

DIPEMINA

ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Tiempo de estudio

La estabilidad del producto fue estudiada durante 24 meses sobre tres lotes piloto de los comprimidos recubiertos.

Condiciones de conservación

Las muestras de cada producto fueron conservadas en cámara de estabilidad a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $65\% \pm 5\%$ de humedad relativa ambiente.

Tipo de envase utilizado

Las muestras de cada producto fueron acondicionadas en blísters de aluminio / PVC, los blísters, junto con su correspondiente prospecto interno, se colocaron dentro de un estuche de cartulina semiblanda, plastificada en la cara externa.

Elaborador:

Dr. Lazar y Cía. S.A.Q. e I. Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires, República Argentina

Método de control y especificaciones

1- Fórmula

Diosmina 450 mg

Hesperidina 50 mg

Excipientes C.S.

2- Aspecto

Comprimidos oblongos biconcavos de color marrón característico.

3- Disolución

- *Equipo:* Aparato II a paleta.
- *Velocidad:* 100 r.p.m.
- *Medio de disolución:* 900 ml de Buffer Tris 0.05 M con hidróxido de sodio y 1% de laurilsulfato de sodio, pH del medio $12,5 \pm 0,1$ a temperatura ambiente, a $37,0 \pm 0,5$ °C pH $12,45 \pm 0,05$.

Para preparar 6 litros de medio de disolución: Pesar 36,4g de Buffer Tris y 6 g de hidróxido de sodio, disolver en aproximadamente 5 litros de agua verificando completa disolución, luego agregar lentamente el laurilsulfato de sodio (para los 6 litros pesar 60 g). Llevar a volumen con agua destilada y verificar el pH del medio $12,5 \pm 0,1$. También verificar el pH a $37,0 \pm 0,5$ (antes de largar el test de disolución) este debe estar en pH $12,45 \pm 0,05$.

Nota: para controlar el pH del medio tomarlo sin agitación, dejarlo 2 minutos aproximadamente estabilizado.

- *Tiempo de ensayo:* 60 minutos.
- *Procedimiento:* Cuando el medio de disolución llega a $37 \pm 0,5$ °C utilizando sinker colocar el comprimido en el vaso, cuidando de eliminar posibles burbujas de aire de su superficie. Se hace funcionar el aparato a la velocidad indicada durante el tiempo especificado. Retirar una muestra de la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y el borde superior de la paleta, a no menos de 1 cm de la pared del vaso. Filtrar por el toma muestra del disolutor y luego por membrana de 0.45 µm, continuar según *Solución muestra* y proceder a cuantificar el principio activo disuelto. Leer las absorbancias de las soluciones estándar y muestra a $370 \text{ nm} \pm 5 \text{ nm}$.

Valoración (UV)

- *Solución estándar:* Pesar exactamente alrededor de 30,0 mg de Diosmina: Hesperidina (90:10) estándar y transferir cuantitativamente a un matraz aforado de 50,0 ml. Disolver y llevar a volumen con dimetilsulfóxido. De la solución anterior tomar 1,0 ml y llevar a 25,0 ml con medio de disolución (0,024 mg/ ml).
- *Solución muestra:* Tomar 1,0 ml de las soluciones obtenidas en procedimiento y trasvasar a un matraz aforado de 25,0 ml y llevar a volumen con el medio de disolución (0,022 mg/ ml).

- *Cálculos:*

$$\% \text{ de Flavonoides totales disueltos} = \frac{A_m \times P_{st} \times 900 \times T_{st} (bh)}{A_{st} \times 50 \times C_{pa}}$$

Donde:

Am = Absorbancia de la muestra.

Ast = Absorbancia del estándar.

Pst = Peso del estándar (mg).

Cpa = Contenido de flavonoides totales por comprimido (500 mg).

Tst = Título de estándar en % bh

Tolerancia: Se cumplen los requisitos si en 6 unidades ensayadas la disolución no es menor al 70 %.

Si esto no se cumpliera deberán ensayarse otras 6 unidades y la disolución promedio de las 12 deberá ser mayor o igual al 65 % y en ninguna unidad menor al 50 %.

Si tampoco esto se cumpliera, en una tercera etapa se ensayarán otras 12 unidades más. La disolución promedio de las 24 unidades deberá ser igual o mayor al 65 %, y en no más de 2 unidades inferior al 55 % y en ninguna unidad inferior al 40 %.

4- Valoración e identificación (HPLC)

Equipo: El equipo utilizado fue un cromatógrafo líquido de alta presión.

Detector: 275 nm, referencia off.

Columna: C18, de 150 mm x 4,6 mm, de 5 micrones, de acero inoxidable Zorbax Eclipse XDBó equivalente.

Temperatura : ambiente

Fase móvil: Acetonitrilo : Ácido acético : Metanol : Agua destilada (2:6:28:66).

Flujo: 1,0 ml/ min.

Solución estándar: Pesar exactamente alrededor de 25,0 mg de Diosmina : Hesperidina (90:10) estándar y transferir cuantitativamente a un matraz aforado de 25,0 ml. Disolver y llevar a volumen con dimetilsulfóxido (1,0 mg/ ml)

Solución muestra: Moler a polvo fino varios comprimidos y pesar el polvo equivalente a 25,0 mg de principio activo y transferir cuantitativamente a un matraz aforado de 25,0 ml. Disolver y llevar a volumen con dimetilsulfóxido, filtrar por papel banda blanca. (1,0 mg/ ml)

Volumen de inyección: 10 µl

Tiempo de retención : aproximadamente 8.3 minutos para la Hesperidina y aproximadamente 11.4 minutos para la Diosmina

Adecuación del sistema: la resolución entre Diosmina y hesperidina debe ser por lo menos de 2 , la eficiencia debe ser de no menos de 2000 platos teóricos para la Hesperidina y la Diosmina

Procedimiento: Luego de estabilizar el equipo con fase móvil, inyectar separadamente las soluciones estándar y muestras. Registrar los cromatogramas, medir las alturas o áreas de los picos y realizar los cálculos correspondientes.

Tiempos de retención relativa aprox.:

Diosmina: 1,0

Hesperidina: 0,8

- *Cálculos:*

$$\text{mg de Diosmina / compr.} = \frac{A_m \times P_{st} \times T_{st} \times P_p}{A_{st} \times P_m \times 100}$$

Donde:

A_m = Área del pico de Diosmina de la muestra.

A_{st} = Área del pico de Diosmina del estándar.

P_{st} = Peso del estándar (mg).

P_m = Peso de la muestra (mg).

T_{st} = Contenido de Diosmina del estándar (%).

$$\text{mg de Hesperidina / compr.} = \frac{A_m \times P_{st} \times T_{st} \times P_p}{A_{st} \times P_m \times 100}$$

Donde:

A_m = Área del pico de Hesperidina de la muestra.

A_{st} = Área del pico de Hesperidina del estándar.

P_{st} = Peso del estándar (mg).

P_m = Peso de la muestra (mg).

T_{st} = Contenido de Hesperidina del estándar (%).

Límites:

mg de Diosmina por comprimido recubierto entre 405 mg y 495 mg (450 mg $\pm$ 10%).

mg de Hesperidina por comprimido recubierto entre 45 mg y 55 mg (50 mg $\pm$ 10%)

mg de Diosmina + mg Hesperidina por comprimido recubierto entre 450 mg y 550 mg (500 mg $\pm$ 10%)

Como criterio de identificación los picos obtenidos en el cromatograma de la solución muestra se corresponden con los del cromatograma de la solución estándar.

5- Control higiénico

Recuento de microorganismos aerobios totales $\leq$ 2000 UFC/g

Recuento total de hongos y levaduras $\leq$ 200 UFC/g

Escherichia coli Ausencia/g

En caso de detectarse microorganismos no especificados, se deberá evaluar su relevancia en función de:

- Vía de administración
- Naturaleza del producto
- Pacientes a los cuales está destinado

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



Resultados obtenidos

Producto: DIPEMINA®
Lote Nº: DH 500 NF. - 01
Fecha de elaboración: 02/2014
Fecha de vencimiento: 02/2016
Cantidad: 50.000 comprimidos recubiertos
Inicio del estudio: 02/2014
Finalización del estudio: 02/2016

Parámetro	Especificaciones	Tiempo					
		Inicial	3	6	9	12	24
Descripción	Comprimidos oblongos biconcavos de color marrón característico.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Disolución	Q = 65 %. Deberá disolverse no menos del 70 % en cada vaso para cumplir etapa 1.	81	82	83	85	86	82
Identificación	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra se corresponde con el tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución estándar.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración	Diosmina: 450 mg: entre 405 mg y 495 mg	462	465	462	467	463	461
	Hesperidina: 50 mg: entre 45 mg y 55 mg	51	51	52	50	51	51
	Diosmina + Hesperidina: entre 450 mg y 550 mg por comp.rec.	513	516	514	517	514	512
	Microrg. aerobios totales/ 1g	<10					<10
Control higiénico	Hongos y levaduras/ 1g	<200					<10
	Escherichia coli/ 1g	ausencia					Ausencia

Dr. LAZAR Y Cia. S.A.
Química e Industrial
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Producto: DIPEMINA®

Lote N°: DH 500 NF. - 02

Fecha de elaboración: 02/2014

Fecha de vencimiento: 02/2016

Cantidad: 50.000 comprimidos recubiertos

Inicio del estudio: 02/2014

Finalización del estudio: 02/2016

Parámetro	Especificaciones	Tiempo					
		Inicial	3	6	9	12	24
Descripción	Comprimidos oblongos biconcavos de color marrón característico.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Disolución	Q = 65 %. Deberá disolverse no menos del 70 % en cada vaso para cumplir etapa 1.	87	88	87	89	91	90
Identificación	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra se corresponde con el tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución estándar.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración	Diosmina: 450 mg: entre 405 mg y 495 mg	468	468	469	470	471	465
	Hesperidina: 50 mg: entre 45 mg y 55 mg	49	48	48	46	49	48
	Diosmina + Hesperidina: entre 450 mg y 550 mg por comp.rec.	513	516	517	516	520	513
	Microorg. aerobios totales/ 1g	<10					<10
Control higiénico	Hongos y levaduras/ 1g	<10					<10
	Escherichia coli/ 1g	ausencia					Ausencia

Dr. LAZAR Y Cia. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Producto: DIPEMINA®

Lote N°: DH 500 NF. - 03

Fecha de elaboración: 02/2014

Fecha de vencimiento: 02/2016

Cantidad: 50.000 comprimidos recubiertos

Inicio del estudio: 02/2014

Finalización del estudio: 02/2016

Parámetro	Especificaciones	Tiempo					
		Inicial	3	6	9	12	24
Descripción	Comprimidos oblongos biconcavos de color marrón característico.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Disolución	Q = 65 %. Deberá disolverse no menos del 70 % en cada vaso para cumplir etapa 1.	91	93	90	89	92	92
Identificación	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra se corresponde con el tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución estándar.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración	Diosmina: 450 mg: entre 405 mg y 495 mg	470	472	475	470	478	471
	Hesperidina: 50 mg: entre 45 mg y 55 mg	51	53	52	53	51	50
	Diosmina + Hesperidina: entre 450 mg y 550 mg por comp.rec.	513	525	527	523	529	521
	Micrroorg. aerobios totales/ 1g	<10					<10
Control higiénico	Hongos y levaduras/ 1g	<10					<10
	Escherichia coli/ 1g	ausencia					Ausencia

Dr. LAZAR Y Cia. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DECLARACIÓN DEL PERÍODO DE VIDA ÚTIL A PROPONER EN FUNCIÓN DE LAS CONCLUSIONES LUEGO DEL ESTUDIO REALIZADO

Los datos obtenidos de los lotes analizados indican que los comprimidos recubiertos elaborados con la nueva fórmula de DIPEMINA presenta una buena estabilidad cuando son almacenados en las condiciones experimentales anteriormente mencionadas, durante un período de 24 meses. En todos los casos la concentración de los principios activos se mantuvo dentro de los límites establecidos y no se registraron productos de degradación. Por lo tanto, basándonos en los resultados obtenidos, se mantiene el período de vencimiento de 24 meses, a partir de la fecha de elaboración.

D^o. LAZAR Y Cia. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA