

FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg  
ESTUDIO DE ESTABILIDAD

# ESTUDIO DE ESTABILIDAD

---

FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 MG

**FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg  
ESTUDIO DE ESTABILIDAD****PROTOCOLO**

Con el fin de estudiar la estabilidad de FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg, fue realizado el siguiente estudio, de acuerdo con los requerimientos de la OMS, a través de un estudio de estabilidad acelerado y un estudio de estabilidad a largo plazo de 36 meses, el cual se encuentra en curso.

Esto se requiere para proveer evidencia de como la calidad del producto terminado varía en el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como temperatura y humedad y también permitir recomendar una condición de almacenamiento y establecer un periodo de eficacia.

Este protocolo brinda detalles sobre la generación de datos de estabilidad en el material de envase primario para FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg, tres lotes fabricados en HOLDEN MEDICAL LABORATORIES PVT. LTD. Este protocolo se ha preparado con el nombre genérico del producto y es aplicable a todas las marcas de los productos que tengan la misma fórmula y material de envase.

El estudio se llevó a cabo a tiempo real y a tiempo acelerado, a continuación los lotes a analizar:

Número de lote	Fecha de manufactura	Tamaño de Lote
HM14E60	mayo/2014	200.000 cápsulas
HE14E06	mayo/2014	200.000 cápsulas
HE14E48	mayo/2014	200.000 cápsulas

**Nombre y país del Fabricante del Producto Terminado:**

HOLDEN MEDICAL LABORATORIES PVT. LTD.

Plot No. C-35, C-36 y C-37, M.I.D.C. Malegaon, Sinnar, Nashik 422113, MAHARASHTRA STATE, INDIA.

**Nombre y país del Fabricante del Principio Activo:**

M/s VIRUAKSHA ORGANICS LIMITED

SY NO-10 GADDAPOTHARAM, GADDAPOTHARAM (V), JINNARAM (M), SANGAREDDY (DIST), 502319, INDIA.

**Nombre y país del Laboratorio que desarrolla este estudio de Estabilidad:**

HOLDEN MEDICAL LABORATORIES PVT. LTD.

Plot No. C-35, C-36 y C-37, M.I.D.C. Malegaon, Sinnar, Nashik 422113, MAHARASHTRA STATE, INDIA.

**FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg  
ESTUDIO DE ESTABILIDAD****1. Condiciones**

El estudio se realizó almacenando muestras, en las siguientes condiciones de temperatura y humedad relativa:

	<b>Estudio Acelerado</b>	<b>Estudio a tiempo real</b>
<b>Temperatura</b>	40 °C ± 2 °C	30 °C ± 2 °C
<b>Humedad</b>	75 % ± 5 % H. R.	65 % ± 5 % H. R

**2. Tipo de envase**

Blíster (Alu-PVC) Impreso en estuche de cartulina.

**3. Fecha de inicio y fin del estudio de estabilidad**

<b>Número de lote</b>	<b>Fecha Inicio Estabilidad</b>	<b>Fecha Finalización Estabilidad Acelerada</b>	<b>Fecha Finalización Estabilidad a Tiempo Real</b>
HM14E60	22/jun/2014	22/dic/2014	21/jun/2017
HE14E06	14/may/2014	14/nov/2014	13/may/2017
HE14E48	19/jun/2014	19/dic/2014	18/jun/2017

**4. Especificaciones de producto terminado**

**FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg  
ESTUDIO DE ESTABILIDAD**

<b>ANÁLISIS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>	<b>MÉTODO</b>
DESCRIPCIÓN DE CADA CÁPSULA	Cápsula de gelatina dura con tapa de color turquesa y cuerpo color turquesa que contiene polvo de color blanco a blanquecino.	Inspección Visual
IDENTIFICACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO (Por Valoración)	El tiempo de retención del peak principal en el cromatograma de la preparación de la valoración corresponde a la de la preparación estándar obtenida en la valoración	<b>Método In House.</b> Técnica HPLC
PESO PROMEDIO CÁPSULA LLENA	343,0 mg $\pm$ 7,5% (317,3 mg – 368,7 mg)	Gravimétrico
PESO PROMEDIO CONTENIDO CÁPSULA	280,0 $\pm$ 7,5% (259,0 mg – 301,0 mg)	Gravimétrico
DISOLUCIÓN	No menos que 75% (Q) [Q+5% = 80%] de la cantidad declarada de Fluconazol debe disolverse en 45 minutos. Medio: 900 ml de ácido clorhídrico 0,1 N Aparato: N°2 Velocidad: 50 rpm Temperatura: 37 °C $\pm$ 0,5 °C	<b>Método In House.</b> Técnica HPLC
SUSTANCIAS RELACIONADAS	Impurezas individuales: No más de 1,0% Impurezas totales: No más de 2,0%	<b>Método In House.</b> Técnica HPLC
UNIFORMIDAD DE DOSIS POR UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	Criterio de Aceptación (L1): Máximo 15,0	USP <905>, Técnica HPLC
VALORACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO	Teórico: 150 mg de Fluconazol/Cápsula 135,0 – 165 mg de Fluconazol/Cápsula 90,0 – 110,0 % de lo declarado	<b>Método In House.</b> Técnica HPLC
TIPO DE ENVASE	Primario: Blíster transparente (Alu-PVC) Impreso. Secundario: Estuche de cartulina impresa, más folleto de información al paciente, todo debidamente rotulado y sellado.	Inspección Visual

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.

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

**FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg  
ESTUDIO DE ESTABILIDAD****Cada Cápsula contiene:**

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad (mg)</b>
Fluconazol*	150,00
Almidón de maíz**	81,75
Fosfato de calcio dibásico	7,50
Lactosa Monohidrato	25,00
Talco purificado	10,00
Estearato de magnesio	2,75
Croscarmelosa de sodio	3,00
Agua Purificada***	c.s.p

\* Cantidad se basa en potencia del 100%. /\*\*Compensante, cuando requiera ajuste de API/\*\*Se elimina durante el proceso de fabricación.

Composición de la Cápsula de cuerpo y tapa turquesa: lauril sulfato de sodio, metilparabeno, propilparabeno, polivinilpirrolidina K-30, agua purificada, gelatina, azul brillante, eritrosina, dióxido de titanio.

**PUNTOS DE ANALISIS EN CADA CONDICIÓN DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD**


<b>Número de lote</b>	<b>Puntos de Análisis en estudio acelerado</b>	<b>Puntos de Análisis en estudio a tiempo real</b>
HM14E60	0, 3 y 6 meses	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses
HE14E06	0, 3 y 6 meses	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses
HE14E48	0, 3 y 6 meses	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses

FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg  
ESTUDIO DE ESTABILIDAD

# REPORTE DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

**FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg  
ESTUDIO DE ESTABILIDAD**

**1. Estabilidad Acelerada**

STABILITY DATA (ACCELERATED STABILITY)					
Name of Manufacturer		HOLDEN MEDICAL LABORATORIES PVT. LTD.			
City		Nashik (Maharashtra State)			
Country		India			
Product Name	Fluconazole Capsules 150 mg	Stability Initiation	22/06/14		
Batch No.	HM14E60	Stability Termination	22/12/14		
Batch Size	2.00 Lac. Capsules	Stability Storage conditions	At 40°C ± 2°C & R.H : 75 % ± 5%		
Mfg. Date	May 2014	Mode of Packing	Blister Pack		
Exp. Date	Apr. 2017		10 X10 Capsules.		
Description	Size "2" turquoise - turquoise hard gelatin capsules containing white powder.				
Sr. No	Parameters	Limits	Initial	3 Months	6 Months
1.	Physical Appearance	As per Description	As per Description	No Change	No Change
2.	Identification	By HPLC	Complies	Complies	Complies
3.	Disintegration time	NMT 30 min.	9.00 min.	11.30 min.	11.50 min.
4.	Dissolution	NLT 80.0 % in 45 min	90.22% to 100.51 %	89.90% to 99.81 %	89.40% to 99.54 %
5.	Related substances	To comply by HPLC	Complies	Complies	Complies
6.	Assay Fluconazole USP	90.00 % – 110.0 %	98.31%	97.61%	97.29%
Conclusion		Fluconazole Capsules 150 mg. Batch No. HM14E60 the accelerated stability study for this batch is completed & it is found stable kept under recommended storage conditions.			
Analysed By : <i>WBB</i>		Attested & Approved By: <i>[Signature]</i> 			

**FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg  
ESTUDIO DE ESTABILIDAD**

**STABILITY DATA (ACCELERATED STABILITY)**

Name of Manufacturer	<b>HOLDEN MEDICAL LABORATORIES PVT. LTD.</b>
City	Nashik (Maharashtra State)
Country	India

Product Name		Fluconazole Capsules 150 mg		Stability Initiation		14/05/14	
Batch No.		HE14E06		Stability Termination		14/11/14	
Batch Size		2.00 Lac Capsules		Stability Storage conditions		At 40°C ± 2°C & R.H : 75 % ± 5%	
Mfg. Date		May.2014		Mode of Packing		Blister Pack 10 X10 Capsules.	
Exp. Date		Apr.2017					
Description		Size "2" turquoise - turquoise hard gelatin capsules containing white powder.					
Sr. No	Parameters	Limits	Initial	3 Month		6 Months	
1.	Physical Appearance	As per Description	As per Description	No Change		No Change	
2.	Identification	By HPLC	Complies	Complies		Complies	
3.	Disintegration time	NMT 30 min.	4.00 min	5.50 min.		8.25 min	
4.	Dissolution	NLT 80.0 % in 45 min	93.78 % to 99.10%	93.60 % to 98.69%		93.25 % to 98.37%	
5.	Related substances	To comply by HPLC	Complies	Complies		Complies	
6.	Assay Fluconazole USP	90.00 % – 110.0 %	98.18%	97.79%		97.52%	
Conclusion		Fluconazole Capsules 150 mg. Batch No. HE14E06 the accelerated stability study for this batch is completed & it is found stable kept under recommended storage conditions.					

Analysed By : <i>KAB</i>	Attested & Approved By: <i>[Signature]</i> 
--------------------------	--



**FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg  
ESTUDIO DE ESTABILIDAD**

**STABILITY DATA (ACCELERATED STABILITY)**



Name of Manufacturer	<b>HOLDEN MEDICAL LABORATORIES PVT. LTD.</b>
City	Nashik (Maharashtra State)
Country	India

Product Name		Fluconazole Capsules 150 mg		Stability Initiation		19/06/14	
Batch No.		HE14E48		Stability Termination		19/12/14	
Batch Size		2.00 Lac Capsules		Stability Storage conditions		At 40°C ± 2°C & R.H : 75 % ± 5%	
Mfg. Date		May.2014		Mode of Packing		Blister Pack 10 X10 Capsules.	
Exp. Date		Apr.2017					
Description		Size "2" turquoise - turquoise hard gelatin capsules containing white powder.					
Sr. No	Parameters	Limits	Initial	3 Month		6 Months	
1.	Physical Appearance	As per Description	As per Description	No Change		No Change	
2.	Identification	By HPLC	Complies	Complies		Complies	
3.	Disintegration time	NMT 30 min.	9.00 min	11.00 min.		14.30 min	
4.	Dissolution	NLT 80.0 % in 45 min	88.0 % to 94.34%	87.50 % to 94.01%		87.10 % to 93.68%	
5.	Related substances	To comply by HPLC	Complies	Complies		Complies	
6.	Assay Fluconazole USP	90.00 % – 110.0 %	97.14%	96.80%		96.59%	
Conclusion		Fluconazole Capsules 150 mg. Batch No. HE14E48 the accelerated stability study for this batch is completed & it is found stable kept under recommended storage conditions.					



Analysed By : <u>KBB</u>	Attested & Approved By: <u>[Signature]</u>	
--------------------------	--	---

**FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg  
ESTUDIO DE ESTABILIDAD**

**2. Estabilidad a tiempo real**

STABILITY DATA (REAL TIME STABILITY)										
Name of Manufacturer :		HOLDEN MEDICAL LABORATORIES PVT. LTD.								
City :		Nashik (Maharashtra State)								
Country :		India								
Product Name		Fluconazole Capsules 150 mg		Stability Initiation		22/06/14				
Batch No.		HM14E60		Stability Termination		21/06/17				
Batch Size		2.00 Lac. Capsules		Stability Storage conditions		At 30°C ± 2°C & R.H :65 % ± 5%				
Mfg. Date		May 2014		Mode of Packing		Blister Pack				
Exp. Date		Apr. 2017				10 X10 Capsules.				
Description		Size "2" turquoise - turquoise hard gelatin capsules containing white powder.								
Sr. No	Parameters	Limits	Initial	3 Month	6 Months	9 Months	12 Months	18 Months	24 Months	36 Months
1.	Physical App.	As per Description	As per Description	No Change	No Change	No Change	No Change	No Change	No Change	No Change
2.	Identification	By HPLC	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
3.	Disintegration time	NMT 30 min.	9.0 min.	9.10 min.	9.25 min	9.40 min	9.50 min	10.05 min	10.50 min	12.00 min
4.	Dissolution	NLT 80.0 % in 45 min	90.22% to 100.51 %	90.18% to 100.40 %	90.11% to 100.29 %	90.07% to 100.15%	89.96% to 100.04 %	89.80% to 99.91 %	89.61% to 99.85 %	89.15% to 99.40 %
5.	Related substances	To comply by HPLC	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
6.	Assay Fluconazole USP	90.00 % – 110.0 %	98.31%	98.12%	98.02%	97.91%	97.70%	97.51%	97.30%	96.95%
Conclusion		Fluconazole Capsules 150 mg. Batch No. HM14E60 the real time stability study for this batch is completed and it is found stable under recommended storage conditions.								
Analysed By :		Attested & Approved By:								
KDB		 								

**FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg  
ESTUDIO DE ESTABILIDAD**

STABILITY DATA (REAL TIME STABILITY)										
Name of Manufacturer :		HOLDEN MEDICAL LABORATORIES PVT. LTD.								
City :		Nashik (Maharashtra State)								
Country :		India								
Product Name		Fluconazole Capsules 150 mg		Stability Initiation		19/06/14				
Batch No.		HE14E48		Stability Termination		18/06/17				
Batch Size		2.00 Lac Capsules		Stability Storage conditions		At 30°C ± 2°C & R.H :65 % ± 5%				
Mfg. Date		May.2014		Mode of Packing		Blister Pack				
Exp. Date		Apr.2017				10 X10 Capsules.				
Description		Size "2" turquoise - turquoise hard gelatin capsules containing white powder.								
Sr. No	Parameters	Limits	Initial	3 Month	6 Months	9 Months	12 Months	18 Months	24 Months	36 Months
1.	Physical App.	As per Description	As per Description	No Change	No Change	No Change	No Change	No Change	No Change	No Change
2.	Identification	By HPLC	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
3.	Disintegration time	NMT 30 min.	9.00 min	9.30 min.	10.00 min.	10.40 min.	11.00 min.	11.20 min.	11.45 min.	12.00 min.
4.	Dissolution	NLT 80.0 % in 45 min	88.00 % to 94.34%	87.90% to 94.12 %	87.74% to 93.88 %	87.60% to 93.50 %	87.40% to 93.30%	87.20% to 93.10%	87.00% to 93.00%	86.30% to 92.40%
5.	Related substances	To comply by HPLC	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
6.	Assay Fluconazole USP	90.00 % - 110.0 %	97.14%	97.01%	96.87%	96.65%	96.50%	96.30%	96.10%	96.00%
Conclusion		Fluconazole Capsules 150 mg. Batch No. HE14E48 the real time stability study for this batch is completed and it is found stable under recommended storage conditions.								
Analysed By :		Attested & Approved By:								
K.B.B.		 								



**FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg  
ESTUDIO DE ESTABILIDAD**

**STABILITY DATA (REAL TIME STABILITY)**

Name of Manufacturer :	<b>HOLDEN MEDICAL LABORATORIES PVT. LTD.</b>
City :	Nashik (Maharashtra State)
Country :	India

Product Name		Fluconazole Capsules 150 mg		Stability Initiation		14/05/14				
Batch No.		HE14E06		Stability Termination		13/05/17				
Batch Size		2.00 Lac Capsules		Stability Storage conditions		At 30°C ± 2°C & R.H :65 % ± 5%				
Mfg. Date		May.2014		Mode of Packing		Blister Pack				
Exp. Date		Apr.2017				10 X10 Capsules.				
Description		Size "2" turquoise - turquoise hard gelatin capsules containing white powder.								
Sr. No	Parameters	Limits	Initial	3 Month	6 Months	9 Months	12 Months	18 Months	24 Months	36 Months
1.	Physical App.	As per Description	As per Description	No Change	No Change	No Change	No Change	No Change	No Change	No Change
2.	Identification	By HPLC	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
3.	Disintegration time	NMT 30 min.	4.00 min	5.00 min.	6.00 min.	7.00 min.	8.00 min.	8.20 min.	9.00 min.	10.00 min.
4.	Dissolution	NLT 80.0 % in 45 min	93.78 % to 99.10%	93.31% to 98.52 %	92.99% to 98.23 %	92.61% to 97.98 %	92.30% to 97.61 %	92.20% to 97.40 %	92.10% to 97.10 %	92.00% to 97.00 %
5.	Related substances	To comply by HPLC	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
6.	Assay Fluconazole USP	90.00 % – 110.0 %	98.18%	97.67%	97.37%	97.05%	96.80%	96.60%	96.50%	96.10%
Conclusion		Fluconazole Capsules 150 mg, Batch No. HE14E06 the real time stability study for this batch is completed and it is found stable under recommended storage conditions.								

**Analysed By :**

**Attested &  
Approved By:**



**FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg**  
**ESTUDIO DE ESTABILIDAD**

**EVALUACION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS**

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad Acelerado en condiciones de temperatura y humedad de  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  Y  $75\% \pm 5\% \text{ H}$ ; y estudio de estabilidad a Tiempo real en condiciones de  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $65\% \pm 5\% \text{ HR}$ , para los Lotes HM14E60, HE14E06 y HE14E48; se puede verificar que los lotes estudiados no muestran deterioro físico o químico en el envase estudiado. No se evidencia una disminución significativa en la valoración del principio activo y los parámetros analizados se mantuvieron dentro de los límites especificados.

**Conclusiones**

Basado en los datos adquiridos de los estudios de estabilidad a tiempo real en curso y acelerado, se concluye que el producto **FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg** es estable por un periodo de 36 meses almacenado en su envase original y a una temperatura no mayor a  $30^{\circ}\text{C}$ , protegido del calor, la humedad y la luz.

Se propone periodo de eficacia para **FLUCONAZOL CÁPSULAS 150 mg** de 36 meses, a partir de su fecha de fabricación.