

Synthon

REGISTRO

INFORME

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACCELERADA Y TIEMPO REAL

Fecha

22/01/2015

N° Informe

IEE-07011-2

1.- Objetivo

Documentar el Registro Sanitario y proponer el periodo de eficacia para el producto.

2.- Información del producto

Nombre del producto : Betis Comprimidos recubiertos 10 mg
 Principio activo : Clotiazepam
 Dosis unitaria : 10 mg
 Forma farmacéutica : Comprimidos recubiertos
 Material de envase : PVC transparente/aluminio
 N° solicitud : 007-11

3.- Formula Unitaria

Componente	Cantidad x comprimido	UM
Clotiazepam	10.00	mg
Lactosa monohidrato		mg
Celulosa microcristalina		mg
Croscarmelosa sódica tipo A		mg
Dióxido de Silicio Coloidal		mg
Estearato de Magnesio		mg
Colorante Tartrazina		mg
Peso comprimido		mg
Componente Recubrimiento (Incluye solventes)		
Opadry II		mg
Tartrazina		mg
Agua Purificada		mg
Peso total residuo seco		mg
Peso total Comprimido Recubierto		mg

4.- Especificaciones de producto terminado

Envase primario	Blister PVC Transparente / Aluminio
Descripción	Comprimidos recubiertos, circulares, biconvexos, ranurados en una de sus caras, de color amarillo. (Liberacion y Vida Util)
Identidad	HPLC: Positiva para Clotiazepam (MET/CLOTI 10-1)(Liberacion y Vida Util) Los comprimidos de Clotiazepam deben contener no menos de 90 ni más de 110% de la cantidad declarada.(Liberacion y Vida Util)
Valoración	
Test de Disolución	Mínimo 70% (Q) de Clotiazepam debe estar disuelto a los 45 minutos. (HCl 0,01N; 500 ml, 37°C ± 0,5 - Aparato 2, 50 rpm) (Liberacion y Vida Util)
Dureza	Mínimo 2 Kp (Liberacion y Vida Util)
Peso promedio	86,52 mg ± 10% (77,87 - 95,17 mg/comp) (Liberacion y Vida Util)
Uniformidad de Contenido	VA ≤ 15,0

Synthon

REGISTRO

INFORME

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACCELERADA Y TIEMPO REAL

Fecha

22/01/2015

N° Informe

IEE-07011-2

5.- Protocolo (Diseño) de Estudio de Estabilidad

Se adjunta el protocolo del estudio de estabilidad acelerada (40°C - 75% H.R.) y del estudio de estabilidad a tiempo real (25°C - 60% H.R.) del producto.

6.- Metodología Analítica

La metodología analítica utilizada es la correspondiente a Clotiazepam 10 mg. Código MET/CLOTI10-1

7.- Resultados obtenidos

Se adjunta el resumen de resultados obtenidos para cada serie que compone el estudio, realizados de acuerdo a la periodicidad y condiciones establecidas en el protocolo de estabilidad.

8.- Conclusiones

Los datos de estabilidad adjuntos muestran que el producto Clotiazepam comprimidos recubiertos 10 mg es estable bajo ambas condiciones de estudio. Los resultados obtenidos en las series en los parámetros evaluados, estuvieron todos dentro de los límites especificados, lo que permite proponer un periodo de eficacia de 36 meses.

Manuel Castillo
Coordinador Estabilidad
Laboratorios Synthon Chile Ltda.



REGISTRO

PROTOCOLO ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA

CLOZIAEPAM COMP REC 10 MG

Condición de Almacenamiento Temperatura (°C)
Humedad (%H.R.)

40°C ± 2°C
75% H.R. ± 5%

Lugar de realización Estudio de Estabilidad Acelerado

Lugar de Fabricación del producto
Metodología Analítica

Laboratorios Rider Ltda.
MET/CLOT10-1

DOSIS UNITARIA	SERIE	TIPO DE LOTE	TAMANO SERIE	FECHA FABRICACIÓN	MATERIAL ENVASE	PARAMETROS A EVALUAR	T0	T30	T60	T90	T180
10 mg	Clot10 12010-4-1	Piloto	2000 comp.	13-12-2010	PVC TRANSPARENTE/ALUMINIO	Descripción Identidad Valoración Test de Disolución Dureza Peso promedio Uniformidad de Contenido	X X X X X X X	X X X X X X X	X X X X X X X	X X X X X X X	X X X X X X X
10 mg	Clot10 12010-4-2	Piloto	2000 comp.	13-12-2010	PVC TRANSPARENTE/ALUMINIO	Descripción Identidad Valoración Test de Disolución Dureza Peso promedio Uniformidad de Contenido	X X X X X X X	X X X X X X X	X X X X X X X	X X X X X X X	X X X X X X X
10 mg	Clot10 12010-4-3	Piloto	2000 comp.	13-12-2010	PVC TRANSPARENTE/ALUMINIO	Descripción Identidad Valoración Test de Disolución Dureza Peso promedio Uniformidad de Contenido	X X X X X X X	X X X X X X X	X X X X X X X	X X X X X X X	X X X X X X X

OBSERVACIONES

Elaborado por
Marcos Morales U.
Desarrollo Galénico

Jefe

VB

30/01/15

RESUMEN ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE COMPRIMIDOS	
Clotiazepam comp. Rec. 10 mg	
OPERACIONES ANALITICAS	

F. Inicio estudio	28/01/2011	Condición de almacenamiento	40°C / 75%HR					
F. Termino estudio	04/08/2011	Nº de Serie evaluada	Clot10 12010-4-1					
		Fecha Fabricación	13/12/2010					
Nº Solicitud	007-11	Tamaño lote	2000 comp					
		Tipo de lote	Piloto					
DETERMINACION		ESPECIFICACION		T0	T30	T60	T90	T180
DESCRIPCION	Comprimidos recubiertos circulares biconvexos de color amarillo, ranurados en una de sus caras.		CUMPLE		CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
PESO PROMEDIO	86,52 mg/comp $\pm$ 10 % (77,87 - 95,17 mg/comp)		CUMPLE (87,4 mg)		CUMPLE (88,1mg)	CUMPLE (88,1 mg)	CUMPLE (87,6 mg)	CUMPLE(87,3 mg)
DUREZA	Mayor a 2 Kp		CUMPLE (4,6 Kp)		CUMPLE (3,33 Kp)	CUMPLE (3,35 Kp)	CUMPLE (3,8 Kp)	CUMPLE(3,5Kp)
IDENTIDAD	Clotazepam: Positiva (HPLC)		CUMPLE		CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
TEST DE DISOLUCION	Mínimo 70 %(Q) disuelto en 45 minutos (HCl 0,01N; 500 ml, 37°C $\pm$ 0,5 - Aparato 2, 50 rpm)		91% Min: 87,03% Max: 99,89%		83,95% Min: 76,95% Max: 95,66%	94,95% Min: 91,21% Max: 102,08%	92,26% Min: 87,60% Max: 97,00%	86,23% Min:82,93% Max:89,59%
VALORACION	No menos de 90 % ni más de 110% del valor declarado (9,0 – 11,0 mg/comp) (10,0 mg/comp)		10,09 mg/comp 100,09%		9,73 mg/comp 97,27%	9,59 mg/comp 95,91%	9,76 mg/comp 97,59%	9,80 mg/comp 97,96%
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	VA $\leq$ 15,0		CUMPLE (4,02)		N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
MATERIAL DE ENVASE		PVC Transparente/aluminio		CONCLUSIONES				
METODOLOGIA ANALITICA		MET / ClOT110-1		El producto cumple las especificaciones de producto terminado, en el tiempo y condiciones de almacenamiento en que se ha realizado el presente estudio				
OBSERVACIONES								

V/B

Laboratorios Synthron Chile Ltda.

[Firma manuscrita]
30/01/11

RESUMEN ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE COMPRIMIDOS	
Clotiazepam comp. Rec. 10 mg	
OPERACIONES ANALITICAS	

F. Inicio estudio F. Termino estudio		28/01/2011 04/08/2011		Condición de almacenamiento Nº de Serie evaluada Fecha Fabricación Tamaño lote Tipo de lote		40°C / 75%HR Clot10 12010-4-2 13/12/2010 2000 comp Piloto	
Nº Solicitud		007-11					
DETERMINACION		ESPECIFICACION					
DESCRIPCION		Comprimidos recubiertos circulares biconvexos de color amarillo, ranurados en una de sus caras.					
PESO PROMEDIO		86,52 mg/comp $\pm$ 10 % (77,87 - 95,17 mg/comp)					
DUREZA		Mayor a 2 Kp					
IDENTIDAD		Clotiazepam: Positiva (HPLC)					
TEST DE DISOLUCION		Mínimo 70 %(Q) disuelto en 45 minutos (HCl 0,01N; 500 ml, 37°C $\pm$ 0,5 - Aparato 2, 50 rpm)					
VALORACION		No menos de 90 % ni más de 110% del valor declarado (9,0 - 11,0 mg/comp) (10,0 mg/comp)					
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO		VA $\leq$ 15,0					
MATERIAL DE ENVASE		PVC Transparente/aluminio					
METODOLOGIA ANALITICA		MET /ClOT110-1					
OBSERVACIONES							
CONCLUSIONES		El producto cumple las especificaciones de producto terminado, en el tiempo y condiciones de almacenamiento en que se ha realizado el presente estudio					



V'B
Laboratorios Synthron Chile Ltda.

Synthon

RESUMEN ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE COMPRIMIDOS

Ciotiazepam comp. Rec. 10 mg

OPERACIONES ANALITICAS

F Inicio estudio F.Termino estudio	28/01/2011 04/08/2011	Condición de almacenamiento N° de Serie evaluada Fecha Fabricación Tamaño lote Tipo de lote	40°C / 75%HR Cloti10 12010-4-3 13/12/2010 2000 comp Pílotto						
N° Solicitud	007-11								
DETERMINACION		ESPECIFICACION			T0	T30	T60	T90	T180
DESCRIPCION	Comprimidos recubiertos circulares biconvexos de color amarillo, ranurados en una de sus caras.								
PESO PROMEDIO	86.52 mg/comp $\pm$ 10 % (77,87 - 95,17 mg/comp)								
DUREZA	Mayor a 2 Kp								
IDENTIDAD	Clotiazepam: Positiva (HPLC)								
TEST DE DISOLUCION	Minimo 70 %(Q) disuelto en 45 minutos (HCl 0.01N; 500 ml, 37°C $\pm$ 0.5 - Aparato 2, 50 rpm)								
VALORACION	No menos de 90 % ni más de 110% del valor declarado (9,0 – 11,0 mg/comp) (10,0 mg/comp)								
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	VA $\leq$ 15.0								
					CUMPLE (8,16)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
					CONCLUSIONES				
MATERIAL DE ENVASE		PVC Transparente/aluminio							
METODOLOGIA ANALITICA		MET /CLOT10-1							
OBSERVACIONES									
El producto cumple las especificaciones de producto terminado, en el tiempo y condiciones de almacenamiento en que se ha realizado el presente estudio									

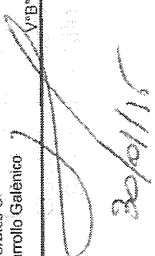
V"B
Laboratorios Synthon Chile Ltda
30/01/15

REGISTRO

PROTOCOLO ESTUDIO DE ESTABILIDAD TIEMPO REAL

CLOZAPEPAM COMP REC 10 MG

Condición de Almacenamiento		Temperatura (°C)		Humedad (%H.R.)		Lugar de Fabricación del producto		Metodología Analítica					
		: 25°C ± 2°C		: 60% H.R. ± 5%		: Laboratorios Rider		: MET/CLOT110-1					
Lugar de realización Estudio de estabilidad tiempo real						Laboratorios Rider Ltda.							
DOSIS UNITARIA	SERIE	TIPO DE LOTE	TAMANO SERIE	FECHA FABRICACION	MATERIAL ENVASE	PARAMETROS A EVALUAR	T0	T 3m	T 6m	T 12m	T 18m	T 24m	T 36m
10 mg	CLOT10 12010-4-1	Piloto	2000 comp.	13/12/2010	PVC TRANSPARENTE/ALUMINIO	Descripción Identidad Valoración Test de Disolución Dureza Peso promedio Uniformidad de Contenido	X	X	X	X	X	X	X
DOSIS UNITARIA	SERIE	TIPO DE LOTE	TAMANO SERIE	FECHA FABRICACION	MATERIAL ENVASE	PARAMETROS A EVALUAR	T0	T 3m	T 6m	T 12m	T 18m	T 24m	T 36m
10 mg	CLOT10 12010-4-2	Piloto	2000 comp.	13/12/2010	PVC TRANSPARENTE/ALUMINIO	Descripción Identidad Valoración Test de Disolución Dureza Peso promedio Uniformidad de Contenido	X	X	X	X	X	X	X
DOSIS UNITARIA	SERIE	TIPO DE LOTE	TAMANO SERIE	FECHA FABRICACION	MATERIAL ENVASE	PARAMETROS A EVALUAR	T0	T 3m	T 6m	T 12m	T 18m	T 24m	T 36m
10 mg	CLOT10 12010-4-3	Piloto	2000 comp.	13/12/2010	PVC TRANSPARENTE/ALUMINIO	Descripción Identidad Valoración Test de Disolución Dureza Peso promedio Uniformidad de Contenido	X	X	X	X	X	X	X
OBSERVACIONES													
Elaborado por Marcos Morales U Jefe Desarrollo Galénico													



Vrb*

30/01/15

RESUMEN ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE COMPRIMIDOS

Clofazepam comp. Rec. 10 mg

OPERACIONES ANALITICAS

F. Inicio estudio F. Termino estudio	28/01/2011 31/01/2014	Condición de almacenamiento N° de Serie Fecha Fabricación Tamaño lote Tipo de lote	25°C ± 2°C / 60%HR ± 5% C10110 12010-4-1 13/12/2010 2000 comp Piloto													
N° Solicitud	007-11															
DETERMINACION		ESPECIFICACION														
DESCRIPCION	Comprimidos recubiertos circulares biconvexos de color amarillo, ranurados en una de sus caras.															
PESO PROMEDIO	86,52 mg/comp ± 10 % (77,87 - 95,17 mg/comp)															
DUREZA	Mayor a 2 Kp															
IDENTIDAD	Clofazepam: Positiva (HPLC)															
TEST DE DISOLUCION	Método 70 % (Q) disuelto en 45 minutos HCl 0,01N; 500 ml, 37°C ± 0,5 - Aparato 2, 50 rpm															
VALORACION	No menos de 90 % ni más de 110% del valor declarado (8,0 - 11,0 mg/comp) (10,0 mg/comp)															
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	N/A < 15,0															

CONCLUSIONES

El producto cumple las especificaciones de producto terminado, en el tiempo y condiciones de almacenamiento en que se ha realizado el presente estudio

V'B
Laboratorios Synthron Chile Ltda

[Firma]
30/01/15

RESUMEN ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE COMPRIMIDOS																	
Clotiazepam comp. Rec. 10 mg																	
OPERACIONES ANALÍTICAS																	
F. Inicio estudio F. Término estudio		28/01/2011 31/01/2014		Condición de almacenamiento Nº de Serie Fecha Fabricación Tamaño lote Tipo de lote		25°C ± 2°C / 60%HR ± 5% Clot10 12010-4-2 13/12/2010 2000 comp Piloto											
Nº Solicitud		007-11															
DETERMINACION		ESPECIFICACION		T0		T3 meses		T6 meses		T12 meses		T18 meses		T24 meses		T36 meses	
DESCRIPCION		Comprimidos recubiertos circulares biconvexos de color amarillo, ranurados en una de sus caras.		CUMPLE		CUMPLE		CUMPLE		CUMPLE		CUMPLE		CUMPLE		CUMPLE	
PESO PROMEDIO		86,52 mg/comp ± 10 % (77,87 - 95,17 mg/comp)		CUMPLE (88,1 mg)		CUMPLE (89,6 mg)		CUMPLE (89,0 mg)		CUMPLE (88,9 mg)		CUMPLE (89,0 mg)		CUMPLE (88,91 mg)		CUMPLE (87,64 mg)	
DUREZA		Mayor a 2 Kp		CUMPLE (5,44 Kp)		CUMPLE (5,2 Kp)		CUMPLE (5,64Kp)		CUMPLE (5,5Kp)		CUMPLE (5,8Kp)		CUMPLE (5,9Kp)		CUMPLE (6,0Kp)	
IDENTIDAD		Clotiazepam: Positiva (HPLC)		CUMPLE		CUMPLE		CUMPLE		CUMPLE		CUMPLE		CUMPLE		CUMPLE	
TEST DE DISOLUCION		Mínimo 70 % (Q) disuelto en 45 minutos (HCl 0,01N, 500 ml, 37°C ± 0,5 - Aparato 2, 50 rpm)		85,32% Min: 79,96% Max: 92,33%		90,62% Min: 85,16% Max: 97,17%		96,15% Min: 91,7% Max: 100,6%		98,95% Min: 93,6% Max: 91,2%		92,5% Min: 80,5% Max: 98,5%		94,7% Min: 93,0% Max: 96,0%		91,0% Min: 82,6% Max: 95,5%	
VALORACION		No menos de 90 % ni más de 110% del valor declarado (9,0 - 11,0 mg/comp) (10,0 mg/comp)		9,71 mg/comp 97,12%		9,63 mg/comp 96,26%		9,92 mg/comp 99,20%		9,72 mg/comp 97,22%		9,75 mg/comp 97,5%		9,80 mg/comp 98,00%		9,7mg/comp 97,00%	
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO		VA ≤ 15,0		CUMPLE (8 11)		N.A.		N.A.		N.A.		N.A.		N.A.		N.A.	
MATERIAL DE ENVASE		PVC Transparente/aluminio <th colspan="2">CONCLUSIONES</th> <td colspan="7"></td>		CONCLUSIONES													
METODOLOGIA ANALITICA		MET /CLOT10-1 <td colspan="7"></td>															
OBSERVACIONES										El producto cumple las especificaciones de producto terminado, en el tiempo y condiciones de almacenamiento en que se ha realizado el presente estudio							

RESUMEN ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE COMPRIMIDOS

Clozapem comp. Rec. 10 mg

OPERACIONES ANALITICAS

F Inicio estudio F Termino estudio		28/01/2011 31/01/2014	Condición de almacenamiento Nº de Serie Fecha Fabricación Tamaño lote Tipo de lote	25°C ± 2°C / 60%HR ± 5% Clob10 12010-4-3 13/12/2010 2000 comp Piloto							
Nº Solicitud		007-11									
DETERMINACION		ESPECIFICACION			T0	T3 meses	T6 meses	T12 meses	T18 meses	T24 meses	T36 meses
DESCRIPCION	Comprimidos recubiertos circulares biconvexos de color amarillo, ranurados en una de sus caras.			CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
PESO PROMEDIO	86,62 mg/comp ± 10 % (77,87 - 95,17 mg/comp)			CUMPLE (87,4 mg)	CUMPLE (87,8 mg)	CUMPLE (88,3 mg)	CUMPLE (88,1 mg)	CUMPLE (88,0 mg)	CUMPLE (88,09 mg)	CUMPLE (88,32 mg)	
DUREZA	Mayor a 2 Kp			CUMPLE (5,29 Kp)	CUMPLE (5,4 Kp)	CUMPLE (5,7Kp)	CUMPLE (5,7Kp)	CUMPLE (5,8Kp)	CUMPLE (6,2 Kp)	CUMPLE (6,2 Kp)	
IDENTIDAD	Clozapepam: Positiva (HPLC)			CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
TEST DE DISOLUCION	Mínimo 70 %(Q) disuelto en 45 minutos (HCl 0,01N; 500 ml, 37°C ± 0,5 - Aparato 2, 50 rpm)			64,70% Min: 76,38% Max: 96,02%	93,92% Min: 91,33% Max: 95,87%	96,40% Min: 90,1% Max: 99,8%	93,36% Min: 69,6% Max: 97,7%	93,5% Min: 89,3% Max: 97,5%	95,3% Min: 94,0% Max: 97,0%	86,2% Min: 84,7% Max: 88,9%	
VALORACION	No menos de 90 % ni más de 110% del valor declarado (9,0 - 11,0 mg/comp) (10,0 mg/comp)			9,89 mg/comp 98,86%	9,66 mg/comp 96,65%	10,09 mg/comp 100,90%	10,02 mg/comp 100,22%	9,84 mg/comp 98,4%	9,61 mg/comp 96,10%	9,5 mg/comp 95,00%	
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	VA ≤ 15,0			CUMPLE (8,16)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	
MATERIAL DE ENVASE		PVC Transparente/aluminio			CONCLUSIONES						
METODOLOGIA ANALITICA		MET /CLOT110-1									
OBSERVACIONES											