

Amoxicilina + Acido Clavulánico comprimidos recubiertos 500/125 mg
DISEÑO Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD

***Solventes que se volatilizan durante el proceso de producción. No permanece en el producto final

3.- METODOS ANALITICOS

Aspecto

Comprimidos Recubiertos, oblongos, bicóncavos, ranurados y de color blanco.

Identificación (Método HPLC según Valoración)

Positiva para Amoxicilina y para Clavulanato de potasio

Límites: El tiempo de retención del peak principal en la muestra debe corresponder al del peak en el estándar.

Agua (Método 1 <921> USP)

Cumple

Límites: No mayor a 10,0%

Disolución (Método USP <851>)

Condiciones operativas:

Aparato de disolución : USP Tipo II (paletas),

Medio de disolución : 900 mL agua;

Rpm : 75

Temperatura : 37 °C ± 0,5 °C

Tiempo de corrida : 30 minutos

Solución Buffer pH 4,4:

Disolver 7,8 g de fosfato monobásico de sodio en 900 mL de agua, ajustar el pH a 4,4 ± 0,1 ; diluir con agua hasta obtener 1000 mL y mezclar.

Fase móvil:

Prepara una mezcla de solución Buffer pH 4,4 y Metanol (95:5) y filtrar a través de membrana de 0,45 µm o de porosidad menor.

Solución Estándar:

Disolver 57,4 mg Amoxicilina Trihidrato RS (equivalente a 50 mg de amoxicilina) y 14,9 mg de Clavulanato de Potasio RS (equivalente 12,5 mg de ácido clavulánico) en agua en un matraz de 100 mL para obtener una solución de concentraciones conocidas de 0,500 mg/mL de amoxicilina y 0,125 mg/ mL de ácido clavulánico respectivamente.

Solución Muestra:

Tomar directamente de los vasos disolutotes

Sistema cromatográfico:

Detector : 220nm

Flujo : 2 mL/min;

Temperatura : 25°C,

Columna : L1 4,6 mm x 250 mm;

Amoxicilina + Acido Clavulánico comprimidos recubiertos 500/125 mg
DISEÑO Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD

ATT : 9;
 CHTSP : 0,5;
 Tiempo : 9 minutos

Procedimiento:

Filtrar las muestras por membrana de 0,45 µm. Inyectar volúmenes iguales aproximadamente 20 µL de solución Estándar y solución Muestra.
 Cuantificar la Amoxicilina a través de la siguiente fórmula:

$$\{(Ru \times Ps \times 0,9) / (Rs \times 57,4 \times fc) \} \times 100$$

En donde:

Ps : es la cantidad pesada de estándar en mg;
 57,4 : la pesada teórica de estándar,
 Ru y Rs : son las áreas de los picos de amoxicilina obtenidos en el cromatograma de la solución muestra y de la solución estándar, respectivamente,
 0,9 : es el factor de corrección para las concentraciones de muestras con respecto al estándar y
 fc : el factor de corrección del estándar secundario.

Límite : Cumple si no menos del 85% (Q) de la cantidad declarada de Amoxicilina

Cuantificar el Ácido clavulánico a través de la siguiente fórmula:

$$\{(Ru \times Ps \times 0,9) / (Rs \times 12,9 \times fc) \} \times 100$$

En donde:

Ps : es la cantidad pesada de estándar en mg.
 12,9 : la pesada teórica de estándar,
 Ru y Rs : son las áreas de los picos de ácido clavulánico obtenidos en el cromatograma de la solución muestra y de la solución estándar, respectivamente,
 0,9 : es el factor de corrección para las concentraciones de muestras con respecto al estándar y
 fc : el factor de corrección del estándar secundario.

Límite : Cumple si no menos del 80% (Q) de la cantidad declarada de Acido Clavulánico se disuelven en 30 minutos

Valoración (Método HPLC <621>) USP)

Límites:

Amoxicilina USP : 450,00 mg a 600 mg por comprimido recubierto (90% a 120% de lo declarado en el rótulo del envase)
 Ác. Clavulánico USP : 112,50 mg a 150,00 mg por comprimido recubierto

(90% al 120% de lo declarado en el rótulo del envase)

Solución Buffer pH 4,4:

Disolver 7,8 g de fosfato monobásico de sodio en 900 mL de agua, ajustar el pH a $(4,4 \pm 0,1)$ con ácido fosfórico o hidróxido de sodio; diluir con agua hasta obtener 1000 mL y mezclar.

Fase móvil:

Prepara una mezcla de solución Buffer pH 4,4 y metanol (95:5) y filtrar a través de membrana de 0,45 μm o de porosidad menor.

Solución estándar:

Disolver 57,4 mg Amoxicilina trihidrato RS (equivalente a 50 mg de Amoxicilina) y 14,9 mg Clavulanato de Potasio RS (equivalente 12,5 mg de ácido clavulánico) en agua y llevar a volumen final de 100 mL con el mismo solvente (aproximadamente de 0,5 mg / mL de Amoxicilina y 0,125 mg / mL de Ácido clavulánico).

Solución Muestra:

Llevar a polvo fino no menos de 10 comprimidos, y pesar el equivalente a 50 mg de Amoxicilina y disolver en un matraz de 100 mL con agua y agitar, la concentración de esta solución es de aproximadamente 0,5 mg/mL de Amoxicilina y de 0,125 mg/mL de Ácido Clavulánico.

Sistema cromatográfico:

Detector	: 220 nm;
Flujo	: 2 mL/min.;
Temperatura	: 25 °C;
Columna	: L1 (4,6 x 250) mm;
ATT	: 9
CHTSP	: 0,5
Tiempo	: 9 minutos

La relación R entre los peaks de Amoxicilina y de Ácido Clavulánico no debe ser menor a 3,5; la eficiencia de la columna determinada para cada peak no debe ser menor a 550 platos teóricos, el factor de cola para el peak de cada analito no debe ser mayor a 1,5; y la desviación estándar relativa para inyecciones replicadas no debe ser mayor a 2,0%.

Procedimiento:

Separadamente inyectar volúmenes iguales de (20 μL) de Solución estándar y solución Muestra, medir las respuestas de los picos mayores. Los tiempos de retención relativa son alrededor de 0,5 para el Ácido Clavulánico y de 1,0 para la Amoxicilina.

Calcular el % de Amoxicilina a través de la siguiente fórmula:

$$\{(Ru \times Ps \times Pt) / (Rs \times Pu \times fc \times 57,4)\} \times 100$$

Amoxicilina + Acido Clavulánico comprimidos recubiertos 500/125 mg
DISEÑO Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD

En donde:

Ru y Rs : son las áreas del cromatograma de Amoxicilina obtenidos de la Solución Muestra y de la solución estándar, respectivamente,
 Ps : la pesada de estándar,
 Pu : es la cantidad de muestra pesada en mg,
 Pt : es la cantidad teórica de muestra a pesar y
 fc : es el factor de corrección del RS2º.

Límite : 90,0% a 120,0% de Amoxicilina/comprimido de la cantidad declarada.

Calcular el % de Ácido clavulánico a través de la siguiente fórmula:

$$\{(Ru \times Ps \times Pt) / (Rs \times Pu \times fc \times 14,9)\} \times 1000$$

En donde:

Ru y Rs : son las áreas del cromatograma de Ác. Clavulánico obtenidos de la Solución Muestra y de la solución estándar, respectivamente,
 Ps : la pesada de estándar,
 Pu : es la cantidad de muestra pesada en mg,
 Pt : es la cantidad teórica de muestra a pesar y
 fc : es el factor de corrección del RS2º.

Límite : 90,0% a 120,0% de Acido Clavulánico/comprimido de la cantidad declarada.

Productos de degradación (Método HPLC, USP<621>)

Utilizar los cromatogramas obtenidos en el ensayo de Valoración.

Límite: cualquier peak que aparezca en el cromatograma de la solución muestra y que no aparezca en el cromatograma del estándar y no corresponda a Amoxicilina ni a Acido Clavulánico, a la fase móvil o excipientes determinados debe ser inferior a 0,05 veces el área del peak de Acido Clavulánico (5,0 % de la menor concentración).

Control Microbiológico (Método USP <61>)

Sólo informativo en análisis local.

Recuento de bacterias aerobias totales	: < 1000 UFC/g
Recuento de hongos y levaduras	: < 100 UFC/g
Staphylococcus aureus y Pseudomona aeruginosa	: Ausencia
Salmonella, Escherichia coli	: Ausencia / g
Recuento de enterobacterias	: < 100 UFC/g

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.

Descripción

Comprimidos oblongos, ranurados y de color rosado

Identificación

Los tiempos de retención de los picos principales en la muestra deben corresponderse a los de los picos en el estándar. (Cumple Según Método de valoración HPLC).

Agua:

Cumple Método 1 <921> USP

Límites: No mayor a 10,0%

Disolución:

Cumple si no menos del 85% (Q) de la cantidad declarada de Amoxicilina y no menos del 80% (Q) de la cantidad declarada de Acido Clavulánico se disuelven en 30 minutos

Aparato de disolución	: USP Tipo II (paletas),
Medio de disolución	: 900 mL agua
Rpm	: 75;
Temperatura	: 37 °C ± 0,5 °C;
Tiempo de corrida	: 30 minutos

Productos de degradación

Cumple Método <621> HPLC

Utilizar los cromatogramas obtenidos en el ensayo de Valoración.

Límite: cualquier pico que aparezca en el cromatograma de la solución muestra y que no aparezca en el cromatograma del estándar y no corresponda a Amoxicilina ni a Ac. Clavulánico, a la fase móvil o excipientes determinados debe ser inferior a 0,05 veces el área del pico de Ac. Clavulánico (5,0 % de la menor concentración).

Valoración

Límites:

Amoxicilina	: 450,00 mg a 600 mg por comprimido recubierto (90% al 120% de lo declarado en el rótulo del envase)
Ácido Clavulánico	: 112,50 mg a 150,00 mg por comprimido recubierto (90% al 120% de lo declarado en el rótulo del envase)

Test Microbiológico

Cumple especificaciones de USP

Recuento Microbiano total	:Cumple especificaciones de USP
Recuento bacteriano total	: No más de 1000 ufc/g
Levaduras y hongos	: No más de 100 ufc/g
Salmonella, Staphylococcus aureus	: Ausente/g
Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa	: Ausente/g
Recuento de enterobacterias	: < 100 UFC/g

5.- EVALUACION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS:

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio a temperatura ambiente en tiempo real (Temperatura 25°C ± 2° C; Humedad relativa 60% ± 5%), de los cuales se presentan los puntos 0, 6, 12 y 24 meses para los 3 lotes 001, 002 y 004, se puede verificar que los lotes estudiados no muestran deterioro físico o químico en el envase estudiado (Blister ALU/ALU)

No se evidencia una disminución significativa en la valoración de los principios activos de la asociación **Amoxicilina + Ácido Clavulánico comprimidos recubiertos 500/125 mg**, y los parámetros analizados se mantuvieron dentro de los límites especificados.

6.- CONCLUSIONES:

Con los resultados obtenidos se propone, para el producto **Amoxicilina+ Ácido Clavulánico comprimidos recubiertos 500/125 mg**, un período de eficacia de 24 meses, almacenado en su envase original y a una temperatura no mayor a 25° C, protegido de la humedad y la luz.

En páginas siguientes se adjuntan los informes de Estudios de Estabilidad de los lotes 001, 002 y 004, en condiciones de temperatura ambiente de 25°C de los puntos analizados.

Amoxicilina + Acido Clavulánico comprimidos recubiertos 500/125 mg
DISEÑO Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD

FORMULARIO RESULTADO DE PRUEBAS DE ESTABILIDAD		Página: 1 de 1
Realizado por: Jefe de Investigación y Desarrollo Jefe de Control de Calidad	Revisado por: Gerente de Investigación y Desarrollo Gerente de Garantía de Calidad	Aprobado por: COMITE DE APROBACION

AREA O UNIDAD LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD		
PRODUCTO: AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (500 mg + 125 mg)	Empaque Primario: BLISTER ALU/ALU	
LOTE PILOTO A ESCALA N° 001	TAMAÑO LOTE: 5000 COMP	Fecha de Inicio: 11/2004
CARACTERISTICAS A MEDIR: características físicas, químicas y microbiológicas		Fecha de Finalización: 11/2006
CONDICIONES DE PRUEBA: HRA (60 ± 5)%		
TEMPERATURA: (25 ± 5) °C		
FORMULA CUALI-CUANTITATIVA: Amoxicilina trihidrato 574 mg, Clavulanato de potasio 149 mg, Celulosa Microcristalina 149 mg, Lauril sulfato de sodio 10 mg, Dióxido de silicio coloidal 28 mg, Almidón glicolato de sodio 25 mg, Croscarmelosa sódica 20 mg, Estearato de magnesio 15 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 18.5 mg, Dióxido de titanio 13.5 mg, Talco 5.50 mg, Propilenglicol 0.84 mg, Cloruro de metileno 404 mg, Alcohol isopropílico 187 mg.		

ANALISIS DE	ESPECIFICACION	Resultado inicio	Resultado (6) MES	Resultado (12) MES	Resultado (24) MES
ASPECTO	comprimidos recubiertos, oblongos, biconcavos, ranurados y de color blanco	25/11/2004	15/05/2005	23/11/2005	15/12/2006
IDENTIFICACION	Los tiempos de retención de los picos principales en la muestra deben corresponderse a los de los picos en el estándar.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
% AMOXICILINA	Entre 90.0 % y 120.0 %	99.6 %	99.7 %	100.0 %	99.8 %
% ACIDO CLAVULANICO	Entre 90.0 % - 120.0 %	100.6 %	99.5 %	100.6 %	100.0 %
% PRODUCTOS DEGRADACION	Menor a 5.0 %	< 5.0 %	< 5.0 %	< 5.0 %	< 5.0 %
AGUA	No mayor a 10.0 %	6.3 %	6.9 %	7.1 %	7.3 %
DISOLUCION AMOXICILINA	Q= 85 % (30 min)	97 %	98 %	95 %	96 %
DISOLUCION AC. CLAVULANICO	Q= 80 % (30 min)	101 %	99 %	100 %	101 %
Recuento de bacterias aerobias totales	< 1000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Recuento de hongos y levaduras	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Staphylococcus aureus y Pseudomonas aeruginosa	AUSENCIA / g	Ausencia/g	Ausencia/g	Ausencia/g	Ausencia/g
Salmonella, Escherichia coli	AUSENCIA / g	Ausencia/g	Ausencia/g	Ausencia/g	Ausencia/g
Recuento de enterobacterias	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g


 Gerente de Investigación y Desarrollo
 FARMACÓPEA O NORMA UTILIZADA: USP XXIX

Amoxicilina + Acido Clavulánico comprimidos recubiertos 500/125 mg
DISEÑO Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Realizado por: Jefe de Investigación y Desarrollo Jefe de Control de Calidad		Revisado por: Gerente de Investigación y Desarrollo Gerente de Garantía de Calidad		Aprobado por: COMITE DE APROBACION	

FORMULARIO RESULTADO DE PRUEBAS DE ESTABILIDAD
PROTOCOLO DE ANÁLISIS

Página: 1 de 1

AREA O UNIDAD: LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD			
PRODUCTO: AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (500 mg + 125 mg)		Empaque Primario: BLISTER ALUVALU	
LOTE PILOTO A ESCALA N° 002	TAMAÑO LOTE: 5000 COMP	Fecha de Inicio: 11/2004	Fecha de Finalización: 11/2006
CARACTERISTICAS A MEDIR: características físicas, químicas y microbiológicas			
CONDICIONES DE PRUEBA: HRA: (60 ± 5) %			
TEMPERATURA: (25 ± 5) °C FORMULA CUALI-CUANTITATIVA: Amoxicilina trihidrato 574 mg, Clavulanato de potasio 149 mg, Celulosa Microcristalina 149 mg, Lauril sulfato de sodio 10 mg, Dióxido de silicio coloidal 28 mg, Almidón glicolato de sodio 25 mg, Croscarmelosa sódica 20 mg, Estearato de magnesio 15 mg, Hidroxipropilcelulosa 18.5 mg, Dióxido de titanio 13.5 mg, Talco 5.50 mg, Propilenglicol 0.84 mg, Cloruro de metileno 404 mg, Alcohol isopropílico 187 mg.			

ANÁLISIS DE	ESPECIFICACIÓN	Resultado inicio	Resultado (6) MES	Resultado (12) MES	Resultado (24) MES
ASPECTO	comprimidos recubiertos, oblongos, biconcavos, ranurados y de color blanco	25/11/2004	15/05/2005	23/11/2005	15/12/2006
IDENTIFICACIÓN	Los tiempos de retención de los picos principales en la muestra deben corresponderse a los de los picos en el estándar.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
% AMOXICILINA	Entre 90.0 % y 120.0 %	96.6 %	99.8 %	100.8 %	99.5 %
% ACIDO CLAVULANICO	Entre 90.0 % - 120.0 %	100.8 %	100.1 %	101.4 %	99.7 %
% PRODUCTOS DEGRADACION	Menor a 5.0 %	< 5.0 %	< 5.0 %	< 5.0 %	< 5.0 %
AGUA	No mayor a 10.0 %	8.1 %	7.9 %	7.5 %	8.3 %
DISOLUCIÓN AMOXICILINA	Q= 85 % (30 min)	97 %	96 %	93 %	94 %
DISOLUCIÓN AC. CLAVULANICO	Q= 80 % (30 min)	101 %	100 %	99 %	100 %
Recuento de bacterias aerobias totales	< 1000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Recuento de hongos y levaduras	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Staphilococcus aureus y Pseudomonas aeruginosa	AUSENCIA / g	Ausencia/g	Ausencia/g	Ausencia/g	Ausencia/g
Salmonella, Escherichia coli	AUSENCIA / g	Ausencia/g	Ausencia/g	Ausencia/g	Ausencia/g
Recuento de enterobacterias	< 1000 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g

SAVANTE PHARMA S.A.
 UTILITY VALUATION
 AUTOMATICALLY GENERATED
 11/2006

Amoxicilina + Acido Clavulánico comprimidos recubiertos 500/125 mg
DISEÑO Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD

FORMULARIO RESULTADO DE PRUEBAS DE ESTABILIDAD		Página: 1 de 1	
Realizado por: Jefe de Investigación y Desarrollo Jefe de Control de Calidad	Revisado por: Gerente de Investigación y Desarrollo Gerente de Garantía de Calidad	Aprobado por: COMITE DE APROBACION	

ÁREA O UNIDAD: LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD			
PRODUCTO: AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (500 mg + 125 mg)		Empaque Primario: BLISTER ALU/ALU	
LOTE PILOTO A ESCALA N° 004	TAMAÑO LOTE: 5000 COMP	Fecha de Inicio: 11/2004	Fecha de Finalización: 11/2006
CARACTERISTICAS A MEDIR: características físicas, químicas y microbiológicas		FARMACOPEDIA O NORMA UTILIZADA: USP XXIX	
CONDICIONES DE PRUEBA: HRA: (60 ± 5) %			
TEMPERATURA: (25 ± 5) °C			
FORMULA CUALI-CUANTITATIVA: Amoxicilina trihidrato 574 mg, Clavulanato de potasio 149 mg, Celulosa Microcristalina 149 mg, Lauril sulfato de sodio 10 mg, Dióxido de silicio coloidal 28 mg, Almidón glicolato de sodio 25 mg, Croscarmelosa sódica 20 mg, Estearato de magnesio 15 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 18.5 mg, Dióxido de titanio 13.5 mg, Talco 5.50 mg, Propilenglicol 0.84 mg, Cloruro de metileno 404 mg, Alcohol isopropílico 187 mg.			

ANÁLISIS DE	ESPECIFICACIÓN	Resultado inicio	Resultado (6) MES	Resultado (12) MES	Resultado (24) MES
ASPECTO	comprimidos recubiertos, oblongos, biconcavos, ranurados y de color blanco	25/11/2004	15/05/2005	23/11/2005	15/12/2006
IDENTIFICACIÓN	Los tiempos de retención de los picos principales en la muestra deben corresponderse a los de los picos en el estándar.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
% AMOXICILINA	Entre 90.0 % y 120.0 %	101.4 %	98.5 %	99.8 %	101.0 %
% ACIDO CLAVULANICO	Entre 90.0 % - 120.0 %	106.8 %	105.8 %	108.3 %	104.3 %
% PRODUCTOS DEGRADACION	Menor a 5.0 %	< 5.0 %	< 5.0 %	< 5.0 %	< 5.0 %
AGUA	No mayor a 10.0 %	7.5 %	7.9 %	8.0 %	8.3 %
DISOLUCIÓN AMOXICILINA	Q= 85 % (30 min)	94 %	91 %	97 %	93 %
DISOLUCIÓN AC. CLAVULANICO	Q= 80 % (30 min)	96 %	95 %	96 %	95 %
Recuento de bacterias aerobias totales	< 1000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Recuento de hongos y levaduras	< 100 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g
Staphylococcus aureus y Pseudomonas aeruginosa	AUSENCIA / g	Ausencia/g	Ausencia/g	Ausencia/g	Ausencia/g
Salmonella, Escherichia coli	AUSENCIA / g	Ausencia/g	Ausencia/g	Ausencia/g	Ausencia/g
Recuento de enterobacterias	< 1000 UFC / g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g	< 10 UFC/g


 SRVANT P. ...
 DIRECTOR