



ESTUDIO DE ESTABILIDAD (t36, 25°C, lotes industriales)
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg (RIVAROXABÁN)

ESTUDIO DE ESTABILIDAD
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(RIVAROXABÁN)

1. Resumen del diseño del estudio de estabilidad

A) Identificación del estudio

- Nombre : Trombex
- Forma farmacéutica : Comprimidos recubiertos
- Dosis : 20 mg

B) Antecedentes de los lotes

- Lugar de fabricación : Intas Pharmaceuticals Limited. Plot numbers 457, 458 & 191/218p, Sarkhej- Bavla Highway, Matoda, Sanand, Ahmedabad, Gujarat, In-382210, India.
- Laboratorio responsable de realizar el estudio de estabilidad : Intas Pharmaceuticals Limited. Plot numbers 457, 458 & 191/218p, Sarkhej- Bavla Highway, Matoda, Sanand, Ahmedabad, Gujarat, In-382210, India.
- Fecha de fabricación : 04/2018 (lote X07469), 04/2018 (lote X07471), 04/2018 (lote X07473)
- Número de serie : X07469, X07471, X07473
- Tamaño de la serie : 180.000 comprimidos
- Material de envase : Blíster PVC transparente/aluminio
- Fabricante principio activo: Intas Pharmaceuticals Limited, Plot No 457 & 458 Village Matoda, Bavla Road and Plot 191/218P, Village: Chacharwadi Tal – Sanand. Ciudad: Chacharwadi, Distrito Ahmedabad, Gujarat State, India

C) Condiciones del estudio

- Temperatura y margen de tolerancia:
 - A tiempo real : 25 °C ± 2 °C.
 - A tiempo acelerado : 40 °C ± 2 °C
- Humedad y margen de tolerancia :



ESTUDIO DE ESTABILIDAD (t36, 25°C, lotes industriales)

TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg (RIVAROXABÁN)

A tiempo real : 60 % H.R. ± 5 % H.R.

A tiempo acelerado : 75 % H.R. ± 5 % H.R.

- Otras como, por ejemplo: luz, disposición del producto (derecho, invertido), etc.: No corresponde.

D) Características a evaluar

- Organolépticas : No corresponde.
- Físicas : Descripción.
- Químicas : Pérdida por secado, Disolución, Sustancias relacionadas, Valoración.
- Biológicas : No corresponde.
- Microbiológicas : Límites microbianos.

E) Tiempos de análisis (muestreo proyectado):

A tiempo acelerado : 0, 3 y 6 meses

A tiempo real : 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses

F) Diseño del estudio de estabilidad:

Tabla I: Diseño del estudio de estabilidad

N° lote	Tipo / Tamaño lote	Envase	Condiciones del estudio	Tiempo proyectado
X07469	Industrial / 180.000 comp.	Blíster PVC transparente/aluminio	40 °C / 75 % H.R. 25 °C / 60 % H.R.	6 meses 36 meses
X07471	Industrial / 180.000 comp.	Blíster PVC transparente/aluminio	40 °C / 75 % H.R. 25 °C / 60 % H.R.	6 meses 36 meses
X07473	Industrial / 180.000 comp.	Blíster PVC transparente/aluminio	40 °C / 75 % H.R. 25 °C / 60 % H.R.	6 meses 36 meses

ESTUDIO DE ESTABILIDAD (t36, 25°C, lotes industriales)

TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg (RIVAROXABÁN)

Tabla II: Parámetros a evaluar en el estudio a tiempo acelerado

Parámetro	Lote	0 mes	3 meses	6 meses
Descripción	X07469	x	x	x
	X07471	x	x	x
	X07473	x	x	x
Pérdida por secado	X07469	x	x	x
	X07471	x	x	x
	X07473	x	x	x
Disolución	X07469	x	x	x
	X07471	x	x	x
	X07473	x	x	x
Valoración	X07469	x	x	x
	X07471	x	x	x
	X07473	x	x	x
Sustancias relacionadas	X07469	x	x	x
	X07471	x	x	x
	X07473	x	x	x
Límites microbianos	X07469	x	-	x
	X07471	x	-	x
	X07473	x	-	x

x : Parámetro evaluado - : Parámetro no evaluado

Tabla III: Parámetros a evaluar en el estudio a tiempo real

Parámetro	Lote	0 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Descripción	X07469	x	x	x	x	x	x	x	x
	X07471	x	x	x	x	x	x	x	x
	X07473	x	x	x	x	x	x	x	x
Pérdida por secado	X07469	x	x	x	x	x	x	x	x
	X07471	x	x	x	x	x	x	x	x
	X07473	x	x	x	x	x	x	x	x
Disolución	X07469	x	x	x	x	x	x	x	x
	X07471	x	x	x	x	x	x	x	x
	X07473	x	x	x	x	x	x	x	x
Valoración	X07469	x	x	x	x	x	x	x	x
	X07471	x	x	x	x	x	x	x	x
	X07473	x	x	x	x	x	x	x	x
Sustancias relacionadas	X07469	x	x	x	x	x	x	x	x
	X07471	x	x	x	x	x	x	x	x
	X07473	x	x	x	x	x	x	x	x
Límites microbianos	X07469	x	-	-	x	-	-	x	x
	X07471	x	-	-	x	-	-	x	x
	X07473	x	-	-	x	-	-	x	x

x : Parámetro evaluado - : Parámetro no evaluado



ESTUDIO DE ESTABILIDAD (t36, 25°C, lotes industriales)
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg (RIVAROXABÁN)

2. Fórmula del producto farmacéutico cuya estabilidad se estudia

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo:

Rivaroxabán micronizado (Polimorfo Mod I)	20,00 mg
Croscarmelosa sódica	7,65 mg
Celulosa microcristalina (a)	23,41 mg
Lauril sulfato de sodio	0,85 mg
Hipromelosa 2910, 5 cP	4,25 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,34 mg
Estearato de magnesio	0,60 mg
Lactosa monohidrato c.s.p.	85,00 mg

(1) Recubrimiento:

(2) Recubrimiento polimérico Opadry café (03F565137) 2,55 mg

(1) c.s. para alcanzar las cantidades declaradas de recubrimiento.

(2) Composición del Opadry café (03F565137):

Hipromelosa 2910; Macrogol; Dióxido de titanio; Óxido de hierro, rojo.

Materia prima utilizada y eliminada en el proceso: Agua purificada.

(a) Corresponde a las especificaciones técnicas de Avicel PH-102 o su equivalente en grado técnico.



ESTUDIO DE ESTABILIDAD (t36, 25°C, lotes industriales)

TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg (RIVAROXABÁN)

3. Métodos analíticos empleados en el estudio, con su denominación de ser indicadores de estabilidad

DESCRIPCIÓN

Referencia: Método propio

Tomar 10 comprimidos. Observar visualmente y registrar.

PÉRDIDA POR DESECACIÓN

Referencia: Método propio

Realizar la prueba de EQUILIBRIO HALÓGENO DE HUMEDAD según el procedimiento operativo actual, determinado en aproximadamente 1,000 g de muestra a 105° C. Después del comienzo de la prueba, el cambio relativo a la masa (inicial = 100%) se imprime cada 30 segundos. La prueba es válida si la diferencia total de los últimos 3 resultados no varía en más de 0,1%. De lo contrario, la prueba debe continuar hasta que se cumpla este criterio.

DISOLUCIÓN

Referencia; Método propio

Instrumento: Aparato de prueba de disolución que cumpla con el Formulario Nacional de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP/NF) y la Farmacopea Europea (Ph.Eur.) actuales.

Estabilidad de la solución

A 23° C-27° C, sin protección de la luz

- La solución patrón es estable hasta 24 horas.
- La solución de muestra es estable hasta 24 horas.

Parámetros de disolución

Medio: 900 mL, tampón de acetato pH 4,5 + dodecilsulfato de sodio al 0,2%

Aparato: Paleta (*Apparatus 2*)

Velocidad: 75 rpm

Tiempo: 30 minutos

Temperatura: 37° C ± 0,5° C

No. de unidades: 6

Preparación de ácido acético 2 N

Diluir 116 mL de ácido acético glacial a 1.000 mL con agua y mezclar.



ESTUDIO DE ESTABILIDAD (t36, 25°C, lotes industriales)

TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg (RIVAROXABÁN)

Preparación de tampón de acetato pH 4.5 + dodecilsulfato de sodio al 0.2%

Pesar con precisión 2,99 g de acetato de sodio trihidratado y disolver en unos 800 mL de agua. Agregar 14,0 mL de ácido acético 2 N y mezclar. Agregar 2,0 g de dodecilsulfato de sodio para disolver revolviendo suavemente. Completar hasta 1.000 mL con agua y mezclar.

Procedimiento

Paso 1: Configurar el aparato de disolución con los parámetros anteriores y agregar 900 mL de medio de disolución a cada uno de los seis recipientes de vidrio. Colocar un comprimido en cada recipiente teniendo cuidado de excluir las burbujas de aire de la superficie del comprimido e inmediatamente encender el aparato. Después de 30 minutos, retirar 10 mL de la muestra de cada uno de los seis recipientes de vidrio y filtrar inmediatamente (según el procedimiento de saturación del filtro que se describe a continuación).

Paso 2: Diluir 5,0 mL de este filtrado a 10 mL con fase móvil y mezclar (Solución de la muestra)

Potencia	Concentración de rivaroxabán
10 mg	0,0056 mg/mL
15 mg	0,0083 mg/mL
20 mg	0,011 mg/mL

Procedimiento de saturación del filtro: Transferir 2 mL de alícuota de muestras recolectadas en un momento determinado a un solo tubo de ensayo, mezclar y filtrar a través de un filtro PVDF de 0,45 µm. Desechar como mínimo los primeros 3 mL de filtrado. Utilizar este filtro para la filtrar la solución de muestra.

Instrumento: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento (HPLC) equipado con bomba de gradiente, muestreador automático, detector UV y compartimento de columna con termostato incorporado.

Después de completar el análisis, se sugiere seguir el siguiente procedimiento para lavar la columna.

- 1) Caudal 1,0 mL/minuto, 30 minutos; temperatura de columna 25° C: agua:metanol: acetonitrilo (80:10:10).
- 2) Velocidad de flujo 1,0 mL/minuto, 30 minutos; temperatura de columna 25° C; agua:metanol:acetonitrilo (20:40:40).



ESTUDIO DE ESTABILIDAD (t36, 25°C, lotes industriales)

TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg (RIVAROXABÁN)

Nota: Se sugiere usar dimetilsulfóxido y dimetilformamida (1:1) para el lavado de la aguja, a fin de evitar el arrastre.

Parámetros cromatográficos

Columna: *Hypersil BDS C18*, 100 mm x 4,6 mm, 3 μ m.; marca *Thermo Scientific* con prefiltro de 2 μ m o equivalente

Velocidad de flujo: 1,5 mL/minuto

Longitud de onda: 247 nm

Volumen de inyección: 10 μ L

Temperatura de columna: 45° C

Tiempo de ejecución: 5 minutos

Tiempo de retención: ~ 2,5 minutos para el pico de rivaroxabán

Tampón

Diluir 1,0 mL de ácido ortofosfórico (88%) en 1.000 mL de agua y mezclar bien.

Fase móvil

Preparar una mezcla que contenga 600 volúmenes de tampón, 180 de metanol y 220 de acetonitrilo. Desgasificar por sonicación.

Blanco

Diluir 5,0 mL de medio de disolución a 10 mL con fase móvil y mezclar.

Solución madre patrón

Pesar con precisión aproximadamente 22,0 mg de rivaroxabán WS y transferir a un matraz aforado de 100 mL. Añadir 10 ml de dimetilsulfóxido y sonicar para disolver. Llevar a volumen con acetonitrilo y mezclar. (Concentración: 0,22 mg/ml).

Solución patrón (para 10 mg)

Paso 1: Diluir 5,0 mL de solución madre patrón a 100 mL con medio de disolución y mezclar.

Paso 2: Diluir 5,0 mL de esta última solución a 10 mL con fase móvil y mezclar. (Concentración: 0,0055 mg/mL).

Solución patrón (para 15 mg)

Paso 1: Diluir 4,0 mL de solución madre patrón a 50 mL con medio de disolución y mezclar.

Paso 2: Diluir 5,0 mL de esta última solución a 10 mL con fase móvil y mezclar. (Concentración: 0,0088 mg/mL).

Solución patrón (para 20 mg):

Paso 1: Diluir 5,0 mL de solución madre patrón a 50 mL con medio de disolución y mezclar.

Paso 2: Diluir 5,0 mL de esta última solución a 10 mL con fase móvil y mezclar. (Concentración: 0,011 mg/mL).

Idoneidad del sistema

Equilibrar la columna con la fase móvil en las condiciones arriba especificadas hasta obtener una línea de base estable. Inyectar en el cromatógrafo seis inyecciones repetidas de solución patrón y registrar los cromatogramas. Medir las respuestas para el pico de rivaroxabán.

En el cromatograma obtenido con la solución patrón,

- el porcentaje de desviación estándar relativa (SRD) para el área del pico de rivaroxabán de seis inyecciones repetidas no debe ser superior a 2,00;
- el número de platos teóricos para el pico de rivaroxabán no debe ser < 1.000;
- el factor de asimetría para el pico de rivaroxabán debe estar entre 0,80 y 2,00.

Procedimiento

Inyectar por separado en el cromatógrafo una sola inyección de cada solución de blanco y de muestra; registrar los cromatogramas. Medir las respuestas para el pico de rivaroxabán. Calcular la cantidad disuelta de rivaroxabán en porcentaje de lo indicado en la etiqueta: de las áreas de pico promedio de la solución patrón, el área de pico de la solución de muestra y el porcentaje de potencia del patrón de trabajo (WS) utilizado.

Cálculo

Para 10 mg

$$= \frac{\text{Au}}{\text{As}} \cdot \frac{W_1}{100} \cdot \frac{5}{100} \cdot \frac{5}{10} \cdot \frac{900}{10} \cdot \frac{10}{5} \cdot P$$

Para 15 mg

$$= \frac{\text{Au}}{\text{As}} \cdot \frac{W_1}{100} \cdot \frac{4}{50} \cdot \frac{5}{10} \cdot \frac{900}{15} \cdot \frac{10}{5} \cdot P$$

Para 20 mg

$$= \frac{\text{Au}}{\text{As}} \cdot \frac{W_1}{100} \cdot \frac{5}{50} \cdot \frac{5}{10} \cdot \frac{900}{20} \cdot \frac{10}{5} \cdot P$$

Donde,

Au = Área del pico debido al rivaroxabán obtenido con la solución de muestra.

As = Área media del pico debido al rivaroxabán obtenido con la solución patrón.

W₁ = Peso del patrón de trabajo (WS) de rivaroxabán expresado en mg.

P = Potencia del WS de rivaroxabán en porcentaje sobre la base.

Tabla de aceptación para prueba de disolución		
Etapa	Pruebas	Criterios de aceptación
S ₁	6	Cada unidad es no menos de Q + 5%.
S ₂	6	El promedio de 12 unidades (S ₁ + S ₂) es ≥ Q, y ninguna unidad es inferior a Q – 15%.
S ₃	12	El promedio de 24 unidades (S ₁ + S ₂ + S ₃) es ≥ Q, no más de 2 unidades son < Q – 15% y ninguna unidad es < Q – 25%.

SUSTANCIAS RELACIONADAS

Referencia: Método propio

Instrumento: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento (HPLC) equipado con bomba de gradiente, muestreador automático, detector UV y compartimento de columna con termostato incorporado.

Si es necesario, utilizar la columna *Ghost-Buster* [(50 mm x 4,6 mm) marca *Welch*] para eliminar los picos de impurezas de la fase móvil. La columna *Ghost-Buster* se instala entre la salida del mezclador de la bomba de gradiente y la entrada del inyector.

Estabilidad de la solución

A 23°C-27 ° C, sin protección de la luz

- La solución patrón es estable hasta 48 horas.
- La solución de la muestra es estable hasta 24 horas.

Antes de comenzar el análisis, se sugiere seguir el siguiente procedimiento para el equilibrio.

- 1) Caudal 1,0 mL/minuto, 5 minutos; temperatura de columna 25° C; fase móvil A: fase móvil B (25:75).
- 2) Caudal 1,0 mL/minuto, 5 minutos; temperatura de columna 25° C, fase móvil A: fase móvil B (50:50).

- 3) Caudal 0,7 mL/minuto, 10 minutos; temperatura de columna 25° C; fase móvil A: fase móvil B (100:0).

Después de completar el análisis, se sugiere seguir el siguiente procedimiento para lavar la columna.

- 1) Caudal 1,0 mL/minuto, 30 minutos; temperatura de columna 25° C; agua: acetonitrilo (80:20).
- 2) Caudal 1,0 mL/minuto, 30 minutos; temperatura de columna 25° C; agua: acetonitrilo:metanol (10:60:30).

Nota

- 1) Se sugiere utilizar agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y metanol (1:1:1:1) para el lavado de la aguja, a fin de evitar el arrastre.
- 2) Antes de inyectar el patrón *bracketing*, inyectar el diluyente.

Parámetros cromatográficos

Columna:	<i>Peerless Basic C18</i> , 250 mm x 4,6 mm, 4 µm; marca <i>Chromatopak</i> con prefiltro de 2 µm, o equivalente
Velocidad de flujo:	0,7 mL/minuto
Longitud de onda:	247 nm
Volumen de inyección:	10 µL
Temperatura de columna:	25° C
Tiempo de ejecución:	90 minutos
Tiempo de retención:	~ 54 minutos para el pico rivaroxabán

Tampón

Disolver una cantidad pesada con precisión de aproximadamente 1,36 g de fosfato monobásico de potasio (grado ACS; marca *Sigma Aldrich*) en 900 mL de agua. Ajustar el pH de esta solución a $6,0 \pm 0,05$ con una solución diluida de hidróxido de potasio (10% p/v). Diluir hasta 1.000 mL con agua y mezclar. Filtrar a través de un filtro PVDF de 0,45 µm.

Fase móvil-A

Preparar una mezcla que contenga 880 volúmenes de tampón, 80 de acetonitrilo (grado gradiente) y 40 de metanol (grado gradiente). Desgasificar por sonicación.

Fase móvil-B

Preparar una mezcla que contenga 800 volúmenes de acetonitrilo (grado gradiente) y 200 de metanol (grado gradiente). Desgasificar por sonicación.

Diluyente

Preparar una mezcla que contenga 250 volúmenes de acetonitrilo y 750 de agua.

Programa de gradiente

Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)
0,0	100	0
15,0	100	0
75,0	25	75
80,0	25	75
82,0	100	0
90,0	100	0

Solución de HCl 1M

Diluir 8,5 mL de ácido clorhídrico concentrado hasta 100 mL con agua y mezclar.

Solución de NaOH 1M

Disolver 4,0 g de hidróxido de sodio en agua y diluir a 100 mL con agua; mezclar.

Solución de idoneidad del sistema

Pesar con precisión aproximadamente 10,0 mg de rivaroxabán y transferir a un matraz aforado de 100 mL. Agregar 25,0 mL de acetonitrilo y 20,0 mL de agua; someter a ultrasonido para disolver. Añadir 2,0 mL de NaOH 1M y mantener a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eso, agregar 2,0 mL de HCl 1M para neutralizar. Dejar que alcance la temperatura ambiente. Llevar a volumen con agua y mezclar. (Concentración: 0,1 mg/mL).

Solución patrón

Paso 1: Pesar con precisión aproximadamente 40,0 mg de rivaroxabán WS y transferir a un matraz aforado de 100 mL. Agregar 70 mL de acetonitrilo y someter a ultrasonido para disolver. Llevar a volumen con acetonitrilo y mezclar.

Paso 2: Diluir 3,0 mL de la solución anterior a 50 mL con acetonitrilo y mezclar.

Paso 3: Verter 5,0 mL de la solución del Paso 2 en un matraz aforado de 100 mL. Agregar 20,0 mL de acetonitrilo y mezclar. Llevar a volumen con agua y mezclar. (Concentración: 0,0012 mg/mL).

Solución de muestra

Pesar con precisión 20 comprimidos y triturarlos hasta obtener un polvo fino. Transferir una cantidad de polvo equivalente a 40,0 mg de rivaroxabán, pesado con precisión, a un matraz aforado de 100 mL. Agregar 25,0 mL de acetonitrilo y 20,0 mL de agua; someter a ultrasonido durante 20 minutos con agitación intermitente. (Durante la sonicación se debe tener el cuidado necesario para controlar la temperatura entre 20° C y 25° C). Agregar 25,0 mL de agua y sonicar nuevamente durante 20 minutos con agitación intermitente. Dejar que alcance la temperatura ambiente. Llevar a volumen con agua y mezclar. Centrifugar una porción de esta solución a ~ 4.000 rpm durante 5 minutos. Filtrar el sobrenadante a través de un filtro *GF+Nylon* de 0,45 µm. Desechar como mínimo los primeros 3 mL de filtrado. (Concentración: 0,4 mg/mL).

Solución de placebo *

Pesar aproximadamente 310 mg de polvo de placebo para 10 mg y 135 mg para 15 y 20 mg. Transferir todo a un matraz aforado de 100 mL. Agregar 25,0 mL de acetonitrilo y 20,0 mL de agua y someter a ultrasonido durante 20 minutos con agitación intermitente. (Durante la sonicación se debe tener el cuidado necesario para controlar la temperatura entre 20° C y 25° C). Agregar 25,0 mL de agua. Sonicar nuevamente durante 20 minutos con agitación intermitente. Dejar que alcance la temperatura ambiente.

* Si es necesario, inyectar la solución de placebo en el cromatógrafo y descartar los picos correspondientes en el cromatograma de la solución de muestra.

Llevar a volumen con agua y mezclar. Centrifugar una porción de esta solución a ~ 4.000 rpm durante 5 minutos. Filtrar el sobrenadante a través de un filtro *GF+Nylon* de 0,45 µm. Desechar como mínimo los primeros 3 mL de filtrado.

Idoneidad del sistema

Equilibrar la columna con las condiciones prescritas hasta que se logre un patrón de gradiente reproducible. Inyectar en el cromatógrafo una única inyección de solución de idoneidad del sistema y seis inyecciones repetidas de solución patrón; registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales.

En el cromatograma obtenido con la solución de idoneidad del sistema, la resolución entre los picos de Impureza L y rivaroxabán no debe ser menor de 5,0.

Identificar cada pico en la solución de idoneidad del sistema en base al siguiente orden de elución:

Orden	Nombre de impureza	RRT
1	Impureza I	~ 0,81
2	Impureza L	~ 0,94
3	Rivaroxabán	1,00

En el cromatograma obtenido con la solución patrón,

- el porcentaje de RSD para el área del pico de rivaroxabán de seis inyecciones repetidas no debe ser superior a 5,00;
- el número de platos teóricos para el pico de rivaroxabán no debe ser < 10.000;
- el factor de asimetría para el pico de rivaroxabán debe estar entre 0,80 y 2,00.

Procedimiento

Inyectar por separado en el cromatógrafo una única inyección de diluyente como blanco y de solución de muestra; registrar los cromatogramas. Examinar el cromatograma del diluyente en busca de picos extraños y descartar los picos correspondientes en el cromatograma de la solución de muestra.

El tiempo de retención relativo (TRR), el factor de respuesta relativo (RRF) y el límite de cuantificación (LOQ) con respecto al pico de rivaroxabán para cada impureza se muestran a continuación.

Nombre de la impureza	Nombre químico	RRT	RRF	LOQ (%)
Impureza A	Ácido (S)-2-(2-((4-(5aminometil)-2-oxo oxazolidin -3-il)fenil)amino)etoxi) acético	~ 0,10	1,28	0,025
Impureza E	1,3-bis(((S)-2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino) fenil) oxazolidin-5-il)-metil) urea	~ 0,74	1,55	0,025
Impureza I	Ácido (S)-2-(2-((4-(5-((5clorotiofene-2-2-carboxamido)-metil)-2-oxooxazolidin-3-il) fenil)amino)etoxi) acético	~ 0,81	1,47	0,025

Impureza L	(R)-5-cloro-N-(2-hidroxi-3-((4-(3-oxomorfolino) fenil)amino)propil)tiofene-2-carboxamida	~ 0,94	1,33	0,025
Impureza no especificada	NA	NA	1,00	0,020

NA = No aplica.

Límite de aceptación: Ignorar las impurezas por debajo del nivel del LOQ.

Calcular en porcentaje la Impureza A, la Impureza E, la Impureza I, la Impureza L, la Impureza máxima única no especificada y las impurezas totales, utilizando la fórmula que se proporciona a continuación.

Porcentaje de Impureza A/Impureza E/Impureza I/Impureza L/Impureza máxima única no especificada =

$$= \frac{A_u}{A_s} \cdot \frac{W_1}{100} \cdot \frac{3}{50} \cdot \frac{5}{100} \cdot \frac{100}{W_2} \cdot \frac{W_3}{LC} \cdot P \cdot RRF$$

Donde,

A_u = Área de pico de la impureza respectiva obtenido con la solución de muestra.

A_s = Área de pico media debida a rivaroxabán obtenido con la solución patrón.

W₁ = Peso de rivaroxabán WS expresado en mg.

W₂ = Peso del polvo de comprimidos triturados, expresado en mg.

W₃ = Peso medio del comprimido, en mg.

LC = Cantidad de rivaroxabán declarada en la etiqueta, en mg/comprimido.

P = Potencia del rivaroxabán WS en porcentaje sobre la base.

RRF = Factor de respuesta relativo para la impureza respectiva.

Cálculo de impurezas totales (%) = Suma de todas las impurezas (%)

VALORACIÓN

Referencia: Método propio

Instrumento: Cromatógrafo líquido de alto rendimiento (HPLC) equipado con bomba de gradiente, muestreador automático, detector UV y compartimento de columna con termostato incorporado.

Estabilidad de la solución**A 23° C-27° C, sin protección de la luz**

- La solución patrón es estable hasta 24 horas.
- La solución de la muestra es estable hasta 24 horas.

Después de completar el análisis, se sugiere seguir el siguiente procedimiento para lavar la columna.

- 1) Caudal 1,0 mL/minuto, 30 minutos; temperatura de columna 25° C; agua: metanol:acetonitrilo (80:10:10).
- 2) Velocidad de flujo 1,0 mL/minuto, 30 minutos; temperatura de columna 25° C; agua:metanol:acetonitrilo (20:40:40).

Nota: Se sugiere usar acetonitrilo y agua (1:1) para el lavado de la aguja, a fin de evitar el arrastre.

Parámetros cromatográficos

Columna:	<i>Hypersil BDS C18</i> , 100 mm x 4,6 mm, 3µm; marca <i>Thermo Scientific</i> con prefiltro de 2 µm o equivalente
Caudal:	1,5 mL/minuto
Longitud de onda:	247 nm
Volumen de inyección:	10 µL
Temperatura de columna:	45° C
Tiempo de ejecución:	9 minutos
Tiempo de retención:	~ 6 minutos para el pico de Rivaroxabán.

Tampón

Diluir 1,0 mL de ácido ortofosfórico (88%) en 1.000 mL de agua y mezclar bien.

Fase móvil

Preparar una mezcla que contenga 700 volúmenes de tampón, 120 de metanol y 180 de acetonitrilo. Desgasificar por sonicación.

Diluyente

Preparar una mezcla que contenga 250 volúmenes de acetonitrilo y 750 de agua.

Blanco



ESTUDIO DE ESTABILIDAD (t36, 25°C, lotes industriales)

TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg (RIVAROXABÁN)

Diluir 3,0 mL de diluyente a 25 mL con fase móvil y mezclar.

Solución patrón

Paso 1: Pesar con precisión aproximadamente 20,0 mg de rivaroxabán WS y transferir a un matraz aforado de 50 mL. Añadir 5,0 mL de acetonitrilo y 5,0 mL de diluyente y someter a ultrasonido para disolver. Dejar enfriar hasta temperatura ambiente. Llevar a volumen con diluyente y mezclar.

Paso 2: Diluir 3,0 mL de esta solución a 25 mL con fase móvil y mezclar. (Concentración: 0,048 mg/mL).

Solución de muestra (para 10 mg)

Paso 1: Tomar 20 comprimidos. Pesar con precisión 10 de ellos e introducirlos en un matraz aforado de 250 mL. Agregar 25 mL de acetonitrilo y 25 mL de diluyente; someter a ultrasonido durante 15 minutos con agitación intermitente. (Durante la sonicación se debe tener el cuidado necesario para controlar la temperatura entre 20° C y 25° C). Agregar 150 mL de diluyente y sonicar durante 30 minutos con agitación intermitente. Dejar enfriar hasta temperatura ambiente. Llevar a volumen con diluyente y mezclar. Centrifugar una porción de esta solución a ~ 4.000 rpm durante 10 minutos.

Paso 2: Diluir 3,0 mL del sobrenadante a 25 mL con fase móvil y mezclar. Filtrar a través de un filtro de nylon de 0,45 µm. Desechar como mínimo los primeros 3 mL de filtrado. (Concentración: 0,048 mg/mL).

Solución de muestra (para 15 mg)

Paso 1: Tomar 20 comprimidos. Pesar con precisión 13 de ellos e introducirlos en un matraz aforado de 500 mL. Agregar 50 mL de acetonitrilo y 50 mL de diluyente; someter a ultrasonido durante 15 minutos con agitación intermitente. (Durante la sonicación se debe tener el cuidado necesario para controlar la temperatura entre 20° C y 25° C). Agregar 300 mL de diluyente y sonicar durante 30 minutos con agitación intermitente. Dejar enfriar hasta temperatura ambiente. Llevar a volumen con diluyente y mezclar. Centrifugar una porción de esta solución a ~ 4.000 rpm durante 10 minutos.

Paso 2: Diluir 3,0 mL del sobrenadante a 25 mL con fase móvil y mezclar. Filtrar a través de un filtro de nylon de 0,45 µm. Desechar como mínimo los primeros 3 mL de filtrado. (Concentración: 0,047 mg/mL).

Solución de muestra (para 20 mg)



ESTUDIO DE ESTABILIDAD (t36, 25°C, lotes industriales)

TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg (RIVAROXABÁN)

Paso 1: Tomar 20 comprimidos. Pesar con precisión 10 de ellos e introducirlos en un matraz aforado de 500 mL. Agregar 50 mL de acetonitrilo y 50 mL de diluyente, someter a ultrasonido durante 15 minutos con agitación intermitente. (Durante la sonicación se debe tener el cuidado necesario para controlar la temperatura entre 20° C y 25° C). Agregar 300 mL de diluyente y sonicar durante 30 minutos con agitación intermitente. Dejar enfriar hasta temperatura ambiente. Llevar a volumen con diluyente y mezclar. Centrifugar una porción de esta solución a ~ 4.000 rpm durante 10 minutos.

Paso 2: Diluir 3,0 mL del sobrenadante a 25 mL con fase móvil y mezclar. Filtrar a través de un filtro de nylon de 0,45 µm. Desechar como mínimo los primeros 3 mL de filtrado. (Concentración: 0,048 mg/mL).

Idoneidad del sistema

Equilibrar la columna con la fase móvil en las condiciones arriba especificadas hasta obtener una línea de base estable. Inyectar en el cromatógrafo seis inyecciones repetidas de solución patrón y registrar los cromatogramas. Medir las respuestas para el pico de rivaroxabán.

En el cromatograma obtenido con la solución patrón,

- el porcentaje de RSD para el área del pico de rivaroxabán de seis inyecciones repetidas no debe ser superior a 2,00;
- el número de platos teóricos para el pico de rivaroxabán no debe ser < 1.000;
- el factor de asimetría para el pico de rivaroxabán debe estar entre 0,80 y 2,00.

Procedimiento

Inyectar por separado en el cromatógrafo una inyección única de la solución del blanco e inyecciones duplicadas de solución de la muestra y registrar los cromatogramas. Medir las respuestas para el pico de rivaroxabán. Calcular el contenido de rivaroxabán en porcentaje de lo indicado en la etiqueta a partir de las áreas de pico promedio de la solución patrón, de la solución de muestra y del porcentaje de potencia del patrón de trabajo utilizado.

Cálculo

Porcentaje de rivaroxabán

para 10 mg

$$\text{Au} \quad W_1 \quad 3 \quad 250 \quad 25 \quad W_3 \\ = \text{-----} \cdot \text{-----} \cdot \text{-----} \cdot \text{-----} \cdot \text{-----} \cdot \text{-----} \cdot \text{P}$$



ESTUDIO DE ESTABILIDAD (t36, 25°C, lotes industriales)
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg (RIVAROXABÁN)

As 50 25 W₂ 3 10

para 15 mg

Au W₁ 3 500 25 W₃
= ----- • ----- • ----- • ----- • ----- • ----- • P

As 50 25 W₂ 3 15

para 20 mg

Au W₁ 3 500 25 W₃
= ----- • ----- • ----- • ----- • ----- • ----- • P

As 50 25 W₂ 3 20

Donde;

Au = Área media del pico rivaroxabán obtenido con la solución de la muestra.

As = Área media del pico de rivaroxabán obtenido con la solución patrón.

W₁ = Peso de rivaroxabán WS expresado en mg.

W₂ = Peso de los comprimidos intactos tomados, en mg.

W₃ = Peso medio del comprimido, en mg.

P = Potencia de rivaroxabán WS en porcentaje sobre la base.

EXAMEN MICROBIOLÓGICO

Referencia: USP <61>: USP <62>

Realizar la prueba según la USP actual.

4. Especificaciones con que debe cumplir el producto a lo largo de su vida útil

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	REFERENCIA
DESCRIPCIÓN	Comprimidos recubiertos con película de color rojo oscuro, redondos, biconvexos, grabados con "IL3" en una cara y lisos en la otra.	Método propio
PERDIDA POR SECADO	No más de 8,0% p/p	Método propio
DISOLUCIÓN (HPLC) 900 mL; Tampón acetato pH 4,5 + dodecilsulfato de sodio al 0,2%; Aparato II (Paleta); 75 rpm.	No menos del 75% (Q) en 30 minutos	Método propio
SUSTANCIAS RELACIONADAS (HPLC)	A) Impureza A: No más de 0,50% B) Impureza E: No más de 0,50% C) Impureza I: No más de 0,50% D) Impureza L: No más de 0,50% E) Impureza no especificada máxima única: No más de 0,20% F) Total de impurezas: No más de 1,5%	Método propio
VALORACIÓN de Rivaroxabán (HPLC)	Teórico: 20mg / comprimido 90,0% a 110,0% de lo indicado en la etiqueta.	Método propio
Análisis microbiológico Conteo microbiano aeróbico total Conteo mohos/levaduras Escherichia coli	No más de 10 ³ ufc/g No más de 10 ² ufc/g Ausencia/g	USP <61>: USP <62>



ESTUDIO DE ESTABILIDAD (t36, 25°C, lotes industriales)
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg (RIVAROXABÁN)

5. Tabla de resultados a tiempo cero y a cada uno de los tiempos de evaluación, entregando resultados cuantitativos (promedio cuando corresponda)

Ver hojas siguientes.

6. Evaluación y análisis de resultados

Se realizaron estudios de estabilidad (25°C/ 60 % HR y 40°C/75% HR).

Los resultados después de 36 meses de almacenamiento a 25°C/60 % HR están dentro de las especificaciones.

7. Conclusiones y proposición del período de eficacia

Se propone un periodo de eficacia de 36 meses, almacenado a no más de 25°C.

STABILITY STUDY REPORT



PRODUCT NAME	RIVAROXABAN TABLETS 20 mg			BATCH NO.	X07469
COMPOSITION	Each film coated tablet contains : Rivaroxaban 20 mg			BATCH SIZE	180000 Tablets
				PACKAGING	Clear PVC-Alu Blister Pack (15's Blister)
				MFG.DT	Apr-18
PROJECT NO.	ASRVBT7F			EXP.DT	Mar-21
TESTS	LIMITS	INITIAL	DT. OF SUBJECTION	12-09-2018	
			STORAGE CONDITION	TEMPERATURE: 40°C ± 2°C ,RH :75 % ± 5 %	
			3 months	6 months	
AR No.		ASRVBT70004	ASRVBT80057	ASRVBT80181	
Description	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	
Loss on drying	Not more than 8.0 % w/w	2.67%	4.15%	3.93%	
Dissolution (Medium: 900 mL, Acetate buffer pH 4.5 +0.2% sodium dodecyl sulfate, Apparatus: Paddle(Apparatus 2),Speed:75 RPM)	Not less than 75% (Q) in 30 minutes	93%(91%-94%)	97%(95%-98%)	94%(93%-95%)	
Related substances					
Impurity A	Not more than 0.50%	Not detected	Not detected	Not detected	
Impurity E	Not more than 0.50%	Not detected	Not detected	Not detected	
Impurity I	Not more than 0.50%	Not detected	BQL	Not detected	
Impurity L	Not more than 0.50%	Not detected	Not detected	Not detected	
Single maximum unspecified impurity	Not more than 0.20%	0.029%	0.029%	0.030%	
Total impurities	Not more than 1.5%	0.029%	0.029%	0.030%	
Assay	90.0 % to 110.0 % of label claim.	99.1%	100.7%	100.9%	
Microbial examination					
A) Microbial enumeration tests					
- Total Aerobic Microbial Count	Not more than 10 ¹ cfu/g	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Less than 10 cfu/g	
- Total combined Yeasts/Moulds Count	Not more than 10 ¹ cfu/g	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Less than 10 cfu/g	
B) Test for specified micro- organism					
- Escherichia coli	Should be absent	Absent	Not applicable	Absent	
REMARKS	---	---	---	---	
CONCLUSION:- The product is stable up to 6 months at TEMPERATURE: 40°C ± 2°C,RH :75 % ± 5 %.					

Note : BQL (Below quantification limit) for Impurity A, Impurity E, Impurity I, Impurity L below 0.025% and Unspecified impurity below 0.020% of test conc.

PREPARED BY:



STABILITY STUDY REPORT



PRODUCT NAME	RIVAROXABAN TABLETS 20 mg			BATCH NO.	X07471
COMPOSITION	Each film coated tablet contains : Rivaroxaban.....20 mg			BATCH SIZE	180000 Tablets
				PACKAGING	Clear PVC-Alu Blister Pack (15's Blister)
				MFG.DT	Apr-18
PROJECT NO.	ASRVBT7F			EXP.DT	Mar-21
TESTS	LIMITS	INITIAL	DT. OF SUBJECTION	12-09-2018	
			STORAGE CONDITION	TEMPERATURE: 40°C ± 2°C ,RH :75 % ± 5 %	
			3 months	6 months	
AR No.		ASRVBT70005	ASRVBT80071	ASRVBT80196	
Description	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	
Loss on drying	Not more than 8.0 % w/w	3.28%	4.19%	3.19%	
Dissolution (Medium: 900 mL, Acetate buffer pH 4.5 +0.2% sodium dodecyl sulfate, Apparatus: Paddle(Apparatus 2),Speed:75 RPM)	Not less than 75% (Q) in 30 minutes	97%(96%-98%)	97%(95%-99%)	97%(95%-98%)	
Related substances					
Impurity A	Not more than 0.50%	Not detected	Not detected	Not detected	
Impurity E	Not more than 0.50%	Not detected	Not detected	Not detected	
Impurity I	Not more than 0.50%	Not detected	Not detected	Not detected	
Impurity L	Not more than 0.50%	Not detected	Not detected	Not detected	
Single maximum unspecified impurity	Not more than 0.20%	0.036%	0.039%	0.038%	
Total impurities	Not more than 1.5%	0.036%	0.039%	0.038%	
Assay	90.0 % to 110.0 % of label claim.	99.7%	100.7%	101.1%	
Microbial examination					
A) Microbial enumeration tests					
- Total Aerobic Microbial Count	Not more than 10 ³ cfu/g	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Less than 10 cfu/g	
- Total combined Yeasts/Moulds Count	Not more than 10 ² cfu/g	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Less than 10 cfu/g	
B) Test for specified micro- organism					
- Escherichia coli	Should be absent	Absent	Not applicable	Absent	
REMARKS	---	---	---	---	
CONCLUSION:- The product is stable up to 6 months at TEMPERATURE: 40°C ± 2°C,RH :75 % ± 5 %.					

Note : BQL (Below quantification limit) for Impurity A, Impurity E, Impurity I, Impurity L below 0.025% and Unspecified impurity below 0.020% of test conc.

PREPARED BY:



STABILITY STUDY REPORT



PRODUCT NAME	RIVAROXABAN TABLETS 20 mg		BATCH NO.	X07473
COMPOSITION	Each film coated tablet contains : Rivaroxaban.....20 mg		BATCH SIZE	180000 Tablets
			PACKAGING	Clear PVC-Alu Blister Pack (15's)
			MFG.DT	Apr-18
PROJECT NO.	ASRVBT7F		EXP.DT	Mar-21
TESTS	LIMITS	INITIAL	DT. OF SUBJECTION	12-09-2018
			STORAGE CONDITION	TEMPERATURE: 40°C ± 2°C ,RH :75 % ± 5 %
			3 months	6 months
AR No.		ASRVBT70006	ASRVBT80085	ASRVBT80211
Description	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.
Loss on drying	Not more than 8.0 % w/w	2.37%	2.90%	4.02%
Dissolution (Medium: 900 mL, Acetate buffer pH 4.5 +0.2% sodium dodecyl sulfate, Apparatus: Paddle(Apparatus 2), Speed:75 RPM)	Not less than 75% (Q) in 30 minutes	97%(96%-98%)	95%(94%-97%)	94%(90%-96%)
Related substances				
Impurity A	Not more than 0.50%	Not detected	Not detected	Not detected
Impurity E	Not more than 0.50%	Not detected	Not detected	Not detected
Impurity I	Not more than 0.50%	Not detected	Not detected	Not detected
Impurity L	Not more than 0.50%	Not detected	Not detected	Not detected
Single maximum unspecified impurity	Not more than 0.20%	0.034%	0.036%	0.035%
Total impurities	Not more than 1.5%	0.034%	0.036%	0.035%
Assay	90.0 % to 110.0 % of label claim.	99.9%	99.3%	101.5%
Microbial examination				
A) Microbial enumeration tests				
- Total Aerobic Microbial Count	Not more than 10 ³ cfu/g	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Less than 10 cfu/g
- Total combined Yeasts/Moulds Count	Not more than 10 ² cfu/g	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Less than 10 cfu/g
B) Test for specified micro- organism				
- Escherichia coli	Should be absent	Absent	Not applicable	Absent
REMARKS	---	---	---	---
CONCLUSION:- The product is stable up to 6 months at TEMPERATURE: 40°C ± 2°C,RH :75 % ± 5 %.				

Note : BQL (Below quantification limit) for Impurity A, Impurity E, Impurity I, Impurity L below 0.025% and Unspecified impurity below 0.020% of test conc.

PREPARED BY:



STABILITY STUDY REPORT



PRODUCT NAME		RIVAROXABAN TABLETS 20 mg				BATCH NO.		X07469		
COMPOSITION		Each film coated tablet contains : Rivaroxaban 20 mg				BATCH SIZE		180000 Tablets		
PROJECT NO.		ASRVBT7F				PACKAGING		Clear PVC-Alu Blister Pack (15' Blister)		
TESTS	LIMITS	INITIAL	DT. OF SUBJECTION		12-09-2018		MFG.DT	Apr-18	EXP.DT	Mar-21
			STORAGE CONDITION		TEMPERATURE: 25°C ± 2°C, RH: 60 % ± 5 %					
AR No		ASRVBT70004	ASRVBT80049	ASRVBT80183	ASRVBT80280	ASRVBT80318	ASRVBT80366	ASRVBT80400	ASRVBT80441	
Description	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "TL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "TL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "TL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "TL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "TL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "TL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "TL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "TL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "TL3" on one side and plain on other side.	
Loss on drying	Not more than 8.0 % w/w	2.67%	3.76%	3.76%	3.87%	3.88%	3.94%	3.43%	3.16%	
Dissolution (Medium: 900 mL, Acetate buffer pH 4.5 +0.2% sodium dodecyl sulfate, Apparatus: Paddle/Apparatus 2), Speed: 75 RPM)	Not less than 75% (Q) in 30 minutes.	93%(91%-94%)	95%(92%-98%)	92%(91%-93%)	94%(92%-95%)	95%(94%-95%)	96%(96%-97%)	*93%(92%-95%)	*93%(92%-94%)	
Related substances										
Impurity A	Not more than 0.50%	Not detected								
Impurity E	Not more than 0.50%	Not detected								
Impurity I	Not more than 0.50%	Not detected								
Impurity L	Not more than 0.50%	Not detected								
Single maximum unspecified impurity	Not more than 0.20%	0.029%	0.030%	0.029%	0.033%	0.031%	0.030%	0.031%	0.033%	
Total impurities	Not more than 1.5%	0.029%	0.030%	0.029%	0.033%	0.031%	0.030%	0.031%	0.033%	
Assay	90.0 % to 110.0 % of label claim.	99.1%	99.1%	99.8%	99.9%	99.9%	98.9%	99.0%	100.3%	
Microbial examination										
A) Microbial enumeration tests										
- Total Aerobic Microbial Count	Not more than 10 ³ cfu/g	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Less than 10 cfu/g	Less than 10 cfu/g	
- Total combined Yeasts/Moulds Count	Not more than 10 ² cfu/g	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Less than 10 cfu/g	Less than 10 cfu/g	
B) Test for specified micro-organism										
- Escherichia coli	Should be absent /1g	Absent	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Absent	Not applicable	Absent	Absent	
REMARKS	*Dissolution performed at 20 minutes.									
CONCLUSION:- The product is stable up to 36 months at TEMPERATURE: 25°C ± 2°C, RH: 60 % ± 5 %.										

Note : BQL (Below quantification limit) for Impurity A, Impurity E, Impurity I, Impurity L below 0.025% and Unspecified impurity below 0.020% of test conc.

PREPARED BY:



STABILITY STUDY REPORT



PRODUCT NAME	RIVAROXABAN TABLETS 20 mg				BATCH NO.	X07471					
COMPOSITION	Each film coated tablet contains : Rivaroxaban.....20 mg				BATCH SIZE	180000 Tablets					
					PACKAGING	Clear PVC-Alu Blister Pack (15's Blister)					
PROJECT NO.	ASRVBT7F										
TESTS	LIMITS	INITIAL	DT. OF SUBJECTION		12-09-2018		MFG.DT	Apr-18		EXP.DT	Mar-20
			STORAGE CONDITION		TEMPERATURE : 25°C ± 2°C, RH : 60 % ± 5 %						
			3 months	6 months	9 months	12 months	18 months	24 months	36 months		
AR. No		ASRVBT70005	ASRVBT80073	ASRVBT80198	ASRVBT80285	ASRVBT80323	ASRVBT80370	ASRVBT80404	ASRVBT80445		
Description	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.
Loss on drying	Not more than 8.0 % w/w	3.28%	4.26%	3.75%	3.78%	4.32%	3.11%	3.85%	2.57%		
Dissolution (Medium: 900 mL, Acetate buffer pH 4.5 +0.2% sodium dodecyl sulfate, Apparatus: Paddle(Apparatus 2), Speed:75 RPM)	Not less than 75% (Q) in 30 minutes.	97%(96%-98%)	95%(93%-96%)	93%(91%-94%)	97%(96%-98%)	98%(97%-100%)	98%(98%-99%)	*94%(92%-96%)	*100%(100%-101%)		
Related substances											
Impurity A	Not more than 0.50%	Not detected									
Impurity E	Not more than 0.50%	Not detected									
Impurity I	Not more than 0.50%	Not detected									
Impurity L	Not more than 0.50%	Not detected									
Single maximum unspecified impurity	Not more than 0.20%	0.036%	0.042%	0.030%	0.038%	0.039%	0.038%	0.037%	0.040%		
Total impurities	Not more than 1.5%	0.036%	0.042%	0.030%	0.038%	0.039%	0.038%	0.037%	0.040%		
Assay	90.0 % to 110.0 % of label claim.	99.7%	100.1%	100.8%	101.2%	99.2%	100.0%	99.3%	100.6%		
Microbial examination											
A) Microbial enumeration tests											
- Total Aerobic Microbial Count	Not more than 10 ³ cfu/g	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Less than 10 cfu/g	Less than 10 cfu/g		
- Total combined Yeasts/Moulds Count	Not more than 10 ² cfu/g	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Less than 10 cfu/g	Less than 10 cfu/g		
B) Test for specified micro-organism											
- Escherichia coli	Should be absent/ 1g	Absent	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Absent	Not applicable	Absent	Absent		
REMARKS	*Dissolution performed at 20 minutes.										
CONCLUSION:-	The product is stable up to 36 months at TEMPERATURE.: 25°C ± 2°C, RH : 60 % ± 5 %.										

Note : BQL (Below quantification limit) for Impurity A, Impurity E, Impurity I, Impurity L below 0.025% and Unspecified impurity below 0.020% of test conc.

PREPARED BY:



STABILITY STUDY REPORT



PRODUCT NAME		RIVAROXABAN TABLETS 20 mg					BATCH NO.		X07473			
COMPOSITION		Each film coated tablet contains : Rivaroxaban.....20 mg					BATCH SIZE		180000 Tablets			
PROJECT NO.		ASRVBT7F					PACKAGING		Clear PVC-Alu Blister Pack (15's Blister)			
TESTS	LIMITS	INITIAL	DT. OF SUBJECTION		12-09-2018		MFG-DT	Apr-18		EXP DT	Mar-20	
			STORAGE CONDITION		TEMPERATURE.: 25°C ± 2°C, RH : 60 % ± 5 %							
				3 months:	6 months:	9 months:	12 months:	18 months:	24 months:	36 months:		
A.R. No		ASRVBT70006		ASRVBT80087	ASRVBT80213	ASRVBT80290	ASRVBT80329	ASRVBT80374	ASRVBT80409	ASRVBT80450		
Description	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	Dark red coloured, round, biconvex, film coated tablet debossed with "IL3" on one side and plain on other side.	
Loss on drying	Not more than 8.0 % w/w	2.37%	2.99%	4.02%	3.98%	3.88%	4.03%	3.49%	2.98%			
Dissolution (Medium: 900 mL, Acetate buffer pH 4.5 +0.2% sodium dodecyl sulfate, Apparatus: Paddle/Apparatus 2), Speed: 75 RPM)	Not less than 75% (Q) in 30 minutes.	97%(96%-98%)	93%(92%-94%)	95%(94%-96%)	97%(95%-99%)	98%(98%-99%)	98%(97%-101%)	*95%(94%-96%)	*98%(97%-101%)			
Related substances												
Impurity A	Not more than 0.50%	Not detected										
Impurity E	Not more than 0.50%	Not detected										
Impurity I	Not more than 0.50%	Not detected										
Impurity L	Not more than 0.50%	Not detected										
Single maximum unspecified impurity	Not more than 0.20%	0.034%	0.036%	0.034%	0.035%	0.036%	0.034%	0.034%	0.034%	0.037%		
Total impurities	Not more than 1.5%	0.034%	0.036%	0.034%	0.035%	0.036%	0.034%	0.034%	0.034%	0.037%		
Assay	90.0 % to 110.0 % of label claim.	99.9%	100.5%	100.8%	101.4%	100.3%	100.0%	100.2%	101.0%			
Microbial examination												
A) Microbial enumeration tests												
- Total Aerobic Microbial Count	Not more than 10 ³ cfu/g	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Less than 10 cfu/g	Less than 10 cfu/g	Less than 10 cfu/g		
- Total combined Yeasts/Moulds Count	Not more than 10 ² cfu/g	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Less than 10 cfu/g	Not applicable	Less than 10 cfu/g	Less than 10 cfu/g	Less than 10 cfu/g		
B) Test for specified micro-organism												
- Escherichia coli	Should be absent/1g	Absent	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Absent	Not applicable	Absent	Absent	Absent		
REMARKS	*Dissolution performed at 20 minutes.											
CONCLUSION:- The product is stable up to 36 months at TEMPERATURE.: 25°C ± 2°C, RH : 60 % ± 5 %.												

Note : BQL (Below quantification limit) for Impurity A, Impurity E, Impurity I, Impurity L below 0.025% and Unspecified impurity below 0.020% of test conc.

PREPARED BY:

