

**CÔNG TY TNHH MTV 120 ARMEPHACO**

Địa chỉ trụ sở: Số 118 Vũ Xuân Thiều, Phường Phúc Lợi, Quận Long Biên, Thành phố Hà Nội,  
Việt Nam

---

**TIÊU CHUẨN CƠ SỞ**

**0609-TTB-04.23**

**TÊN SẢN PHẨM**

**Kem bôi da GENPHARMASON**

Hà Nội, ngày 15 tháng 03 năm 2023

**ĐẠI DIỆN DOANH NGHIỆP**

(Ký phê duyệt, ban hành/đóng dấu)



**NGUYỄN THỊ HƯƠNG**

## 1. YÊU CẦU KỸ THUẬT

### 1.1. Công thức điều chế cho 1 tuýp 10 gam:

Betamethason dipropionat	6,4 mg
Clotrimazol	100 mg
Gentamycin sulfat trong đưong Gentamycin base	10 mg
Tá dược : Dầu paraffin, cetyl alcol, cetyl steryl alcohol, acid stearic, span 80, Tween 80, Natri Edetat, Propylen glycol, Polysorbat 80, Propylparaben, Methylparaben, Acid citric, Nước tinh khiết	Vđ 10 g

### 1.2. Nguyên liệu:

STT	Tên nguyên liệu	Tiêu chuẩn
1.	Betamethason dipropionat	: Đạt tiêu chuẩn DĐVN
2.	Clotrimazol	: Đạt tiêu chuẩn DĐVN
3.	Gentamicin sulfat	: Đạt tiêu chuẩn DĐVN
4.	Propylen glycol	: Đạt tiêu chuẩn BP
5.	Polysorbat 80	: Đạt tiêu chuẩn DĐVN
6.	Na EDTA	: Đạt tiêu chuẩn USP
7.	Propylparaben	: Đạt tiêu chuẩn DĐVN
8.	Methylparaben	: Đạt tiêu chuẩn DĐVN
9.	Acid citric	: Đạt tiêu chuẩn DĐVN
10.	Dầu parafin	: Đạt tiêu chuẩn BP
11.	Cetyl alcol	: Đạt tiêu chuẩn DĐVN
12.	Cetyl stearyl alcohol	: Đạt tiêu chuẩn DĐVN
13.	Acid stearic	: Đạt tiêu chuẩn BP
14.	Span	: Đạt tiêu chuẩn USP
15.	Nước tinh khiết	: Đạt tiêu chuẩn DĐVN
16.	Tuýp nhôm	: Đạt tiêu chuẩn NSX

### 1.3. Yêu cầu chất lượng:

**1.3.1. Tính chất:** Kem màu trắng sữa, mịn, hầu như không mùi, không chảy lỏng ở 37°C, dính vào da khi bôi.

**1.3.2. Độ đồng nhất:** Phải đạt quy định theo dược điển IV, phụ lục 1.12 Thuốc mềm.

**1.3.3. Độ đồng đều khối lượng:** 10 g ± 10,0%.

**1.3.4. Định tính:** Phải thể hiện phép thử định tính của Betamethason dipropionat, Clotrimazol, Gentamycin sulfat.

**1.3.5. Định lượng:** Chế phẩm phải chứa:

- Betamethason dipropionat ( $C_{28}H_{37}FO_7$ )	80,0 – 120,0%
- Clotrimazol ( $C_{22}H_{17}ClN_2$ )	80,0 – 120,0%
- Gentamycin	80,0 – 120,0%

So với hàm lượng ghi trên nhãn.

## 2. PHƯƠNG PHÁP THỬ

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

**2.2. Độ đồng nhất:** Thử theo DDVN IV, phụ lục 1.12. Thuốc mềm.

### 2.3. Định tính

#### 2.3.1. Định tính Gentamycin sulfat:

\* Phương pháp sắc ký bản mỏng

a) *Thuốc thử:* Theo DDVN IV

- |                  |                                  |
|------------------|----------------------------------|
| - Cloroform (TT) | - Dung dịch HCl 10% (TT)         |
| - Methanol (TT)  | - Dung dịch Bari clorid 10% (TT) |
| - Amoniac (TT)   |                                  |

b) *Tiến hành*

- Bản mỏng Silicagel GF hoạt hóa ở  $105^{\circ}C$  trong 1h

- Dung môi khai triển: Cloroform – Methanol – Amoniac (1 : 1 : 1), lắc mạnh, để tách lớp, dùng lớp dưới.

- Các dung dịch:

Dung dịch chuẩn: Hòa tan chất chuẩn gentamicin sulfat trong nước để được dung dịch có nồng độ 1 mg/ml

Dung dịch thử: Lấy khoảng 5 g chế phẩm, thêm 200ml cloroform (TT), thêm 5ml nước, lắc kỹ, để lắng cho tách lớp. Loại bỏ lớp cloroform, lọc lớp nước qua giấy lọc thu được dung dịch thử.

- Chấm 20 $\mu$ l mỗi dung dịch, triển khai sắc ký trong bình bão hòa hơi dung môi khoảng 15cm. Lấy bản mỏng ra, để khô, đặt bản mỏng trong bình bão hòa hơi iod.

- Yêu cầu: Dung dịch thử phải cho 3 vết có cùng màu và Rf với 3 vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

\* **Định tính ion sulfat**



Lấy 2ml dung dịch thử ở trên, acid hóa bằng acid HCl 10% (TT), thêm 1-2 giọt dung dịch bari clorid 10% (TT), xuất hiện kết tủa trắng.

### **2.3.2. Định tính betamethason dipropionat và clotrimazol:**

Trên sắc ký đồ thu được ở phần định lượng, dung dịch thử phải cho 2 pic có thời gian lưu trùng với thời gian lưu của betamethason dipropionat và clotrimazol trong sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (Tiêm riêng từng chuẩn để xác định thời gian lưu).

**2.4. Độ đồng đều khối lượng:** Thử theo ĐĐVN IV, phụ lục 11.3

### **2.5. Định lượng**

#### **2.5.1. Định lượng betamethason dipropionat và clotrimazol**

*Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao*

##### **2.5.1.1. Thuốc thử**

- Acetonitril: HPLC
- Dung dịch Dikali hydrophosphat 0,025M: hòa tan 4,35g Dikali hydrophosphat trong 1000 ml nước, lọc qua màng lọc 0,45  $\mu\text{m}$ ).
- Ethanol (TT)

##### **2.5.1.2. Cách thử**

*\* Điều kiện sắc ký:*

- Cột Lichrospher 100RP18( 250 x 4 mm; 10  $\mu\text{m}$ )
- Detector UV: 254 nm
- Tốc độ dòng : 1 ml/phút
- Pha động: Acetonitril : Dung dịch Dikali hydrophosphat 0,025M (70 : 30)

*\*Tiến hành*

- *Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương với khoảng 30 mg clotrimazol vào một cốc có mỏ, thêm 25 ml ethanol (TT), để nóng trên cách thủy cho kem chảy lỏng ra, chuyển sang lắc siêu âm. Để lạnh trong nước đá ít nhất 30 phút, lấy ra, gạn lấy phần dịch chiết vào bình định mức 50 ml. Phần còn lại trong cốc hoà tan lại bằng cách thêm khoảng 10 ml ethanol (TT) và đặt trên cách thủy. Để lạnh và gạn như trên. Tiếp tục hoà tan phần còn lại trong cốc và gạn lấy dịch chiết thêm 1 lần nữa. Tráng cốc và phễu bằng ethanol (TT), thêm ethanol vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc qua giấy lọc thường rồi lọc qua màng lọc 0,45  $\mu\text{m}$ . Tiêm HPLC.

- *Dung dịch chuẩn:* Chuẩn bị dung dịch chuẩn hỗn hợp betamethason dipropionat và clotrimazol trong ethanol có nồng độ betamethason dipropionat chính xác khoảng 0,04 mg/ml và clotrimazol chính xác khoảng 0,6 mg/ml. Lọc qua màng lọc 0,45 $\mu\text{m}$ . Tiêm HPLC.

Tính hàm lượng betamethason dipropionat và clotrimazol trong chế phẩm từ diện tích của pic của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ của betamethason dipropionat và clotrimazol trong dung dịch chuẩn.

### 2.5.2. Định lượng Gentamycin

2.5.2.1 *Chủng vi khuẩn:* Bacillus pumilus NCTC 8241.

2.5.2.2. *Dung dịch đệm phosphate pH 8,0 ± 0,1*

Hòa tan 16,73 g dikali hydrophosphat và 0,523 g kali dihydrophosphat trong 1000 ml nước. Điều chỉnh về pH 8,0 ± 0,1 bằng dung dịch acid phosphoric 18 N hoặc dung dịch natri hydroxyd 18 N.

2.5.3. *Môi trường định lượng:*

Môi trường số 5, theo ĐĐVN IV, phụ lục 13.9 “Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật”

2.5.4. *Các dung dịch:*

+ *Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác một lượng gentamycin chuẩn, hòa tan trong dung dịch đệm phosphate pH 8,0 để được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ 100 IU/ml. Pha loãng với dung dịch đệm phosphate pH 8,0 để được các dung dịch chuẩn thí nghiệm có nồng độ gentamycin 2 – 4 – 8 IU/ml.

*Dung dịch thử:* Cân chính xác khoảng 5 gam chế phẩm, hòa tan trong 50 ml cloroform, chiết 4 lần x 20 ml dung dịch đệm phosphat pH 8,0. Gộp dịch chiết vào bình định mức 100ml, thêm dung dịch đệm phosphat pH 8,0 đến vạch. Pha loãng với dung dịch đệm phosphat pH 8,0 để được các dung dịch thử thí nghiệm có nồng độ 2 - 4 8 µg/ml.

2.5.2.4. *Tiến hành thử nghiệm và tính toán kết quả:* Theo ĐĐVN IV, phụ lục 13.9 “Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật”

### 3. ĐÓNG GÓI – GHI NHÃN – BẢO QUẢN

- Đóng gói: Trong hộp 1 tuýp nhôm 10 gam.
- Ghi nhãn: Nhãn rõ ràng, đúng quy chế.
- Bảo quản: Nơi khô mát, tránh ánh sáng.
- Hạn dùng: 48 tháng, kể từ ngày sản xuất.

Hà nội, ngày 15 tháng 3 năm 2023

ĐẠI DIỆN DOANH NGHIỆP



5

GIÁM ĐỐC

Thạc sĩ. Nguyễn Thị Hương