

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 2506 /QLD-ĐK

Hà Nội, ngày 17 tháng 3 năm 2020

V/v thay đổi, bổ sung đối với thuốc  
đã được cấp giấy đăng ký lưu hành.

Kính gửi: Công ty cổ phần tập đoàn Merap

Địa chỉ: Thôn Bá Khê, xã Tân Tiến, huyện Văn Giang, Hưng Yên

Ngày 06/01/2020, Cục Quản lý Dược nhận được văn thư số 05/CV-MR ngày 02/01/2020 của công ty về việc bổ sung hồ sơ theo yêu cầu tại công văn số 21609/QLD-ĐK ngày 26/12/2019 của Cục Quản lý Dược về việc thay đổi, bổ sung (mã hồ sơ: 2314/TĐTN, ngày tiếp nhận: 14/06/2019) đối với thuốc đã được cấp số đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc; Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc;

Căn cứ kết luận tại Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/bổ sung của công ty, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được thay đổi, bổ sung một số nội dung đối với thuốc Vitol, số đăng ký VD-28352-17, cụ thể như sau:

1. Bổ sung quy cách đóng gói:

- Quy cách đóng gói đã phê duyệt: Hộp 01 lọ 10ml;
- Quy cách đóng gói bổ sung: Hộp 01 lọ 12ml.

2. Thay đổi mẫu nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc: Mẫu nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc thay đổi được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược kèm theo Công văn này.

3. Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng dược chất, tá dược, thuốc thành phẩm và cách ghi hàm lượng dược chất.

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc thay đổi và bảng so sánh nội dung đã được phê duyệt với nội dung đề nghị thay đổi được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược kèm theo Công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 06 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty không được sản xuất thuốc trên với các nội dung cũ đã đề nghị thay đổi.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về sản xuất và lưu hành thuốc./.

**Nơi nhận:**

- Như trên;
- CT. Vũ Tuấn Cường (để b/c);
- Viện Kiểm nghiệm thuốc TW;
- Viện Kiểm nghiệm thuốc TP.HCM;
- Lưu: VT, ĐK (Bi).

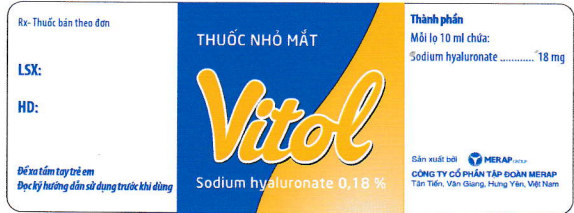
KT. CỤC TRƯỞNG  
PHÓ CỤC TRƯỞNG  
  
Nguyễn Thành Lâm

10 ml



BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT  
TĐ/BS ngày 17 tháng 3 năm 2020  
(theo công văn 2506./QLD-ĐK)

LSX:  
NSX:  
HD:



12 ml



Eye drops 12 ml

**Vitol**

Sodium hyaluronate 0,18%

**Compositions**

Each 12 ml bottle contains:  
Sodium hyaluronate ..... 21,6 mg

**Dosage form:** Ophthalmic solution

**Packing style:** Box of 1 bottle of 12 ml

**Indications, Dosage - Administration, Contra-Indications, precautions, side effects, other information:** See in the package insert

**Storage**

Dry place, below 30 °C, protect from direct light. Only use the drug within 30 days after initial opening

**Specification:** Manufacture's

Keep out of reach of children  
Carefully read the package insert before use

Manufactured by  
**MERAP GROUP**  
Tan Tien, Van Giang, Hung Yen, Vietnam

Rx - Prescription drug



EYE DROPS

**Vitol**

Sodium hyaluronate 0,18 %



Thuốc nhỏ mắt 12 ml

**Vitol**

Sodium hyaluronate 0,18%

**Thành phần**

Mỗi lọ 12 ml chứa:  
Sodium hyaluronate ..... 21,6 mg

**Dạng bào chế:** Dung dịch nhỏ mắt

**Quy cách đóng gói:** Hộp 1 lọ 12 ml

**Chỉ định, liều dùng và cách dùng, Chống chỉ định, thận trọng, tác dụng không mong muốn, các thông tin khác:** Xem tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

**Bảo quản**

Thi khô dưới 30 °C, tránh ánh sáng trực tiếp. Sử dụng thuốc trong vòng 30 ngày sau khi mở nắp lần đầu

**Tiêu chuẩn:** TCS

Để xa tầm tay trẻ em  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

SDK/Visa No.: VD-28352-17

Sản xuất bởi  
**CÔNG TY CỔ PHẦN TẬP ĐOÀN MERAP**  
Tan Tien, Van Giang, Hung Yen, Viet Nam

Rx - Thuốc bán theo đơn



THUỐC NHỎ MẮT

**Vitol**

Sodium hyaluronate 0,18 %



LSX:  
NSX:  
HD:



Rx - Thuốc bán theo đơn

THUỐC NHỎ MẮT

LSX:

HD:

Để xa tầm tay trẻ em  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

**Vitol**

Sodium hyaluronate 0,18 %

**Thành phần**

Mỗi lọ 12 ml chứa:  
Sodium hyaluronate ..... 21,6mg

Sản xuất bởi  
**MERAP GROUP**  
**CÔNG TY CỔ PHẦN TẬP ĐOÀN MERAP**  
Tan Tien, Van Giang, Hung Yen, Viet Nam



Rx - Thuốc bán theo đơn

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

## THUỐC NHỎ MẮT

# Vitol

Sodium hyaluronate 0,18%

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC  
ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**

### THÀNH PHẦN

#### Thành phần dược chất

Mỗi ml chứa: Sodium hyaluronate .....1,8 mg (0,18%)

**Thành phần tá dược:** Natri clorid, kali clorid, acid boric, natri borat, magnesi clorid, calci clorid, nipagin, nipasol, nước cất

**DẠNG BÀO CHẾ:** Dung dịch nhỏ mắt

#### Mô tả dạng bào chế

Dung dịch trong, nhớt, không màu. Dịch được đóng trong lọ nhựa có bộ phận nhỏ giọt và nắp đậy

### CHỈ ĐỊNH

Dùng cho các tình trạng khô mắt

### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

#### Liều dùng

Nhỏ 1 hoặc 2 giọt vào mỗi mắt khi cần thiết

Số lần dùng mỗi ngày có thể thay đổi theo hướng dẫn của bác sĩ

#### Cách dùng

Ngửa đầu ra sau. Đặt một ngón tay dưới mắt, kéo nhẹ mí mắt xuống dưới đến khi mí dưới và nhãn cầu tạo thành túi hình chữ V. Nhỏ vào đó một giọt và nhẹ nhàng nhắm mắt. Không chớp mắt. Giữ mắt nhắm trong 1 hoặc 2 phút để cho thuốc thấm ướt giác mạc

Để tránh tạp nhiễm vào đầu nhỏ giọt và dung dịch thuốc, cần thận trọng không để đầu nhỏ thuốc chạm vào mí mắt, vùng xung quanh hoặc các bề mặt khác. Đậy nắp sau khi sử dụng

Bỏ kính áp tròng trước khi sử dụng

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Người bị dị ứng với bất kỳ thành phần nào của thuốc

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Chỉ sử dụng ở mắt. Không tiêm hoặc uống

Không sử dụng nếu dung dịch thuốc đổi màu hoặc vẩn đục

Nếu bị kích ứng kéo dài bệnh nhân nên ngừng sử dụng thuốc và hỏi ý kiến bác sĩ chuyên khoa mắt

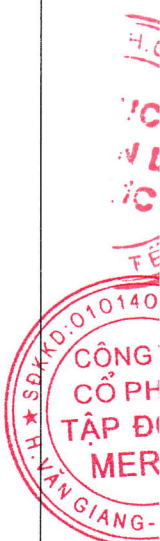
Thuốc nhỏ mắt VITOL có chứa nipagin, nipasol có thể gây ra phản ứng dị ứng (có thể phản ứng dị ứng muộn)

### SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Không có dữ liệu về sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai và cho con bú, chỉ nên dùng thuốc nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ

### ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Sau khi dùng thuốc tầm nhìn có thể tạm thời không ổn định. Không lái xe, sử dụng máy móc hoặc làm bất cứ hoạt động nào yêu cầu phải có tầm nhìn rõ ràng, cho đến khi bạn chắc chắn có thể thực hiện các hoạt động này một cách an toàn



## **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ KHI DÙNG THUỐC**

Chưa có báo cáo

Trong trường hợp điều trị đồng thời với các sản phẩm nhỏ mắt khác, cần nhỏ hai thuốc cách nhau 10 đến 15 phút.  
Thuốc mỡ tra mắt nên dùng cuối cùng

## **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Một số tác dụng không mong muốn được báo cáo: Phản ứng quá mẫn cảm (kích ứng mắt thoáng qua, cảm giác nóng, cảm giác có dị vật hoặc đỏ mắt), nhìn mờ (biến mất khi chớp mắt)

Thuốc nhỏ mắt đôi khi có thể gây kích ứng nhẹ, nhưng triệu chứng có thể sớm biến mất và không phải ai cũng gặp phải

***Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ các phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc***

## **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Do bản chất của thuốc và đường dùng, không có khả năng xảy ra các vấn đề do quá liều vì lượng dịch thừa sẽ chảy ra khỏi mắt. Nghiên cứu về độc tính sau khi nhỏ sodium hyaluronate 0,18% tại chỗ ở mắt đã được thực hiện trên thỏ cho thấy là quá liều không gây ra bất kỳ phản ứng phụ nào về mặt lâm sàng và mô học

## **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

Nhóm dược lý trị liệu: Nước mắt nhân tạo và các chế phẩm cân bằng khác

Mã ATC: S01XA20

Acid hyaluronic là một glycosaminoglycan gồm D-glucuronic acid và N-acetyl-D-glucosamine disaccharide. Sodium hyaluronate gồm một chuỗi các nhóm muối natri của acid hyaluronic. Acid hyaluronic có tự nhiên trong cơ thể người, được phân bố ở ngoại bào của các mô trong cơ thể, có trong nước mắt, hoạt dịch, da và dây rốn. Sodium hyaluronate có tác dụng bảo vệ tế bào màng mắt và các cấu trúc khác của mắt, thúc đẩy quá trình lành biểu mô màng sừng bị tổn thương

Dung dịch sodium hyaluronate nhỏ mắt có độ nhớt dính cao có tác dụng tạo màng phim nước mắt nhân tạo, làm ẩm và êm dịu mắt, giúp giác mạc không bị khô

## **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Do trọng lượng phân tử cao của polyme, thâm nhập vào giác mạc và kết mạc dự kiến sẽ thấp

## **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 1 lọ 10 ml

Hộp 1 lọ 12 ml

**BẢO QUẢN:** Nơi khô, dưới 30 °C, tránh ánh sáng trực tiếp

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** TCCS

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Sử dụng thuốc trong vòng 30 ngày sau khi mở nắp lần đầu.



Sản xuất bởi  **MERAP** GROUP

**CÔNG TY CỔ PHẦN TẬP ĐOÀN MERAP**

Bá Khê, Tân Tiến, Văn Giang, Hưng Yên, Việt Nam

## BẢNG SO SÁNH NỘI DUNG TRƯỚC VÀ SAU THAY ĐỔI SẢN PHẨM: VITOL

STT	Nội dung	Nội dung đã đăng ký	Nội dung đề nghị thay đổi	Ghi chú
<b>I.</b>	<b>Bổ sung quy cách đóng gói</b>			
1.	Quy cách đóng gói	Hộp 1 lọ 10 ml	Hộp 1 lọ 10 ml Hộp 1 lọ 12 ml	Đáp ứng nhu cầu sử dụng cho bệnh nhân
<b>II</b>	<b>Thay đổi mẫu nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc</b>			
1	Mẫu nhãn		Bổ sung thêm nhãn hộp và nhãn lọ cho quy cách đóng gói bổ sung	(Mẫu nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng đính kèm)
2	Tờ hướng dẫn sử dụng		Điều chỉnh cập nhật nội dung tờ hướng dẫn sử dụng thuốc theo thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018	
<b>III</b>	<b>Thay đổi cách ghi hàm lượng hoạt chất trên quyết định cấp số đăng ký</b>			
1	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Mỗi 10 ml chứa: Natri hyaluronate 18 mg	Mỗi lọ chứa: Natri hyaluronate 0,18% (kl/tt)	
<b>IV.</b>	<b>Thay đổi tiêu chuẩn dược chất/tá dược khi cập nhật dược điển</b>			
1.	Natri hyaluronat	JP XVI / EP 7.0	JP XVII / EP 9.0	Thay đổi tiêu chuẩn khi cập nhật dược điển
2.	Natri clorid	ĐĐVN IV	ĐĐVN V	
3.	Kali clorid	ĐĐVN IV	ĐĐVN V	
4.	Acid boric	ĐĐVN IV	ĐĐVN V	
5.	Natri borat	USP 37	USP 41	

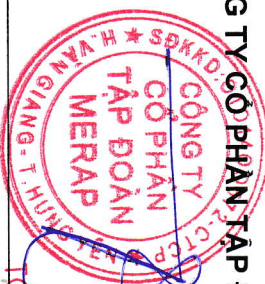
**BẢNG SO SÁNH NỘI DUNG TRƯỚC VÀ SAU THAY ĐỔI**  
**SẢN PHẨM: VITOL**

6.	Magnesi clorid hexahydrat	USP 37	USP 41	
7.	Calci clorid dihydrat	USP 37	USP 41	
8.	Nipagin	DBVN IV	DBVN V	
9.	Nipasol	DBVN IV	DBVN V	
10.	Nước cất	DBVN IV	DBVN V	
<b>V. Tiêu chuẩn thành phẩm</b>				
1.	Tính chất	Dung dịch trong suốt, nhớt, không màu	Dung dịch trong suốt, nhớt, không màu	Không thay đổi.
2.	Độ trong	Chế phẩm phải trong suốt, không có tiểu phân quan sát được bằng mắt thường. Phương pháp thử: Theo DBVN IV, Phụ lục 11.8, phần B – Xác định giới hạn tiểu phân.	Chế phẩm phải trong suốt, không có tiểu phân quan sát được bằng mắt thường. Phương pháp thử: Theo DBVN V, Phụ lục 11.8, phần B – Xác định giới hạn tiểu phân.	<b>Cập nhật theo DBVN V (nội dung không thay đổi).</b>
3.	Định tính	Chế phẩm phải thể hiện phép thử định tính của Natri hyaluronat. Phương pháp thử: Phương pháp hóa học	Chế phẩm phải thể hiện phép thử định tính của Natri hyaluronat. Phương pháp thử: Phương pháp hóa học	Không thay đổi.
4.	Thể tích	<b>Quy cách 10 ml: 10,0 – 11,0 ml</b> Phương pháp thử: Theo DBVN IV, Phụ lục 11.1 – Giới hạn cho phép về thể tích, nồng độ, hàm lượng.	<b>Quy cách 10 ml: Không ít hơn 10,0 ml</b> <b>Quy cách 12 ml: Không ít hơn 12,0 ml</b> Phương pháp thử: Theo DBVN V, Phụ lục 11.1 – Giới hạn cho phép về thể tích, nồng độ, hàm lượng.	<b>Bổ sung quy cách.</b> <b>Cập nhật giới hạn chấp nhận theo DBVN V.</b>

## BẢNG SO SÁNH NỘI DUNG TRƯỚC VÀ SAU THAY ĐỔI SẢN PHẨM: VITOL

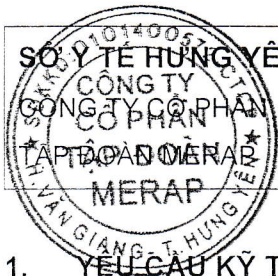
5.	pH	<p>Yêu cầu: 6,0 – 8,0</p> <p>Phương pháp thử: Theo DBVN IV, Phụ lục 11.1 – Giới hạn cho phép về thể tích, nồng độ, hàm lượng.</p>	<p>Yêu cầu: 6,0 – 8,0</p> <p>Phương pháp thử: Theo DBVN V, Phụ lục 11.1 – Giới hạn cho phép về thể tích, nồng độ, hàm lượng.</p> <p>Cập nhật theo DBVN V (nội dung không thay đổi).</p>
6.	Giới hạn chất bảo quản	<p>Hàm lượng Nipagin và Nipasol trong chế phẩm so với lượng ghi trong công thức:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Khi xuất xưởng: 80,0 – 120,0%</li> <li>- Khi lưu hành: Không quá 120,0%</li> </ul> <p>Phương pháp thử: HPLC</p>	<p>Hàm lượng Nipagin và Nipasol trong chế phẩm so với lượng ghi trong công thức:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Khi xuất xưởng: 80,0 – 120,0%</li> <li>- Khi lưu hành: Không quá 120,0%</li> </ul> <p>Phương pháp thử: HPLC</p> <p>Không thay đổi</p>
7.	Định lượng	<p>Hàm lượng Natri hyaluronat trong chế phẩm so với lượng ghi trên nhãn phải đạt từ 90,0 – 110,0%.</p> <p>Phương pháp thử: Quang phổ hấp thụ UV-VIS.</p>	<p>Hàm lượng Natri hyaluronat trong chế phẩm so với lượng ghi trên nhãn phải đạt từ 90,0 – 110,0%.</p> <p>Phương pháp thử: Quang phổ hấp thụ UV-VIS.</p> <p>Không thay đổi</p>
8.	Độ vô khuẩn	<p>Chế phẩm phải vô khuẩn.</p> <p>Tiến hành thử theo DBVN IV, Phụ lục 13.7 “Thử vô khuẩn”, phương pháp màng lọc.</p>	<p>Chế phẩm phải vô khuẩn.</p> <p>Tiến hành thử theo DBVN V, Phụ lục 13.7 “Thử vô khuẩn”, phương pháp màng lọc.</p> <p>Cập nhật tiêu chuẩn DBVN V</p>

**CÔNG TY CỔ PHẦN TẬP ĐOÀN MERAP**



**TỔNG GIÁM ĐỐC**

*Tang Châu*



**TIÊU CHUẨN CƠ SỞ  
VITOL**

Số tiêu chuẩn:

TCCS 18:2013/MR-TP

Có hiệu lực kể từ ngày ký

**1. YÊU CẦU KỸ THUẬT**

**1.1. Công thức điều chế**

Công thức cho 10 ml chế phẩm

Tên nguyên liệu	Khối lượng
1. Natri hyaluronat	18 mg
2. Natri clorid	45 mg
3. Kali clorid	6 mg
4. Acid boric	73 mg
5. Natri borat	4 mg
6. Magnesi clorid hexahydrat	0,9 mg
7. Calci clorid dihydrat	0,6 mg
8. Nipagin	3 mg
9. Nipasol	1,5 mg
10. Nước cất vữa	10 ml

**1.2. Nguyên liệu**

Natri hyaluronat	Đạt theo tiêu chuẩn JP XVII / EP 9.0
Natri clorid	Đạt theo tiêu chuẩn ĐĐVN V
Kali clorid	Đạt theo tiêu chuẩn ĐĐVN V
Acid boric	Đạt theo tiêu chuẩn ĐĐVN V
Natri borat	Đạt theo tiêu chuẩn USP 41
Magnesi clorid hexahydrat	Đạt theo tiêu chuẩn USP 41
Calci clorid	Đạt theo tiêu chuẩn USP 41
Nipagin	Đạt theo tiêu chuẩn ĐĐVN V
Nipasol	Đạt theo tiêu chuẩn ĐĐVN V
Nước cất vữa	Đạt theo tiêu chuẩn ĐĐVN V

**1.3. Chất lượng thành phẩm**

1.3.1. *Tính chất:* Dung dịch trong, nhớt, không màu.

1.3.2. *Độ trong:* Chế phẩm phải đạt yêu cầu phương pháp thử.

1.3.3. *Định tính:* Chế phẩm phải thể hiện phép thử định tính của Natri hyaluronat.

1.3.4. *Giới hạn thể tích*

- Quy cách 10 ml: Không ít hơn 10,0 ml
- Quy cách 12 ml: Không ít hơn 12,0 ml

1.3.5. *pH:* 6,0 – 8,0

- 1.3.6. *Giới hạn chất bảo quản*: Hàm lượng Nipagin và Nipasol trong chế phẩm so với lượng ghi trong công thức:
- Khi xuất xưởng: Phải đạt từ 80% –120,0%
  - Khi lưu hành: Không được vượt quá 120%
- 1.3.7. *Định lượng*: Chế phẩm phải chứa Natri hyaluronat từ 80,0% - 120,0% so với lượng ghi trên nhãn.
- 1.3.8. *Độ vô khuẩn*: Chế phẩm phải vô khuẩn.

## 2. PHƯƠNG PHÁP THỬ

### 2.1. Tính chất

Thử bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu.

### 2.2. Độ trong

Thử theo ĐĐVN V – Phụ lục 11.8, phần B – Xác định giới hạn tiểu phân.

Chế phẩm phải trong suốt, không có tiểu phân quan sát được bằng mắt thường.

### 2.3. Định tính

#### a) *Hóa chất, thuốc thử*:

- Dung dịch dinatri tetraborat TT: Hòa tan 0,95 g disodium tetraborat trong 100,0 ml acid sulfuric đặc (sử dụng thuốc thử ngay sau khi pha).
- Dung dịch cabazol TT: Hòa tan 0,125 g carbazol trong 100,0 ml ethanol khan.

#### b) *Tiến hành*:

Hút 0,5 ml chế phẩm vào ống nghiệm. Làm lạnh ống nghiệm trong nước đá, thêm vào 5 ml dung dịch dinatri tetraborat TT, lắc đều. Làm nóng trong bể cách thủy 15 phút, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Thêm vào ống nghiệm 0,2 ml dung dịch carbazol TT, lắc đều, làm nóng tiếp trong bể cách thủy 20 phút. Để nguội tới nhiệt độ phòng. Quan sát thấy dung dịch chế phẩm chuyển màu tím.

### 2.4. Giới hạn thể tích

Thử theo ĐĐVN V – Phụ lục 11.1 – Giới hạn cho phép về thể tích, nồng độ, hàm lượng.

### 2.5. pH

Thử theo ĐĐVN V – Phụ lục 6.2 – Xác định chỉ số pH

Thử với 5 đơn vị chế phẩm

### 2.6. Giới hạn chất bảo quản: Phương pháp HPLC

#### a) *Điều kiện sắc ký*

- Cột C18 (250 x 4,6 mm, 5 µm) hoặc cột tương đương
- Pha động : Methanol – nước (60 : 40). Thay đổi tỉ lệ nếu cần.
- Detector UV: Bước sóng 254 nm
- Tốc độ dòng: 1 ml /phút
- Thể tích tiêm: 20 µl

b) Chuẩn bị các dung dịch

- Dung dịch chuẩn: Hòa tan và pha loãng chất chuẩn Nipagin, Nipasol trong hỗn hợp Methanol : Nước (8:2) để thu được dung dịch chuẩn có nồng độ Nipagin chính xác khoảng 6 µg/ml và Nipasol chính xác khoảng 3 µg/ml.
- Dung dịch thử: Hút chính xác 2,0 ml chế phẩm vào bình định mức 100 ml, thêm hỗn hợp Methanol : Nước (8:2) vừa đủ tới vạch, lắc đều, lọc qua màng lọc 0,45 µm.

c) Tiến hành

- Tiêm vào hệ thống sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn, dung dịch thử. Hai pic có thứ tự rửa giải lần lượt là Nipagin và Nipasol, độ phân giải giữa 2 pic phải lớn hơn 1,5.
- Tính toán kết quả của từng chất dựa vào diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử, khối lượng của chất chuẩn.

## 2.7. Định lượng

a) Hóa chất thuốc thử: Được chuẩn bị như phần định tính.

b) Chuẩn bị các dung dịch

- Dung dịch chuẩn gốc: Hòa tan và pha loãng chuẩn D-Glucuronolacton (vừa được làm khô với áp suất dưới 0,67 kPa, sử dụng silica gel, trong 24 giờ) trong nước để thu được dung dịch chuẩn có nồng độ D-Glucuronolacton khoảng 0,80 mg/ml.
- Dây dung dịch chuẩn: Từ dung dịch chuẩn gốc pha loãng bằng nước để được dây 5 dung dịch chuẩn có nồng độ D-Glucuronolacton lần lượt là: 0,04 mg/ml; 0,064 mg/ml; 0,08 mg/ml; 0,096 mg/ml; 0,12 mg/ml.
- Dung dịch thử: Hút chính xác 5,0 dung dịch chế phẩm vào bình định mức 50 ml, thêm nước vừa đủ tới vạch, lắc đều, tiến hành với 3 mẫu thử.

c) Tiến hành

- Hút chính xác 5,0 ml dung dịch dinatri tetraborat TT lần lượt vào các ống nghiệm có nắp được đánh số từ 1 – 25, làm lạnh ống nghiệm trong bể nước đá. Hút vào các ống nghiệm 1,0 ml các dung dịch chuẩn và dung dịch thử, mỗi dung dịch tiến hành lặp lại trên 3 ống. Hút 1,0 ml nước cất vào ống nghiệm còn lại (mẫu trắng). Lắc đều nhẹ nhàng các ống nghiệm trong bể nước đá để không làm tăng nhiệt độ trong các ống nghiệm, sau đó để yên tới nhiệt độ phòng. Làm nóng các ống nghiệm trong bể cách thủy 15 phút, làm lạnh tới nhiệt độ phòng. Thêm vào các ống nghiệm 0,20 ml dung dịch carbazol TT, đậy nắp, lắc đều, làm nóng tiếp các ống nghiệm trong bể cách thủy thêm 20 phút, sau đó để nguội tới nhiệt độ phòng.
- Tiến hành đo độ hấp thụ quang của mẫu chuẩn, mẫu thử tại bước sóng 530 nm với mẫu trắng được chuẩn bị như trên. Ghi lại giá trị trung bình độ hấp thụ quang của các mẫu.

d) Kết quả

- Lập phương trình đường hồi quy tuyến tính thể hiện mối liên hệ giữa nồng độ D-Glucuronolacton và độ hấp thụ quang trong các dung dịch chuẩn, từ đó xác định nồng độ D-Glucuronolacton trong dung dịch thử.
- Hàm lượng (%) Natri hyaluronat trong chế phẩm so với hàm lượng ghi trên nhãn được tính theo công thức:

$$X (\%) = C_G/C_T * \frac{401,3}{176,1} * 100\%$$

