

# TIÊU CHUẨN CƠ SỞ

Nhóm R

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH	VIÊN NÉN BAO PHIM <b>PHAZANDOL</b> Cầm cúm	Số TC: 47TPTD
		Có hiệu lực từ ngày ký

## 1. YÊU CẦU KỸ THUẬT

### 1.1. Công thức cho 1 viên nén bao phim:

STT	Thành phần	Hàm lượng
1	Paracetamol	500,00 mg
2	Cafein	25,00 mg
3	Phenylephrin HCl	5,00 mg
4	Tinh bột ngô	Vừa đủ 1 viên
5	Pregelatinised Starch	
6	Povidon K30	
7	Natri laurylsulfat	
8	Stearic acid	
9	Bột talc	
10	Microcrystalline cellulose 101	
11	Hypromellose 606	
12	Macrogol 400	
13	Titanium dioxide	
14	Tartrazin lake	
15	Sunset yellow lake	
16	Erythrosin lake	

### 1.2. Yêu cầu nguyên phụ liệu:

STT	Thành phần	Đạt tiêu chuẩn
1	Paracetamol	BP 2020
2	Cafein	BP 2020
3	Phenylephrin HCl	USP 44

4	Tinh bột ngô	DĐVN V
5	Pregelatinised Starch	BP 2020
6	Povidon K30	DĐVN V
7	Natri laurylsulfat	BP 2020
8	Stearic acid	BP 2020
9	Bột talc	DĐVN V
10	Microcrystalline cellulose 101	BP 2020
11	Hypromellose 606	BP 2020
12	Macrogol 400	BP 2020
13	Titanium dioxide	DĐVN V
14	Tartrazin lake	Đạt QCVN 4-10:2010/BYT – phụ lục 10 và quy định chung đối với các loại chất màu nhôm “Aluminium lakes of colouring matters”
15	Sunset yellow lake	Đạt QCVN 4-10:2010/BYT – phụ lục 10 và quy định chung đối với các loại chất màu nhôm “Aluminium lakes of colouring matters”
16	Erythrosin lake	Đạt QCVN 4-10:2010/BYT – phụ lục 10 và quy định chung đối với các loại chất màu nhôm “Aluminium lakes of colouring matters”

### 1.3. Chất lượng thành phẩm

**1.3.1. Tính chất:** Viên nén bao phim dài màu cam cánh và thành viên lành lặn.

**1.3.2. Độ đồng đều khối lượng:** Khối lượng trung bình viên  $\pm 5,0 \%$

**1.3.3. Định tính:** Phải thể hiện phép thử định tính của paracetamol, cafein và phenylephrin HCl.

**1.3.4. Độ hòa tan:**

- Không được ít hơn 75 % lượng paracetamol và cafein
  - Không được ít hơn 75 % lượng phenylephrin HCl
- so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 phút.

**1.3.5. Định lượng:**

- Chế phẩm phải chứa Paracetamol : 90,0 % - 110,0 %
- Chế phẩm phải chứa Caffein : 90,0 % - 110,0 %
- Chế phẩm phải chứa Phenylephrin HCl : 90,0 % - 110,0 %  
so với hàm lượng ghi trên nhãn.

**1.3.6. Độ đồng đều hàm lượng của phenylephrin HCl:**

- Mỗi viên phải chứa từ 85 % đến 115 % lượng phenylephrin HCl so với hàm lượng trung bình

**1.3.7. Tạp 4-aminophenol:** Không được quá 0,1 %

## **2. PHƯƠNG PHÁP THỬ**

**2.1. Tính chất:** Bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu

**2.2. Độ đồng đều khối lượng:** Thử theo ĐĐVN V, phụ lục 11.3

**2.3. Định tính:**

- Trên sắc ký đồ ở phần định lượng, dung dịch thử cho 3 pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic paracetamol, caffein và phenylephrin HCl trên sắc ký đồ của các dung dịch chuẩn tương ứng.
- Thứ tự rửa giải của các pic là phenylephrin HCl, paracetamol và caffein.

**2.4. Độ hòa tan**

**2.4.1. Điều kiện hòa tan**

- Thiết bị cánh khuấy
- Tốc độ quay 50 vòng/phút
- Thời gian: 45 phút
- Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm pH = 5,8 ở 37°C.
- Dung dịch đệm pH=5,8: Hòa tan 1,19 g *dinatri hydrophosphat dihydrat (TT)* và 8,25 g *kali dihydro phosphat (TT)* trong nước vừa đủ 1000 ml.

**2.4.2. Điều kiện sắc ký và cách tiến hành giống như phần định lượng:**

- Cột RP 18 (250 x 4,6mm; 5µm)
- Detector UV: 215 nm và 270 nm
- Tốc độ dòng: 0,8 ml/phút
- Thể tích tiêm: 20 µl
- Nhiệt độ cột: 40°C.



- Pha động: *Acetonitril* : *đệm phosphat pH 3,0* (10 : 90)- thay đổi tỷ lệ pha động nếu cần. Lọc qua màng lọc 0,45 $\mu$ m và đuổi khí.
- *Dung dịch đệm phosphat pH 3,0*: Pha loãng 1 ml *triethylamin (TT)* thành 1000 ml với *nước cất*, trộn đều. Điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 %*.

#### 2.4.3. Tiến hành:

- *Dung môi pha loãng*: môi trường hòa tan dung dịch đệm pH = 5,8
- *Dung dịch chuẩn gốc cafein*: Cân chính xác khoảng 25 mg chuẩn cafein vào bình định mức 100 ml. Hòa tan và làm vừa đủ với pha động.
- *Dung dịch chuẩn gốc phenylephrin HCl*: Cân chính xác khoảng 25 mg chuẩn phenylephrin HCl vào bình định mức 100 ml. Hòa tan và làm vừa đủ với pha động.
- *Dung dịch chuẩn độ hòa tan*: Cân chính xác khoảng 50 mg chuẩn paracetamol vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml chuẩn gốc cafein và 2 ml chuẩn gốc phenylephrin HCl. Hòa tan và làm vừa đủ với dung dịch đệm pH = 5,8.
- *Dung dịch thử*: Sau thời gian 45 phút, lấy dịch lọc lọc qua giấy lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Lọc qua giấy lọc, bỏ dịch lọc đầu. Lọc qua màng lọc 0,45  $\mu$ m.
- Kiểm tra khả năng thích hợp của hệ thống sắc ký đối với dung dịch chuẩn độ hòa tan: độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic mỗi hoạt chất trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %.
- Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn, thử vào hệ thống sắc ký. Ghi lại sắc ký đồ.
- Dựa vào diện tích pic tương ứng với từng hoạt chất trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử và dung dịch chuẩn độ hòa tan, thể tích pha mẫu chuẩn và thử, hàm lượng chất chuẩn, tính hàm lượng (%) từng hoạt chất đã hòa tan, so với hàm lượng ghi trên nhãn.
- Tính hàm lượng (%) của Paracetamol và Cafein đã hòa tan so với lượng ghi trên nhãn theo diện tích pic Paracetamol và Cafein đáp ứng với bước sóng 270 nm tương ứng trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử và dung dịch chuẩn độ hòa tan, thể tích pha mẫu chuẩn và thử, hàm lượng chất chuẩn.
- Tính hàm lượng (%) của Phenylephrine HCl đã hòa tan so với lượng ghi trên nhãn theo diện tích pic Phenylephrine HCl đáp ứng với bước sóng 215 nm

trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử và dung dịch chuẩn độ hòa tan, thể tích pha mẫu chuẩn và thử, hàm lượng chất chuẩn.

**2.5. Định lượng:** Theo phương pháp HPLC

**2.5.1. Điều kiện sắc ký:**

- Cột RP 18 (250 x 4,6mm; 5 $\mu$ m)
- Detector UV: 215 nm và 270 nm
- Tốc độ dòng: 0,8 ml/phút
- Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l
- Nhiệt độ cột: 40°C.
- Pha động: *Acetonitril* : *đệm phosphat pH 3,0* (10:90). Lọc qua màng lọc 0,45  $\mu$ m và đuôi khí.
- Dung dịch đệm phosphat pH 3,0: Pha loãng 1 ml *triethylamin (TT)* thành 1000ml với nước cất, trộn đều. Điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 %*.

**2.5.2. Tiến hành:**

- *Dung dịch chuẩn gốc cafein*: (2.4.3)
- *Dung dịch chuẩn gốc phenylephrin HCl*: (2.4.3)
- *Dung dịch chuẩn định lượng*: Cân chính xác khoảng 50 mg chuẩn paracetamol vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml chuẩn gốc cafein và 2 ml chuẩn gốc phenylephrin HCl. Hòa tan và làm vừa đủ với pha động.
- *Dung dịch thử (định lượng)*: Lấy 20 viên, loại bỏ lớp vỏ bao phim, xác định khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với 1 viên vào bình định mức dung tích 100ml. Thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm 15 phút, pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc qua giấy lọc, bỏ dịch lọc đầu. Hút 10 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml và pha loãng vừa đủ đến vạch với pha động, trộn đều. Lọc qua màng lọc 0,45  $\mu$ m.
- Kiểm tra khả năng thích hợp của hệ thống sắc ký đối với dung dịch chuẩn: độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic mỗi hoạt chất trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 2,0%.
- Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn, thử vào hệ thống sắc ký. Ghi lại sắc ký đồ.

**2.5.3. Kết quả:**

- Tính hàm lượng paracetamol, cafein, phenylephrin HCl trong viên dựa vào diện tích pic, độ pha loãng, lượng cân của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, hàm lượng chất chuẩn.
- Tính hàm lượng (%) của Paracetamol và Cafein trong viên so với lượng ghi trên nhãn theo diện tích pic Paracetamol và Cafein đáp ứng với bước sóng 270 nm tương ứng trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, độ pha loãng, lượng cân của dung dịch chuẩn và thử, hàm lượng chất chuẩn.
- Tính hàm lượng (%) của Phenylephrine HCl trong viên so với lượng ghi trên nhãn theo diện tích pic Phenylephrine HCl đáp ứng với bước sóng 215 nm trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, độ pha loãng, lượng cân của dung dịch chuẩn và thử, hàm lượng chất chuẩn.

## 2.6. Độ đồng đều hàm lượng:

- Thử theo ĐĐVN V, phụ lục 11.2.
- Theo phương pháp HPLC

### 2.6.1. Điều kiện sắc ký:

- Cột RP 18 (250 x 4,6mm; 5 $\mu$ m)
- Detector UV: 215 nm
- Tốc độ dòng: 0,8 ml/phút
- Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l
- Nhiệt độ cột: 40°C.
- Pha động: *Acetonitril : đệm phosphat pH 3,0 (10:90)*. Lọc qua màng lọc 0,45 $\mu$ m và đuổi khí.
- Dung dịch đệm phosphat pH 3,0: Pha loãng 1 ml *triethylamin (TT)* thành 1000ml với nước cất, trộn đều. Điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 10%*.

### 2.6.2. Tiến hành:

- *Dung dịch chuẩn gốc cafein: (2.4.3)*
- *Dung dịch chuẩn gốc phenylephrin HCl: (2.4.3)*
- *Dung dịch chuẩn: dung dịch chuẩn định lượng (2.5.2)*
- *Dung dịch thử (đồng đều hàm lượng):* Thử trên 10 viên. Loại bỏ lớp vỏ bao và chuyển 1 viên cho vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm 15 phút, pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc qua giấy lọc, bỏ dịch lọc đầu. Hút 10 ml dịch lọc vào bình định mức



100 ml và pha loãng vừa đủ đến vạch với pha động, trộn đều. Lọc qua màng lọc 0,45  $\mu\text{m}$ .

- Kiểm tra khả năng thích hợp của hệ thống sắc ký đối với dung dịch chuẩn: độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic mỗi hoạt chất trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %.
- Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn, thử vào hệ thống sắc ký. Ghi lại sắc ký đồ.
- Tính hàm lượng (%) của Phenylephrine HCl trong 1 viên theo diện tích pic Phenylephrine HCl đáp ứng với bước sóng 215 nm trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, độ pha loãng, lượng cân của dung dịch chuẩn, hàm lượng chất chuẩn

## 2.7. **Tạp 4-Aminophenol:** Theo phương pháp HPLC

### 2.7.1. Điều kiện sắc ký:

- Cột Phenomenex C18, 5  $\mu\text{m}$  (250 mm x 4,6 mm) hoặc cột tương đương.
- Pha động: *Dung dịch natri butansulfonat 0,01 M trong hỗn hợp gồm 0,4 thể tích acid formic (TT), 15 thể tích methanol (TT) và 85 thể tích nước.*
- Cách pha pha động: Cân 1,60 g *natri butansulfonat (TT)* hòa tan trong *hỗn hợp gồm 4 ml acid formic (TT), 150 ml thể tích methanol (TT) và 850 ml thể tích nước.*
- Bước sóng: 272 nm
- Tốc độ dòng: 2,0 ml/ phút
- Thể tích tiêm: 20  $\mu\text{l}$ .

### 2.7.2. Cách tiến hành

- *Dung dịch thử:* Lấy 20 viên, loại bỏ lớp vỏ bao phim, xác định khối lượng trung bình viên. Nghiền mịn, cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1,0 g paracetamol vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 15 ml *methanol*, lắc kỹ, thêm 50 ml nước, lắc siêu âm 20 phút, để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc qua giấy lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Lọc qua màng lọc 0,45  $\mu\text{m}$ .
- *Dung dịch chuẩn 4-aminophenol:* Cân chính xác khoảng 50 mg chất chuẩn 4-aminophenol vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *methanol 15 %*, lắc siêu âm 10 phút cho tan, để nguội, thêm *methanol 15 %* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Hút chính xác 5 ml dung dịch này pha loãng thành 50 ml bằng *methanol 15%*.

Pha loãng 20 ml dung dịch trên thành 100 ml bằng methanol 15 %. Lọc qua màng lọc 0,45  $\mu\text{m}$ .

- Tiêm riêng rẽ 20  $\mu\text{l}$  hỗn hợp dung dịch chuẩn, thử vào hệ thống sắc ký. Ghi lại sắc ký đồ và đáp ứng của các pic chính.
- Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn 4-aminophenol (0,1 %).

Ngày 01 tháng 11 năm 2021

**ĐẠI DIỆN CÔNG TY**



**TỔNG GIÁM ĐỐC**

*Đào Đình Bảng*

