada de clotrimazol	X	X	X	X
Valoración (%declarado en el rótulo)	Clotrimazol = El contenido de la crema no debe tener no menos de un 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada en el rótulo del producto terminado.	X	X	X	X
	Betametasona dipropionato = El contenido de la crema no debe tener no menos de un 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada en el rótulo del producto terminado.	X	X	X	X

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

**CLOTRIMAZOL 1% MÁS BETAMETASONA 0,05%
CREMA TÓPICA**

PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

**1.B.- DISEÑO CONDICIONES EXPERIMENTALES
(NATURAL, 36 MESES)**

Temperatura: 30°C ± 2°C y Humedad Residual : 65% ± 5%

Batch N°	Fecha de fabricación	Fecha de inicio de estudio	Fecha de término	Tipo de Batch
01	09/2007	11/09/2007	16/09/2010	Productivo
02	09/2007	12/09/2007	16/09/2010	Productivo
03	09/2007	13/09/2007	16/09/2010	Productivo

Lotes analizados: 01; 02 y 03

Fechas de Fabricación: 09/2007

Tipo y Tamaño de lotes: Lotes Productivos de 500 kilos cada uno.(33.333 tubos)

Tipo de material de envase: Tubo de aluminio lacado de 15 g Impreso, de forma cilíndrica, texto impreso

Nombre y país del Manufacturador: 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, NR.SABAR DAIRY, TALOD ROAD, P.O.HAJIPUR,
HIMATNAGAR – 383 006, GUJRAT-INDIA

Tiempo(meses) →		0	1	3	6	9	12	18	24	36
Test ↓	Especificación y Ensayos según USP ↓									
Descripción	Crema suave de color blanco a blanco opaco	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Llenado mínimo promedio	No menos de 15,00 g	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clotrimazol Compuesto relacionado A	No más de 5,0% de la cantidad declarada de clotrimazol	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Valoración (%declarado en el rótulo)	Clotrimazol = El contenido de la crema no debe tener no menos de un 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada en el rótulo del producto terminado.	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Betametasona dipropionato = El contenido de la crema no debe tener no menos de un 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada en el rótulo del producto terminado.	X	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 100 g de crema tópica contienen:

Ingrediente	Cantidad(g)	Especificación analítica	Justificación
Clotrimazol	1,000	USP29–NF24 Page 566	Principio activo
Betametasona dipropionato (equivalentes a betametasona 0,05 g)	0,064	USP29–NF24 Page 268	Principio activo
Parafina blanca blanda	15,000	BP (Ph Eur monograph 1799)	Base no acuosa
Alcohol cetosteárilico	7,200	BP (Ph Eur monograph 0702)	Base no acuosa
Cetomacrogol 1000	1,800	BP(Ph Eur monograph 1444)	Base no acuosa
Parafina líquida liviana	3,500	BP(Ph Eur monograph 0240)	Base no acuosa
Propilen glicol	4,000	BP(Ph Eur monograph 0430)	Humectante
Clorocresol	0,100	BP(Ph Eur monograph 0384)	Preservante
Agua purificada	c.s.	BP(Ph Eur monograph 0008)	Base acuosa

CLOTRIMAZOL 1% MÁS BETAMETASONA 0,05% CREMA TÓPICA

PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD



2. COMPOSITION FOR PRODUCT

For 5000 tubes = 77.00 kg

Name Of Ingredients	Specifications	Qty Per gm	Standard Batch Qty	Function
Clotrimazole	USP	10 mg	0.8 kg	Active Pharmaceutical Ingredient
Betamethasone Dipropionate eq. To Betamethasone	USP	0.64 $\approx$ 0.5 mg	0.0512 kg	Active Pharmaceutical Ingredient
White soft paraffin	BP	150 mg	11.55 kg	Non aqueous base
Cetosteryl alcohol	BP	72 mg	5.55 kg	Non aqueous base
Cetomacrogol 1000	BP	18 mg	1.386 kg	Non aqueous base
Light Liquid Paraffin	BP	35 mg	2.70 kg	Non aqueous base
Propylene Glycol	BP	40 mg	3.08 kg	Humectant
Chlorocresol	BP	1.0 mg	0.077 kg	Preservative
Purified Water	BP	q.s. to 1 kg	q.s.	Aqueous base

PREPARED BY

PRODUCTION CHEMIST

CHECKED BY

PRODUCTION HEAD

APPROVED BY

Q.A. HEAD

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

CLOTRIMAZOL 1% MÁS BETAMETASONA 0,05% CREMA TÓPICA
PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

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	Método
Descripción	Crema suave de color blanco a blanco opaco	Inspección visual
Llenado mínimo promedio	No menos de 15,00 g	Según USP
Clotrimazol Compuesto relacionado A	No más de 5,0% de la cantidad declarada de clotrimazol	Según USP
Valoración (%declarado en el rótulo)	Clotrimazol = El contenido de la crema no debe tener no menos de un 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada en el rótulo del producto terminado.	Según USP
	Betametasona dipropionato = El contenido de la crema no debe tener no menos de un 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada en el rótulo del producto terminado.	Inspección visual

CLOTRIMAZOL 1% MÁS BETAMETASONA 0,05% CREMA TÓPICA

PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD
--

5.- EVALUACION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS:

De acuerdo a los resultados obtenidos en el Estudio de Estabilidad Acelerado (Temperatura $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$; Humedad relativa $75\% \pm 5\%$) de los cuales se presenta los resultados de los Lotes N° 01; N° 02; N° 03 a los tiempos inicial, 1, 2, 3 y 6 meses y del Estudio de Estabilidad a Tiempo Real en Condiciones de Temperatura y humedad (Temperatura $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$; Humedad relativa $65\% \pm 5\%$), de los cuales se presentan los puntos 0,3, 6, 9, 12, 18, 24 Y 36 meses, para los Lotes N° 01; N° 02; N° 03.

Se puede verificar que los lotes estudiados no muestran deterioro físico o químico en el envase estudiado (Tubo de aluminio lacado de 15 g Impreso, de forma cilíndrica, texto impreso).

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 **CLOTRIMAZOL MÁS BETAMETASONA crema tópica** un período de eficacia de 36 meses, almacenado en su envase original y bien cerrado, en un lugar fresco y seco, a no más de 30°C

En páginas siguientes se adjuntan los informes de Estudios de Estabilidad de los Lotes N° 01; N° 02; N° 03 en condiciones aceleradas, y a temperatura ambiente de 30°C , con los análisis indicados en cada tabla.

CLOTRIMAZOL 1% MÁS BETAMETASONA 0,05%
CREMA TÓPICA
PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA

TABLA RESUMEN DE RESULTADOS

CLOTRIMAZOL 1% MÁS BETAMETASONA 0,05% CREMA TÓPICA

PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD



Q.C. DEPARTMENT ACCELERATED STABILITY STUDY REPORT

Product Name: CLOTRIMAZOLE & BETAMETHASONE DIPROPIONATE CREAM

Subjected Date: 11/09/2007

Analysis as per: USP

Batch Number: 01

Batch Size: 500 Kg.

Report No: AST/04/A

Mfg./ Exp. Date: 09/2007-08/2010

Packing tube: 3 X 10 X 15 gm (In All. coll. tube)

Label Claim: Clotrimazole U.S.P.....1.0 %w/w

Betamethasone Dipropionate USP

Eq. To Betamethasone.....0.05 % w/w

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

Description: White to off white coloured smooth cream.

Test	Limit	Initial	1 month	2 month	3 month	6 month
Description	White to off white coloured smooth cream.	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Assay (%)						
Clotrimazole related compound A	NMT 5.0% of labelled amount of Clotrimazole	1.15	1.05	1.16	1.15	1.14
Clotrimazole U.S.P. ...1.0 % w/w	90.0% to 110.0%	101.90	101.40	101.0	100.56	100.21
Betamethasone Dipropionate U.S.P. Eq. to Betamethasone 0.05 % w/w	90.0% to 110.0%	102.0	101.65	101.40	101.0	100.50
Average fill weight	Not Less Than 15.0 gm	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Date		12/09/07	11/10/07	13/11/07	14/12/07	15/03/08
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok

PREPARED BY

ADZ
Q.C.CHEMIST

CHECKED BY

[Signature]
Q.C.HEAD

APPROVED BY

[Signature]
Q.A.HEAD

CLOTRIMAZOL 1% MÁS BETAMETASONA 0,05% CREMA TÓPICA

PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD



Q.C. DEPARTMENT

ACCELERATED STABILITY STUDY REPORT

Product Name: CLOTRIMAZOLE & BETAMETHASONE DIPROPIONATE CREAM

Subjected Date: 12/09/2007

Analysis as per: USP

Batch Number: 02

Batch Size: 500 Kg.

Report No: AST/04/B

Mfg./ Exp. Date: 09/2007-06/2010

Packing tube: 3 X 10 X 15 gm (In All. coll. tube)

Label Claim: Clotrimazole U.S.P.....1.0 %w/w

Betamethasone Dipropionate USP

Eq. To Betamethasone.....0.05 % w/w

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

Description: White to off white coloured smooth cream.

Test	Limit	Initial	1 month	2 month	3 month	6 month
Description	White to off white coloured smooth cream.	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Assay (%)						
Clotrimazole related compound A	NMT 5.0% of labelled amount of Clotrimazole	1.10	1.10	1.11	1.15	1.14
Clotrimazole U.S.P. ...1.0 % w/w	90.0% to 110.0%	101.77	101.30	100.60	100.09	99.68
Betamethasone Dipropionate U.S.P. Eq. to Betamethasone 0.05 % w/w	90.0% to 110.0%	101.87	101.20	100.40	99.92	99.53
Average fill weight	Not Less Than 15.0 gm	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Date		12/09/07	11/10/07	13/11/07	14/12/07	15/03/08
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok

PREPARED BY

Q.C.CHEMIST

CHECKED BY

Q.C.HEAD

APPROVED BY

Q.A.HEAD

CLOTRIMAZOL 1% MÁS BETAMETASONA 0,05% CREMA TÓPICA

PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD



Q.C. DEPARTMENT ACCELERATED STABILITY STUDY REPORT

Product Name: CLOTRIMAZOLE & BETAMETHASONE DIPROPIONATE CREAM

Subjected Date: 13/09/2007

Analysis as per: USP

Batch Number: 03

Batch Size: 500 Kg.

Report No: ST/07/A

Mfg./ Exp. Date: 09/2007-08/2010

Packing tube: 3 X 10 X 15 gm (In All. coll. tube)

Label Claim: Clotrimazole U.S.P.1.0 %w/w

Betamethasone Dipropionate USP

Eq. To Betamethasone0.05 % w/w

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

Description: White to off white coloured smooth cream.

Test	Limit	Initial	1 month	2 month	3 month	6 month
Description	White to off white coloured smooth cream.	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Assay (%)						
Clotrimazole related compound A	NMT 5.0% of labelled amount of Clotrimazole	1.08	1.23	1.14	1.16	1.10
Clotrimazole U.S.P. ...1.0 % w/w	90.0% to 110.0%	102.00	101.55	101.15	100.88	100.02
Betamethasone Dipropionate U.S.P. Eq. to Betamethasone 0.05 % w/w	90.0% to 110.0%	102.10	101.70	101.10	100.20	99.70
Average fill weight	Not Less Than 15.0 gm	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Date		12/09/07	11/10/07	13/11/07	14/12/07	15/03/08
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok

PREPARED BY


Q.C.CHEMIST

CHECKED BY


Q.C.HEAD

APPROVED BY


Q.A.HEAD

CLOTRIMAZOL 1% MÁS BETAMETASONA 0,05%
CREMA TÓPICA
PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

ESTUDIO DE ESTABILIDAD A TIEMPO REAL

TABLA RESUMEN DE RESULTADOS

CLOTRIMAZOL 1% MÁS BETAMETASONA 0,05% CREMA TÓPICA

PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD



Q.C. DEPARTMENT

STABILITY STUDY REPORT

Product Name: CLOTRIMAZOLE & BETAMETHASONE DIPROPIONATE CREAM

Subjected Date: 11/09/2007

Analysis as per: USP

Batch Number: 01

Batch Size: 500 Kg.

Report No: ST/04/A

Mfg./ Exp. Date: 09/2007-08/2010

Packing tube: 3 X 10 X 15 gm (In All. coll. tube)

Label Claim: Clotrimazole U.S.P.....1.0 %w/w

Betamethasone Dipropionate USP

Eq. To Betamethasone.....0.05 % w/w

Shelf life stability study: 30°C ± 2°C / 65% ± 5% RH

Description: White to off white coloured smooth cream.

Test	Limit	Initial	3 month	6 month	9 month	12 month	18 month	24 month	36 month
Description	White to off white coloured smooth cream.	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Assay (%)									
Clotrimazole related compound A	NMT 5.0% of labelled amount of Clotrimazole	1.10	1.09	1.05	1.04	1.03	1.05	1.06	1.08
Clotrimazole U.S.P. 1.0 % w/w	90.0% to 110.0%	100.81	100.78	100.10	99.50	99.05	98.21	97.34	95.30
Betamethasone Dipropionate U.S.P. Eq. to Betamethasone 0.05 % w/w	90.0% to 110.0%	100.93	100.80	100.19	99.60	99.20	98.44	97.20	95.00
Average fill weight	Not Less Than 15.0 gm	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Date		12/09/07	13/12/07	14/03/08	15/06/08	11/09/08	14/03/09	14/09/09	16/09/10
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok

PREPARED BY

AS
Q.C.CHEMIST

CHECKED BY

D
Q.C.HEAD

APPROVED BY

AS
Q.A.HEAD

CLOTRIMAZOL 1% MÁS BETAMETASONA 0,05% CREMA TÓPICA

PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD



Q.C. DEPARTMENT STABILITY STUDY REPORT

Product Name: CLOTRIMAZOLE & BETAMETHASONE DIPROPIONATE CREAM

Subjected Date: 12/09/2007

Analysis as per: USP

Batch Number: 02

Batch Size: 500 Kg.

Report No: ST/04/B

Mfg./ Exp. Date: 09/2007-08/2010

Packing tube: 3 X 10 X 15 gm (In All. coll. tube)

Label Claim: Clotrimazole U.S.P.1.0 %w/w

Betamethasone Dipropionate USP

Eq. To Betamethasone0.05 % w/w

Shelf life stability study: 30°C ± 2°C / 65% ± 5% RH

Description: White to off white coloured smooth cream.

Test	Limit	Initial	3 month	6 month	9 month	12 month	18 month	24 month	36 month
Description	White to off white coloured smooth cream.	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Assay (%)									
Clotrimazole related compound A	NMT 5.0% of labelled amount of Clotrimazole	0.91	0.93	0.94	1.05	1.04	1.03	1.02	1.01
Clotrimazole U.S.P.1.0 %w/w	90.0% to 110.0%	100.81	100.09	99.68	99.44	99.08	97.25	95.88	94.60
Betamethasone Dipropionate U.S.P. Eq. to Betamethasone 0.05 % w/w	90.0% to 110.0%	100.72	99.92	99.53	99.27	98.90	97.00	96.00	94.00
Average fill weight	Not Less Than 15.0 gm	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Date		12/09/07	13/12/07	14/03/08	15/06/08	11/09/08	14/03/09	14/09/09	16/09/10
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok

PREPARED BY

AS

CHECKED BY

AS

APPROVED BY

AS

CLOTRIMAZOL 1% MÁS BETAMETASONA 0,05% CREMA TÓPICA

PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD



Q.C. DEPARTMENT STABILITY STUDY REPORT

Product Name: CLOTRIMAZOLE & BETAMETHASONE DIPROPIONATE CREAM

Subjected Date: 13/09/2007

Analysis as per: USP

Batch Number: 03

Batch Size: 500 Kg.

Report No: ST/07/A

Mfg./ Exp. Date: 09/2007-06/2010

Packing tube: 3 X 10 X 15 gm (In All. coll. tube)

Label Claim: Clotrimazole U.S.P.....1.0 %w/w

Betamethasone Dipropionate USP

Eq. To Betamethasone.....0.05 % w/w

Shelf life stability study: 30°C ± 2°C / 65% ± 5% RH

Description: White to off white coloured smooth cream.

Test	Limit	Initial	3 month	6 month	9 month	12 month	18 month	24 month	36 month
Description	White to off white coloured smooth cream.	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Assay (%)									
Clotrimazole related compound A	NMT 5.0% of labelled amount of Clotrimazole	1.15	1.05	1.16	1.15	1.18	1.19	1.14	1.15
Clotrimazole U.S.P.1.0 % w/w	90.0% to 110.0%	101.03	100.56	100.24	99.86	99.37	98.46	97.50	95.30
Betamethasone Dipropionate U.S.P. Eq. to Betamethasone 0.05 % w/w	90.0% to 110.0%	100.75	100.24	99.76	99.40	99.00	98.25	97.60	95.05
Average fill weight	Not Less Than 15.0 gm	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Date		13/09/07	13/12/07	14/03/08	15/06/08	11/09/08	14/03/09	14/09/09	16/09/10
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok

PREPARED BY

Q.C.CHEMIST

CHECKED BY

Q.C.HEAD

APPROVED BY

Q.A.HEAD