

RF420846	BETAMETASONA Y CREMA DÉRMICA 0,05%	30052013
PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD		

## 1.- RESUMEN DEL DISEÑO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

### 1.A.- ESTABILIDAD ACELERADA

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

Batch Nº	Fecha de fabricación	Fecha de inicio de estudio	Fecha de término	Tipo de Batch
BET001	09/2005	14/09/2005	16/09/2008	Productivo
BET002	09/2005	15/09/2005	17/09/2008	Productivo
BET003	09/2005	15/09/2005	17/09/2008	Productivo

**Tipo y Tamaño de lotes:** Lotes Productivos de 300 kilos cada uno.(20.000 tubos x 15 g)

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

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

**Nombre y país del Laboratorio que desarrolla este estudio de Estabilidad:**  
Renova Lifesciences Private Limited, NR.SABAR DAIRY, TALOD ROAD, P.O.HAJIPUR,  
HIMATNAGAR – 383 006, GUJRAT-INDIA

		Tiempo(meses) →	0	1	3	6
Test ↓	Especificación y Ensayos según USP ↓					
Descripción	Crema blanda de color blanco a blanco opaco		x	x	x	x
Control microbiológico	P. aeruginosa	Debe estar ausente	x	x	x	x
	S.aureus	Debe estar ausente	x	x	x	x
Llenado mínimo promedio	El peso promedio de 10 tubos llenos no es menor de la cantidad indicada en la etiqueta del producto terminado y el contenido neto de 10 tubos llenos debe ser ± 2 % de la cantidad indicada en el rótulo del p. terminado.		x	x	x	x
Valoración (% declarado en el rótulo)	El contenido de la crema no debe tener no menos de un 95,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada en el rótulo del producto terminado.		x	x	x	x

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

RF420846	BETAMETASONA Y CREMA DÉRMICA 0,05%	30052013
PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD		

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

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

Batch Nº	Fecha de fabricación	Fecha de inicio de estudio	Fecha de término	Tipo de Batch
BET001	09/2005	14/09/2005	16/09/2008	Productivo
BET002	09/2005	15/09/2005	17/09/2008	Productivo
BET003	09/2005	15/09/2005	17/09/2008	Productivo

**Lotes analizados:** BET001; BET002; BET003, y

**Fechas de Fabricación:** 09/2005

**Tipo y Tamaño de lotes:** Lotes Productivos de 300 kilos cada uno.(20.000 tubos)

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

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

**Nombre y país del Laboratorio que desarrolla este estudio de Estabilidad:**  
Renova Lifesciences Private Limited, NR.SABAR DAIRY, TALOD ROAD, P.O.HAJIPUR,  
HIMATNAGAR – 383 006, GUJRAT-INDIA

		Tiempo(meses) →	0	1	3	6	9	12	18	24	36
Test ↓		Especificación y Ensayos según USP ↓									
Descripción		Crema blanda de color blanco a blanco opaco	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Control microbiológico	P. aeruginosa	Debe estar ausente	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	S.aureus	Debe estar ausente	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Llenado mínimo promedio		El peso promedio de 10 tubos llenos no es menor de la cantidad indicada en la etiqueta del producto terminado y el contenido neto de 10 tubos llenos debe ser ± 2 % de la cantidad indicada en el rótulo del p. terminado.	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Valoración (%declarado en el rótulo)		El contenido de la crema no debe tener no menos de un 95,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada en el rótulo del producto terminado.	X	X	X	X	X	X	X	X	X

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

RF420846	BETAMETASONA Y CREMA DÉRMICA 0,05%	30052013
PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD		

## 2.- FORMULA DEL PRODUCTO

### FORMULA QUALICUANTITATIVA

Cada 100 g de Betametasona crema tópica contienen:

Ingrediente	Cantidad(g)	Especificación analítica	Justificación
Betametasona dipropionato	0,050	USP29–NF24 Page 268	Principio activo
Parafina blanca blanda	15,000	BP	Base no acuosa
Alcohol cetosteárico	7,200	BP	Base no acuosa
Cetomacrogol 1000	1,800	BP	Base no acuosa
Parafina líquida liviana	3,500	BP	Base no acuosa
Propilen glicol	4,000	BP	Humectante
Clorocresol	0,100	BP(Ph Eur monograph 0384 )	Preservante
Agua purificada	c.s.	BP (Ph Eur monograph 0008)	Base acuosa

### 1. Manufacturing Formula

For 5000 tubes = 77.00 kg

Name Of Ingredients	Specifications	Qty Per gm	Standard Batch Qty	Function
Betamethasone Dipropionate	USP	0.5 mg	0.04 kg	Active Pharmaceutical Ingredient
White soft paraffin	BP	150 mg	11.55 kg	Non aqueous base
Cetosteryl alcohol	BP	72 mg	5.55 kg	Non aqueous base
Cetomacrogol 1000	BP	18 mg	1.386 kg	Non aqueous base
Light Liquid Paraffin	BP	35 mg	2.70 kg	Non aqueous base
Propylene Glycol	BP	40 mg	3.08 kg	Humectant
Chlorocresol	BP	1.0 mg	0.077 kg	Preservative
Purified Water	BP	q.s. to 1 kg	q.s.	Aqueous base

PREPARED BY



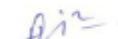
PRODUCTION CHEMIST

CHECKED BY



PRODUCTION HEAD

APPROVED BY



Q.A. HEAD

Regd. Office :

230, Star Chambers, Dr. R. P. Road, Rajkot - 360 001, (Gujarat) India. **Telefax** : +91 - 281 - 3080284  
**Web** : www.renovahealthcare.com | **Email** : info@renovahealthcare.com

**3.- METODOS ANALÍTICOS**

Se procede al análisis de las muestras para desarrollo de estudio de estabilidad, en base a la Metodología de análisis de producto terminado incluido en dossier de registro del producto.

**4.- ESPECIFICACIONES DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD:**

Las especificaciones del producto terminado que se consideraron para determinar durante el estudio de estabilidad, se eligieron con el criterio de que son las que realmente reflejarían un eventual deterioro físico-químico del producto.

<b>Test</b>		<b>Especificación</b>	<b>Método</b>
<b>Descripción</b>		Crema blanda de color blanco a blanco opaco	Inspección visual
<b>Identificación (A)</b>		Cumple según USP	Según USP
<b>Control microbiológico</b>	<b>P. aeruginosa</b>	Debe estar ausente	Según USP
	<b>S.aureus</b>	Debe estar ausente	Según USP
<b>Llenado mínimo</b>		El peso promedio de 10 tubos no tienen menos de la cantidad declarada en la etiqueta del producto terminado (15 g) y el contenido neto los 10 tubos debe estar entre $\pm 2\%$ de la cantidad declarada en la etiqueta del producto terminado	Según USP
<b>Valoración de Betametasona dipropionato USP equivalente a Betametasona 0,05% p/p</b>		La crema contiene no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada en la etiqueta del producto terminado.	Según USP
<b>Tipo de envase</b>		Tubo de aluminio , tapa de polietileno	Inspección visual

**5.- EVALUACION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS:**

De acuerdo a los resultados obtenidos en el Estudio de Estabilidad Acelerado (Temperatura  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ; Humedad relativa  $75\% \pm 5\%$ ) de los cuales se presenta los resultados de los Lotes N°BET001; N°BET002; N° BET003 a los tiempos inicial, 1, 2, 3 y 6 meses y del Estudio de Estabilidad a Tiempo Real en Condiciones de Temperatura y humedad (Temperatura  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ; Humedad relativa  $65\% \pm 5\%$ ), de los cuales se presentan los puntos 0,3, 6, 9, 12, 18, 24 Y 36 meses, para los Lotes N°BET001; N°BET002; N° BET003.

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

No se evidencia una disminución significativa en la valoración del activo y los parámetros analizados se mantuvieron dentro de los límites especificados.

**6.- CONCLUSIONES:**

Con los resultados obtenidos permiten proponer, para el producto **BETAMETASONA crema tópica 0,05 %**, un período de eficacia de 36 meses, almacenado en su envase original y bien cerrado, almacenado a una temperatura no mayor a  $30^{\circ}\text{C}$  en un lugar fresco y seco.

En páginas siguientes se adjuntan los informes de Estudios de Estabilidad de los Lotes N°BET001; N°BET002; N°BET003 en condiciones aceleradas, y a temperatura ambiente de  $30^{\circ}\text{C}$ , con los análisis indicados en cada tabla.

# **ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA**

## **TABLA RESUMEN DE RESULTADOS**



Q.C. DEPARTMENT

ACCELERATED STABILITY STUDY REPORT

Product Name: BETAMETHASONE DIPROPIONATE CREAM  
 Subjected Date: 14/09/2005      Analysis as per: USP  
 Batch Number: BET001      Batch Size: 300 Kg.      Report No: AST/16  
 Mfg./ Exp. Date: 09/2005-06/2008      Packing tube: 3 X 10 X 15 gm (In All. coll. tube)

Label Claim: Betamethasone Dipropionate USP.....0.05 % w/w

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

Description: White to off white coloured smooth cream.

Test	Limit	Initial	1 month	2 month	3 month	6 month
Description	White to off white coloured smooth cream.	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Microbial Limit						
<i>P. aeruginosa</i>	Should be absent	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
<i>S. aureus</i>	Should be absent	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Assay (%)						
Betamethasone Dipropionate U.S.P. 0.05 % w/w	90.0% to 110.0%	105.02	104.00	103.10	102.21	100.82
Average fill weight	Not Less Than 15.0 gm	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Date		14/09/05	15/10/05	17/11/05	15/12/05	16/03/06
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok

PREPARED BY

*AJ*  
Q.C.CHEMIST

CHECKED BY

*[Signature]*  
Q.C.HEAD

APPROVED BY

*[Signature]*  
Q.A.HEAD



**Q.C. DEPARTMENT**

**ACCELERATED STABILITY STUDY REPORT**

Product Name: BETAMETHASONE DIPROPIONATE CREAM

Subjected Date: 15/09/2005

Analysis as per: USP

Batch Number: BET002

Batch Size: 300 Kg.

Report No: AST/17

Mfg./ Exp. Date: 09/2005-08/2008

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

Label Claim: Betamethasone Dipropionate USP.....0.05 % w/w

Shelf life stability study:  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ RH}$

Description: White to off white coloured smooth cream.

Test	Limit	Initial	1 month	2 month	3 month	6 month
Description	White to off white coloured smooth cream.	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Microbial Limit						
<i>P. aeruginosa</i>	Should be absent	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
<i>S. aureus</i>	Should be absent	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Assay (%)						
Betamethasone Dipropionate U.S.P. 0.05 % w/w	90.0% to 110.0%	106.00	105.14	104.00	102.87	101.60
Average fill weight	Not Less Than 15.0 gm	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Date		15/09/05	15/10/05	17/11/05	15/12/05	16/03/06
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok

PREPARED BY

CHECKED BY

APPROVED BY

*AJ*  
Q.C.CHEMIST

*[Signature]*  
Q.C.HEAD

*[Signature]*  
Q.A.HEAD





## PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Q.C. DEPARTMENT  
ACCELERATED STABILITY STUDY REPORT

Product Name: BETAMETHASONE DIPROPIONATE CREAM

Subjected Date: 15/09/2005

Analysis as per: USP

Batch Number: BET003

Batch Size: 300 Kg.

Report No: AST/18

Mfg./ Exp. Date: 09/2005-08/2008

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

Label Claim: Betamethasone Dipropionate USP.....0.05 % w/w

Shelf life stability study:  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  / 75%  $\pm$  5% RH

Description: White to off white coloured smooth cream.

Test	Limit	Initial	1 month	2 month	3 month	6 month
Description	White to off white coloured smooth cream.	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Microbial Limit						
<i>P. aeruginosa</i>	Should be absent	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
<i>S. aureus</i>	Should be absent	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Assay (%)						
Betamethasone Dipropionate U.S.P. 0.05 % w/w	90.0% to 110.0%	105.10	104.56	103.79	102.44	101.77
Average fill weight	Not Less Than 15.0 gm	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Date		15/09/05	15/10/05	17/11/05	15/12/05	16/03/06
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok

PREPARED BY

Q.C.CHEMIST

CHECKED BY

Q.C.HEAD

APPROVED BY

Q.A.HEAD

# **ESTUDIO DE ESTABILIDAD A TIEMPO REAL**

## **TABLA RESUMEN DE RESULTADOS**



**Q.C. DEPARTMENT**

**STABILITY STUDY REPORT**

Product Name: BETAMETHASONE DIPROPIONATE CREAM

Subjected Date: 14/09/2005

Analysis as per: USP

Batch Number: BET001

Batch Size: 300 Kg.

Report No: ST/16

Mfg./ Exp. Date: 09/2005-08/2008

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

Label Claim: Betamethasone Dipropionate USP.....0.05 % w/w

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

Description: White to off white coloured smooth cream.

Test	Limit	Initial	3 month	6 month	9 month	12 month	18 month	24 month	24 month
Description	White to off white coloured smooth cream.	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Microbial Limit <i>P. aeruginosa</i>	Should be absent	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
<i>S. aureus</i>	Should be absent	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Assay (%)									
Betamethasone Dipropionate U.S.P.0.05 % w/w	90.0% to 110.0%	102.50	102.49	101.00	100.21	99.60	98.50	97.00	94.20
Average fill weight	Not Less Than 15.0 gm	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Date		14/09/05	13/12/05	16/03/06	16/06/06	13/09/06	12/03/07	16/09/07	16/09/08
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok

PREPARED BY

CHECKED BY

APPROVED BY

*AJ*  
Q.C.CHEMIST

*D*  
Q.C.HEAD

*Gir*  
Q.A.HEAD





**Q.C. DEPARTMENT  
STABILITY STUDY REPORT**

Product Name: BETAMETHASONE DIPROPIONATE CREAM

Subjected Date: 15/09/2005

Analysis as per: USP

Batch Number: BET002

Batch Size: 300 Kg.

Report No: ST/17

Mfg./ Exp. Date: 09/2005-08/2008

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

Label Claim: Betamethasone Dipropionate USP.....0.05 % w/w

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

Description: White to off white coloured smooth cream.

Test	Limit	Initial	3 month	6 month	9 month	12 month	18 month	24 month	36 month
Description	White to off white coloured smooth cream.	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Microbial Limit <i>P. aeruginosa</i>	Should be absent	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
<i>S. aureus</i>	Should be absent	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Assay (%)									
Betamethasone Dipropionate U.S.P.0.05 % w/w	90.0% to 110.0%	103.00	102.90	101.67	101.10	99.90	98.00	97.45	95.09
Average fill weight	Not Less Than 15.0 gm	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Date		15/09/05	13/12/05	16/03/06	16/06/06	13/09/06	12/03/07	16/09/07	16/09/08
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok

PREPARED BY

CHECKED BY

APPROVED BY

*AD*  
Q.C.CHEMIST

*D*  
Q.C.HEAD

*AD*  
Q.A.HEAD



## PROTOCOLO E INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Q.C. DEPARTMENT  
STABILITY STUDY REPORT

Product Name: BETAMETHASONE DIPROPIONATE CREAM

Subjected Date: 15/09/2005

Analysis as per: USP

Batch Number: BET003

Batch Size: 300 Kg.

Report No: 57/18

Mfg./ Exp. Date: 09/2005-06/2008

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

Label Claim: Betamethasone Dipropionate USP.....0.05 % w/w

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

Description: White to off white coloured smooth cream.

Test	Limit	Initial	3 month	6 month	9 month	12 month	18 month	24 month	36 month
Description	White to off white coloured smooth cream.	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Microbial Limit <i>P. aeruginosa</i>	Should be absent	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
<i>S. aureus</i>	Should be absent	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Assay (%)									
Betamethasone Dipropionate U.S.P. 0.05 % w/w	90.0% to 110.0%	102.91	102.67	101.00	99.96	98.80	97.46	96.21	94.87
Average fill weight	Not Less Than 15.0 gm	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Date		15/09/05	13/12/05	16/03/06	16/06/06	13/09/06	12/03/07	16/09/07	16/09/08
Conclusion		Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok

PREPARED BY

Q.C.CHEMIST

CHECKED BY

Q.C.HEAD

APPROVED BY

Q.A.HEAD



## Results:

Inferences drawn from tests are listed below. These are based on raw data reports presented in tabular format

### i. Physical stability

The physical stability of Betamethasone dipropionate cream 0.05% / 15GM proved to be unchanged after storage up to 24 months at  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  and  $65\% \pm 5\%$  RH and 6 months under accelerated storage condition at  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  and  $75\% \pm 5\%$  RH.

The results obtained for test item's "appearance" was not changed.

### ii. Chemical stability :

#### Stability under accelerated condition:

Storage for up to 6 months at  $40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$  and  $75\% \pm 5\%$  RH had no significant effect on the chemical stability of the drug product. Betamethasone dipropionate cream have not changed significantly after storage under real time condition compared to initial assay of the batches and are well under Pharmacopoeial Finished Product Specifications.

#### Stability under real time condition:

Storage for up to 24 months at  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  and  $65\% \pm 5\%$  RH had no significant effect on the chemical stability of the drug product.

The content of Betamethasone dipropionate cream have not changed significantly after storage under real time condition compared to initial assay of the batches and are well under Pharmacopoeial Finished Product Specifications.

## Discussion / Conclusion

During the real time long term stability study all the batches meets the in house specifications all the time.

Hence as on date 36 months stability can be given safely.

As is evident from above studies in Real-time/ Accelerated testing under specified storage conditions, did not cause any significant change in physical/ chemical properties of Betamethasone dipropionate cream. Hence the product is declared to be stable over a period of 36 months when stored under specified conditions.

#### Shelf life:

Based on the result data the shelf-life has been established for 3 years.

#### Storage direction:

Store at a temperature not more than  $25^{\circ}$ , excursion permitted between  $15^{\circ}$  and  $30^{\circ}$  ( $59^{\circ}$  and  $86^{\circ}$  F)