

ТОВ «ФАРМРОЗВИТОК»

Адреса: 01014, м. Київ, вул. Мічуріна, 2, оф. 12, ЄДРПОУ: 36520557
Р/р 26001701330649 в АТ "ОТП Банк", м. Київ МФО: 300528 тел. 8 044 221 71 29

№ 24062014/31
Від 24 червня 2014 р.

Генеральному директору
Державного Підприємства «Державний
експертний центр Міністерства охорони
здоров'я України»
Нагорній О.О.

Вельмишановна Олена Олександрівна!

Представництво компанії ТОВ “Джонсон і Джонсон Україна”, Україна в Україні, інтереси якої представляє ТОВ «ФАРМРОЗВИТОК», висловлюють Вам щиру повагу та у відповідь на зауваження (лист № 3081/16ф від 27.03.2014) на лікарський засіб **Ринза®**, таблетки № 4 (4 x 1), № 10 (10 x 1), № 100 (4 x 25) у блістерах заявник/виробник - ТОВ “Джонсон і Джонсон Україна”, Україна / Юнік Фармасьютикал Лабораторів (відділення фірми “Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лтд.”), Індія (Реєстраційне посвідчення UA/2078/01/01 від 03.11.2009), повідомляє про наступне:

Згідно зауваження за п. 1. Повідомляємо, що умови зберігання у методах контролю якості приведені у відповідь до вимог Настанови з декларування умов зберігання, Настанова 2003 CPMP/QWP/609/96/Rev 2.

Згідно зауваження за п.2 Виробник повідомляє, що до складу допоміжних речовин входить крохмаль кукурудзяний з рослинного джерела. Він використовується у якості зв'язувальної речовини. Паста з крохмалю разом з повідоном (К-30) використовується для отримання гранул препарату. Втім в масі при висушуванні препарату Ринза, таблетки, становить не більше 5 %. Середня спостережувана втім в масі при висушуванні становила 2,22 % і максимальна спостережувана втім в масі при висушуванні становила 4,2 % у готовому препараті. Ця кількість вологи необхідна, щоб уникнути кепінгу (відшарування) на таблетці, оскільки вона містить парацетамол в якості основного активного інгредієнта, для якого необхідно більше вологи в порівнянні з іншими інгредієнтами. Натрію метилпарагідроксибензоат необхідний, щоб обмежити мікробний ріст на пасті з крохмалю, а також на готовому препараті, що маєвищий вміст вологи. Проте виробник «Юнік Фармасьютикал Лабораторів» (відділення Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лімітед) почав розробляти препарат Ринза, таблетки, без використання парабенів відповідно до вимоги Міністерства охорони здоров'я України. Цим зобов'язуємося надати необхідну документацію для проведення змін у складі готового лікарського засобу Ринза, таблетки в Україні протягом двох років після закінчення процедури перереєстрації.

ТОВ «ФАРМРОЗВИТОК»

Адреса: 01014, м. Київ, вул. Мічуріна, 2, оф. 12, ЕДРПОУ: 36520557
Р/р 26001701330649 в АТ "ОТП Банк", м. Київ МФО: 300528 тел. 8 044 221 71 29

Згідно зауваження за п. 3. Повідомляємо, що згідно зауважень Департаменту фармацевтичної діяльності (лист № 3081/16ф від 27.03.2014) до Центру адміністративних послуг МОЗ «Єдине вікно» 02.06.2014 р. були подані Заяви на внесення змін в процесі експертизи матеріалів реєстраційного досьє (процедура – перереєстрація), а саме:

1. № 7983/ЛЗ/ПЗ

Тип ІА 2.2.4.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж готового лікарського засобу в) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування. Зміна полягає у доповненні специфікації новими показниками «Ідентифікації барвника» (Понсо R) та «Розчинення» з відповідними методами.

Повідомляємо, що відповідна документація щодо змін, згідно наказу МОЗ України від 26.08.05 № 426 (у редакції наказу МОЗ від 04.01.13 № 3) надається.

Згідно зауваження за п. 4.

Також повідомляємо, що згідно зауважень Департаменту фармацевтичної діяльності (лист № 3081/16ф від 27.03.2014) до Центру адміністративних послуг МОЗ «Єдине вікно» 02.06.2014 р. була подана Заява на внесення змін в процесі експертизи матеріалів реєстраційного досьє (процедура – перереєстрація), що полягає у зміні методу контролю для тесту «Родственные соединения. 4-аминофенол» з методу ТСХ на метод ВЭЖХ, який є більш модернізований, а саме:

1. № 7982/ЛЗ/ПЗ

Тип ІБ 2.2.4.2. Зміна у методах випробування готового лікарського засобу г) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або доповнення).

Повідомляємо, що відповідна документація щодо змін, згідно наказу МОЗ України від 26.08.05 № 426 (у редакції наказу МОЗ від 04.01.13 № 3) надається. Зміна полягає у зміні методу контролю для тесту «Родственные соединения. 4-аминофенол» з методу ТСХ на метод ВЭЖХ, який є більш модернізований.

Також виробник надає обґрутування нормування та вибору домішки в препараті, а саме пояснення щодо контролю якості лише одного «Родственные соединения. 4-аминофенол».

Згідно зауваження за п. 5. Повідомляємо, що згідно зауважень Департаменту фармацевтичної діяльності (лист № 3081/16ф від 27.03.2014) до Центру адміністративних послуг МОЗ «Єдине вікно» 02.06.2014 р. були подані Заяви на внесення змін в процесі експертизи матеріалів реєстраційного досьє (процедура – перереєстрація), а саме:

1. № 7983/ЛЗ/ПЗ

Тип ІА 2.2.4.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж готового лікарського засобу в) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування. Зміна полягає у доповненні специфікації новими показниками «Ідентифікації барвника» (Понсо R) та «Розчинення» з відповідними методами.

Повідомляємо, що відповідна документація щодо змін, згідно наказу МОЗ України від 26.08.05 № 426 (у редакції наказу МОЗ від 04.01.13 № 3) надається.

ТОВ «ФАРМРОЗВИТОК»

Адреса: 01014, м. Київ, вул. Мічуріна, 2, оф. 12, ЄДРПОУ: 36520557
Р/р 26001701330649 в АТ "ОТП Банк", м. Київ МФО: 300528 тел. 8 044 221 71 29

Згідно зауваження за п. 6. Надаємо 4 виправлених МКЯ з маркуванням.

Згідно зауваження за п. 7. Повідомляємо, що лікарський засіб **Ринза®**, таблетки № 4 (4 x 1), № 10 (10 x 1), № 100 (4 x 25) у блістерах на даний момент проходить дослідження щодо підтвердження якості та відтворюваності методів контролю в уповноважений лабораторії за наступними показниками: «Мікробіологічна чистота», «Ідентифікація барвника», «Розчинення», «Супровідні домішки». Після закінчення контролю якості висновок буде наданий.

Додатки:

- 1) *Листи-раз'яснення від виробника стосовно використання натрію метилпарагідроксібензоату у складі лікарської форми.*
- 2) *Копія Заяв для внесення змін до реєстраційних матеріалів, які були подані до Центру адміністративних послуг МОЗ «Єдине вікно»:*
 - **Тип IA 2.2.4.1.** Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж готового лікарського засобу в) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування.
 - **Тип IB 2.2.4.2.** Зміна у методах випробування готового лікарського засобу г) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або доповнення).
- 3) *Обґрунтування нормування та вибору домішок в препараті.*
- 4) *Оновлена специфікація щодо готового лікарського засобу.*
- 5) *Оновлені методи контролю якості для тесту «Ідентифікація красителя (понсо R)».*
- 6) *Оновлені методи контролю якості для тесту «Растворение».*
- 7) *Оновлені методи контролю якості для тесту «Родственные соединения».*
- 8) *Валідаційні дані щодо оновлених методів контролю якості.*
- 9) *Оновлені МКЯ на лікарський засіб Ринза®, таблетки № 4 (4 x 1), № 10 (10 x 1), № 100 (4 x 25) у блістерах.*

Усього: 268 стор.

З повагою,

Представник Компанії

ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна

Генеральний директор ТОВ «Фармрозвиток»

Багреєв М.В.





**Державне підприємство
«Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
(Державний експертний центр МОЗ)**

вул. Ушинського, 40, м. Київ, 03151, тел.: (044) 393-26-35, тел./факс: (044) 498-43-60
e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

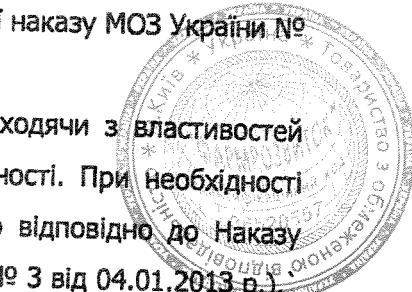
28.03.14 № 3081/169 На № _____ від _____

**Представництво фірми
ТОВ "Джонсон і Джонсон
Україна", Україна**

Для проведення експертизи матеріалів реєстраційного досьє у Департаменті фармацевтичної діяльності на лікарський засіб Ринза®, таблетки № 4, № 10, № 100 у блістерах, виробництва Юнік Фармасьютикал Лабораторіз (відділення фірми "Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лтд."), Індія, заявник ТОВ "Джонсон і Джонсон Україна", Україна (Процедура: Перереєстрація).

Вам необхідно:

1. Привести умови зберігання у відповідність до вимог Настанови з декларування умов зберігання, Настанова 2003 CPMP/QWP/609/96/Rev 2 у Методах контролю якості.
2. Обґрунтувати доцільність використання натрію метилпарагідроксибензоату у складі твердої лікарської у форми (таблетки). Розглянути можливість виведення із складу лікарського засобу парабену.
3. Звернути увагу, що барвник (понсо R) підлягає ідентифікації згідно вимог наказу МОЗ України № 426 від 26.08.05 (у редакції наказу МОЗ України № 3 від 04.01.2013 р.). Доповнити специфікацію та методи контролю зазначеним показником та заявити зміни в установленому порядку, надати підтвердження виконання умов та документацію відповідно до Наказу МОЗ України № 426 від 26.08.05 (у редакції наказу МОЗ України № 3 від 04.01.2013 р.).
4. Обґрунтувати нормування та вибір домішки в препараті виходячи з властивостей кожної активної субстанції та результатів дослідження стабільності. При необхідності заявити зміни в установленому порядку. Надати документацію відповідно до Наказу МОЗ України № 426 від 26.08.05 (у редакції наказу МОЗ України № 3 від 04.01.2013 р.).



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Експерт ВЛЗ Іжаковська І. І.
21.03.2014

Кіндурич,
116455-14/3-02
28.03.2014

5. Обґрунтувати відсутність в специфікації готового лікарського засобу показника «Розчинення» відповідно до положень Настанови ЗAQ11а. Доповнити специфікацію та методи контролю зазначенним показником та при необхідності заявити зміни в установленому порядку, надати підтвердження виконання умов та документацію відповідно до Наказу МОЗ України № 426 від 26.08.05 (у редакції наказу МОЗ України № 3 від 04.01.2013 р.).
6. Надати 4 віправлених відповідно зауважень до РД примірника Методів контролю якості з маркуванням, яке має відповідати вимогам наказу МОЗ України № 426 від 26.08.05 (у редакції наказу МОЗ України № 3 від 04.01.2013 р.).
7. В зв'язку з тим, що протягом дії реєстраційного посвідчення відбулись зміни в специфікації та методах контролю якості готового лікарського засобу провести дослідження щодо підтвердження якості та відтворюваності методів контролю в уповноважений лабораторії згідно вимог наказу МОЗ України № 426 від 26.08.05 (у редакції наказу МОЗ України № 3 від 04.01.2013 р., р. XX «Порядок проведення додаткових випробувань лікарських засобів» п. 5) за наступними показниками: «Мікробіологічна чистота», та за умови введення в специфікацію «Ідентифікація барвника», «Розчинення», «Супровідні домішки».

Просимо надати відповіді на викладені вище зауваження у передбачені законодавством терміни.

Директор Департаменту
експертизи реєстраційних матеріалів

О.В. Желобецька

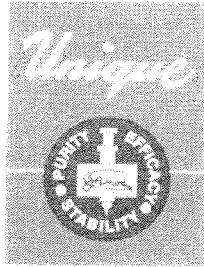


Згідно з оригіналом
Кінауріч.

Експерт ВПЛЗ Іваковська І. І.
21.03.2014

116455-14/3-02

0 0 0 0 3



ЮНІК ФАРМАСҮОТИКАЛ ЛАБОРАТОРІЗ

(відділення «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лімітед»)

ЮРИДИЧНА АДРЕСА:

«НЕЕЛАМ ЦЕНТР», КРИЛЮ Б, 4-Й ПОВЕРХ
ХІНД САЙКЛ РОАД, ВОРЛІ,
МУМБАЙ - 400 030
("NEELAM CENTRE", B WING, 4TH FLR.,
HIND CYCLE ROAD, WORLI,
MUMBAI - 400 030)

ТЕЛЕФОН: 022-2482 2222 / 2493 09 18

ФАКС: 022-2493 0534 / 2493 9633

е-mail: info@jbcppl

Веб-сайт: www.jbcppl.com

CIN : L24390MH1976PLC019380

Дата: 02 травня 2014 р.

ВСІМ ЗАЦІКАВЛЕНИМ ОСОБАМ

У якості контрактного виробника для виробничої дільниці Джонсон енд Джонсон, ми, «Юнік Фармасьютикал Лабораторіз» (відділення Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лімітед) будемо розробляти препарат Ринза, таблетки, без використання парабенів відповідно до вимоги Міністерства охорони здоров'я України.

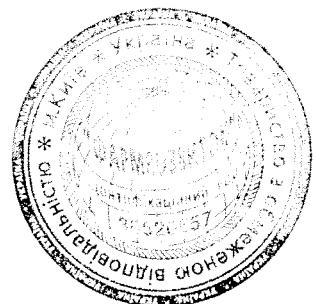
Цим зобов'язуємося надати необхідну документацію для реєстрації препарату Ринза, таблетки, без парабенів в Україні протягом двох років від закінчення проекту.

Від імені Юнік Фармасьютикал Лабораторіз
(відділення Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лімітед)

/підпис/

Міна Шах

Старший менеджер – регуляторний відділ



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОФОРМЛЕНІМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСОГДАЧУЮ

І.І.ШАХ Н.В.
20.05.2014

0 0 0 0 0 4



ЮНІК ФАРМАСҮОТИКАЛ ЛАБОРАТОРІЗ

(відділення «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лімітед»)

ЮРИДИЧНА АДРЕСА:

«НІЛАМ ЦЕНТР», КРИЛЮ Б, 4-Й ПОВЕРХ
ХІНД САЙКЛ РОАД, ВОРЛІ,
МУМБАЙ - 400 030
("NEELAM CENTRE", B WING, 4TH FLR.,
HIND CYCLE ROAD, WORLI,
MUMBAI - 400 030)

ТЕЛЕФОН: 022-2482 2222 / 2493 09 18

ФАКС: 022-2493 0534 / 2493 9633

e-mail: info@jbcpl

Веб-сайт: www.jbcpl.com

CIN : L24390MH1976PLC019380

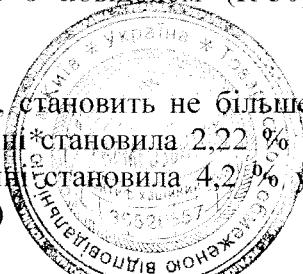
Препарат Ринза, таблетки – це препарат, розроблений у 90-х роках і зареєстрований в Україні з 1999 року компанією Юнік Фармасьютикал Лабораторіз (відділення Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лімітед). Відповідно до поширених методів рецептури на той час, розроблено препарат Юнік, що містить парабени у якості консервантів, для того щоб уникнути мікробної контамінації та небезпеки. Докладне обґрунтування для використання консерванту наводиться нижче:

Обґрунтування:

- До складу препарату Ринза входять парацетамол Брит. Фарм., кофеїн Брит. Фарм., фенілефрину гідрохлорид Брит. Фарм. та хлорфенаміну малеат Брит. Фарм. у якості діючих речовин. Деталі щодо допоміжних речовин та їх функцій наведено нижче:

№ з/п	Інгредієнти	Функція
1	Кремнію діоксид колоїдний безводний Брит. Фарм.	Ковзна речовина
2	Барвник Понсо 4R (внутрішній)	Барвник
3	Крохмаль кукурудзяний Брит. Фарм.	Розріджувач, зв'язувальна речовина та розпушувач
4	Повідон Брит. Фарм. (K-30)	Зв'язувальна речовина
5	Натрію метилпарагідроксибензоат Брит. Фарм.	Консервант
6	Магнію стеарат Брит. Фарм.	Змащувальна речовина
7	Тальк очищений Брит. Фарм.	Ковзна та змащувальна речовина
8	Натрію крохмальгліколят (тип А) Брит. Фарм.	Розпушувач

- Використовуваний крохмаль отримують з рослинного джерела і використовують в якості зв'язувальної речовини. Паста з крохмалю разом з повідоном (K-30) використовується для отримання гранул препарату.
- Втрата в масі при висушуванні препарату Ринза, таблетки, становить не більше 5 %. Середня спостережувана втрата в масі при висушуванні становила 2,22 %, максимальна спостережувана втрата в масі при висушуванні становила 4,2 % у готовому препараті згідно з APQR 2013 р. (Див. Додаток № I)

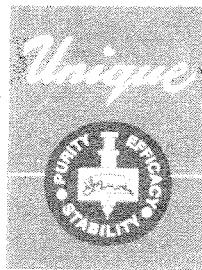


Сторінка 1 з 2

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАТОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧАЮ

КІНАУНС Н. В.
20.06.2014

0 0 0 0 0 5



ЮНІК ФАРМАСҮОТИКАЛ ЛАБОРАТОРІЗ

(відділення «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лімітед»)

ЮРИДИЧНА АДРЕСА:

«НЕЕЛАМ ЦЕНТР», КРИЛО Б, 4-Й ПОВЕРХ
ХІНД САЙКЛ РОАД, ВОРЛІ,
МУМБАЙ - 400 030
("NEELAM CENTRE", B WING, 4TH FLR.,
HIND CYCLE ROAD, WORLI,
MUMBAI - 400 030)

ТЕЛЕФОН: 022-2482 2222 / 2493 09 18

ФАКС: 022-2493 0534 / 2493 9633

e-mail: info@jbcpl

Веб-сайт: www.jbcpl.com

CIN : L24390MH1976PLC019380

Ця кількість вологи необхідна, щоб уникнути кепінгу (відшарування) на таблетці, оскільки вона містить парацетамол в якості основного активного інгредієнта, для якого необхідно більше вологи в порівнянні з іншими інгредієнтами.

- Натрію метилпарагідроксибензоат необхідний, щоб обмежити мікробний ріст на пасті з крохмалю, а також на готовому препараті, що має вищий вміст вологи.

Препарат вже продається і безпечно використовується протягом останніх 15 років і, отже, використання парабенів у складі триває до теперішнього часу.

/підпис/

Підготовлено: Відула Потдар
Дата: 2 травня 2014 р.

/підпис/

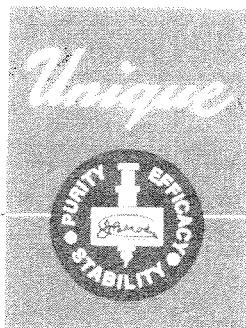
Перевіreno: Міна К Шах
Дата: 2 травня 2014 р.



Переклад зроблено
з англ. з оригіналом
Достовірність
перекладу засвідчує

Потдар Н.В.
30/06/2014

0 0 0 0 6



UNIQUE PHARMACEUTICAL LABORATORIES

(A Division of J. B. Chemicals & Pharmaceuticals Limited)

REGD. OFFICE:

NEELAM CENTRE, B WING, 4TH FLR,
HIND CYCLE ROAD, WORLI,
MUMBAI - 400 030.

PHONE : 022-2482 2222 / 2493 0918

FAX : 022-2493 0534 / 2493 9633

E-mail : info@jpbpl.com

Website : www.jpbpl.com

CIN : U24390MH1976PLC010380

Date: 02 May 2014

TO WHOME SO EVER IT MAY CONCERN

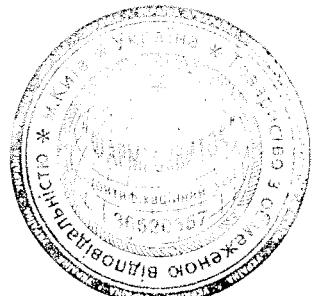
As a Contract Manufacturer for M/s Johnson & Johnson, we, "Unique Pharmaceutical Laboratories" (A Division of J. B. Chemicals and Pharmaceuticals Limited) will develop Rinza Tablet without use of Parabens as per requirement of Ministry of Health of Ukraine.

We hereby commit to provide the requisite documentation for registration of Rinza Tablets without Parabens in Ukraine within two years of finaliztion of Project.

For Unique Pharmaceutical Laboratories
(A Div. of J. B. Chemicals & Pharmaceuticals Ltd.)

Meena Shah

Sr Manager – Regulatory Affairs

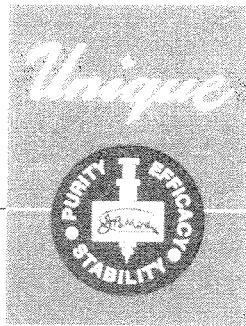


ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінчук Н.

28.06.2014

000007



UNIQUE PHARMACEUTICAL LABORATORIES

(A Division of J. B. Chemicals & Pharmaceuticals Limited)

REGD. OFFICE:

'NEELAM CENTRE', B WING, 4TH FLOOR,
HIND CIRCLE ROAD, WORLI,
MUMBAI - 400 030

PHONE : 022 2482 2222 - 2493 0916

FAX : 022 2493 0634 / 2493 9633

e-mail : info@jbcl.com

Website : www.jbcl.com

CIN : L24390MH1976PLC019380

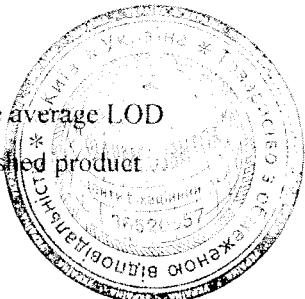
The product Rinza Tablets is a product developed in 90's and registered in Ukraine since 1999 by Unique Pharmaceutical Laboratories (A Division of J. B. Chemicals and Pharmaceuticals Limited). As per the prevalent formulation practices then, Unique's product is developed containing Parabens as preservatives so as to avoid any microbial contamination and hazard. The Detail Justification for use of preservative is given below:

Justification:

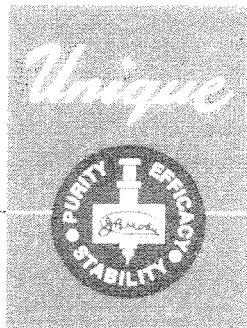
- Rinza Tablet Formulation contains Paracetamol BP, Caffeine BP, Phenylephrine Hydrochloride BP, & Chlorphenamine Maleate BP as Active. The details of excipients and its functions are as below:

Sr. No	Ingredients	Function
1	Colloidal Anhydrous Silica BP	Glidant
2	Color Ponceau 4R (In-house)	Colorant
3	Maize Starch BP	Filler, Binder and Disintegrant
4	Povidone BP (K-30)	Binder
5	Sodium Methyl Hydroxybenzoate BP	Preservative
6	Magnesium Stearate BP	Lubricant
7	Purified Talc BP	Glidant & Lubricant
8	Sodium Starch Glycolate (Type A) BP	Disintegrant

- Starch used is derived from plant source and is used as a binder. Starch paste along with Povidone (K-30) used to make granules of the product.
- The Loss on Drying (LOD) of Rinza Tablet is Not More Than 5 %. The average LOD observed was 2.22 % and maximum LOD observed was 4.2 % in finished product as per APQR of 2013 .(Refer attached Annexure No. I)



000008



UNIQUE PHARMACEUTICAL LABORATORIES

(A Division of J. B. Chemicals & Pharmaceuticals Limited)

REGD. OFFICE:
NEELAM CENTRE, B WING, 4TH FLOOR
HIND COXLE ROAD, WORLI,
MUMBAI - 400 030.

PHONE: 022-2482 2222 / 2493 0918
FAX: 022-2493 0634 - 2493 9633
e-mail: info@jbcl.com
Website: www.jbcl.com
CIN: L24399MH1976PLC019980

This quantity of moisture is necessary to avoid capping on the tablet as it contains Paracetamol as major active ingredient which needs more moisture, compared to other ingredients.

- Sodium methyl hydroxyl benzoate is required to restrict the microbial growth on starch paste as well as on finished product having higher moisture content.

The product is already being marketed and is being safely used since last 15 years and hence the use of Parabens in the formulation is continued till date.

Prepared By: Vidula Potdar

Date: 02 May 2014

Checked By: Meena K Shah

Date: 02 May 2014



ЗАЯВА
про внесення змін до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб
(у тому числі медичний імунобіологічний препарат)

Дата надходження заяви
 _____ 20 ____ року № _____

Цим я заявляю, що:

- не має інших змін, крім тих, що вказані у даній заяві (виняток: інші зміни, що подаються паралельно та вказані у графі "Інша(і) заява(и)" цього додатка);
- зміна(и) не спричинить(яТЬ) негативного впливу на якість, ефективність та безпеку лікарського засобу;
- усі умови (згідно з додатком 11 Порядку), які стосуються змін(и), виконано;
- необхідні документи, що стосуються змін(и), подано;
- Заявник гарантує достовірність інформації, що міститься у матеріалах реєстраційного досьє, а також підтверджує, що всі наявні дані стосовно якості, безпеки та ефективності лікарського засобу представлено в реєстраційному досьє;
- усі внески сплачено/буде сплачено відповідно до вимог чинного законодавства.

Зміни будуть введені:

- з наступного виробничого циклу/наступного випуску
- з дати затвердження запроцюваної зміни

Від імені заявника



Багреєв М.В.

(ім'я та прізвище)

Генеральний Директор ТОВ «ФАРМРОЗВИТОК»

М. П.

(посада)

У разі ненадання матеріалів реєстраційного досьє протягом трьох місяців з дати подання заяви або листа з обґрунтуванням строку у розгляді даної заяви буде відмовлено. Надалі така заява може бути подана до МОЗ в установленому порядку.

Тип змін

- Тип ІА
- Тип ІБ
- Тип ІІ

- безпека
- термінові обмеження, пов'язані із безпекою
- якість
- інші

Назва лікарського засобу:

РИНЗА®/RINZA®

Діюча(і) речовина(и):

1 таблетка містить:
парацетомолу 500 мг,
хлорфеніраміну малеату 2 мг,
кофеїну 30 мг,
фенілефрину гідрохлориду 10 мг.

Лікарська форма та сила дії:

Таблетки
по 4 таблетки у блістері; по 1 блістеру в картонній коробочці;
по 4 таблетки у блістері, по 1 блістеру в картонній коробочці; по 25 картонних коробочок у картонній коробці;
по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробочці.

Номер реєстраційного посвідчення:

UA/2078/01/01 від 03.11.2009 р

Зміни типів ІА та ІБ (нижче позначте необхідне).

У разі змін типу II із заяви вилучають перелік змін типів ІА, ІБ, наведений нижче.

У разі змін типів ІА, ІБ вилучають ті зміни типів ІА, ІБ, на які не поширюється заява.

У разі змін, які потребують нової реєстрації, вилучають ті зміни типів ІА, ІБ та II, на які не розповсюджується заява.

Найменування та місцезнаходження заявника (місцезнаходження юридичної особи або місце проживання фізичної особи - підприємця):

**ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна»
01030, м. Київ, вул. Богдана Хмельницького, 19-21, Україна**

**Johnson & Johnson Ukraine LLC
01030, Kyiv, 19-21 B.Khmelnitskogo Str., Ukraine**

Прізвище, ім'я представника заявника (уповноважена особа, що виступає від імені заявника):

Багреєв Максим Володимирович

Місцезнаходження юридичної особи або місце проживання фізичної особи – підприємця:

Адреса місцезнаходження:
м. Київ, 03150, вул. Горького 58, 4 поверх

Телефон (044) 332-42-94

Факс (044) 361-48-28

e-mail : nata.melnikova@cratia.com.ua
nata.kindurys@cratia.com.ua

Посилання заявника :

2.2.4.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж готового лікарського засобу

а) звуження допустимих меж	ІА	ІБ*
б) звуження допустимих меж для лікарського засобу, що підлягає офіційному випуску серії	ІА	ІБ*
в) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування	ІА	ІБ*
г) вилучення незначного показника (наприклад, вилучення застарілого показника)	ІА	ІБ*
г) зміна знаходиться поза затвердженими допустимими межами	ІІ	
д) вилучення показника, який може мати істотний вплив на якість готового лікарського засобу	ІІ	
е) доповнення або заміна показника специфікації за результатами дослідень з безпеки або якості (за винятком лікарських засобів біологічного/імунологічного походження)	ІБ	
ж) інші зміни	ІА	ІБ
		ІІ

* Якщо одна з умов не виконується і цю зміну неможливо віднести до змін ІІ типу

Для документів, що подавалися на реєстрацію у форматі чотирьох частин (Додаток 9 до Порядку), надаються:

Зміни у частині I реєстраційного досьє	<input type="checkbox"/>	Звіт експерта	<input type="checkbox"/>
Зміни у частині II реєстраційного досьє	<input type="checkbox"/>	Оновлення	<input type="checkbox"/>
Зміни у частині III реєстраційного досьє	<input type="checkbox"/>	Доповнення	<input type="checkbox"/>
Зміни у частині IV реєстраційного досьє	<input type="checkbox"/>		

Для документів, що подавалися на реєстрацію у форматі загального технічного документа (Додаток 5 до Порядку), надаються:

Зміни у модулі 1 реєстраційного досьє	<input type="checkbox"/>	Короткий огляд	<input type="checkbox"/>
Зміни у модулі 2 реєстраційного досьє	<input type="checkbox"/>	Резюме	<input type="checkbox"/>
Зміни у модулі 3 реєстраційного досьє	<input checked="" type="checkbox"/>	Оновлення	<input checked="" type="checkbox"/>
Зміни у модулі 4 реєстраційного досьє	<input type="checkbox"/>	Доповнення	<input type="checkbox"/>
Зміни у модулі 5 реєстраційного досьє	<input type="checkbox"/>		

Інша(і) заява(и)

(дайте коротке обґрунтування запропонованим змінам або іншим змінам, заявленим паралельно, або поновленню заяви, або розширенню заяви):

1. Заява про державну перереєстрацію лікарської засобу Ринза, таблетки № 4 (4 x 1), № 10 (10 x 1), № 100 (4 x 25) у блістерах;

2. Заява на внесення змін Типу ІБ 2.2.4.2. Зміна у методах випробування готового лікарського засобу г) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або доповнення).

Зміст (*перерахуйте всі зміни в стислій формі*):

Заява на внесення змін Типу ІА 2.2.4.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж готового лікарського засобу в) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування.

Передумови для внесення змін та обґрунтування послідовних змін (якщо необхідно) (*надайте коротке пояснення передумовам для пропонованих змін, а також обґрунтування у разі послідовних змін*):

Заявник має намір щодо лікарського засобу *Ринза, таблетки № 4 (4 x 1), № 10 (10 x 1), № 100 (4 x 25)* у *блістерах* провести зміну, що полягає у доповненні специфікації новими показниками «Ідентифікації барвника» (понсо R) та «Розчинення» з відповідними методами, які підлягають контролю згідно вимог наказу МОЗ України № 426 від 26.08.05 (у редакції наказу МОЗ України № 3 від 04.01.2013).

Запропонована зміна не чинить несприятливого впливу на якість, безпечність та ефективність готового лікарського засобу *Ринза, таблетки № 4 (4 x 1), № 10 (10 x 1), № 100 (4 x 25)* у *блістерах*

Діюча редакція*			Пропонована редакція*					
2.2.4.1. Зміна параметрів специфікації та/або допустимих меж готового лікарського засобу в) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування								
Спецификация								
Контролируемые Показатели	Допустимые пределы	Методы Контроля	Показатели качества	Требования МКК	Методы контроля			
2. Идентификация Парацетамол	Время удерживания пика парацетамола на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика парацетамола на хроматограмме стандартного раствора (Количественное определение).	ВЭЖХ п. 2а спецификация фирмы	2. Идентификация¹ - парацетамол	Время удерживания основного пика парацетамола на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания основного пика парацетамола на хроматограмме стандартного раствора (Количественное определение)	п. 2 МКК, внутр. метод, метод ВЭЖХ			
Кофеин	Время удерживания пика кофеина на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика кофеина на хроматограмме стандартного раствора (Количественное определение).	ВЭЖХ п. 2а МК спецификация фирмы	- кофеин	Время удерживания основного пика кофеина на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания основного пика кофеина на хроматограмме стандартного раствора (Количественное определение)				
Хлорфенирамина малеат	Время удерживания пика хлорфенирамина малеата на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика хлорфенирамина малеата на хроматограмме стандартного раствора (Количественное определение).	ВЭЖХ п. 2б МК спецификация фирмы	- хлорфенирамина малеат	Время удерживания основного пика хлорфенирамина малеата на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания основного пика хлорфенирамина малеата на хроматограмме стандартного раствора (Количественное определение)				

Фенилэфрина гидрохлорид	Время удерживания пика фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора (Количественное определение).	ВЭЖХ п. 2 в МК спецификация фирмы	- фенилэфрина гидрохлорид	Время удерживания основного пика фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания основного пика фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора (Количественное определение)
Натрия метилпарагидроксибензоат	Время удерживания пика натрия метилпарагидрокси бензоата на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика натрия метилпарагидрокси бензоата на хроматограмме стандартного раствора (Количественное определение).	ВЭЖХ п. 2 г МК спецификация фирмы	- натрия метилпарагидрокси бензоат	Время удерживания основного пика натрия метилпарагидрокси бензоата на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания основного пика натрия метилпарагидрокси бензоата на хроматограмме стандартного раствора
			- краситель Понсо 4R	Пик максимума в испытуемом растворе должен отличаться от пика максимума в стандартном растворе не более чем на ± 6 нм
отсутствует			6. Растворение	Не менее 70 % (Q) за 60 минут
МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ		МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ		
2. Идентификация.	2. Идентификация.			
2а. Парацетамол и Кофен.	Парацетамол			
Время удерживания пика парацетамола на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика парацетамола на хроматограмме стандартного раствора.	Испытание выполняют методом ВЭЖХ одновременно с п. Количественное определение в соответствии с требованиями внутр.метода.			
Время удерживания пика кофеина на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика кофеина на хроматограмме стандартного раствора.	Время удерживания основного пика парацетамола на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживанию основного пика парацетамола на хроматограмме стандартного раствора.			

	<p>Кофеин Испытание выполняют методом ВЭЖХ одновременно с п. Количество определение в соответствии с требованиями внутр.метода. Время удерживания основного пика кофеина на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживанию основного пика кофеина на хроматограмме стандартного раствора.</p>
2б. Хлорфенирамина малеат. Время удерживания пика хлорфенирамина малеата на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика хлорфенирамина малеата на хроматограмме стандартного раствора.	<p>Хлорфенирамина малеат Испытание выполняют методом ВЭЖХ одновременно с п. Количество определение в соответствии с требованиями внутр.метода. Время удерживания основного пика хлорфенирамина малеата на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживанию основного пика хлорфенирамина малеата на хроматограмме стандартного раствора.</p>
2в. Фенилэфрина гидрохлорид. Время удерживания пика фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживанию пика фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора.	<p>Фенилэфрина гидрохлорид Испытание выполняют методом ВЭЖХ одновременно с п. Количество определение в соответствии с требованиями внутр.метода. Время удерживания основного пика фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживанию основного пика фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора.</p>
2г. Натрия метилпарагидроксибензоат. Тестирование проводят методом ВЭЖХ в количественного определения консерванта (п. 7 г). Время удерживания пика натрия метилпарагидроксибензоата на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживанию пика натрия метилпарагидроксибензоата на хроматограмме стандартного раствора.	<p>Натрия метилпарагидроксибензоат Испытание выполняют методом ВЭЖХ одновременно с п. Количество определение в соответствии с требованиями внутр.метода. Время удерживания основного пика натрия метилпарагидроксибензоата на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживанию основного пика натрия метилпарагидроксибензоата на хроматограмме стандартного раствора.</p>
	<p>Краситель Понсо 4R Испытание выполняют методом спектрофотометрии в соответствии с требованиями внутр.метода.</p> <p><i>Разбавитель</i> 0,1 Н раствор кислоты хлористоводородной.</p> <p><i>Приготовление стандартного раствора</i> Точную навеску около 50 мг стандарта понсо 4R переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл. Прибавляют около 60 мл разбавителя и обрабатывают ультразвуком для растворения (около 5 минут). Разводят разбавителем до 100 мл (концентрация: 0,5 мг/мл). Дополнительно разводят 1 мл указанного выше раствора до 100 мл и доводят до объёма разбавителем (концентрация: 0,005 мг/мл).</p> <p><i>Приготовление испытуемого раствора</i> Измельчают в тонкий порошок 20 таблеток. Точную навеску образца, эквивалентную среднему весу (эквивалентно 0,5 мг/таб) переносят в стакан ёмкостью 100 мл. Прибавляют около 30 мл разбавителя и обрабатывают ультразвуком для растворения (около 10 минут). Количественно переносят раствор в мерную колбу</p>

	<p>вместимостью 100 мл. Доводят объём до 100 мл, промывая стакан и перенося промывные воды. Фильтруют полученный раствор через шприцевой фильтр 0,45 мкм из ПВДФ (приблизительная концентрация: 0,005 мг/мл). Сканируют стандартный и испытуемый растворы в кювете 1 см в диапазоне длин волн от 300 нм до 700 нм.</p> <p><i>Наблюдение</i></p> <p>Пик максимума, полученный для стандартного раствора, находится при 507 нм.</p> <p>Пик максимума в испытуемом растворе должен отличаться от пика максимума в стандартном растворе не более чем на ± 6 нм.</p>																						
	<p>6. Растворение.</p> <p>Испытание проводят методом ВЭЖХ в соответствии с требованиями внутр. метода.</p> <p><i>Прибор</i></p> <table> <tr> <td>Прибор для растворения:</td> <td>Прибор 2 (прибор с лопастями) (согласно Фарм.США);</td> </tr> <tr> <td>Среда растворения:</td> <td>0,01М раствор кислоты хлористоводородной;</td> </tr> <tr> <td>Объём среды растворения:</td> <td>500 мл;</td> </tr> <tr> <td>Температура:</td> <td>37 ° ± 0,5 °C;</td> </tr> <tr> <td>Скорость:</td> <td>100 об/мин;</td> </tr> <tr> <td>Время:</td> <td>60 минут.</td> </tr> </table> <p><i>Хроматографические условия</i></p> <table> <tr> <td>Колонка:</td> <td>Колонка из нержавеющей стали 25 см x 4,6 мм, 5 мкм, C18 (октадецилсилан, химически связанный с частицами кремния диоксида или керамические микрочастицы). Prodigy ODS3, 25 см x 4,6 мм, размер частиц 5 мкм или эквивалентная;</td> </tr> <tr> <td>Подвижная фаза:</td> <td>Готовят профильтрованную и дегазированную смесь буфера и метанола (60:40);</td> </tr> <tr> <td>Поток:</td> <td>1,0 мл/мин;</td> </tr> <tr> <td>Объём инъекции:</td> <td>20 мкл;</td> </tr> <tr> <td>Детектирование:</td> <td>УФ $\lambda = 280$ нм.</td> </tr> </table> <p><i>Стандартный раствор</i></p> <p>Около 500 мг (точная навеска) парацетамола БФ, около 30 мг (точная навеска) кофеина БФ и около 10 мг (точная навеска) фенилэфрина гидрохлорида БФ переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в 200 мл среды растворения, доводят до объёма тем же растворителем и перемешивают.</p> <p><i>Испытуемый раствор</i></p> <p>Через 60 минут фильтруют около 100 мл среды растворения из каждой ёмкости через фильтровальную бумагу Whatman № 42 или эквивалентную. Отбрасывают первые 5 мл фильтрата. Используют оставшийся фильтрат в качестве испытуемого раствора.</p>	Прибор для растворения:	Прибор 2 (прибор с лопастями) (согласно Фарм.США);	Среда растворения:	0,01М раствор кислоты хлористоводородной;	Объём среды растворения:	500 мл;	Температура:	37 ° ± 0,5 °C;	Скорость:	100 об/мин;	Время:	60 минут.	Колонка:	Колонка из нержавеющей стали 25 см x 4,6 мм, 5 мкм, C18 (октадецилсилан, химически связанный с частицами кремния диоксида или керамические микрочастицы). Prodigy ODS3, 25 см x 4,6 мм, размер частиц 5 мкм или эквивалентная;	Подвижная фаза:	Готовят профильтрованную и дегазированную смесь буфера и метанола (60:40);	Поток:	1,0 мл/мин;	Объём инъекции:	20 мкл;	Детектирование:	УФ $\lambda = 280$ нм.
Прибор для растворения:	Прибор 2 (прибор с лопастями) (согласно Фарм.США);																						
Среда растворения:	0,01М раствор кислоты хлористоводородной;																						
Объём среды растворения:	500 мл;																						
Температура:	37 ° ± 0,5 °C;																						
Скорость:	100 об/мин;																						
Время:	60 минут.																						
Колонка:	Колонка из нержавеющей стали 25 см x 4,6 мм, 5 мкм, C18 (октадецилсилан, химически связанный с частицами кремния диоксида или керамические микрочастицы). Prodigy ODS3, 25 см x 4,6 мм, размер частиц 5 мкм или эквивалентная;																						
Подвижная фаза:	Готовят профильтрованную и дегазированную смесь буфера и метанола (60:40);																						
Поток:	1,0 мл/мин;																						
Объём инъекции:	20 мкл;																						
Детектирование:	УФ $\lambda = 280$ нм.																						
Отсутствует																							

Пригодність системи

Критерії, описані нижче, повинні бути виконані перед першим аналізом на системі. До тих пір поки критерії придатності системи не будуть виконані, аналіз для дослідженого розчину проводиться не повинен. Проверка придатності системи виконується з використанням стандартного розчину, описаного вище, приготовленого для ВЭЖХ аналізу.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються наступні умови:

- розділення пиков парацетамолу та кофеїну на хроматограммах розчину РСО парацетамолу, РСО кофеїну та РСО фенилэфірна гідрохлоріда становить не менше 2,0;
- відносительне стандартне відхилення площини пика кофеїну на хроматограммах розчину РСО парацетамолу, РСО кофеїну та РСО фенилэфірна гідрохлоріда становить не більше 2,0 %;

Расчет

Кількість (X, %) парацетамолу, кофеїну та фенилэфірна гідрохлоріда, що перешло в розчин, обчислюють за наступною формулою:

$$X = \frac{\text{Площадь образца} \times W_{std} (\text{мг}) \times 500 \times \text{Чистота РСО} \times 100}{\text{Площадь стандарта} \times 500 \times 1 \text{ табл.} \times 100 \times \text{Заявленное количество (мг)}}$$

Где,

W_{std} – Навеска стандарта, в мг.

* Укажіть точну діючу та пропоновану редакцію або специфікацію; у разі змін, які стосуються маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок та інструкції для медичного застосування лікарського засобу, підкресліть або виділіть змінені слова, указані в таблиці вище, або подайте окремим додатком.

Додайте (за необхідності) пропоновані тексти інформації про лікарський засіб (коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування, маркування первинної та вторинної (за наявності) упаковок) та інші матеріали, які обґрунтують внесення змін.

**МАТЕРІАЛИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ДОСЬЄ,
що подаються для експертизи при внесенні змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного посвідчення**

2.2.4.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж готового лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип змінні
a) звуження допустимих меж	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) звуження допустимих меж для лікарського засобу, що підлягає офіційному випуску серії	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
в) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	ІА
г) вилучення незначного показника (наприклад, вилучення застарілого показника)	1, 2	1, 2, 6	ІА
г) зміна знаходиться поза затвердженими допустимими межами			ІІ
д) вилучення показника, який може мати істотний вплив на якість готового лікарського засобу			ІІ
е) доповнення або заміна показника специфікації за результатами досліджень з безпеки або якості (за винятком лікарських засобів біологічного/імунохімічного походження)		1, 2, 3, 4, 5, 7	ІБ

Умови

1. Зміна не обумовлена попередньою експертizoю, що здійснювалась для перегляду допустимих меж специфікацій (наприклад, проведеною під час подання заяви про реєстрацію або внесення змін типу ІІ).
2. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва, наприклад, утворенням нової некваліфікованої домішки; зміною допустимих меж загального вмісту домішок.
3. Будь-яка зміна не повинна виходити за допустимі межі затвердженої специфікації.
4. Метод випробування залишається незмінним або такі зміни є незначними.
5. Будь-який новий метод випробування не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.
6. Новий метод випробування не належить до біологічного/імунохімічного/імунохімічного методу або методу, у якому використовується біологічний реактив для АФІ або діючої речовини біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних

мікробіологічних методів).

7. Зміни не стосуються домішки, яка має генотоксичну дію.

Документація

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.
2. Порівняльна таблиця щодо затверджених та запропонованих специфікацій.
3. Опис нового методу випробування та дані з його валідації (за необхідності).
4. Дані аналізів для двох промислових серій (трьох промислових серій для лікарських засобів біологічного походження, якщо не обґрунтовано інше) готового лікарського засобу за всіма показниками специфікацій.
5. Порівняльні дані профілю розчинення для готового лікарського засобу принаймні однієї дослідної серії, які відповідають затверджений та запропонованій специфікаціям (за необхідності). Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятні дані щодо розпадання.
6. Обґрутування/оцінка ризику, що підтверджує незначність зміненого параметра.
7. Обґрутування введення нового показника та допустимих меж.

ЗАЯВА
про внесення змін до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб
(у тому числі медичний імунообіологічний препарат)

Дата надходження заяви
 _____ 20 ____ року № _____

Цим я заявляю, що:

- немає інших змін, крім тих, що вказані у даній заяві (виняток: інші зміни, що подаються паралельно та вказані у графі "Інша(і) заява(и)" цього додатка);
- зміна(и) не спричинить(яТЬ) негативного впливу на якість, ефективність та безпеку лікарського засобу;
- усі умови (згідно з додатком 11 Порядку), які стосуються змін(и), виконано;
- необхідні документи, що стосуються змін(и), подано;
- Заявник гарантує достовірність інформації, що міститься у матеріалах реєстраційного досьє, а також підтверджує, що всі наявні дані стосовно якості, безпеки та ефективності лікарського засобу представлено в реєстраційному досьє;
- усі внески сплачено/буде сплачено відповідно до вимог чинного законодавства.

Зміни будуть введені:

з наступного виробничого циклу/наступного випуску
з дати затвердження запропонованої зміни

Від імені заявника



Генеральний Директор ТОВ «ФАРМРОЗВИТОК»
(посада)

М. П.

У разі ненадання матеріалів реєстраційного досьє протягом трьох місяців з дати подання заяви або листа з обґрунтуванням строку у розгляді даної заяви буде відмовлено. Надалі така заява може бути подана до МОЗ в установленому порядку.

Тип змін

- Тип ІА
- Тип ІБ
- Тип II

- безпека
 термінові обмеження, пов'язані із безпекою
 якість
 інші

Назва лікарського засобу:

РИНЗА®/RINZA®

Діюча(і) речовина(и):

1 таблетка містить:
 парацетомолу 500 мг,
 хлорфеніраміну малеату 2 мг,
 кофеїну 30 мг,
 фенілефрину гідрохлориду 10 мг

Лікарська форма та сила дії:

Таблетки
 по 4 таблетки у блістері; по 1 блістеру
 в картонній коробочці;
 по 4 таблетки у блістері, по 1 блістеру в
 картонній коробочці; по 25 картонних
 коробочок у картонній коробці;
 по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру
 в картонній коробочці.

Номер реєстраційного посвідчення:

UA/2078/01/01 від 03.11.2009 р

Найменування та місцезнаходження заявника (місцезнаходження юридичної особи або місце проживання фізичної особи - підприємця):

**ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна»
 01030, м. Київ, вул. Богдана
 Хмельницького, 19-21, Україна**

**Johnson & Johnson Ukraine LLC
 01030, Kyiv, 19-21 B.Khmelnitskogo Str.,
 Ukraine**

Прізвище, ім'я представника заявитика (уповноважена особа, що виступає від імені заявитика):

Багрєєв Максим Володимирович

Місцезнаходження юридичної особи або місце проживання фізичної особи – підприємця:

Адреса місцезнаходження:
 м. Київ, 03150, вул. Горького 58, 4 поверх

Телефон (044) 332-42-94

Факс (044) 361-48-28

e-mail : nata.melnikova@cratia.com.ua

nata.kindurys@cratia.com.ua

Посилання заявитика :

Зміни типів ІА та ІБ (нижче позначте необхідне).

У разі змін типу II із заяви видають перелік змін типів ІА, ІБ, наведений нижче.

У разі змін типів ІА, ІБ видають ті зміни типів ІА, ІБ, на які не поширюється заява.

У разі змін, які потребують нової реєстрації, видають ті зміни типів ІА, ІБ та II, на які не розповсюджується заява.

2.2.4.2. Зміна у методах випробування готового лікарського засобу		
а) незначна зміна у затверджених методах випробування	ІА	ІБ*
б) вилучення методу випробування, якщо вже затверждено альтернативний метод	ІА	ІБ*
в) зміна у біологічному/імунологічному/імунохімічному методі випробування або методі, у якому використовується біологічний реагент	ІІ	
г) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або додовнення)		ІБ

* Якщо одна з умов не виконується і цю зміну неможливо віднести до змін ІІ типу

Для документів, що подавалися на реєстрацію у форматі чотирьох частин (Додаток 9 до Порядку), надаються:

Зміни у частині I реєстраційного досьє	<input type="radio"/>	Звіт експерта	<input type="radio"/>
Зміни у частині II реєстраційного досьє	<input type="radio"/>	Оновлення	<input type="radio"/>
Зміни у частині III реєстраційного досьє	<input type="radio"/>	Доповнення	<input type="radio"/>
Зміни у частині IV реєстраційного досьє	<input type="radio"/>		

Для документів, що подавалися на реєстрацію у форматі загального технічного документа (Додаток 5 до Порядку), надаються:

Зміни у модулі 1 реєстраційного досьє	<input type="radio"/>	Короткий огляд	<input type="radio"/>
Зміни у модулі 2 реєстраційного досьє	<input type="radio"/>	Резюме	<input type="radio"/>
Зміни у модулі 3 реєстраційного досьє	<input type="radio"/>	Оновлення	<input type="radio"/>
Зміни у модулі 4 реєстраційного досьє	<input type="radio"/>	Доповнення	<input type="radio"/>
Зміни у модулі 5 реєстраційного досьє	<input type="radio"/>		

Інша(і) заява(и)

(дайте коротке обґрунтування запропонованим змінам або іншим змінам, заявленим паралельно, або поновленню заяви, або розширенню заяви):

1. Заява про державну перереєстрацію лікарської засобу Ринза, таблетки № 4 (4 x 1), № 10 (10 x 1), № 100 (4 x 25) у блістерах;
2. Заява на внесення змін Типу ІА 2.2.4.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж готового лікарського засобу в) додовнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування.

Зміст (перерахуйте всі зміни в стислій формі):

Заява на внесення змін Типу ІБ 2.2.4.2. Зміна у методах випробування готового лікарського засобу г) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або

доповнення).

Передумови для внесення змін та обґрунтування поєднаних змін (якщо необхідно) (*надайте коротке пояснення передумовам для пропонованих змін, а також обґрунтування у разі поєднаних змін*):

Передумовою для внесення зміни в методах контролю лікарського засобу Ринза, таблетки № 4 (4 x 1), № 10 (10 x 1), № 100 (4 x 25) у блістерах є заміна методу контролю домішок з ТСХ на ВЭЖХ.

Заявник має намір щодо лікарського засобу *Ринза, таблетки № 4 (4 x 1), № 10 (10 x 1), № 100 (4 x 25) у блістерах* провести зміну, що полягає у зміні методу контролю для тесту «Родственные соединения. 4-аминофенол» з методу ТСХ на метод ВЭЖХ, який є більш модернізований, та підлягає контролю згідно вимог наказу МОЗ України № 426 від 26.08.05 (у редакції наказу МОЗ України № 3 від 04.01.2013).

Запропонована зміна не чинить несприятливого впливу на якість, безпечність та ефективність готового лікарського засобу *Ринза, таблетки № 4 (4 x 1), № 10 (10 x 1), № 100 (4 x 25) у блістерах*

Діюча редакція*	Пропонована редакція*
2.2.4.2. Зміна у методах випробування готового лікарського засобу г) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або доповнення)	
МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ	МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ
6. Родственные соединения. Проводят определение 4-аминофенола методом хроматографии в тонком слое (БФ). <u>Хроматографические условия.</u> Подвижная фаза пластиинки с тонким слоем Силикагеля 60 F ₂₅₄ (E.Merck) Подвижная фаза дихлорметан : эфир : изопропил амин (100 :10 : 5)	7. Родственные соединения. Испытание проводят методом ВЭЖХ в соответствии с требованиями внутр. метода. <u>Реактивы</u> 1. Метанол качества ВЭЖХ. 2. Вода очищенная. 3. Кислота муравьиная (реагентного качества). 4. 1-Бутансульфоновой кислоты натриевая соль аналитической степени чистоты. 5. 4-Аминофенол аналитической степени чистоты. <u>Растворитель</u> Смесь воды, метанола и кислоты муравьиной в соотношении (900 мл : 100 мл : 8 мл). <u>Подвижная фаза</u> 0,01 М раствор натрия бутансульфоната в растворителе. В мерную колбу вместимостью 1000 мл переносят 3,22 г (точная навеска) натрия бутансульфоната, растворяют в растворителе и доводят до объема растворителем. Фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм или эквивалентный и дегазируют. <u>Разведение/Бланк</u> Подвижная фаза. <u>Хроматографические условия</u> Колонка: Колонка, заполненная октадецилсиланом, химически связанным с пористым кремния диоксидом, или керамическими микрочастицами, 25 см x 4,6 мм, размер частиц 10 мкм (пригодной является Nucleosil C18, производства Macherey Nagel, США или аналогичная); Поток: 2,0 мл/мин; Температура 25 °C; колонки: Объем 20 мкл; инъекции: Детектирование: УФ λ = 272 нм; Режим площадь пика; детектирования: Время хроматографиро 60 минут. вания: <u>Приготовление исходного стандартного раствора</u> Точно взвешивают около 24 мг 4-аминофенола и переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в подвижной фазе и доводят до объема
<u>Приготовление растворов</u> <u>Раствор стандарта (1).</u> Точно взвешивают около 25 мг рабочего стандарта 4-аминофенола и помещают в мерную колбу емкостью 50 мл. Разводят навеску в ацетоне и доводят объем до метки.	
<u>Раствор стандарта (2).</u> 4 мл раствора стандарта 1 разводят ацетоном до 50 мл (0,04 мг/мл).	
<u>Испытуемый раствор.</u> 1,32 г истертых в порошок таблеток Ринза (эквивалентно 1000 мг парацетамола) переносят в мерную колбу емкостью 25 мл. Добавляют 15 мл ацетона и обрабатывают ультразвуком в течении 5 мин. Доводят объем ацетоном до 25 мл. Раствор центрифигируют при 2000 об/мин. Используют далее супернатант (концентрация парацетамола около 40 мг/мл).	
<u>Раствор для испытания пригодности системы.</u> Точно взвешивают около 40 мг рабочего стандарта парацетамола и помещают в мерную колбу емкостью 10 мл. Добавляют 4 мл <i>стандартного раствора 1</i> и разводят смесь ацетоном до 10 мл. Хорошо перемешивают.	
<u>Процедура.</u> В хроматографическую камеру помещают фильтровальную бумагу, заливают подвижную фазу и оставляют для насыщения парами. На хроматографическую пластинку наносят отдельно по 50 мкл <i>стандартного раствора 2</i> , <i>испытуемого раствора и раствора для испытания пригодности хроматографической системы</i> . Помещают пластинку в камеру и проводят хроматографию до тех пор, пока фронт растворителей не достигнет отметки около 15 см. Извлекают пластинку из камеры, отмечают фронт	

растворителей и высушивают пластиинку на воздухе. Пластиинку рассматривают в УФ-свете ($\lambda=254$ нм) и отмечают наблюдаемые пятна.

Пригодность хроматографической системы.

Система пригодна, если на хроматограмме *раствора для испытания пригодности хроматографической системы* присутствуют два отдельных пятна.

В описанных условиях подвижность наблюдаемых пятен такова:

4-аминофенол - $R_f \approx 0.8$

Парацетамол - $R_f \approx 0.4$

Результаты.

На хроматограмме *испытуемого раствора* интенсивность пятна, соответствующего 4-аминофенолу не должна превышать интенсивность такового на хроматограмме *раствора стандарта (2)*.

Содержание 4-аминофенола в таблетке не должно превышать 0,1% от содержания парацетамола.

подвижной фазой. Встряхивают и хорошо перемешивают.

Примечание: Стандартный раствор является стабильным только в течение 24 часов.

Приготовление стандартного раствора

1,0 мл исходного стандартного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят до объема подвижной фазой (концентрация 4-аминофенола составляет около 4,8 ppm). Встряхивают и хорошо перемешивают.

Приготовление испытуемого раствора

Взвешивают 20 таблеток и растирают их в порошкообразное состояние. Точно взвешивают около 0,1584 г порошка таблеток, т.е. эквивалентно 120 мг парацетамола и переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл подвижной фазы и обрабатывают ультразвуком в течение от 5 до 10 минут или растворения образца. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят до объема подвижной фазой. Хорошо встряхивают, перемешивают раствор и фильтруют через шприцевой фильтр Whatman 0,45 мкм ПВДФ. Данный раствор содержит 4,8 мг/мл (4800 ppm) парацетамола.

Примечание: Испытуемый раствор является стабильным только в течение 6 часов. Поэтому раствор должен быть приготовлен немедленно и должен быть инъектирован в течение 6 часов с момента приготовления.

Приготовление раствора для проверки пригодности системы

Точно взвешивают около 0,1584 г порошка таблеток, т.е. эквивалентно 120 мг парацетамола и переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 2,5 мл исходного стандартного раствора, 10 мл подвижной фазы и обрабатывают ультразвуком в течение от 5 до 10 минут или до растворения образца. Охлаждают раствор до комнатной температуры (25 °C) и доводят до объема подвижной фазой. Хорошо встряхивают и перемешивают. Фильтруют данный раствор через шприцевой фильтр Whatman 0,45 мкм ПВДФ.

Пригодность системы

Инъектируют в хроматограф шесть раз стандартный раствор и один раз раствор для проверки пригодности системы и записывают хроматограммы. Хроматографическая система считается пригодной, если:

Относительное стандартное отклонение площади пика 4-аминофенола на хроматограммах стандартного раствора (после 6 повторных инъекций) составляет не более 5,0 %.

Коэффициент асимметрии для пика 4-аминофенола на хроматограмме стандартного раствора должен быть от

	<p>0,8 до 1,5.</p> <p>Число теоретических тарелок для пика 4-аминофенола на хроматограмме стандартного раствора составляет не менее 1000.</p> <p>Разделение между пиком 4-аминофенола и ближайшим пиком плацебо на хроматограмме раствора для проверки пригодности системы составляет не менее 1,5.</p> <p><i>Процедура</i></p> <p>Инжектируют в хроматограф подвижную фазу (бланк) и два раза раствор плацебо, определяют пики, соответствующие бланку (подвижная фаза) и плацебо, инжектируют раствор для проверки пригодности системы (один раз) и шесть раз стандартный раствор. Хроматографируют один раз испытуемый раствор. Внимательно изучают интегрирование каждой хроматограммы и измеряют площадь пика 4-аминофенола для стандартного и испытуемого растворов.</p> <p>Приблизительные времена удерживания (в описанных выше условиях):</p> <p>Пик 4-аминофенола: около 2,5 минут.</p> <p>Пик парацетамола: около 5,7 минут.</p> <p><i>Расчет</i></p> <p>Рассчитывают содержание 4-аминофенола (X, %) рассчитывают по следующей формуле:</p> $X = \frac{Aspl \times Wstd \times 1 \times 25 \times AW \times 100}{Astd \times 100 \times 50 \times Wspl \times LC(500 \text{ мг})}$ <p>Где,</p> <p>A_{spl} - Площадь пика 4-аминофенола на хроматограмме испытуемого раствора;</p> <p>A_{std} - площадь пика 4-аминофенола на хроматограмме стандартного раствора;</p> <p>W_{std} - взятая навеска 4-аминофенола, мг;</p> <p>W_{spl} - взятая навеска образца, г;</p> <p>AW - средний вес, г;</p> <p>LC - заявленное содержание парацетамола в мг (500 мг).</p>
--	--

* Укажіть точну діючу та пропоновану редакцію або специфікацію; у разі змін, які стосуються маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок та інструкції для медичного застосування лікарського засобу, підкресліть або виділіть змінені слова, указані в таблиці вище, або подайте окремим додатком.

Додайте (за необхідності) пропоновані тексти інформації про лікарський засіб (коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування, маркування первинної та вторинної (за наявності) упаковок) та інші матеріали, які обґрунтують внесення

**МАТЕРІАЛИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ДОСЬЄ,
що подаються для експертизи при внесенні змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного посвідчення**

2.2.4.2. Зміна у методах випробування готового лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
a) незначна зміна у затверджених методах випробування	1, 2, 3, 4	1, 2	ІA
б) вилучення методу випробування, якщо вже затверджено альтернативний метод	4	1	ІA
в) зміна у біологічному/імунологічному/імунохімічному методі випробування або методі, у якому використовується біологічний реагент			ІІ
г) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або доповнення)		1, 2	ІБ

Умови

1. Дослідження з валідації були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або настанов, або керівних принципів з валідації (чинне видання) та результати проведених досліджень підтверджують, що нова методика - ідентична затверджений.
2. Не було жодних змін меж загального вмісту домішок, не виявлено нових некваліфікованих домішок.
3. Методи випробувань залишилися незмінними (наприклад, змінилась довжина колонки або температура проведення аналізу, але тип колонки або методика - незмінні).
4. Новий метод випробувань не належить до біологічних/імунологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент для аналізу АФІ або діючої речовини біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).

Документація

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє, включаючи опис методу аналізу, звіт про дані з валідації, оновлені специфікації щодо домішок (якщо необхідно).
2. Порівняльні дані валідації або, якщо обґрунтовано, порівняльні результати аналізу, які підтверджують, що затверджений та запропонований методи випробування є ідентичними. Ця вимога не стосується випадку додавання нового методу випробування.

ВСЕМ ЗАИНТЕРЕСОВАННЫМ ЛИЦАМ

Обоснование невключения родственных примесей активных ингредиентов, кроме примесей парацетамола, в спецификации готового препарата Ринза, таблетки.

A. Родственные примеси фенилэфрина гидрохлорида и хлорфенирамина малеата:

Препарат Ринза, таблетки, содержит оба ингредиента в очень малых количествах (фенилэфрина гидрохлорида и хлорфенирамина малеата 1,52% м/м и 0,30% м/м соответственно) по сравнению с парацетамолом. Так как содержание этих ингредиентов является слишком низким и в процессе производства не включено нагревание, это исключает возможность образования любой новой примеси.

Согласно действующей монографии Евр.Фарм. для действующих веществ фенилэфрина гидрохлорида и хлорфенирамина малеата контролируют специфицированные и неспецифицированные примеси в соответствии с критериями приемлемости в таблице ниже.

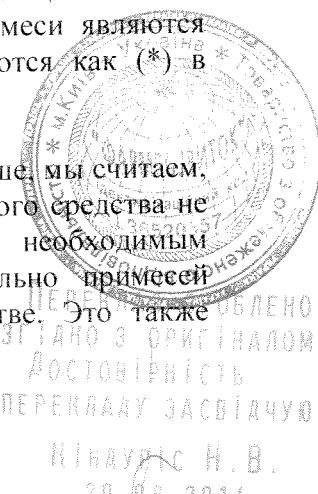
Таблица -1: Критерии приемлемости для примесей согласно монографии Евр. Фарм.

Активные ингредиенты	Специфицированные примеси	Неспецифицированные примеси
Фенилэфрина гидрохлорид	Примесь С – не более 0,1% Примесь Е – не более 0,1%	Примесь А – не более 0,10% Примесь D – не более 0,10%
Хлорфенирамина малеат	Примесь А – не более 0,2% Примесь В – не более 0,1% Примесь С – не более 0,1% Примесь D – не более 0,1%	Не более 0,10%

Поскольку в соответствии с Таблицей -1 можно наблюдать, что пределы примесей для действующих веществ весьма низкие, и в связи с тем, что нет возможности образования новой примеси в процессе производства лекарственного средства, контроль этих примесей в лекарственном средстве считается нецелесообразным.

Кроме того, исходя из DMF, полученного от поставщиков этих действующих веществ, очевидно, что вышеуказанные примеси являются примесями процесса действующих веществ. Они выделяются как (*) в **Приложении I.**

Таким образом, исходя из информации, предоставленной выше мы считаем, что включение этих примесей в спецификации лекарственного средства не является необходимым, поскольку обычно не считается необходимым проводить испытания лекарственного средства относительно примесей синтеза, которые контролируются в действующем веществе. Это также подтверждается руководством Q6A ICH.



 ПОСТАВЛЕНО
 ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 ДОСТОВІРНІСТЬ
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
 Гіндурук Н.В.
 20.06.2014

В. «Количественное определение примесей, соответствующих ингредиентам, кроме парацетамола, не рекомендуется»

Пределы примесей для кофеина согласно действующей монографии Евр. Фарм. указаны в таблице ниже-

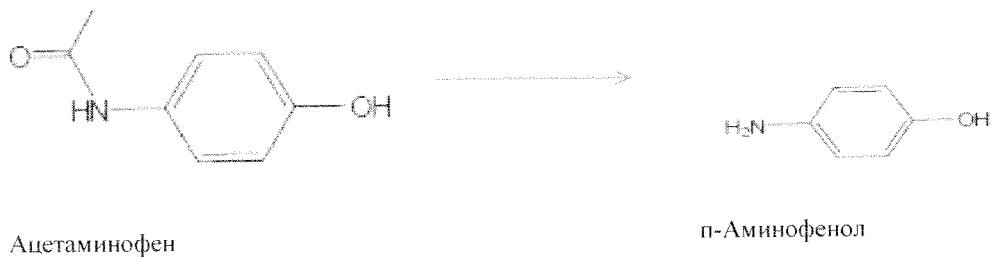
Таблица -2: Критерии приемлемости для примесей согласно монографии Евр. Фарм. - кофеин

Активные ингредиенты	Специфицированные примеси	Неспецифицированные примеси
Хлорфенирамина малеат	-	A, B, C, D, E и F – не более 0,10%

Исходя из обоснования, предоставленного в ответе А и учитывая тот факт, что специфицированные примеси «кофеина» лимитируются в соответствии с критериями для неспецифицированной примеси, т.е. «не более 0,10%», контроль примесей, соответствующих активным ингредиентам, кроме парацетамола, в лекарственном средстве является не целесообразным.,

С. В случае примесей парацетамола предполагается, что только 4-аминофенол является примесью разложения, а не «хлорацетанилд».

Основной путь деградации ацетаминофена – это гидролиз ацетаминофена до 4-аминофенола. Это реакция, катализируемая как кислотой, так и основанием. Реакция гидролиза также наблюдается в твердом состоянии в условиях высокой влажности. Таким образом, 4-аминофенол контролируют в лекарственном средстве.

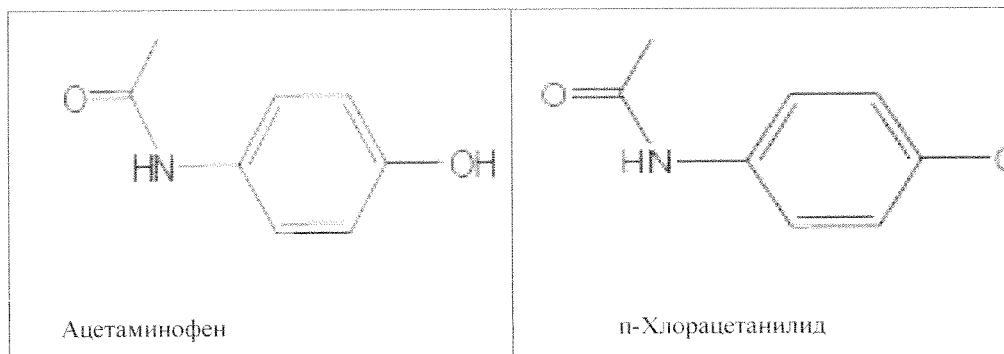


Примесь п-хлорацетанилд является родственной примесью процесса ацетаминофена. Из приведенной ниже структуры также очевидно, что п-хлорацетанилд не является продуктом разложения ацетаминофена и, следовательно, не контролируется в лекарственном средстве. Его контролируют в исходном материале ацетаминофене, используемом в производстве препарата Ринза, таблетки.



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ

Іннауріс Н.В.
20.06.2014



Также согласно действующей монографии Евр. Фарм. «Парацетамол» предел примеси хлорацетанилида составляет 10 ppm, т.е. в 5 раз меньше чем предел 4-аминофенола (50 ppm).

В спецификациях лекарственного средства предел 4-аминофенола составляет «не более 0,1%». Таким образом, примесь хлорацетанилид, если ожидается, что она будет присутствовать в препарате, может быть ограничена до «не более 0,02%», что значительно ниже порога регистрации 0,05%.

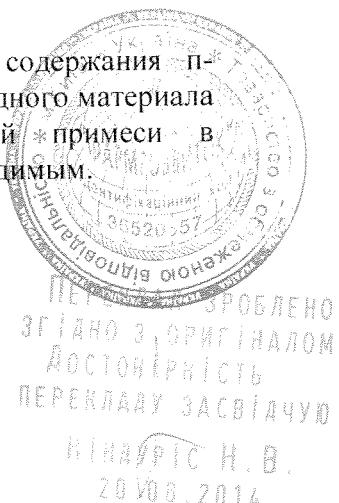
Содержание п-хлорацетанилида (примесь J) в исходном материале ацетаминофене, используемом в препарате Ринза, таблетки, следующее:

Таблица -3: Содержание п-хлорацетанилида (примесь J) в исходном материале ацетаминофене

№ серии ацетаминофена	Содержание п-хлорацетанилида (ppm)
Серия 1 : № 2662/11	0,99
Серия 2 : № 3250/11	Ниже предела обнаружения (< 0,5 ppm)
Серия 3 : № 0180/12	0,67

Стабильность исходного материала ацетаминофена в отношении п-хлорацетанилида приводится в **Приложении II**. п-Хлорацетанилид (примесь J) контролируют с пределом «не более 10 ppm» и результаты показывают, что даже в точке времени 60 месяцев содержание «примеси J» находится в пределах спецификации.

Таким образом, исходя из последовательного низкого содержания п-хлорацетанилида (примеси J), наблюдаемого в анализе исходного материала и при исследованиях стабильности, включение этой *примеси* в спецификации лекарственного средства не считается необходимым.



D. Как указано в разделе общей информации USP <1086>, который утверждает

«В случае если известны более значимые примеси, некоторые монографии устанавливают специфические испытания на предельное содержание. В общем, однако, эта Фармакопея не повторяет испытания на примеси в последующих препаратах, если они есть в монографиях действующих веществ и если не ожидается увеличение этих примесей. Предполагается, что соответствующие контрольные образцы находятся на хранении для точной серии действующих веществ, используемых в любой конкретной серии лекарственного средства. Во всех случаях, когда анализ официального образца поднимает вопрос об официальных свойствах любого из используемых действующих веществ, проводят последующий анализ контрольных образцов».

Прилагаемые данные стабильности и результаты исходного анализа (нулевая точка времени) этих исходных материалов подтверждают, что эти примеси контролируются на момент выпуска и находятся в пределах спецификации до конца срока годности.

Исходя из предоставленного обоснования и утверждения Фарм.США выше, обосновано, что если примеси контролируются в действующем веществе, их необязательно включать в спецификации лекарственного средства.



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ

І. ПАУРІС Н. В.
20.06.2014

TO WHOMSOEVER IT MAY CONCERN

Justification for non-inclusion of the impurities related to the active ingredients other than those of Paracetamol, in the finished product specifications of Rinza tablets.

A. Impurities related to Phenylephrine hydrochloride and Chlorpheniramine maleate:

Rinza Tablets contain both of the ingredients in very small quantities (Phenylephrine hydrochloride and Chlorpheniramine maleate as 1.52% w/w and 0.30% w/w respectively) as compared to Paracetamol. Since, the content of these ingredients are too low and there is no heating involved during manufacturing process, it eliminates the possibility of any new impurity formation.

As per the current Ph. Eur. monograph for Phenylephrine hydrochloride and Chlorpheniramine maleate active substances, the specified and unspecified impurities are controlled as per the acceptance criteria tabulated below-

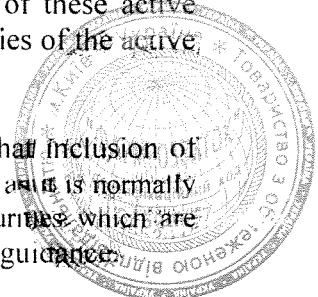
Table -1: Acceptance criteria for impurities as per Ph. Eur. monograph

Active ingredients	Specified Impurities	Unspecified Impurities
Phenylephrine hydrochloride	Impurity C – Not more than 0.1% Impurity E – Not more than 0.1%	Impurity A – Not more than 0.10% Impurity D – Not more than 0.10%
Chlorpheniramine maleate	Impurity A – Not more than 0.2% Impurity B – Not more than 0.1% Impurity C – Not more than 0.1% Impurity D – Not more than 0.1%	Not more than 0.10%

As per the Table -1, it could be observed that the impurity limits for active substances are considerably low, and with the fact that there is no possibility of new impurity formation during the manufacture of the drug product, it seems to be dispensable to monitor these impurities in the drug product.

Additionally, on the basis of DMF received from the suppliers of these active materials it is evident that the above impurities are process impurities of the active substances. These are highlighted as (*) in the **Attachment I**.

Hence, based on information provided above we are in opinion that inclusion of these impurities is not essential in the drug product specifications and it is normally not considered necessary to test the drug product for synthesis impurities which are controlled in the drug substance. It is also supported by the ICH Q6A guidance.



ЗАПАДНАЯ ОРИГИНАЛОМ

Н.И.АРЫЧЕНКО

20.06.2014

B. ‘Quantification of impurities corresponding to ingredients other than Paracetamol is not recommended’

The impurity limits for Caffeine as per the current Ph. Eur. monograph is tabulated below-

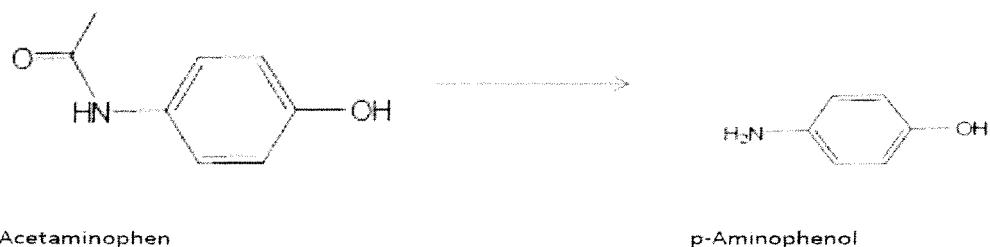
Table -2: Acceptance criteria for impurities as per Ph. Eur. monograph - Caffeine

Active ingredients	Specified Impurities	Unspecified Impurities
Chlorpheniramine maleate	-	A, B, C, D, E and F- Not more than 0.10%

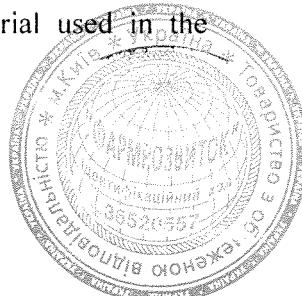
Based on the justification provided in Response A and considering the fact that the specified impurities of ‘Caffeine’ are limited by the criteria for unspecified impurity i.e. ‘Not more than 0.10%’, we are in view to not to perform the quantification of impurities corresponding to the active ingredients other than Paracetamol in the drug product.

C. In case of Paracetamol impurities, only 4- aminophenol is proposed as degradation impurity and not ‘Chloroacetanilide’.

The major degradation pathway of acetaminophen is the hydrolysis of Acetaminophen to 4- aminophenol. This reaction is both an acid catalyzed and base catalyzed reaction. The hydrolysis reaction is also observed in solid state in high humidity environments. Hence, 4-aminophenol is monitored in drug product.



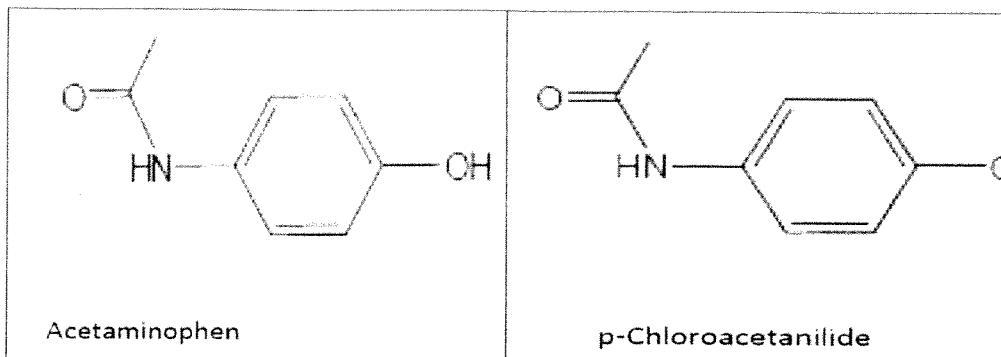
The impurity, p-Chloroacetanilide is a process related impurity of Acetaminophen. From the below structure it is also evident that p-Chloroacetanilide is not a degradant of acetaminophen and hence not monitored in drug product. It is controlled in Acetaminophen raw material used in the manufacture of Rinza tablet.



ЗГОДО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич

20.08.2014



Also as per the current Ph. Eur. monograph of ‘Paracetamol’ the limit of impurity Chloroacetanilide is 10 ppm i.e. 5 times less than the limit of 4-aminophenol (50 ppm).

In the drug product specifications, the limit of 4-Aminophenol is ‘Not more than 0.1%’. Therefore, the impurity Chloroacetanilide, if, expected to be present in the product, it can be limited to “Not more than 0.02%.” which is well below the reporting threshold 0.05%.

The level of p-Chloroacetanilide (Impurity J) in acetaminophen raw material used in Rinza Tablets is as follows:

Table -3: Level of p-Chloroacetanilide (Impurity J) in acetaminophen raw material

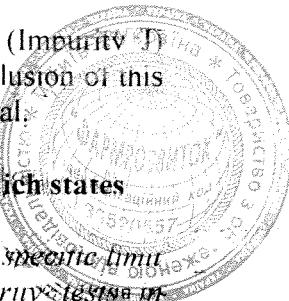
Lot no Acetaminophen	Level of p-Chloroacetanilide (ppm)
Lot1 : # 2662/11	0.99
Lot2 : # 3250/11	BDL (< 0.5 ppm)
Lot3 : # 0180/12	0.67

The stability of acetaminophen raw material with respect to p-Chloroacetanilide is attached as **Attachment II**. The p-Chloroacetanilide (Impurity J) is controlled with a limit of ‘NMT 10 ppm’ and the results show that even at 60 months’ time point the level of ‘Impurity J’ is well within the specification limit.

Hence, based on the consistent low level of p-Chloroacetanilide (Impurity J) observed in raw material analysis and during stability studies the inclusion of this impurity in the drug product specifications doesn’t seem to be essential.

D. As mentioned in the general information chapter USP <1086> which states

“Where more significant impurities are known, some monographs set forth specific limit tests. In general, however, this Pharmacopeia does not repeat impurity testing in subsequent preparations where these appear in the monographs of drug substances and where these impurities are not expected to increase. It is presumed that adequate retention specimens are in storage for the exact batch of drug substances used in any



2 PM DRC/2014

specific lot of a drug product. Whenever analysis of an official article raises a question of the official attributes of any of the drug substances used, subsequent analysis of retention specimens is in order."

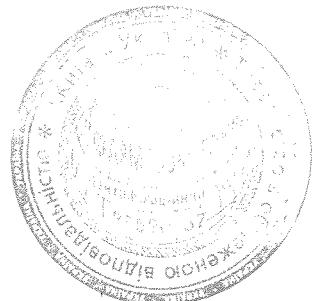
The attached stability data & the results of initial analysis (zero time) of these raw materials confirms that these impurities are controlled at the time of release and are found within the specification till the end of shelf life.

On the basis of provided justification and the USP statement above it is justified that if the impurities are controlled in the drug substance, these may not be necessarily to be included in the specifications of drug product.

Declaration:

Currently, the stability data for all impurities other than those of paracetamol in the drug product – Rinza tablet is not available because the impurity tests for these ingredients are not there in the specification of current registration document.

However if the Assay methods for these ingredients are stability indicating and are validated as per ICH guidelines, the same shall be incorporated in the method at the time of re-registration of the product.



ЗГОДО З ОРГАНІВ НАМ

Кіндурич,

20.06.2014

DMS

CONFIDENTIAL

PHENYLEPHRINE.HCl BP**7.0. IMPURITY PROFILE**

In Divi's Phenylephrine HCl two impurities (3-hydroxy acetophenone, 3-Hydroxy- ω -methyl benzyl amino acetophenone) are detected and are well below pharmacopoeial limits for identified individual impurities. No other impurities are found in any significant amount, the total of all related impurities being well below pharmacopoeial limits. All the related impurities are easily detected by HPLC.

8.0. SOLVENT PROFILE

Methanol, isopropyl alcohol and acetone are used as solvents in Divi's process. Class-I solvents and USP OVI solvents are not used in the manufacture. In the final product residual solvents are well within the levels as per ICH guidelines.

Methanol	: Not more than 500 ppm *
Isopropyl alcohol	: Not more than 1000 ppm * (*Divi's Limit)
Acetone	: Not more than 1000 ppm*

СТАНО З ОРИГІНАЛОМ

KINAYPICH.

20. 06.2014

/

/

Keshava Organics PVT. LTD.		Page 1 of 20
Chlorpheniramine Maleate USP		
Module 3.2 S	DRUG SUBSTANCE	CONFIDENTIAL
3	Characterisation	Applicant Part
2	Impurities	January 2008

3.2.S 3.2 Impurities

Introduction

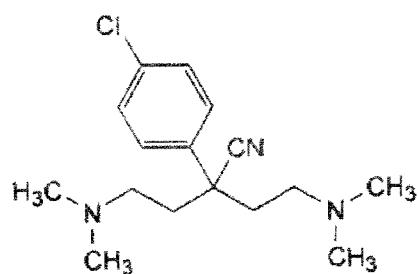
Several impurities are potentially present in the final drug substance. The provided impurity discussion comprises related substances, residual solvents as well as inorganic impurities. The discussion of individual related substance considers the manufacturing process as well as the transparency note included in the European Pharmacopoeia, whereas the United States Pharmacopoeia does not mention single impurities but limits total content to 2.0%.

Impurity profiling is based on USP monograph methodology (e. g. GC) as well as on corresponding European Pharmacopoeia methodology (e. g. HPLC). Both techniques have been applied to obtain comparative batch results.

European Pharmacopoeia transparency note: That note describes 4 related substances (impurity A, B, C, D) which are likely to be present in the drug substance. The considered (compendial) process is identical to the one described in this dossier (refer to comment of Ph. Eur. 5.3/0386) meaning that the compendial impurities also apply to the proposed manufacturing process.

3.2.S 3.2.1 Related substances - most likely

Impurity A: 2-(4-chlorophenyl)-4-(dimethylamino)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]butane nitrile,



This compound is classified: Synthesis-by-product (SP) *



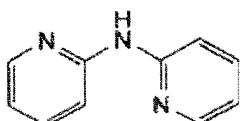
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінадуріч.

20.06.2014

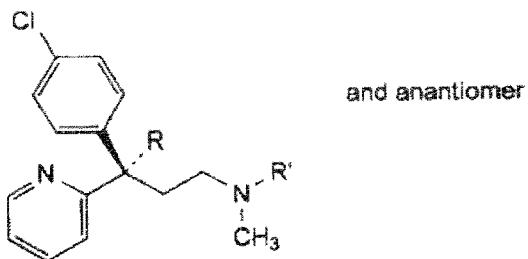
Keshava Organics PVT. LTD.		Page 2 of 20
Chlorpheniramine Maleate USP		
Module 3.2 S	DRUG SUBSTANCE	CONFIDENTIAL
3	Characterisation	Applicant Part
2	Impurities	January 2008

Impurity B: N-(pyridin-2-yl)pyridin-2-amine (2,2'-dipyridylamine).



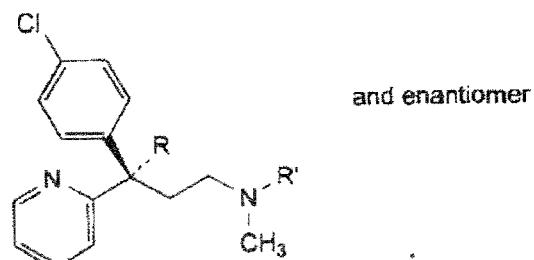
This compound is classified: Synthesis-by-product (SP) *

Impurity C: R = R' = H: (3RS)-3-(4-chlorophenyl)-N-methyl-3-(pyridin-2-yl) propan-1-amine,



This compound is classified: Synthesis-by-product (SP) *

Impurity D: R = CN, R' = CH₃: (2RS)-2-(4-chlorophenyl)-4-(dimethylamino)-2-(pyridin-2-yl)butanenitrile.



This compound is classified: Intermediate (IM) *



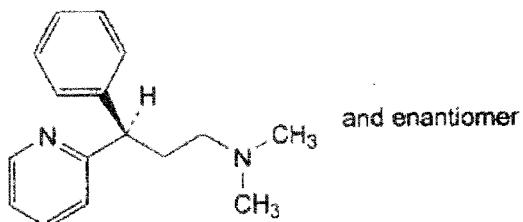
ЗТІЯНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс

20.06.2014

Keshava Organics PVT. LTD.		Page 3 of 20
Chlorpheniramine Maleate USP		
Module 3.2 S	DRUG SUBSTANCE	CONFIDENTIAL
3	Characterisation	Applicant Part
2	Impurities	January 2008

Impurity I: (3RS)-N,N-dimethyl-3-phenyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine,
Pheniramine



This compound is classified: Synthesis-by-product (SP) *

Impurity I is addressed impurity A in Dexchlorpheniramine Maleate described in European Pharmacopoeia transparency note and considered potentially present in Chlorpheniramine maleate.

Decomposition products

During stability study covering 60 m long-term storage as well as 6 m accelerated storage no degradation could be determined. The drug substance is considered stable.

Forced degradation study has been performed using UV-photometry. Samples were treated by means of 0.1 N HCl as well as 0.1 N NaOH. UV-spectra do not show any significant change in regards to the chosen stress conditions and therefore the API is considered sufficiently stable.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Кіндурич.

20.06.2014

SRI KRISHNA
PHARMACEUTICALS LIMITED

Chemical Technical Document Number
PARACETAMOL DMF

B. No: 1754/03 (Long term)

SRI KRISHNA PHARMACEUTICALS LIMITED

NAME OF THE MATERIAL : PARACETAMOL EP
BATCH NO.: 1754/03 BATCH SIZE: 200kg
CONDITIONS: TEMPERATURE: 25°C ± 2°C,
PACKAGING : PACKED AND SEALED IN LUPE BAG AND KEPT IN FIBRE DRUM

MANUFACTURING SITE: S.K.P.L, HYDERABAD
DATE OF MFG: OCTOBER 2003
CHARGED ON: 13-10-2003

STABILITY DATA (LONG TERM)

S.No.	Test	Limits	ANALYSIS DATA AFTER MONTHS							
			Results of Initial Analysis	3 rd month	6 th month	9 th month	12 th month	15 th month	18 th month	21 st month
1	Apparatus	N.D.	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder
2	Water Solubility	100-110°C	100.0 - 110.0°C	100.0 - 110.0°C	100.0 - 110.0°C	100.0 - 110.0°C	100.0 - 110.0°C	100.0 - 110.0°C	100.0 - 110.0°C	100.0 - 110.0°C
3	Specific Conductance	800-900	Conductivity (mho)	Conductivity (mho)	Conductivity (mho)	Conductivity (mho)	Conductivity (mho)	Conductivity (mho)	Conductivity (mho)	Conductivity (mho)
4	Related substances by HPLC									
5	Impurity A	NMT 0.10%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%
6	Impurity K	NMT 0.01%	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)
7	Impurity F	NMT 0.05%	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)
8	Any other Impurity	NMT 0.05%	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)
9	Total Oxy-	NMT 0.1%	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)	Constitutes (N.D.)
10	Impurities	NMT 0.2%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
11	Loss on Drying	NMT 0.2%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
12	Average of Dry weight	99.7%	99.7%	99.7%	99.7%	99.7%	99.7%	99.7%	99.7%	99.7%

ANALYST: P.M.
REMARKS: 1. As per the above data, the sample is stable upto 10 months.

File-OC-659-3

Entered Date: 18/05/2004

NO PART OF THIS DMF MAY BE REPRODUCED, TRANSMITTED OR BY ANY MEANS WITHOUT PRIOR
PERMISSION FROM SRI KRISHNA PHARMACEUTICALS LIMITED.

ЗГІДНО З ФРІГІРАЛОМ

Кіндурич,

20.05.2014

SRI KRISHNA
PHARMACEUTICALS LIMITED

Common Reuseable Document (Master)
PARACETAMOL IRON DMF

B. No: 1754/03 (Long term)

SRI KRISHNA PHARMACEUTICALS LIMITED

MANUFACTURING SITE: SKPL, HYDERABAD
DATE OF MFG: OCTOBER 2003
CHARGED ON: 13-10-2003

STABILITY DATA (LONG TERM)

NAME OF THE MATERIAL : PARACETAMOL SP
BATCH NO.: 1754/03 BATCH SIZE: 2000Kg
CONDITIONS: TEMPERATURE: 20°C ± 2°C,
RELATIVE HUMIDITY: 80% ± 5
PACKAGING : PACKED AND SEALED IN LOPE BAG AND REPT IN FIBRE DRUM

S.No.	Test	Limits	Results of Initial Analysis	ANALYSIS DATA AFTER MONTHS							
				3 rd month	6 th month	9 th month	12 th month	18 th month	24 th month	36 th month	48 th month
1.	Appearance	White Crystalline powder	White Crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder
2.	Melting Point	165 - 172°C	165 - 172°C	165 - 172°C	165 - 172°C	165 - 172°C	165 - 172°C	165 - 172°C	165 - 172°C	165 - 172°C	165 - 172°C
3.	Specific Absorbance	800 - 810	Complex (800)	Complex (800)	Complex (800)	Complex (800)	Complex (800)	Complex (800)	Complex (800)	Complex (800)	Complex (800)
4.	Estimated solubility in H2O										
I.	Impurity I	NOT 10 ppm	5.61 ppm	5.67 ppm	5.73 ppm	5.77 ppm	5.83 ppm	5.87 ppm	5.91 ppm	5.95 ppm	6.02 ppm
II.	Impurity II	NOT 50 ppm	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)
III.	Impurity III	NOT 0.05%	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)
IV.	Any other impurity	NOT 0.05%	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)
V.	Total other impurities	NOT 0.1%	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)	Complex (10)
VI.	Loss on Drying	NOT 0.5%	5.11%	5.13%	5.15%	5.17%	5.19%	5.21%	5.23%	5.25%	5.27%
VII.	Assay on Dry Basis	80.0% - 100.0%	90.70%	90.70%	90.70%	90.70%	90.70%	90.70%	90.70%	90.70%	90.70%

ANALYST: *[Signature]*
REMARKS : As per the above data, the sample is stable upto 48 months.

ERATION Date: 13-10-2004

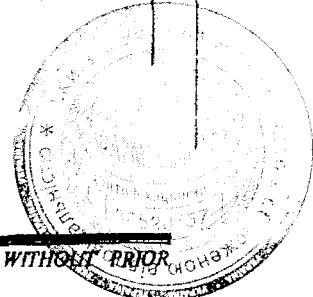
FM:QC:4893

СЕЧАНО З ОРИГИНАЛОМ

ХИРДАЙ ПИЧХА

20 08 2014

NO PART OF THIS DMF MAY BE REPRODUCED, TRANSMITTED OR BY ANY MEANS WITHOUT PRIOR
PERMISSION FROM SRI KRISHNA PHARMACEUTICALS LIMITED.



000042

SRI KRISHNA
PHARMACEUTICALS LIMITED

Common Technical Document (Module 3)
PARACETAMOL PH. EUR.

B. No: 0251/04 (Long term)

SRI KRISHNA PHARMACEUTICALS LIMITED

STABILITY DATA (LONG TERM)

NAME OF THE MATERIAL : PARACETAMOL EP
 BATCH NO.: 0251/04
 BATCH SIZE: 200KG
 CONDITIONS: TEMPERATURE: 20±2°C,
 RELATIVE HUMIDITY: 80%±5
 PACKAGING : PACKED AND SEALED IN LDPE BAG AND KEPT IN FIBRE DRUM

MANUFACTURING SITE: SKPL-HYDERABAD
 DATE OF MFG: February, 2014
 CHARGED ON: 15-02-2014

ANALYSIS DATA AFTER MONTHS

S.No.	Test	Limits	Results of Initial Analysis	ANALYSIS DATA AFTER MONTHS					
				3 rd month	6 th month	12 th month	18 th month	24 th month	30 th month
1	Appearance	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder	White crystalline powder
2	Melting Point	166 - 170°C	166.1-169.5°C						
3	Specific Gravity	1.06 - 1.08	Dissolve (10g) Dissolve (10g)	Dissolve (10g)	Dissolve (10g)	Dissolve (10g)	Dissolve (10g)	Dissolve (10g)	Dissolve (10g)
4	Related substances by HPLC								
5	Impurity A	NMT 10 ppm	3.8 ppm	4.1 ppm	5.0 ppm	4.1 ppm	5.0 ppm	5.0 ppm	5.0 ppm
6	Impurity B	NMT 50 ppm	Dissolve (10g) Dissolve (10g)						
7	Impurity C	NMT 0.02%	Dissolve (10g) Dissolve (10g)						
8	Impurity D	NMT 0.05%	Dissolve (10g) Dissolve (10g)						
9	Total Other Impurities	NMT 0.1%	Dissolve (10g) Dissolve (10g)						
10	Loss on Drying	NMT 0.5%	Dissolve (10g) Dissolve (10g)						
11	Amyl	NMT 10.0%	90.4%	90.4%	90.4%	90.4%	90.4%	90.4%	90.4%
12	on Dry Basis								

ANALYST: *[Signature]*
 RETARTE: AS per the above data, the sample is stable upto 60 months.

PH-02-088-3

Effective Date: 15-04-2014

ЗАЯВКА ЗА ОРИГИНАЛОМ

ХИНАУРСКИЙ

20.06.2014

NO PART OF THIS DMF MAY BE REPRODUCED, TRANSMITTED OR BY ANY MEANS WITHOUT PRIOR
 PERMISSION FROM SRI KRISHNA PHARMACEUTICALS LIMITED.

Keshava Organics PVT. LTD.		Page 6 of 11
Module 3.2.S	DRUG SUBSTANCE	CONFIDENTIAL
7	Stability	Applicant Part
3	Stability Data	January 2008

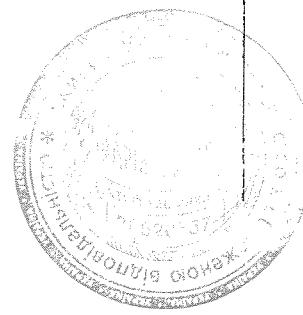
Storage temperature 25°C ± 2°C / RH 60 % ± 5 % Batch No : KE/B - 153 Mfg-date : Apr. - 1998

Batch size: 100.0 kg

Mfg-site: + Container: PE-bag

Description	Period (Months)					
	0	3	6	12	24	36
White crystalline powder						
Solubility	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Melting Range	133°C	133°C	132°C	133°C	134°C	133°C
pH	4.5	4.6	4.5	4.6	4.6	4.6
LOD [%]	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1
Related Substances [%]						
Single Impurity	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
Total Impurity	0.07	0.07	0.07	0.08	0.09	0.1
Assay [%]	100.0	100.0	99.9	99.8	99.7	99.6
						99.4

* Keshava Organics Pvt. Ltd., Plot No. T - 100, M.I.D.C. Tarapur, Dist - Thane - 401506, Maharashtra , India.



С Г А И С О О РИГИНАЛОМ

КИХАЙРИЧ

20 06 2014

Keshava Organics PVT. LTD.		Page 7 of 11	
Module 3.2.S		DRUG SUBSTANCE	CONFIDENTIAL
7	Stability		Applicant Part
3	Stability Data		January 2008

Storage temperature 25°C ± 2°C / RH 60% ± 5 % Batch No : KE/B - 154 Mfg-date : Apr. - 1998

Batch size: 100.0 kg Mfg-site: + Container: PE-bag

Description	Period (Months)					
	0	3	6	12	24	36
White crystalline powder	White	White	White	White	White	White
Solubility	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Melting Range	135°C	135°C	134°C	133°C	134°C	135°C
pH	4.6	4.6	4.7	4.6	4.6	4.6
LOD [%]	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Related Substances [%]						
Single impurity	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Total impurity	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Assay [%]	99.8	99.7	99.6	99.5	99.4	99.3
						99.1

+ Keshava Organics Pvt. Ltd., Plot No. T - 100, M.I.D.C. Tarapur, Dist. - Thane - 401506, Maharashtra , India.



СГИДНО З САНГИРАЛУ

КИНДУРІСІ

20 08 2014

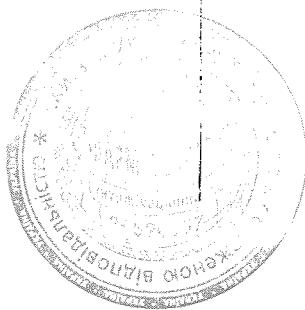
Keshava Organics PVT. LTD.		Page 8 of 11
Module 3.2.S DRUG SUBSTANCE		CONFIDENTIAL
7	Stability	Applicant Part
3	Stability Data	January 2008

Storage temperature 25°C ± 2°C / RH 60 % ± 5 % Batch No : KE/B - 155 Mfg-date : May - 1998

Batch size: 100.0 kg Mfg-site: + Container: PE-bag

Description	Period (Months)					
	0	3	6	12	24	36
White crystalline powder						
Solubility	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Melting Range	134°C	133°C	133°C	134°C	134°C	134°C
pH	4.7	4.7	4.6	4.7	4.6	4.6
LOD [%]	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
Related Substances [%]	0.09	0.09	0.08	0.1	0.09	0.1
Single impurity	0.1	0.1	0.09	0.1	0.1	0.1
Total impurity						
Assay [%]	100.1	100.0	99.9	99.8	99.6	99.5
						99.3

+ Keshava Organics Pvt. Ltd., Plot No. T - 100, M.I.D.C. Tarapur, Dist. - Thane - 401506, Maharashtra , India.



ЗАДОНОВІЛІМІСІНІ

ЖІГАНДУРІСІНІ

20 06 2014

Dats

CONFIDENTIAL**PHENYLEPHRINE.HCl BP****9.0. STABILITY****9.6. Results**

Batch number: 2-IL3K004 Batch size: 285 kg Date of manufacture: Feb, 2005

Packaging

The product is packaged in twin-layered pilfer proof polyethylene bags, the outer cover being a black colored one. Finally the product is placed in HDPE drum.

Condition: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /75% ±5% RH

Date	Age	Description	Loss on drying	Specific rotation	Assay by HPLC on dried basis	Related impurities by HPLC	
						Individual impurity	Total impurities
Acceptance criteria		White or practically white odorless crystals	Not more than 1.0% w/w	Between -42.0 and -47.5°	Between n 98.5 and 101.0% w/w	Not more than 0.5%	Not more than 1.0%
01-03-05	Day 1	White odorless crystals	0.21	-44.55	99.63	0.05	0.06
30-03-05	Day 30	White odorless crystals	0.22	-44.58	99.61	0.05	0.07
29-04-05	Day 60	White odorless crystals	0.23	-44.64	99.45	0.04	0.08
29-05-05	Day 90	White odorless crystals	0.23	-44.51	99.82	0.05	0.09
28-06-05	Day 120	White odorless crystals	0.24	-44.54	99.48	0.03	0.07
27-08-05	Day 180	White odorless crystals	0.23	-44.53	99.58	0.04	0.06



Кінадуріс

20.08.2014

9.0. STABILITY

9.6. Results

Batch number: 2-IL3K004

Batch size: 285 kg

Date of manufacture: Feb, 2005

Packaging

The product is packaged in twin-layered pilfer proof polyethylene bags, the outer cover being a black colored one. Finally the product is placed in HDPE drum.

Condition: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /65% ±5% RH

Date	Age	Description	Loss on drying	Specific rotation	Assay by HPLC on dried basis	Related impurities by HPLC	
						Individual impurity	Total impurities
	Acceptance criteria	White or practically white odorless crystals	Not more than 1.0% w/w	Between -42.0 and -47.5°	Between n 98.5 and 101.0% w/w	Not more than 0.5%	Not more than 1.0%
01-03-05	Day 1	White odorless crystals	0.21	-44.55	99.63	0.05	0.06
29-05-05	Day 90	White odorless crystals	0.22	-44.56	99.81	0.04	0.08
27-08-05	Day 180	White odorless crystals	0.23	-44.53	99.51	0.05	0.07
25-11-05	Day 270	White odorless crystals	0.22	-44.53	99.73	0.04	0.04
28-02-06	Year 1	White odorless crystals	0.23	-44.71	99.70	0.07	0.07
27-08-06	Day 545	White odorless crystals	0.23	-44.63	99.64	0.08	0.09
28-02-07	Year 2	White odorless crystals	0.22	-44.76	99.78	0.08	0.08
28-02-08	Year 3	Almost white odorless crystals	0.23	-44.71	99.75	0.09	0.10
28-02-09	Year 4	Almost white odorless crystals	0.22	-44.85	99.85	0.08	0.08
28-02-10	Year 5						



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич

20.06.2014

CONFIDENTIAL**PHENYLEPHRINE.HCl BP***Dixs***9.0. STABILITY****9.6. Results**

Batch number: 2-IL3K005 Batch size: 279 kg Date of manufacture : Feb, 2005

Packaging

The product is packaged in twin-layered pilfer proof polyethylene bags, the outer cover being a black colored one. Finally the product is placed in HDPE drum.

Condition: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /75% ±5% RH

Date	Age	Description	Loss on drying	Specific rotation	Assay by HPLC on dried basis	Related impurities by HPLC	
						Individual impurity	Total impurities
Acceptance criteria		White or practically white odorless crystals	Not more than 1.0% w/w	Between -42.0 and -47.5°	Between 98.5 and 101.0% w/w	Not more than 0.5%	Not more than 1.0%
01-03-05	Day 1	White odorless crystals	0.22	-44.56	99.78	0.05	0.07
30-03-05	Day 30	White odorless crystals	0.23	-44.57	99.88	0.05	0.08
29-04-05	Day 60	White odorless crystals	0.24	-44.56	99.55	0.07	0.11
29-05-05	Day 90	White odorless crystals	0.24	-44.52	99.69	0.05	0.09
28-06-05	Day 120	White odorless crystals	0.23	-44.50	99.56	0.03	0.06
27-08-05	Day 180	White odorless crystals	0.24	-44.51	99.66	0.06	0.08



ЗАГЛОСОВАНІ ОРИГІНАЛОВ

Кіндерес

20.06.2014

CONFIDENTIAL**PHENYLEPHRINE.HCl BP**

2005

9.0. STABILITY**9.6. Results**

Batch number: 2-IL3K005

Batch size: 279 kg

Date of manufacture : Feb, 2005

Packaging

The product is packaged in twin-layered pilfer proof polyethylene bags, the outer cover being a black colored one. Finally the product is placed in HDPE drum.

Condition: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /65% ±5% RH

Date	Age	Description	Loss on drying	Specific rotation	Assay by HPLC on dried basis	Related impurities by HPLC	
						Individual impurity	Total impurities
	Acceptance criteria	White or practically white odorless crystals	Not more than 1.0% w/w	Between -42.0 and -47.5°	Between 98.5 and 101.0% w/w	Not more than 0.5%	Not more than 1.0%
01-03-05	Day 1	White odorless crystals	0.22	-44.56	99.78	0.05	0.07
29-05-05	Day 90	White odorless crystals	0.23	-44.51	99.55	0.05	0.09
27-08-05	Day 180	White odorless crystals	0.23	-44.51	99.62	0.06	0.08
25-11-05	Day 270	White odorless crystals	0.23	-44.48	99.66	0.04	0.04
28-02-06	Year 1	White odorless crystals	0.22	-44.64	99.62	0.07	0.07
27-08-06	Day 545	White odorless crystals	0.23	-44.58	99.75	0.08	0.08
28-02-07	Year 2	White odorless crystals	0.23	-44.52	99.82	0.08	0.08
28-02-08	Year 3	Almost white odorless crystals	0.24	-44.40	99.62	0.09	0.10
28-02-09	Year 4	Almost white odorless crystals	0.24	-44.67	99.76	0.08	0.09
28-02-10	Year 5						



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Іннауріч

20.06.2014

DMS

CONFIDENTIAL**PHENYLEPHRINE.HCl BP****9.0. STABILITY****9.6. Results**

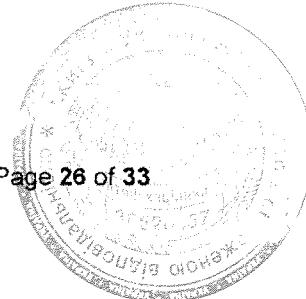
Batch number: 2-IL3K006 Batch size: 296 kg Date of manufacture : Feb, 2005

Packaging

The product is packaged in twin-layered pilfer proof polyethylene bags, the outer cover being a black colored one. Finally the product is placed in HDPE drum.

Condition: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /75% $\pm 5\%$ RH

Date	Age	Description	Loss on drying	Specific rotation	Assay by HPLC on dried basis	Related impurities by HPLC	
						Individual impurity	Total impurities
Acceptance criteria		White or practically white odorless crystals	Not more than 1.0% w/w	Between -42.0 and -47.5°	Between 98.5 and 101.0% w/w	Not more than 0.5%	Not more than 1.0%
01-03-05	Day 1	White odorless crystals	0.19	-44.52	99.60	0.04	0.06
30-03-05	Day 30	White odorless crystals	0.18	-44.54	99.53	0.06	0.08
29-04-05	Day 60	White odorless crystals	0.20	-44.56	99.71	0.04	0.09
29-05-05	Day 90	White odorless crystals	0.20	-44.51	99.65	0.05	0.08
28-06-05	Day 120	White odorless crystals	0.21	-44.49	99.43	0.03	0.08
27-08-05	Day 180	White odorless crystals	0.20	-44.50	99.58	0.04	0.09



ЗГІАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайчик.

20.08.2014

DMS

CONFIDENTIAL**PHENYLEPHRINE.HCl BP****9.0. STABILITY****9.6. Results**

Batch number: 2-IL3K006

Batch size: 296 kg

Date of manufacture: Feb, 2005

Packaging

The product is packaged in twin-layered pilfer proof polyethylene bags, the outer cover being a black colored one. Finally the product is placed in HDPE drum.

Condition: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \pm 5\% \text{ RH}$

Date	Age	Description	Loss on drying	Specific rotation	Assay by HPLC on dried basis	Related impurities by HPLC		
						Individual impurity	Total impurities	
		Acceptance criteria	White or practically white odorless crystals	Not more than 1.0% w/w	Between -42.0 and -47.5°	Between 98.5 and 101.0% w/w	Not more than 0.5%	Not more than 1.0%
01-03-05	Day 1	White odorless crystals	0.19	-44.52	99.60	0.04	0.06	
29-05-05	Day 90	White odorless crystals	0.20	-44.48	99.46	0.05	0.09	
27-08-05	Day 180	White odorless crystals	0.21	-44.51	99.57	0.04	0.08	
25-11-05	Day 270	White odorless crystals	0.22	-44.44	99.48	0.03	0.08	
28-02-06	Year 1	White odorless crystals	0.21	-44.61	99.54	0.07	0.07	
27-08-06	Day 545	White odorless crystals	0.22	-44.50	99.77	0.08	0.08	
28-02-07	Year 2	White odorless crystals	0.21	-44.53	99.74	0.08	0.08	
28-02-08	Year 3	Almost white odorless crystals	0.22	-44.49	99.65	0.09	0.09	
28-02-09	Year 4	Almost white odorless crystals	0.22	-44.70	99.85	0.08	0.09	
28-02-10	Year 5							



ЗГІДНО З ОРГІНАЛОМ

Кінадуріч.

20.06.2014

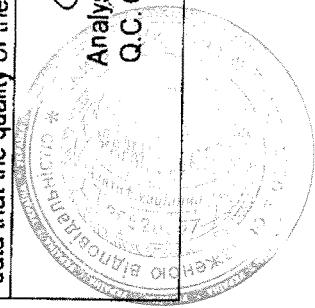
Supriya Chemicals
A-5/2, Loté Parshuram Industrial Area,
MIDC, Taluka-Khed, Dist. Ratnagiri-415722,
Maharashtra.

REAL TIME STABILITY DATA

Name of the Product	: Chlorpheniramine Maleate
Batch No.	: SC/C/0108166
Batch Size	: 540Kg
Manufacturing Date	: JAN 2008
Stability Condition	: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}, 60\% \pm 5\% \text{RH}$

Sr No	Test Parameters	Limits	Initial Results	Results After Months							
				03	06	09	12	18	24	36	48
1	Description	A white crystalline powder	Complies	1							
2	Identification by IR	Should comply with the standard	Complies								
3	Loss on Drying	Not More than 0.5%	0.22%	0.22%	0.22%	0.21%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.27%
4	Related Substances by HPLC	Impurity A: NMT 0.20% Impurity B: NMT 0.10% Impurity C: NMT 0.10% Impurity D: NMT 0.10% Any single unknown Impurity: NMT 0.10% Total Impurities: NMT 0.5%	BDL NIL BDL NIL BDL BDL								
5	Assay by HPLC on anhydrous basis	NLT 98.00% and NMT 101.00%	99.78%	99.66%	99.51%	99.73%	99.30%				
6	Date of Analysis	-----	25/01/08	30/04/08	29/07/08	07/11/08	07/02/09				

Conclusion: The product is stable at above conditions and there is no significant change with respect to the established limits. It can be corroborated from the above data that the quality of the product is unaltered under these sets of conditions.



ЗАДАНО З ОРИГІНАЛОМ

ІНДУРІСН.

20.02.2014

Analysed By
Q.C. Officer

Checked By
Q.C. Manager

Approved By
Q.A. Manager

000052

Supriya Chemicals

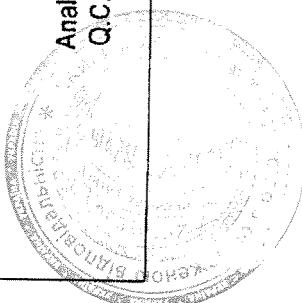
A-5/2, Lotte Parshuram Industrial Area,
MIDC, Taluka-Khed, Dist. Ratnagiri-415722,
Maharashtra.

REAL TIME STABILITY DATA

Name of the Product	: Chlorpheniramine Maleate
Batch No.	: SC/C/0108167
Batch Size	: 552 Kg
Manufacturing Date	: JAN 2008
Stability Condition	: 25°C ± 2°C, 60% ± 5% RH

Sr No	Test Parameters	Limits	Initial Results	Results After Months						
				03	06	09	12	18	24	36
1	Description	A white crystalline powder	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
2	Identification by IR	Should comply with the standard	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
3	Loss on Drying	Not More than 0.5%	0.21%	0.19%	0.18%	0.17%	0.17%	0.26%		
4	Related Substances by HPLC	Impurity A: NMT 0.20%	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		Impurity B: NMT 0.10%	NIL	NIL	NIL	NIL	NIL	NIL	NIL	NIL
		Impurity C: NMT 0.10%	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		Impurity D: NMT 0.10%	NIL	NIL	NIL	NIL	NIL	NIL	NIL	NIL
		Any single unknown impurity: NMT 0.10%	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
		Total Impurities: NMT 0.5%	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
5	Assay by HPLC on anhydrous basis	NLT 98.00% and NMT 101.00%	99.64%	99.48%	99.40%	99.66%	99.32%			
6	Date of Analysis	-----	29/01/08	30/04/08	29/07/2008	07/11/08	07/02/09			

Conclusion: The product is stable at above conditions and there is no significant change with respect to the established limits. It can be corroborated from the above data that the quality of the product is unaltered under these sets of conditions.



Analysed By
Q.C. Officer

Checked By
Q.C. Manager

D.K.P.W.
Approved By
Q.A. Manager

000532

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінадуріс

20.07.2012

Supriya Chemicals
A-5/2, Late Parshuram Industrial Area,
MIDC, Taluka-Khed, Dist. Ratnagiri-415722,
Maharashtra.

REAL TIME STABILITY DATA

Name of the Product	: Chlorpheniramine Maleate	Manufacturer	: Supriya Chemicals, Ratnagiri
Batch No.	: SC/C/0108168	Packing Details	: Double polyethylene bags in HD/HDPE Drums which are market equivalent
Batch Size	: 557 Kg	Date of Study Started	: 29/01/2008
Manufacturing Date	: JAN 2008		
Stability Condition	: 25°C ± 2°C, 60% ± 5%RH		

Sr No	Test Parameters	Limits	Initial Results	Results After Months						
				03	06	09	12	18	24	36
1	Description	A white crystalline powder	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
2	Identification by IR	Should comply with the standard	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
3	Loss on Drying	Not More than 0.5%	0.20%	0.18%	0.20%	0.20%	0.20%	0.23%		
4	Related Substances by HPLC	Impurity A: NMT 0.20% Impurity B: NMT 0.10% Impurity C: NMT 0.10% Impurity D: NMT 0.10% Any single unknown impurity: NMT 0.10% Total impurities: NMT 0.5%	BDL NIL BDL NIL BDL BDL	BDL NIL BDL NIL BDL BDL	BDL NIL BDL NIL BDL BDL	BDL NIL BDL NIL BDL BDL	BDL NIL BDL NIL BDL BDL	BDL NIL BDL NIL BDL BDL		
5	Assay by HPLC on anhydrous basis	NLT 98.00% and NMT 101.00%	99.73%	99.66%	99.54%	99.55%	99.53%			
6	Date of Analysis		29/01/08	30/04/08	29/07/2008	07/11/08	07/02/09			

Conclusion: The product is stable at above conditions and there is no significant change with respect to the established limits. It can be corroborated from the above data that the quality of the product is unaltered under these sets of conditions.



СТЯДНО ЗА ОРИГІНАЛОМ

І. НАУРІСН.

20/06/2014

[Signature]
 Approved By
 Q.A. Manager

[Signature]
 Checked By
 Q.C. Manager

[Signature]
 Analysed By
 Q.C. Officer

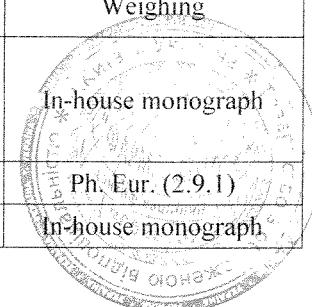
000054

3.2.P.5.1 Specification(s)

Table 3.2.P.5.1-1 presents the release specification tests, acceptance criteria and method references for Rinza® tablets. Table 3.2.P.5.1-2 presents the end-of-shelf life tests, acceptance criteria and method references.

Table 3.2.P.5.1-1: - Release Specifications

Test Parameters	Acceptance Criteria	Method Reference
Description	Round, flat, uncoated tablets having bevelled edges and the breakline on one side, pink coloured with dark pink and white mottling.	Visual examination
Identification		
Paracetamol (by HPLC)	Retention time of the main peak of Paracetamol in the chromatogram of the test preparation corresponds to that of the standard preparation (Assay). Complies for Paracetamol.	In-house monograph
Caffeine (by HPLC)	Retention time of the main peak of Caffeine in the chromatogram of the test preparation corresponds to that of the standard preparation (Assay). Complies for Caffeine.	In-house monograph
Chlorphenamine Maleate (by HPLC)	Retention time of the main peak of Chlorphenamine maleate in the chromatogram of the test preparation corresponds to that of the standard preparation (Assay).	In-house monograph
Phenylephrine hydrochloride (by HPLC)	Retention time of the main peak of Phenylephrine hydrochloride in the chromatogram of the test preparation corresponds to that of the standard preparation (Assay)	In-house monograph
Sodium methyl parahydroxybenzoate (by HPLC)	Retention time of the main peak of Sodium methyl parahydroxybenzoate in chromatogram of the test preparation corresponds to that of the standard preparation.	In-house monograph
Identification Test for Color Ponceau 4R	The peak maxima of sample solution should not vary by ± 6 nm with that of Standard solution.	In-house monograph
Average weight (mg)	$660 \pm 5\%$	Weighing
Uniformity of weight	When determined on 20 tablets not more than 2 tablets deviate from Average weight by more than 5% and none deviates by more than 10%.	In-house monograph
Disintegration	Not more than 15 minutes	Ph. Eur. (2.9.1)
Dissolution	Not less than 70 % Q in 60 minutes	In-house monograph



Згідно з оригіналом

Assay (% w/w)		
Paracetamol (by HPLC)	95.0% to 105.0% of the labelled amount. i.e. 475.0 mg to 525.0 mg per tablet	In-house monograph
Caffeine (by HPLC)	95.0% to 105.0% of the labelled amount. i.e. 28.5 mg to 31.5 mg per tablet	In-house monograph
Chlorphenamine maleate (by HPLC)	95.0% to 105.0% of the labelled amount. i.e. 1.9 mg to 2.1 mg per tablet.	In-house monograph
Phenylephrine hydrochloride (by HPLC)	95.0% to 105.0% of the labelled amount. i.e. 9.5 mg to 10.5 mg per tablet	In-house monograph
Sodium Methyl hydroxybenzoate (by HPLC)	90.0% to 110.0% i.e. 0.9 mg to 1.1 mg per tablet	In-house monograph
Related compounds 4-aminophenol (by HPLC)	Not more than 0.1% of the content of Paracetamol	In-house monograph
Microbial Enumeration Test & Test For Specified Micro-organism. Total Aerobic Microbial count (TAMC) Total Combined Yeast and Mould count (TYMC) E. coli	NMT 10^3 cfu/g NMT 10^2 cfu/g Absent/ g	Ph.Eur. (5.1.4) Ph.Eur. (2.6.12) Ph.Eur. (2.6.12) Ph.Eur. (2.6.13) Ph.Eur. (2.6.13)

NMT = Not More Than



Згідно з оригіналом

Кінайріч.

20.08.2014

Table 3.2.P.5.1-2: End-of-shelf Life Specifications

Test Parameters	Acceptance Criteria	Method Reference
Description	Round, flat, uncoated tablets having bevelled edges and the breakline on one side, pink coloured with dark pink and white mottling.	Visual examination
Average weight (mg)	$660 \pm 5\%$	Weighing
Disintegration	Not more than 15 minutes	Ph. Eur. (2.9.1)
Dissolution	Not less than 70 % Q in 60 minutes	In-house monograph
Assay (% w/w)		
Paracetamol (by HPLC)	90.0% to 110.0% of the labelled amount. i.e. 450.0 mg to 550.0 mg per tablet.	In-house monograph
Caffeine (by HPLC)	90.0% to 110.0% of the labelled amount. i.e. 27.0 mg to 33.0 mg per tablet	In-house monograph
Chlorphenamine maleate (by HPLC)	90.0% to 110.0% of the labelled amount. i.e. 1.8 mg to 2.2 mg per tablet.	In-house monograph
Phenylephrine hydrochloride (by HPLC)	90.0% to 110.0% of the labelled amount. i.e. 9.0 mg to 11.0 mg per tablet	In-house monograph
Sodium methyl hydroxybenzoate (by HPLC)	80.0% to 120.0% i.e. 0.8 mg to 1.2 mg per tablet	In-house monograph
Related compounds 4-aminophenol (by HPLC)	Not more than 0.1% of the content of Paracetamol	In-house monograph
* Microbial Enumeration Test & Test For Specified Micro-organism.		
Total Aerobic Microbial count(TAMC)	NMT 10^3 cfu/g	Ph.Eur. (5.1.4) Ph.Eur. (2.6.12)
Total Combined Yeast and Mould count(TYMC)	NMT 10^2 cfu/g	Ph.Eur. (2.6.12) Ph.Eur. (2.6.13)
E. coli	Absent/ g	Ph.Eur. (2.6.13)

*(To be done Initial and at the end of Shelf Life)

NMT = Not More Than



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Кіндуріч

RINZA®
Tablets

METHOD OF ANALYSIS (FINISHED PRODUCT)

Identification Test for Color Ponceau 4R	: The peak maxima of sample solution should not vary by ± 5 nm with that of Standard solution.
Method of Analysis	<p>Diluent: 0.1 N HCL.</p> <p>Preparation of Standard solution: Accurately weigh and transfer about 50 mg of ponceau 4R standard in a 100 mL volumetric flask. Add about 60 mL of diluent and sonicate to dissolve (about 5 minutes). Dilute to 100 mL with diluent.(Concentration: 0.5mg/mL). Further dilute 1 mL of above solution to 100 mL and make up to volume with diluent. (Concentration: 0.005 mg/mL).</p>
	<p>Preparation of Sample Solution Crush 20 Tablets into a fine powder. Accurately weigh and transfer sample equivalent to average weight (equivalent to 0.5mg/tablet) to a 100 mL beaker. Add about 30 ml of the diluent and sonicate to dissolve (about 10 minutes). Quantitatively transfer the solution to a 100 mL volumetric flask. Make up the volume to 100 mL by giving rinsing to the beaker and transferring the same. Filter the resultant solution through 0.45 micron PVDF syringe filter. (Approximately concentration: 0.005 mg/mL).</p>
	<p>Scan the standard and sample solution in 1 cm cell in between wavelength range of 300 nm to 700 nm.</p> <p>Observation: The peak maxima obtained for standard solution is at 507 nm.</p>

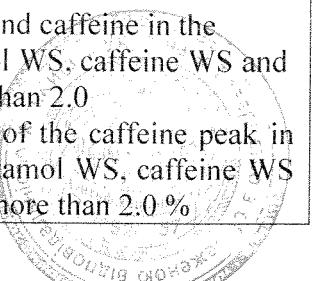


ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріч.

20.06.2014

Dissolution	:	Not less than 75.0 % in 60 minutes
Method of Analysis	:	<p>Apparatus: <u>Dissolution apparatus:</u> Apparatus 2 (Paddle apparatus) (as per USP) <u>Dissolution medium:</u> 0.01M hydrochloric acid solution. <u>Volume of the dissolution medium</u> : 500 ml. <u>Temperature</u> : 37° ± 0.5°C <u>Speed</u> : 100 rotations per minute. <u>Time</u> : 60 minutes.</p>
		<p>Chromatographic Conditions: Column: A stainless steel Column 25 cm x 4.6 mm, 5 µm, C 18 (octadecylsilane chemically bonded to particles of silicon or ceramic micro particles. Prodigy ODS3, 25 cm x 4.6 mm, particle size 5 µm or equivalent</p>
		Mobile phase: Prepare a filtered and degassed mixture of Buffer and methanol (60 : 40). Flow: 1.0 ml/min Injection volume: 20 µL Detection: UV @ 280 nm
		<p>Standard Preparation Transfer about 500 mg (accurately weighed) of paracetamol BP, about 30 mg (accurately weighed) of caffeine BP and about 10 mg (accurately weighed) of phenylephrine hydrochloride BP to a 500 mL volumetric flask, dissolve in 200 mL of dissolution medium, make up to volume with the same solvent and stir.</p>
		<p>Test Solution After 60 minutes filter about 100 ml of dissolution medium from each vessel through Whattman No 42 filter paper, or equivalent. Discard the first 5 ml of the filtrate. Use remaining filtrate as test solution.</p> <p>System Suitability The criteria detailed in below table should be met prior to the first assay on the system. Until and unless the acceptance criteria for system suitability is met; assay should not be carried out for the sample preparation. System suitability is performed using Standard solution prepared for HPLC analysis as detailed previously. The chromatographic system is deemed to be suitable if it meets the following conditions: <ul style="list-style-type: none"> - the separation of the peaks of paracetamol and caffeine in the chromatograms of the solution of paracetamol WS, caffeine WS and phenylephrine hydrochloride WS is not less than 2.0 - the relative standard deviation of the area of the caffeine peak in the chromatograms of the solution of paracetamol WS, caffeine WS and phenylephrine hydrochloride WS is not more than 2.0 % </p>



ЗАГЛЯНУТО В ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич,

20.06.2014

	Calculation: % of Paracetamol, Caffeine & Phenylephrine HCl =				
	Sample area	Wstd (mg)	500	Purity of WS	100
	----- X -----	X	----- X -----	X	----- X -----
	Std. area	500	1 tab	100	Label Claim (mg)
	Where, Wstd = Weight of Standard in mg				



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Кінайріс

20.08.2014

UNIQUE GROUP QUALITY CONTROL LABORATORIES
 Survey No. 101/2 & 102/1, Daman Industrial Estate, Airport Road, Village Kadaiya,
 Daman - 396 210

**RELATED COMPOUNDS (4-AMINOPHENOL) BY HPLC in
 RINZA TABLET**

Reagents:

1. Methanol HPLC grade.
2. Purified water.
3. Formic Acid. (Reagent grade)
4. 1-Butane sulphonic acid sodium salt AR grade
5. 4-Aminophenol AR grade

Preparation details:

Solvent	Solvent : Mixture of water, methanol and formic acid (900 ml : 100 ml : 8 ml)
Mobile phase	0.01 M solution of sodium butane sulphonate in Solvent. * Preparation of 0.01 M solution of sodium butane sulphonate : Transfer 3.22 g (accurately weighed) of sodium butane sulphonate to a 1000 ml volumetric flask, dissolve in solvent and make up to volume with solvent. Filter through a nylon filter with 0.45 µm pore size or equivalent and degas.
Dilution / Blank	Mobile phase

Chromatographic conditions:

Column	Column packed with octadecyl silane, chemically bonded to porous silicon or ceramic micro-particles, 25 cm x 4.6 mm, 10µm particle size (Nucleosil C18 manufactured by Macherey Nagel, USA is suitable or analogous)
Flow	2.0 ml/min
Column Temperature	25°C
Injection volume	20 µL
Detection	UV @ 272 nm
Detection mode	Peak area
Run time	60 minute

ЗАДАНО З ОРИГІНАЛОМ
 ІНДУРІС
 20.06.2014

000062

UNIQUE GROUP QUALITY CONTROL LABORATORIES
Survey No. 101/2 & 102/1, Daman Industrial Estate, Airport Road, Village Kadaiya,
Daman - 396 210

Preparation of Standard stock solution:

Note : Standard solution is stable upto 24 hours only.

Accurately weigh approximately 24 mg of 4-Aminophenol and transfer it to a 100 ml volumetric flask, dissolve in mobile phase and make up the volume with mobile phase. Shake and mix well.

Preparation of Standard solution:

Transfer 1.0 ml of Standard stock solution to a 50 ml volumetric flask and make up the volume with mobile phase. (Concentration of 4-aminophenol is about 4.8 ppm). Shake and mix well.

Preparation of Test Solution:

Note : The test solution is stable upto 6 hours only. Hence the solution must be prepared immediately and should be injected within 6 hours of the preparation.

Weigh 20 tablets and grind it to a powdered form. Accurately weigh approximately 0.1584 g of tablet powder i.e. equivalent to 120 mg of Paracetamol and transfer it to a 25 ml volumetric flask, add 10 ml of mobile phase and sonicate for 5 to 10 minutes or until the sample is dissolved. Cool the solution to ambient temperature and make up to volume with mobile phase. Shake well and mix the solution and filter through a Whatman 0.45 μ m PVDF Syringe Filter. This solution contains 4.8 mg/ml (4800 ppm) of Paracetamol.

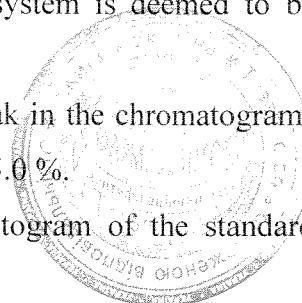
Preparation of system suitability solution:

Accurately weigh approximately 0.1584g of tablet powder i.e. equivalent to 120 mg of Paracetamol, and transfer it to a 25 ml volumetric flask, add 2.5 ml of standard stock solution, 10 ml of mobile phase and sonicate for 5 to 10 minutes or until sample is dissolved. Cool the solution to room temperature (25°C) and make up to volume with mobile phase. Shake well and mix. Filter this solution through Whatman 0.45 μ m PVDF Syringe Filter.

System Suitability:

Inject the standard solution 6 times and the system suitability solution once into the chromatograph and record the chromatograms. The chromatographic system is deemed to be suitable if:

- The relative standard deviation of the area of the 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is not more than 5.0 %.
- The asymmetry factor for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is between 0.8 and 1.5
- The number of the theoretical plates for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is not less than 1000.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Кінайріч.
20.08.2014

UNIQUE GROUP QUALITY CONTROL LABORATORIES
Survey No. 101/2 & 102/1, Daman Industrial Estate, Airport Road, Village Kadaiya,
Daman - 396 210

- The separation between the 4-aminophenol peak and the nearest placebo peak in the chromatogram of the system suitability solution is not less than 1.5.

Procedure:

Inject the mobile phase (blank) into the chromatograph single and placebo preparation in duplicate, determine the peaks due to (mobile phase) blank and placebo, inject the system suitability solution (single) and standard solution six times. Chromatograph the sample solution in single. Carefully evaluate the integration of each chromatogram and measure the area of 4-Aminophenol for standard and sample solution.

Approximate retention times (under the conditions indicated above):

4-aminophenol peak: About 2.5 minutes.

Paracetamol peak: About 5.7 minutes.

Calculate the content of 4-aminophenol using the equation:

$$\text{Content of 4-aminophenol} = \frac{A_{\text{spl}} \times W_{\text{std}} \times 1 \times 25 \times AW \times 100}{A_{\text{std}} \times 100 \times 50 \times W_{\text{spl}} \times LC \text{ (500 mg)}}$$

Where,

A_{spl} : Area of 4-aminophenol peak in the chromatogram of the test solution

A_{std} : Area of 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution

W_{std} : Weight of 4-aminophenol taken (mg)

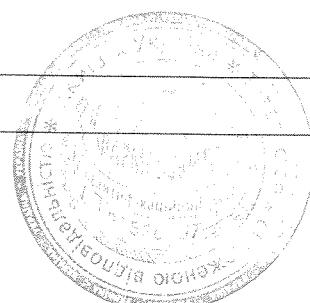
W_{spl} : Weight of sample taken (g)

AW : Average weight (g)

LC : Labeled claim of Paracetamol in mg(500 mg).

Limit:

Impurity 4-aminophenol	Not more than 0.1 %
------------------------	---------------------



Згідно з оригіналом
Кіндуріч.

20.08.2016



UNIQUE PHARMACEUTICAL LABORATORIES
(A Division of J. B. Chemicals & Pharmaceuticals Ltd.)
*Survey No. 101/2 & 102/1, Daman Industrial Estate, Airport Road,
Kadaiya, Daman - 396 210, India*

**ANALYTICAL METHOD VALIDATION PROTOCOL
FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET
WITH SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

BRAND NAME: RINZA TABLET

PROTOCOL No. : AMVP-RINZ-PON-1.0

EFFECTIVE DATE: 22-04-2013

SUPERSEDES: NEW

Signature	Prepared By	Checked By	Approved By
Date	22/04/13	22/04/13	22-04-13
Name	Hitesh Patel	K D Kamdar	Anil Saini
Designation	Officer - QC	Manager - QC	DGM - QA/QC



ЗАДАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріч.

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION PROTOCOL
FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET WITH
SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

DOCUMENT No.: AMVP-RINZ-PON- 1.0

VERSION No.:01

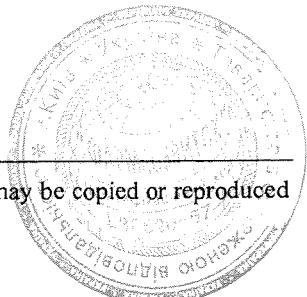
SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 1 OF 7

INDEX

S. NO.	DESCRIPTION	PAGE NO.
I.	INTRODUCTION	2
II.	OBJECTIVE	3
III.	DEFINITION OF VALIDATION PARAMETERS	3
IV.	METHODOLOGY TO BE USED IN VALIDATION	4
V.	EXPERIMENTAL PLAN AND DATA EVALUATION	5
VI.	VALIDATION PARAMETERS	6
1.	Specificity	6
1.1	Placebo Interference	6
2.	Validation report	7
VII.	HISTORY LOG	7

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



СТІДНО З ОРГАНІАЛОУ
КІНАДУРІС, *Літ*
20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION PROTOCOL
FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET WITH
SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

DOCUMENT No.: AMVP-RINZ-PON- 1.0

VERSION No.:01

SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 2 OF 7

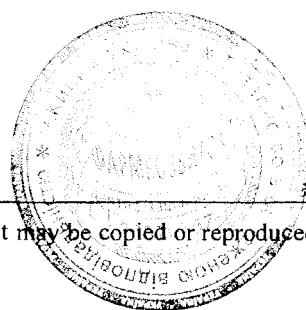
I. INTRODUCTION

UV Spectrophotometer methods have been developed for the identification of colour Ponceau 4R in Rinza tablet with similar range of products.

Details	Colour Ponceau 4R
Description and Solubility	A dark red coloured powder, Soluble in water.
Chemical name	trisodium (8Z)-7-oxo-8-[(4-sulfonatonaphthalen-1-yl)hydrazinylidene]naphthalene-1,3-disulfonate
Empirical formula	C ₂₀ H ₁₁ N ₂ Na ₃ O ₁₀ S ₃
Molecular Weight	604.47 g mol ⁻¹
Action and Use	Colouring agent
Structure	<p>The chemical structure of Colour Ponceau 4R is shown. It consists of a central naphthalene ring system substituted with a 4-hydroxyphenyl group at position 1 and a 4,4'-azobis(4-sulfonophenylidene)diphenyl group at positions 2 and 3. The diphenyl group is further substituted with two sodium sulfonate groups (SO₃⁻ Na⁺) at the 4 and 4' positions.</p>

Product Name	Rinza Tablet
Description	Pink coloured round flat uncoated tablets
Average weight	660 mg

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗАПАДНО-СИБИРСКАЯ

КИНАРСКИЙ

20 03 2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION PROTOCOL
FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET WITH
SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

DOCUMENT No.: AMVP-RINZ-PON- 1.0

VERSION No.:01

SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 3 OF 7

II. OBJECTIVE

The objective of this validation is to demonstrate that the method is suitable for identification of colour Ponceau 4R in Rinza Tablet with similar range of products.

Parameters to be studied in validation are as follows:

- 1.0 Specificity
- 1.1 Placebo Interference

III. DEFINITION OF VALIDATION PARAMETERS

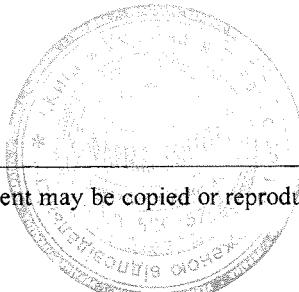
1. Specificity (Selectivity)

Selectivity is the ability to measure quantitatively the analyte in the presence of components that may be expected to be present in the sample matrix. It ensures that there is no interference from excipient and/or degradation products and/or impurities or the analytes with each other.

Abbreviation:

NMT	: Not more than
NLT	: Not less than
RSD	: Relative standard deviation
UV	: Ultra Violet Spectrophotometer
Conc.	: Concentration

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІАНО З ОРИГІНАЛОУ

ХімАУРІСТ

20.08.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION PROTOCOL
FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET WITH
SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

DOCUMENT No.: AMVP-RINZ-PON- 1.0

VERSION No.:01

SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 4 OF 7

IV. METHODOLOGY TO BE USED IN VALIDATION

Instrument details:

Name of Instrument	Instrument ID No.	Instrument calibration status
UV Spectrophotometer		

Placebo Details

Sr. No.	Sample	BMR Formula No	Revision No
1			

Working Standards & Sample Details:

Details	Name	Batch No
Working Standard Name		
Sample		

Reagents:

1. Purified Water.
2. Hydrochloric acid

UV Parameters:

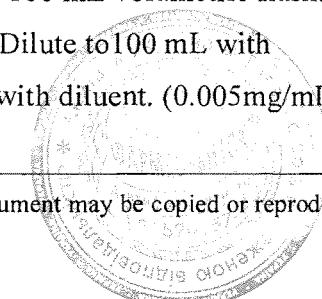
Wavelength range	300 nm to 700 nm
Path length	1.0 cm
Diluent	0.1 N Hydrochloric acid

Standard preparation:

Weigh accurately and transfer about 50.0 mg Ponceau 4R standard in 100 mL volumetric flask.

Add about 60 mL diluent and sonicate to dissolve (about 5 minutes). Dilute to 100 mL with diluent. Further dilute 1.0 mL of the above stock solution to 100 mL with diluent. (0.005mg/mL)

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич,

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION PROTOCOL
FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET WITH
SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

DOCUMENT No.: AMVP-RINZ-PON- 1.0

VERSION No.:01

SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 5 OF 7

Sample preparation:

Crush 20 Tablets into a fine powder. Accurately weigh and transfer sample equivalent to average weight (equivalent to 0.5 mg/ tablet) to a 100 mL beaker. Add about 30 mL of the diluent and sonicate to dissolve (about 10 minutes). Quantitatively transfer the solution to a 100 mL volumetric flask. Make up the volume to 100 ml by giving rinsing to the beaker and transferring the same. Filter the resultant solution through 0.45 micron PVDF syringe filter. (Approximately Concentration: 0.005 mg/mL)

Procedure:

Scan the standard and sample solution in 1 cm cell in between wavelength range of 300 nm to 700 nm.

Observation:

The peak maxima obtained for standard solution for Ponceau 4R is at about 507 nm.

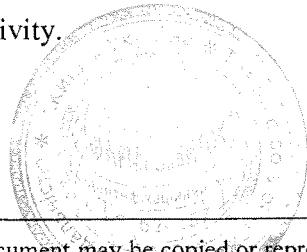
Acceptance Criteria:

The peak maxima of sample solution should not vary by \pm 6 nm with that of standard solution

V. EXPERIMENTAL PLAN AND DATA EVALUATION

The analytical method validation will be executed as per the following plan:

1. System suitability to be done as per Methodology:
2. The experiments may be done as sequential or parallel operations.
3. Sample sequence of each experiment may be run together or independently with necessary alteration of sample sequence.
4. Laboratory supervisor will authorize any deviation from the plan.
5. All the chromatograms generated during the validation activity will be preserved.
6. Printouts of sequence table, method file shall be attached for each activity.



This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінадуріс

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION PROTOCOL
FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET WITH
SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

DOCUMENT No.: AMVP-RINZ-PON- 1.0

VERSION No.:01

SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 6 OF 7

VI. VALIDATION PARAMETERS:

1.Specificity

1.1Placebo Interference

Preparation of placebo solution:

A placebo will be prepared exactly same as the formulation except for the addition of colour Ponceau 4R. (As per Methodology IV)

Standard Solution Preparation:

(As per Methodology IV)

Sample Solution Preparation:

(As per Methodology IV)

Sample Sequence for Individual Identification, Specificity & System Precision

Sample Name	No. of UV Spectrum	Type of Testing
Blank(Water)	1	Specificity
Standard solution	1	Specificity
Placebo preparation solution	1	Specificity
Sample preparation solution	1	Specificity

Data Evaluation

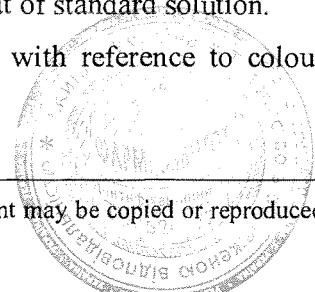
Scan the Blank, Standard, Placebo and Sample solution in between wavelength range of 300 nm to 700 nm and Record the Spectrum

The Spectrum will be proceed and see if there is any Absorbance of blank and placebo preparation with reference to colour Ponceau 4R.

Acceptance criteria

- 1) The peak maxima obtained for standard solution for colour Ponceau 4R is at about 507 nm.
The peak maxima of sample solution should not vary by \pm 6nm with that of standard solution.
- 2) The Blank and Placebo solution should not exhibit any absorbance with reference to colour Ponceau 4R

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГОДО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайрич

20.08.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION PROTOCOL
FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET WITH
SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

DOCUMENT No.: AMVP-RINZ-PON- 1.0

VERSION No.:01

SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 7 OF 7

2. VALIDATION REPORT

Prepare the validation report under the following headers:

- I Introduction
- II Objective
- III Definition of validation parameters
 - 1 Specificity
 - 1.1 Placebo interference
 - 2. Results
 - 2.1 UV spectrum
 - 3. Conclusion

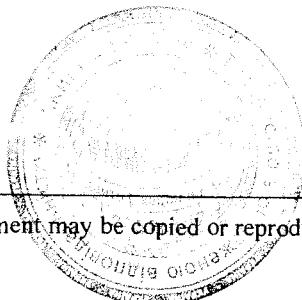
The raw data will be submitted according to the experimentation and a summary of the references of experimentation if any will be provided.

VII. HISTORY LOG

IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R

PROTOCOL NO.	SUPERCEDES	EFFECTIVE DATE	SUPERSEDES DATE	CHANGE S DONE	REASON TO CHANGE
AMVP-RINZ-PON-1.0	NEW		-	-	-

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗАДАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс

20.06.2014



UNIQUE PHARMACEUTICAL LABORATORIES
 (A Division of J. B. Chemicals & Pharmaceuticals Ltd.)
 Survey No. 101/2 & 102/1, Daman Industrial Estate, Airport Road,
 Kadaiya, Daman - 396 210, India

**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
 FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET
 WITH SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

BRAND NAME: RINZA TABLET

REPORT No. : AMVR-RINZ-PON-1.0

EFFECTIVE DATE: _____

SUPERSEDES: NEW

Signature	Prepared By	Checked By	Approved By
Date	22/04/13	22/04/13	22/04/13
Name	Hitesh Patel	K D Kamdar	Anil Saini
Designation	Officer - QC	Manager - QC	DGM - QA/QC



СГІАО З.ОРИГІНАЛ

Кіндуріс

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET WITH
SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-PON- 1.0

VERSION No.:01

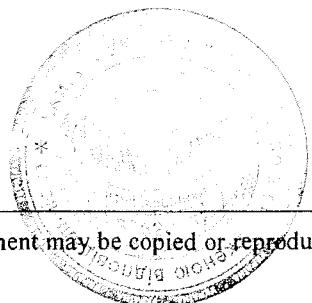
SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 1 OF 8

INDEX

S. NO.	DESCRIPTION	PAGE NO.
I.	INTRODUCTION	2
II.	OBJECTIVE	3
III.	DEFINITION OF VALIDATION PARAMETERS	3
IV.	METHODOLOGY TO BE USED IN VALIDATION	4
V.	EXPERIMENTAL PLAN AND DATA EVALUATION	5
VI.	VALIDATION PARAMETERS	6
1.	Specificity	6
1.1	Placebo Interference	6
2.	Summary Report & Conclusion	7
VII.	HISTORY LOG	8

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндауріч Н.

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET WITH
SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-PON- 1.0

VERSION No.:01

SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 2 OF 8

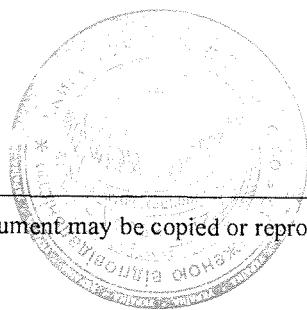
I. INTRODUCTION

UV Spectrophotometer methods have been developed for the identification of colour Ponceau 4R in Rinza tablet with similar range of products.

Details	Colour Ponceau 4R
Description and Solubility	A dark red coloured powder, Soluble in water.
Chemical name	trisodium (8Z)-7-oxo-8-[(4-sulfonatonaphthalen-1-yl)hydrazinylidene]naphthalene-1,3-disulfonate
Empirical formula	C ₂₀ H ₁₁ N ₂ Na ₃ O ₁₀ S ₃
Molecular Weight	604.47 g mol ⁻¹
Action and Use	Colouring agent
Structure	<p>The chemical structure of Ponceau 4R is shown. It consists of a central naphthalene ring system substituted with a 7-hydroxy group and a 1,3-disulfonato group at the 8-position. A hydrazinylidene bridge connects the 7-position of one naphthalene ring to the 1-position of another naphthalene ring, which is also substituted with a sulfonato group at the 4-position.</p>

Product Name	Rinza Tablet
Description	Pink coloured round flat uncoated tablets
Average weight	660 mg

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ОГЛАСЪ О РЕДАКЦИЯТА

И. НАУРЧИ

20 ИЮН 2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET WITH
SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-PON- 1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 3 OF 8

II. OBJECTIVE

The objective of this validation is to demonstrate that the method is suitable for identification of colour Ponceau 4R in Rinza Tablet with similar range of products.

Parameters to be studied in validation are as follows:

- 1.0 Specificity
- 1.1 Placebo Interference

III. DEFINITION OF VALIDATION PARAMETERS

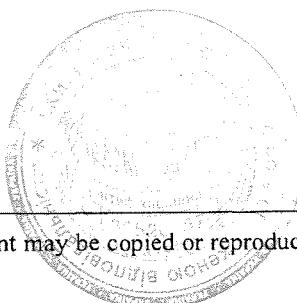
1. Specificity (Selectivity)

Selectivity is the ability to measure quantitatively the analyte in the presence of components that may be expected to be present in the sample matrix. It ensures that there is no interference from excipient and/or degradation products and/or impurities or the analytes with each other.

Abbreviation:

NMT	: Not more than
NLT	: Not less than
RSD	: Relative standard deviation
UV	: Ultra Violet Spectrophotometer
Conc.	: Concentration

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗТІЯНО З ОРГІНАЛОМ

ХімАУРІСК

20 09 2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET WITH
SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-PON- 1.0

VERSION No.:01

SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 4 OF 8

IV. METHODOLOGY TO BE USED IN VALIDATION

Instrument details:

Name of Instrument	Instrument ID No.	Instrument calibration status
UV Spectrophotometer	U/QCI/119/11	CALIBRATED

Placebo Details

Sr. No.	Sample	BMR Formula No	Revision No
1	RINZA TABLET	J/RNZ-500/I/07/12	07

Working Standards & Sample Details:

Details	Name	Batch No
Working Standard Name	PONCEAU 4R	RP13010048
Sample	RINZA TABLET	KJU3205

Reagents:

1. Purified Water.
2. Hydrochloric acid

UV Parameters:

Wavelength range	300 nm to 700 nm
Path length	1.0 cm
Diluent	0.1 N Hydrochloric acid

Standard preparation:

Weigh accurately and transfer about 50.0 mg Ponceau 4R standard in 100 mL volumetric flask.

Add about 60 mL diluent and sonicate to dissolve (about 5 minutes). Dilute to 100 mL with diluent. Further dilute 1.0 mL of the above stock solution to 100 mL with diluent. (0.005mg/mL)

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайпіч,

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET WITH
SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-PON- 1.0

VERSION No.:01

SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 5 OF 8

Sample preparation:

Crush 20 Tablets into a fine powder. Accurately weigh and transfer sample equivalent to average weight (equivalent to 0.5 mg/ tablet) to a 100 mL beaker. Add about 30 mL of the diluent and sonicate to dissolve (about 10 minutes). Quantitatively transfer the solution to a 100 mL volumetric flask. Make up the volume to 100 ml by giving rinsing to the beaker and transferring the same. Filter the resultant solution through 0.45 micron PVDF syringe filter. (Approximately Concentration: 0.005 mg/mL)

Procedure:

Scan the standard and sample solution in 1 cm cell in between wavelength range of 300 nm to 700 nm.

Observation:

The peak maxima obtained for standard solution for Ponceau 4R is at about 507 nm.

Acceptance Criteria:

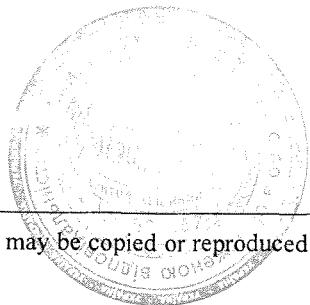
The peak maxima of sample solution should not vary by \pm 6 nm with that of standard solution

V. EXPERIMENTAL PLAN AND DATA EVALUATION

The analytical method validation will be executed as per the following plan:

1. System suitability to be done as per Methodology:
2. The experiments may be done as sequential or parallel operations.
3. Sample sequence of each experiment may be run together or independently with necessary alteration of sample sequence.
4. Laboratory supervisor will authorize any deviation from the plan.
5. All the chromatograms generated during the validation activity will be preserved.
6. Printouts of sequence table, method file shall be attached for each activity.

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кікайрич,

20 06 2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET WITH
SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-PON- 1.0

VERSION No.:01

SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 6 OF 8

VI. VALIDATION PARAMETERS:

1.Specificity

1.1Placebo Interference

Preparation of placebo solution:

A placebo will be prepared exactly same as the formulation except for the addition of colour Ponceau 4R. (As per Methodology IV)

Standard Solution Preparation:

(As per Methodology IV)

Sample Solution Preparation:

(As per Methodology IV)

Table of UV Spectrum (λ_{\max})

Sample Name	UV Spectrum (λ_{\max})
Diluents (0.1 N Hydrochloric acid)	None
Standard Solution	505 nm
Placebo Of Rinza Tablet	None
Sample Of Rinza Tablet B.NO. KJU3205	509 nm

Data Evaluation

Scan the Blank, Standard, Placebo and Sample solution in between wavelength range of 300 nm to 700 nm and Record the Spectrum

The Spectrum will be proceed and see if there is any Absorbance of blank and placebo preparation with reference to colour Ponceau 4R.

Acceptance criteria

- 1) The peak maxima obtained for standard solution for colour Ponceau 4R should be at about 507 nm.

The peak maxima of sample solution should not vary by $\pm 6\text{nm}$ with that of standard solution.

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич

20.08.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET WITH
SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-PON- 1.0

VERSION No.:01

SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 7 OF 8

- 2) The Blank and Placebo solution should not exhibit any absorbance with reference to colour Ponceau 4R

Result:

- 1) The peak maxima obtained for standard solution for colour Ponceau 4R is at 505 nm and The peak maxima obtained for Sample solution for colour Ponceau 4R is at 509 nm.
- 3) The Blank and Placebo solution did not exhibit any absorbance with reference to colour Ponceau 4R.

Acceptance criteria were met.

2. Summary Report & Conclusion

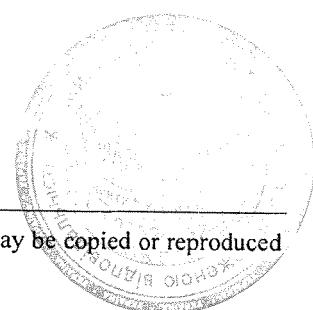
Data were evaluated. Summary of the data is as follow.

Sr. No.	Name of Activity	Results	Acceptance criteria
1.0	Specificity	<p>1) The peak maxima obtained for standard solution for colour Ponceau 4R is at 505 nm and The peak maxima obtained for Sample solution for colour Ponceau 4R is at 509 nm.</p> <p>2) The Blank and Placebo solution did not exhibit any absorbance with reference to colour Ponceau 4R.</p> <p>Acceptance criteria were met.</p>	<p>1) The peak maxima obtained for standard solution for colour Ponceau 4R should be at about 507 nm. The peak maxima of sample solution should not vary by \pm 6nm with that of standard solution.</p> <p>2) The Blank and Placebo solution should not exhibit any absorbance with reference to colour Ponceau 4R.</p>

Conclusion:

The Method was found Specific Hence the method is suitable for its intended use.

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Жіндурич

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R IN RINZA TABLET WITH
SIMILAR RANGE OF PRODUCTS.**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-PON- 1.0

VERSION No.:01

SUPERSEDE No.:NEW

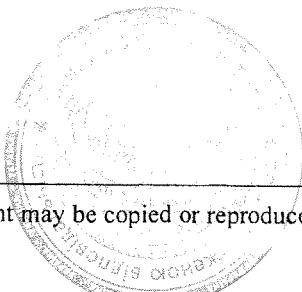
PAGE No. : 8 OF 8

VII. HISTORY LOG

IDENTIFICATION OF COLOUR PONCEAU 4R

REPORT NO.	SUPERCEDES	EFFECTIVE DATE	SUPERSEDES DATE	CHANGE S DONE	REASON TO CHANGE
AMVR-RINZ-PON-1.0	NEW		-	-	-

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З СРІБЛЯНОЮ

КІНДУРІСІ

20.06.2014



Unique Pharmaceutical Laboratories
 (A Division of JB Chemicals & Pharmaceuticals Limited)

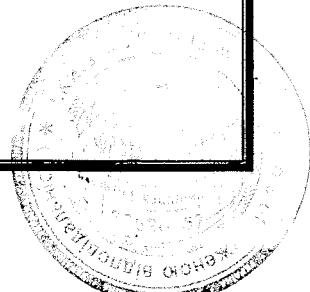
**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
 PROTOCOL FOR DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**

Document No.: RINZA/DIS/P-01

Effective date : 24/07/2010

Supersede : New.

	Prepared By	Checked By	Approved By
Signature			
Date	19/08/10	20/08/10	20-08-10
Name	S. K. Pawar	K. D. Kamdar	Anil Saini
Designation	Dy.- QC Manager	Sr. Manager - QC	DGM - QA/QC



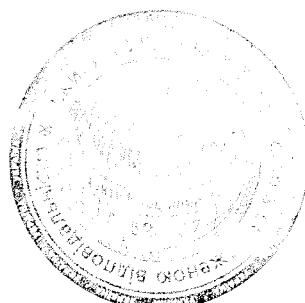
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндаурісі,

20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 1 OF 21
INDEX

S.NO.	DESCRIPTION	PAGE NO.
I.	INTRODUCTION	02 to 03
II.	OBJECTIVE	04 to 04
III.	DEFINITION OF VALIDATION PARAMETERS	05 to 05
IV.	METHODOLOGY TO BE USED IN VALIDATION	06 to 08
V.	EXPERIMENTAL PLAN AND DATA EVALUATION	09 to 09
1.	Specificity	10 to 11
2.	Linearity	11 to 12
3.	Accuracy	12 to 15
4.	Precision	
4.1	System Precision	15 to 16
4.2	Method Precision	16 to 16
4.3	Intermediate Precision	17 to 17
5.	Robustness	18 to 18
5.1	Change in the RPM (± 4 rpm)	
5.2	Change in the volume of dissolution medium (± 20 ml)	
5.3	Change in the temperature of the dissolution medium ($\pm 2^{\circ}\text{C}$)	
5.4	Change in the wavelength (± 2 nm)	
5.5	Change in the composition of mobile phase ($\pm 5\%$ organic phase)	
5.6	Change in the initial flow rate (± 0.2 ml)	
6.	Solution stability	18 to 19
7.	Validation report	20 to 20
VI.	HISTORY LOG	21 to 21



ЭТИДНО З ОРИГІНАЛІ

КИНАУРІС

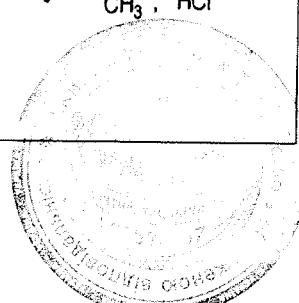
20 07 2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 2 OF 21
I. INTRODUCTION

A HPLC method is used for the estimation of dissolution of Paracetamol BP 500 mg, Caffeine BP 30 mg and Phenylephrine Hydrochloride BP 10 mg in Rinza Tablets.

Details	Paracetamol BP	Caffeine BP	Phenylephrine Hydrochloride BP
Description and Solubility	White crystalline powder. Sparingly soluble in water, freely soluble in alcohol, very slightly soluble in methylene chloride.	A white or almost white, crystalline powder or silky, white or almost white crystals. Sparingly soluble in water, freely soluble in boiling water, slightly soluble in ethanol (96%). It dissolves in concentrated solutions of alkali benzoates or salicylates.	A white or almost white, crystalline powder. Freely soluble in water & in ethanol (96 per cent). It melts about 143°C.
Chemical name	<i>N</i> -(4-Hydroxyphenyl)acetamide.	1,3,7-Trimethyl-3,7-dihydro-1 <i>H</i> -purine-2,6-dione.	(1 <i>R</i>)-1-(3-Hydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol hydrochloride.
Empirical formula	C ₈ H ₉ NO ₂	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂	C ₉ H ₁₃ NO ₂ .HCl
Molecular Weight	151.2	194.2	203.7
Action and Use	Analgesic; antipyretic.	Central nervous system stimulant.	Alpha-adrenoceptor agonist.

Chemical Structure of API		
Paracetamol	Caffeine	Phenylephrine Hydrochloride



СТИЛНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс

20.06.2014

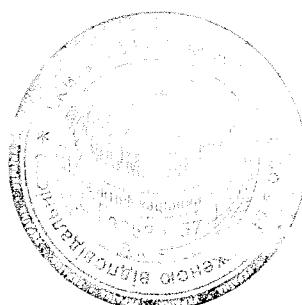
000084



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**

DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01	EFFECTIVE DATE : 24/07/2010	
VERSION No.: 01	SUPERSEDE No.: NEW	PAGE No. : 3 OF 21

Product Name	Rinza Tablets
Parameters	
Organoleptic Description	Pink coloured round, flat uncoated tablets, having beveled edges and break-line on one side with dark pink and white mottling
Average weight	660 mg



Згідно з оригіналом

Хінадріч.

20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 4 OF 21
II. OBJECTIVE

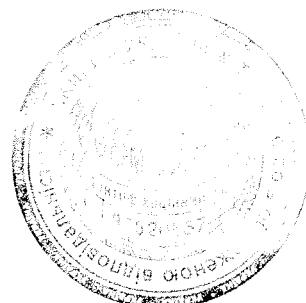
This protocol is designed to validate the analytical method used for dissolution Paracetamol BP 500 mg, Caffeine BP 30 mg and Phenylephrine Hydrochloride BP 10 mg in Rinza Tablets.

Parameters that will be studied for dissolution validation are as follows:

- 1 Specificity (Placebo Interference)
- 2 Linearity of Response
- 3 Accuracy (Placebo Spiked Recovery)
- 4 Precision
 - 4.1 System Precision
 - 4.2 Method Precision
 - 4.3 Intermediate Precision
- 5 Robustness
 - 5.1 Changes in the RPM ($\pm 4\%$).
 - 5.2 Change in the volume of dissolution medium (± 20 mL)
 - 5.3 Change in the temperature of the dissolution medium ($\pm 2^{\circ}\text{C}$)
 - 5.4 Change in the wavelength (± 2 nm)
 - 5.5 Change in the composition of mobile phase ($\pm 5 \%$)
 - 5.6 Change in the ± 0.2 ml of the initial flow rate.
- 6 Solution Stability

References:

- 1 USP
- 2 EP
- 3 BP
- 4 ICH Guidelines



ЗТІЯНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс

20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 5 OF 21
III. DEFINITION OF VALIDATION PARAMETERS
1 Specificity (Selectivity)

Selectivity is the ability to measure quantitatively the analyte in the presence of components that may be expected to be present in the sample matrix. It ensures that there is no interference from excipient and/or degradation products and/or impurities or the analytes with each other

2 Linearity

Linearity is a measure of the method's ability to obtain results, which are either directly, or after mathematical transformation proportional to the concentration of the analyte within a given range.

3 Accuracy

Accuracy is a measure of the closeness of test results obtained by a method to the true value.

Accuracy is a measure of the exactness of the analytical method. Accuracy means that there is no systematic error or bias in the dissolution method.

4 Precision

Precision is an assay parameter that measures the degree of agreement among individual test results when the procedure is applied repeatedly to multiple samplings of a homogenous sample.

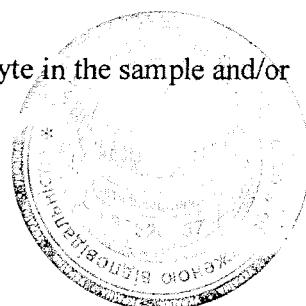
Relative Standard deviation (RSD) in percent is generally used to present the precision of the method. The precision is determined in three different ways – system repeatability (system precision), method repeatability for a homogenous sample (method precision), and repeatability of method for samples between two sets of experiments (different days/different analyst/different instruments or a combination of any of them). The later is intermediate precision.

5 Robustness

Robustness of a method is its ability to derive accurate results even when there is slight change in the condition such as change in RPM, volume of dissolution medium , temperature of the dissolution medium, wavelength , flow rate & Change in the composition of mobile phase.

6 Solution Stability

This experiment provides the information about the stability of the analyte in the sample and/or the Standard solution at room temperature.



JI AND S ORGANIC

KIRAYPIKA

20/06/2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 6 OF 21
IV. METHODOLOGY TO BE USED IN VALIDATION
Instrument details:

Name of Instrument	Instrument ID No.	Instrument calibration status
HPCL	U/QCI/108/10	Calibrated
Dissolution apparatus	U/QCI/50/03	Calibrated

Reference/ Working Standards

Details	Type of Compound (Give pharmacopoeial reference)	Purity (As such)
Paracetamol	BP	99.7 %
Caffeine	BP	99.9 %
Phenylephrine Hydrochloride	BP	99.7 %

Reagents:

Sr.No.	Reagent	Grade (/Vendor name to be given)
1	Hydrochloric Acid	Merck
2	Methanol	Merck
3	1-Octane-sulphonate	Merck

Dissolution parameters:

Medium : 0.1M Hydrochloric Acid

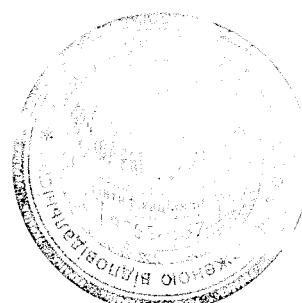
Volume : 500 mL

Apparatus : USP Type II Paddle

Speed : 100 rpm

Time Intervals : 60 mins

Temperature : 37°C ± 0.5 °C



ЗГІАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндрячук

20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 7 OF 21
Preparation of Standard Solution:

Transfer about 500 mg Paracetamol, 30 mg Caffeine and 10 mg Phenylephrine Hydrochloride to a 500 ml volumetric flask, dissolve in 200 ml dissolution medium, mark up to volume with the same solvent and stir

Acceptance criteria:

For system suitability RSD for five replicates of the standard solution should not be more than 3.0 %.

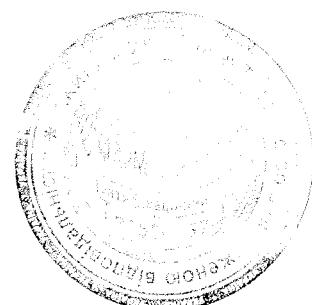
Procedure:

Place the stated volume 500 ml of dissolution medium 0.1M Hydrochloric Acid in each vessel of the apparatus. Start the stirrers and set the speed to 100 rpm. After attaining $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, drop one tablet previously weighed in each vessel and set the stirring time for 60 mins. At the end of sampling point after 60 mins, withdraw a sample 100 mL from a zone midway between the surface of the dissolution medium and the top of the rotary blade, not less than 1.0 cm from the wall. Filter the solution through Whatman No. 42 filter paper or equivalent, discard the first 5 ml of filtrate; use the filtrate as the test solution.

Sample Preparation

Use the filtrate as the test solution.

Note: Depending on the method used (viz. UV, HPLC,etc), the estimation procedure will vary accordingly.



ЗТІЛКО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріч.

20 06 2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 8 OF 21
Chromatographic Condition

Column Size : 250 x 4.6 packed with sorbent octadecylsilane chemically bonded to the surface of silicon particles, 5 μ Particle size or analogous.

Buffer : Dissolve 1.1 g of sodium-1-octane sulphonate in 1000 ml of water.
Adjust the pH to 3.0 with orthophosphoric acid.

Mobile Phase : 600 ml Buffer : 400 ml Methanol

Flow Rate : 1.0 ml / min.

Detector : UV detector set at 280 nm.

Injection volume : 20 μ l

Calculations:

$$\text{Dissolution (mg/tab)} = \frac{\text{Aspl}}{\text{Astd}} \times \frac{\text{Wstd.}}{500} \times \frac{500}{1} \times \frac{\text{Purity}}{100}$$

$$\text{Dissolution in % of labeled amount} = \frac{\text{Dissolution in mg/tab}}{\text{Label claim in mg}} \times 100$$

Where,

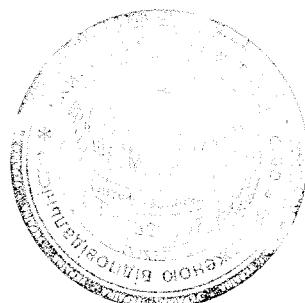
Aspl = Absorbance of API in Sample solution

Astd = Absorbance of API in Standard solution

Wstd = Weight of API working standard taken in mg

P = Percentage purity of API working standard on as is basis

Limit: NLT 70% (Q) i.e 75 in 60 mins.



ЗАЯВО З ОРГАНІВ

КИЇВСЬКОГО

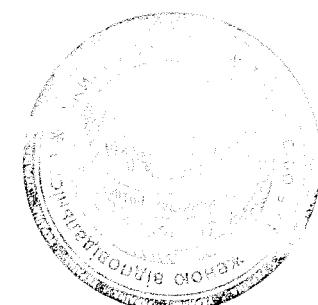
20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 9 OF 21
V. EXPERIMENTAL PLAN AND DATA EVALUATION

The analytical method validation is to be executed as per the following plan:

- The analytical method validation will be executed as per the following plan:
1. System suitability to be done as per Methodology:
 2. Resolution factor between the peaks due to 2.0
 3. The experiments may be done as sequential or parallel operations.
 4. Sample sequence of each experiment may be run together or independently with necessary alteration of sample sequence.
 5. If acceptance parameter is not met, incident shall be documented, investigated, corrected and the verification parameter repeated. The failure incident including the resulting data must be reported in the verification report.
 6. Report all deviations to QA for review.
 7. Laboratory supervisor will authorize any deviation from the plan.
 8. All the chromatograms generated during the validation activity will be preserved.
 9. Printouts of sequence table, method file shall be attached for each activity.

*Wherever applicable.



ЗГІДНО З СТРІЛКОЮ

Кінадурғас

20.06.2016


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 10 OF 21
1. Specificity (Placebo Interference)
Experiment
Preparation of Placebo solution for Tablets:

Accurately weigh and quantitatively transfer placebo about 660 mg ($660 \text{ mg} \pm 10\%$) equivalent to 1 tablet and transfer into a dissolution jar containing 500 mL of dissolution medium. The dissolution will be carried out on three placebo samples and aliquots will be withdrawn at the end of 60 mins. Withdraw 100 mL solution from each vessel and use it for analysis.

Sample Preparation:

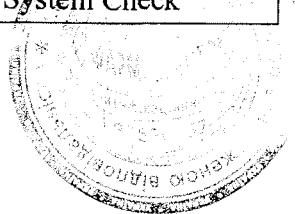
Weigh 1 tablet and transfer into each of the dissolution jar containing 500 mL of dissolution medium. The dissolution will be carried out on three tablet samples and aliquots will be withdrawn at the end of 60 mins Withdraw 100 mL solution from each vessel and use it for analysis.

Preparation of Standard Solution:

Prepare the Standard Solution exactly as given in Methodology: Section IV under the Title "***Preparation of Standard solution***".

Sample Sequence for Specificity

Sample Name	No of Absorbances	Type of Testing
Dissolution Medium	1	Blank
Standard Preparation	5	System Suitability
Placebo Solution-1 (Without Active)	1	Specificity
Placebo Solution-2 (With Chlorpheniramine Maleate)	1	Specificity
Placebo Solution-3 (Without Paracetamol)	1	Specificity
Placebo Solution-4 (Without Caffeine)	1	Specificity
Placebo Solution-5 (Without Phenylephrine Hcl)	1	Specificity
Sample Preparation	1	Specificity
Standard Preparation	1	System Check



ЗГІДНО З ДРУГІМ ТАКИМ

КІНДАРІЧНІ

20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 11 OF 21
Acceptance Criteria

- 1) An injection of mobile phase should not exhibit any peak at the retention time of Paracetamol, Caffeine & Phenylephrine Hcl.
- 2) An injection of placebo should not exhibit any peak at the retention time of Paracetamol,Caffeine & Phenylephrine Hcl.

2. Linearity

A series of *Standard Preparations* will be prepared utilizing Paracetamol, Caffeine and Phenylephrine Hydrochloride Active working standard over a range of 50 % to 150 % of the nominal concentration.

Preparation of Linearity Stock Solution:

Accurately Weigh and quantitatively transfer about 1000 mg Paracetamol, 60 mg Caffeine and 20 mg Phenylephrine Hydrochloride ($\pm 10\%$) of working Standard equivalent to 1000 mg Paracetamol, 60 mg Caffeine and 20 mg Phenylephrine Hydrochloride to a 100 mL volumetric flask. Add about 80 mL of dissolution medium and sonicate to dissolve. Dilute up to the volume with dissolution medium.

Linearity dilutions

Sample Name	Volume of Stock solution taken in ml	Volume of Linearity (mL)	Active Concentration (mg per mL)		
			Paracetamol	Caffeine	Phenylephrine HCL
Linearity - 1 (50 %)	5.0	100	0.500	0.030	0.010
Linearity - 2 (75 %)	7.5	100	0.750	0.045	0.015
Linearity - 3 (100 %)	10.0	100	1.000	0.060	0.020
Linearity - 4 (125 %)	12.5	100	1.250	0.075	0.025
Linearity - 5 (150 %)	15.0	100	1.500	0.090	0.030


Кинаурич.

28.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 12 OF 21
Sample Sequence for Linearity

Sample Name	No of Absorbances	Type of Testing
Dissolution Medium	1	Blank
Standard Preparation	5	System Suitability
Linearity – 1 (50 %)	1	Linearity Level 1
Linearity – 2 (75 %)	1	Linearity Level 2
Linearity – 3 (100 %)	1	Linearity Level 3
Linearity – 4 (125 %)	1	Linearity Level 4
Linearity – 5 (150 %)	1	Linearity Level 5
Standard Preparation	1	System Check

Data Evaluation

A least square fit graph of peak area value against concentration will be plotted and the correlation coefficient reported.

Acceptance criteria:

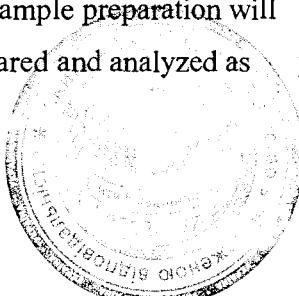
Correlation Co-efficient: Not less than 0.998

Slope: Report value

% Y Intercept: Within $\pm 10\%$ of the response at nominal concentration

3. Accuracy (Placebo Spiked Recovery)
Experiment

Placebo of Rinza Tablets will be spiked with 500 mg Paracetamol, 30 mg Caffeine and 10 mg Phenylephrine Hydrochloride drug substance at three different levels, 50 %, 100 % and 150 % (three replicates of each level i.e. nine determinations) and the area of Sample preparation will be compared with that of Standard Solution, Standard solution being prepared and analyzed as per given in *Methodology* :Section IV.



STANDAR 3 CRITIKAL

Vinayak

20-06-2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 13 OF 21

- a. 50 % of nominal concentration.
- b. 100 % of nominal concentration.
- c. 150 % of nominal concentration.

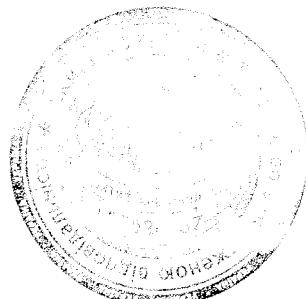
Each level will be prepared in triplicate. The accuracy will be expressed as mean recovery for three (3) dissolution sample preparations at each level. Overall accuracy will be expressed as mean recovery for nine (9) dissolution sample preparations.

Procedure:

Each level will be prepared by adding API and placebo powder as specified in Table below:

Accuracy dilutions:

Particulars	50% of 660mg Tablet	100 % of 660mg mg tablet	150% of 660mg tablet
Amount of Placebo to be added	660 mg	660 mg	660 mg
Diluted to with dissolution medium	500 ml	500 ml	500 ml
Concentration in mg/mL			
Paracetamol	0.500	1.000	1.500
Caffeine	0.030	0.060	0.090
Phenylephrine HCl	0.010	0.020	0.030



ЗАЯВОВ С ПРЕДСЕДАТЕЛЕМ

КИНАУРГИЧЕСКИМ

20.06.2014



ANALYTICAL METHOD VALIDATION DISSOLUTION OF RINZA TABLETS

DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 | **EFFECTIVE DATE : 24/07/2010**

VERSION No.: 01 | SUPERSEDE No.: NEW | PAGE No. : 14 OF 21

Sample Sequence for Accuracy

Sample Name	No. of Absorbances	Type of Testing
Dissolution Medium	1	Blank
Standard Preparation	5	System Suitability
Rec. - 50 % - 1	1	Recovery
Rec. - 50 % - 2	1	Recovery
Rec. - 50 % - 3	1	Recovery
Rec. - 100 % - 1	1	Recovery
Rec. - 100 % - 2	1	Recovery
Rec. - 100 % - 3	1	Recovery
Rec. - 120 % - 1	1	Recovery
Rec. - 120 % - 2	1	Recovery
Rec. - 120 % - 3	1	Recovery
Standard Preparation	1	System Check

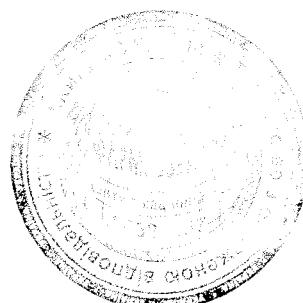
Data Evaluation

For each level:

- (i) Amount added in mg
 - (ii) Amount recovered in mg
 - (iii) Percent Recovery

Amount Recovered =

AT	Wt. of std	Purity
----- x -----		----- x -----
AS	500	100



367-12446-3

卷之三

20 20 20 20



ANALYTICAL METHOD VALIDATION DISSOLUTION OF RINZA TABLETS		
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01	EFFECTIVE DATE : 24/07/2010	
VERSION No.: 01	SUPERSEDE No.: NEW	PAGE No. : 15 OF 21

% Recovery =

$$\frac{\text{Amount Recovered}}{\text{Amount added}} \times 100$$

Where,

AT=Area of Active in *Sample Preparation at each level.*

AS=Area of Active in *Standard Preparation.*

W=Weight of Active Working Standard taken in mg.

P=Purity of Active Working Standard on as basis.

Acceptance criteria

Recovery at each respective level should be within 98.0 % to 102.0 %, with % RSD not more than 2.0%.

Overall Recovery (n=9) should be within 98.0 % to 102.0 %, with % RSD not more than 2.0%.

4. Precision

4.1 System Precision

Experiment

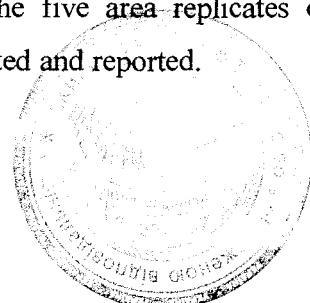
Five replicate area of the *Standard Solution* will be read as given in Methodology: Section IV.

Sample Sequence for System Precision

It can be part of any experiment or preferably Method precision.

Data Evaluation

The standard deviation and relative standard deviation (RSD) of the five area replicates of Paracetamol, Caffeine and Phenylephrine Hydrochloride will be calculated and reported.



STATE BOARD OF PHARMACY

KINHARIPURAM

20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 16 OF 21
Acceptance criteria

% RSD should not be more than 3.0 %.

4.2 Method Precision
Experiment

Dissolution of Rinza Tablets will be carried out on six Tablets each and analyzed as given in Methodology: Section IV.

Sample Sequence for Method precision

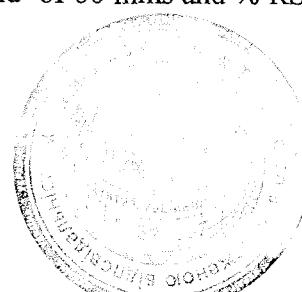
Sample Name	No. of Absorbances	Type of Testing
Dissolution Medium	1	Blank
Standard Preparation	5	System Suitability
Sample – 1	1	Method precision
Sample – 2	1	Method precision
Sample – 3	1	Method precision
Sample – 4	1	Method precision
Sample – 5	1	Method precision
Sample – 6	1	Method precision
Standard Preparation	1	System check

Data Evaluation

The % Dissolution of six Sample Preparations will be calculated. The standard deviation and relative standard deviation will be calculated and reported.

Acceptance criteria

% Dissolution should not be less than 70 % (Q) i.e 75 % at the end of 60 mins and % RSD for Dissolution on six tablets should not be more than 6.0 %.



СГІАО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич

20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 17 OF 21

4.3 Intermediate Precision

Experiment

Dissolution of Rinza Tablets will be carried out on next day, different system, different analyst, performing six tablets and analyzed as given in Methodology: Section IV.

Sample Sequence for Intermediate precision

Sample Name	No. of Absorbances	
Dissolution Medium	1	Blank
Standard Preparation	5	System Suitability
Sample – 1	1	Intermediate precision
Sample – 2	1	Intermediate precision
Sample – 3	1	Intermediate precision
Sample – 4	1	Intermediate precision
Sample – 5	1	Intermediate precision
Sample – 6	1	Intermediate precision
Standard Preparation	1	System check

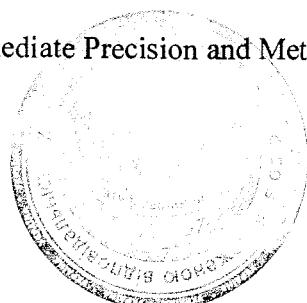
Data Evaluation

The % Dissolution of six Sample *Preparations* will be calculated. The standard deviation and relative standard deviation of twelve results from section 4.2 and 4.3 will be calculated and reported.

Acceptance Criteria

For Intermediate Precision: % Dissolution should not be less than 70% (Q) i.e. 75 % at the end of 60 mins and % RSD for Dissolution on six tablets should not be more than 6.0 %.

The cumulative % RSD for % Dissolution of twelve results of Intermediate Precision and Method Precision at the end of 60 mins should not be more than 6.0%



ОТКАЗ З ОРИГІНАЛОМ

КИНАРЫСЫ

20 06 2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 18 OF 21

5. Robustness

Experiment

Six Sample preparations and Standard Preparation were chromatographed as per the Method (Ref: Section IV) by deliberately changing the dissolution parameters viz.

Respectively changing the following parameters:

- 5.1 Changes in the RPM ($\pm 4\%$).
- 5.2 Change in the volume of dissolution medium ($\pm 20 \text{ mL}$)
- 5.3 Change in the temperature of the dissolution medium ($\pm 2^\circ\text{C}$)
- 5.4 Change in the wavelength ($\pm 2 \text{ nm}$)
- 5.5 Change in the composition of mobile phase ($\pm 5 \%$)
- 5.6 Change in the $\pm 0.2 \text{ ml}$ of the initial flow rate.

Data Evaluation

The % Release of three *Sample Preparations* at the end of 60 mins will be calculated. The standard deviation and relative standard deviation will be calculated and reported.

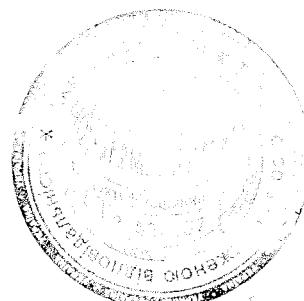
Acceptance criteria

- 1) The test for Robustness passes if the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of assay values obtained in method precision and robustness parameter ($n=12$) should be not more than 6.0 %

6.0 Solution Stability

Experiment

A Standard Preparation and Sample Preparation will be prepared during the validation exercise for ensuring the Solution Stability. This Standard Preparation and Sample Preparation will be kept for 48 hours and readings will be compared with a fresh Standard Preparation. The solution stability will be established for 48 hours.


ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Кіндурич.
20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 19 OF 21
Sample Sequence for Solution Stability

Sample Name	No. of Injection
Dissolution medium	1
Standard Preparation – Fresh	5
Standard Preparation Solution Stability	1
Sample Preparation Solution Stability	1
Standard Preparation –Fresh	1

Data Evaluation
For Standard Preparation

Assay of the Standard Preparation will be calculated with respect to freshly prepared Standard Preparation and reported.

For Sample Preparation

Assay of the Sample Preparation will be calculated with respect freshly prepared Standard Preparation and reported.

Acceptance criteria

The Standard Preparation will be considered stable as long as the assay results lies within 98.0 % to 102.0 %.

The Sample Preparation will be considered stable as long as the assay results lies within $\pm 3\%$ from the initial result.



ОГЛАСОВАНЫ С ОГРН 1055000000000

КИНАУРІЧ.

АД. № 7014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 20 OF 21

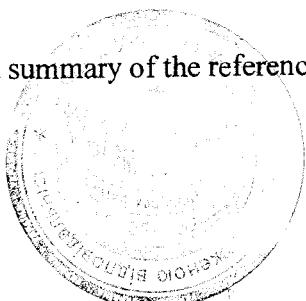
7. VALIDATION REPORT

Prepare the validation report under the following headers:

- I Introduction
- II Method – the Method that followed in the analytical method validation including the calculation formula.
- III Validation data the instruments and reagents used including Standards/ Reagents.
- 1 Specificity
- 2 Linearity
- 3 Accuracy
- 4 Precision
 - 4.1 System precision
 - 4.2 Method Precision
 - 4.3 Intermediate Precision
- 5 Robustness
 - 5.1 Changes in the RPM ($\pm 4\%$).
 - 5.2 Change in the volume of dissolution medium ($\pm 20 \text{ mL}$)
 - 5.3 Change in the temperature of the dissolution medium ($\pm 2^\circ\text{C}$)
 - 5.4 Change in the wavelength ($\pm 2 \text{ nm}$)
 - 5.5 Change in the composition of mobile phase ($\pm 5 \%$)
 - 5.6 Change in the $\pm 0.2 \text{ ml}$ of the initial flow rate.
- 6 Solution stability

7. Conclusion

The raw data will be submitted according to the experimentation and a summary of the references of experimentation if any will be provided.



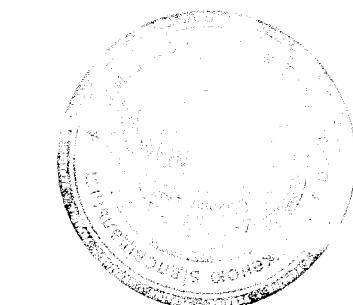
31 ФАНО 3 ОРУДІЯ ВАРОВАНИЯ

КИТАЙСЬКА

20 06 2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/P-01 EFFECTIVE DATE : 24/07/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 21 OF 21
VI. HISTORY LOG
RINZA TABLETS

PROTOCOL NO.	SUPERCED ES	EFFECTIVE DATE	SUPERSEDES DATE	CHANGES DONE	REASON TO CHANGE
RINZA/DIS/P-01	NEW	24/07/2010	-	-	-



ЗГІДНО З ОРДІНАРОМ

Кінайріш.

20.06.2014



Unique Pharmaceutical Laboratories
(A Division of JB Chemicals & Pharmaceuticals Limited)

**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
 REPORT FOR DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**

Document No.: RINZA/DIS/R-01

Effective date : 09/09/2010

Supersede : New.

	Prepared By	Checked By	Approved By
Signature	Pawar		Anil Saini
Date	08/09/10	09/09/10	09-09-10
Name	S. K. Pawar	K. D. Kamdar	Anil Saini
Designation	Dy.- QC Manager	Sr. Manager - QC	DGM - QA/QC



ЗГІЛЯНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайоріч.

20/08/2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 1 OF 56
INDEX

S.NO.	DESCRIPTION	PAGE NO.
I.	INTRODUCTION	02 to 03
II.	OBJECTIVE	04 to 04
III.	DEFINITION OF VALIDATION PARAMETERS	05 to 05
IV.	METHODOLOGY TO BE USED IN VALIDATION	06 to 08
V.	EXPERIMENTAL PLAN AND DATA EVALUATION	09 to 09
1.	Specificity	10 to 11
2.	Linearity	12 to 15
3.	Accuracy	15 to 21
4.	Precision	
4.1	System Precision	21 to 22
4.2	Method Precision	23 to 24
4.3	Intermediate Precision	25 to 27
5.	Robustness	
5.1	Change in the RPM (± 4 rpm)	28 to 32
5.2	Change in the volume of dissolution medium (± 20 ml)	32 to 36
5.3	Change in the temperature of the dissolution medium ($\pm 2^{\circ}\text{C}$)	36 to 40
5.4	Change in the wavelength (± 2 nm)	40 to 44
5.5	Change in the composition of mobile phase ($\pm 5\%$ organic phase)	44 to 48
5.6	Change in the initial flow rate (± 0.2 ml)	48 to 52
6.	Solution stability	53 to 54
7.	Validation report	55 to 55
VI.	HISTORY LOG	56 to 56



СЕРІЯ З 6 РИГІНАН

Кінайріс

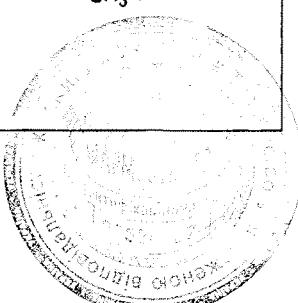
20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 2 OF 56
I. INTRODUCTION

A HPLC method is used for the estimation of dissolution of Paracetamol BP 500 mg, Caffeine BP 30 mg and Phenylephrine Hydrochloride BP 10 mg in Rinza Tablets.

Details	Paracetamol BP	Caffeine BP	Phenylephrine Hydrochloride BP
Description and Solubility	White crystalline powder. Sparingly soluble in water, freely soluble in alcohol, very slightly soluble in methylene chloride.	A white or almost white, crystalline powder or silky, white or almost white crystals. Sparingly soluble in water, freely soluble in boiling water, slightly soluble in ethanol (96%). It dissolves in concentrated solutions of alkali benzoates or salicylates.	A white or almost white, crystalline powder. Freely soluble in water & in ethanol (96 per cent). It melts about 143°C.
Chemical name	<i>N</i> -(4-Hydroxyphenyl)acetamide.	1,3,7-Trimethyl-3,7-dihydro-1 <i>H</i> -purine-2,6-dione.	(1 <i>R</i>)-1-(3-Hydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol hydrochloride.
Empirical formula	C ₈ H ₉ NO ₂	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂	C ₉ H ₁₃ NO ₂ .HCl
Molecular Weight	151.2	194.2	203.7
Action and Use	Analgesic; antipyretic.	Central nervous system stimulant.	Alpha-adrenoceptor agonist.

Chemical Structure of API		
Paracetamol	Caffeine	Phenylephrine Hydrochloride



ЗАЯВО З ОРГАНІЗАЦІОНОЮ

КИДАЧУ-С.Н.

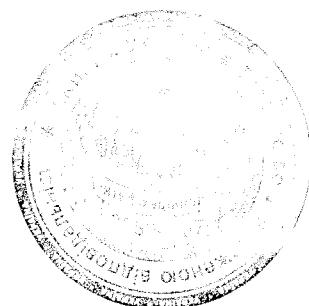
20.06.2014

000106


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**

DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01	EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01	SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 3 OF 56	

Product Name	Rinza Tablets
Parameters	
Organoleptic Description	Pink coloured round, flat uncoated tablets, having beveled edges and break-line on one side with dark pink and white mottling
Average weight	660 mg



ЗГІАНО З ОРИГІНАЛОМ

ХІРУРГІЧ.

20.06.2014

V


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 4 OF 56
II. OBJECTIVE

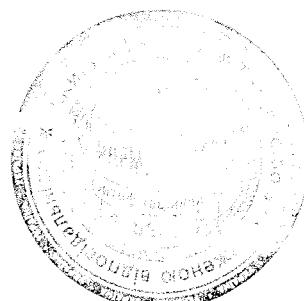
This Report is designed to validate the analytical method used for dissolution Paracetamol BP 500 mg, Caffeine BP 30 mg and Phenylephrine Hydrochloride BP 10 mg in Rinza Tablets.

Parameters that will be studied for dissolution validation are as follows:

- 1 Specificity (Placebo Interference)
- 2 Linearity of Response
- 3 Accuracy (Placebo Spiked Recovery)
- 4 Precision
 - 4.1 System Precision
 - 4.2 Method Precision
 - 4.3 Intermediate Precision
- 5 Robustness
 - 5.1 Changes in the RPM ($\pm 4\%$).
 - 5.2 Change in the volume of dissolution medium ($\pm 20 \text{ mL}$)
 - 5.3 Change in the temperature of the dissolution medium ($\pm 2^\circ\text{C}$)
 - 5.4 Change in the wavelength ($\pm 2 \text{ nm}$)
 - 5.5 Change in the composition of mobile phase ($\pm 5 \%$)
 - 5.6 Change in the $\pm 0.2 \text{ ml}$ of the initial flow rate.
- 6 Solution Stability

References:

- 1 USP
- 2 EP
- 3 BP
- 4 ICH Guidelines



Згідно з оригіналом

Кінадуріс Г.

20/06/2014



ANALYTICAL METHOD VALIDATION DISSOLUTION OF RINZA TABLETS

DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01	EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
------------------------------	-----------------------------

VERSION No.: 01	SUPERSEDE No.: NEW	PAGE No. : 5 OF 56
-----------------	--------------------	--------------------

III. DEFINITION OF VALIDATION PARAMETERS

1 Specificity (Selectivity)

Selectivity is the ability to measure quantitatively the analyte in the presence of components that may be expected to be present in the sample matrix. It ensures that there is no interference from excipient and/or degradation products and/or impurities or the analytes with each other

2 Linearity

Linearity is a measure of the method's ability to obtain results, which are either directly, or after mathematical transformation proportional to the concentration of the analyte within a given range.

3 Accuracy

Accuracy is a measure of the closeness of test results obtained by a method to the true value.

Accuracy is a measure of the exactness of the analytical method. Accuracy means that there is no systematic error or bias in the dissolution method.

4 Precision

Precision is an assay parameter that measures the degree of agreement among individual test results when the procedure is applied repeatedly to multiple samplings of a homogenous sample.

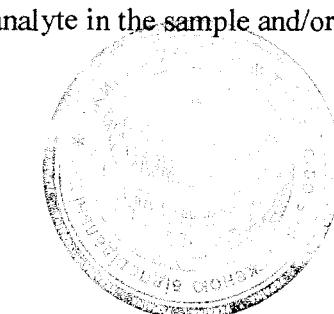
Relative Standard deviation (RSD) in percent is generally used to present the precision of the method. The precision is determined in three different ways – system repeatability (system precision), method repeatability for a homogenous sample (method precision), and repeatability of method for samples between two sets of experiments (different days/different analyst/different instruments or a combination of any of them). The later is intermediate precision.

5 Robustness

Robustness of a method is its ability to derive accurate results even when there is slight change in the condition such as change in RPM, volume of dissolution medium , temperature of the dissolution medium, wavelength , flow rate & Change in the composition of mobile phase.

6 Solution Stability

This experiment provides the information about the stability of the analyte in the sample and/or the Standard solution at room temperature.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндураш Н.

20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 6 OF 56
IV. METHODOLOGY TO BE USED IN VALIDATION
Instrument details:

Name of Instrument	Instrument ID No.	Instrument calibration status
HPCL	U/QCI/108/10	Calibrated
Dissolution apparatus	U/QCI/50/03	Calibrated

Reference/ Working Standards

Details	Type of Compound (Give pharmacopoeial reference)	Purity (As such)
Paracetamol	BP	99.7 %
Caffeine	BP	99.9 %
Phenylephrine Hydrochloride	BP	99.7 %

Reagents:

Sr.No.	Reagent	Grade (/Vendor name to be given)
1	Hydrochloric Acid	Merck
2	Methanol	Merck
3	1-Octane-sulphonate	Merck

Dissolution parameters:

Medium : 0.1M Hydrochloric Acid

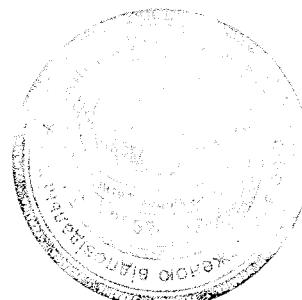
Volume : 500 mL

Apparatus : USP Type II Paddle

Speed : 100 rpm

Time Intervals : 60 mins

Temperature : 37°C ± 0.5 °C



ЗАЯВОВ З ОРИГІНАЛОМ

Кінадуріс

20 08 2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 7 OF 56
Preparation of Standard Solution:

Transfer about 500 mg Paracetamol, 30 mg Caffeine and 10 mg Phenylephrine Hydrochloride to a 500 ml volumetric flask, dissolve in 200 ml dissolution medium, mark up to volume with the same solvent and stir

Acceptance criteria:

For system suitability RSD for five replicates of the standard solution should not be more than 3.0 %.

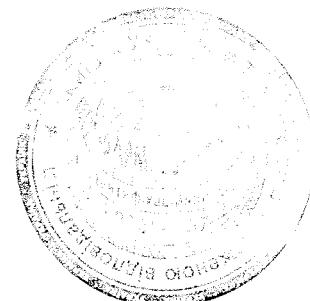
Procedure:

Place the stated volume 500 ml of dissolution medium 0.1M Hydrochloric Acid in each vessel of the apparatus. Start the stirrers and set the speed to 100 rpm. After attaining $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, drop one tablet previously weighed in each vessel and set the stirring time for 60 mins. At the end of sampling point after 60 mins, withdraw a sample 100 mL from a zone midway between the surface of the dissolution medium and the top of the rotary blade, not less than 1.0 cm from the wall. Filter the solution through Whatman No. 42 filter paper or equivalent, discard the first 5 ml of filtrate; use the filtrate as the test solution.

Sample Preparation

Use the filtrate as the test solution.

Note: Depending on the method used (viz. UV, HPLC,etc), the estimation procedure will vary accordingly.



ST 1AHO 310PML/1A/N

KIRAYPIC

20-08-2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 8 OF 56
Chromatographic Condition

Column Size : 250 x 4.6 packed with sorbent octadecylsilane chemically bonded to the surface of silicon particles, 5 μ Particle size or analogous.

Buffer : Dissolve 1.1 g of sodium-1-octane sulphonate in 1000 ml of water.
Adjust the pH to 3.0 with orthophosphoric acid.

Mobile Phase : 600 ml Buffer : 400 ml Methanol

Flow Rate : 1.0 ml / min.

Detector : UV detector set at 280 nm.

Injection volume : 20 μ l

Calculations:

$$\text{Dissolution (mg/tab)} = \frac{\text{Aspl}}{\text{Astd}} \times \frac{\text{Wstd}}{500} \times \frac{500}{1} \times \frac{\text{Purity}}{100}$$

$$\text{Dissolution in % of labeled amount} = \frac{\text{Dissolution in mg/tab}}{\text{Label claim in mg}} \times 100$$

Where,

Aspl = Absorbance of API in Sample solution

Astd = Absorbance of API in Standard solution

Wstd = Weight of API working standard taken in mg

P = Percentage purity of API working standard on as is basis

Limit: NLT 70% (Q) i.e 75 in 60 mins.



ЗТІЯНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінчук І.Н.

20.06.2014

	ANALYTICAL METHOD VALIDATION DISSOLUTION OF RINZA TABLETS		
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01	EFFECTIVE DATE : 09/09/2010		
VERSION No.: 01	SUPERSEDE No.: NEW	PAGE No. : 9 OF 56	

V. EXPERIMENTAL PLAN AND DATA EVALUATION

The analytical method validation was executed as per the following plan:

1. System suitability was done as per Methodology:
2. Resolution factor between the peaks due to 2.0
3. The experiments was done as sequential operations.
4. All the chromatograms generated during the validation activity was preserved.
5. Printouts of sequence table, method file was attached for each activity.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Жіндурич

20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 10 OF 56
1. Specificity (Placebo Interference)
Experiment
Preparation of Placebo solution for Tablets:

Accurately weigh and quantitatively transfer placebo about 660 mg ($660 \text{ mg} \pm 10\%$) equivalent to 1 tablet and transfer into a dissolution jar containing 500 mL of dissolution medium. The dissolution will be carried out on three placebo samples and aliquots will be withdrawn at the end of 60 mins. Withdraw 100 mL solution from each vessel and use it for analysis.

Sample Preparation:

Weigh 1 tablet and transfer into each of the dissolution jar containing 500 mL of dissolution medium. The dissolution will be carried out on three tablet samples and aliquots will be withdrawn at the end of 60 mins Withdraw 100 mL solution from each vessel and use it for analysis.

Preparation of Standard Solution:

Prepare the Standard Solution exactly as given in Methodology: Section IV under the Title "*Preparation of Standard solution*".

Specificity

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	16177324	3177838	186382
3	1	Standard - 2	16180577	3180573	185373
4	1	Standard - 3	16177562	3180432	186245
5	1	Standard - 4	16182625	3183138	186696
6	1	Standard - 5	16182379	3184915	186469
Mean		16180093	3181379	186233	
SD		2546.8	2724.1	507.9	
RSD		0.02 %	0.09 %	0.27 %	

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндряч

20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 11 OF 56

S.R. No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paraceta mol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Mobile phase	---	---	---
3	1	Placebo Without Active	---	---	---
4	1	Placebo With Chlorpheniramine Maleate	---	---	---
5	1	Placebo Without Paracetamol	---	---	---
6	1	Placebo Without Caffeine	---	---	---
7	1	Placebo Without Phenylephrine Hcl	---	---	---
8	1	Control sample	15965733	3223554	183375

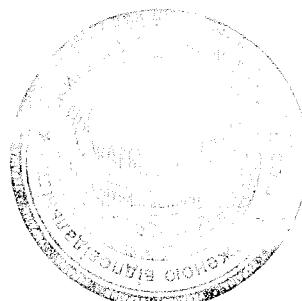
Observation

- 1) An injection of mobile phase does not exhibit any peak at the retention time of Paracetamol, Caffeine & Phenylephrine Hcl.
- 2) An injection of placebo does not exhibit any peak at the retention time of Paracetamol, Caffeine & Phenylephrine Hcl.

Acceptance Criteria

- 1) An injection of mobile phase should not exhibit any peak at the retention time of Paracetamol, Caffeine & Phenylephrine Hcl.
- 2) An injection of placebo should not exhibit any peak at the retention time of Paracetamol, Caffeine & Phenylephrine Hcl.

Result: Thus acceptance criteria are met.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінчуріч

20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 12 OF 56

2. Linearity

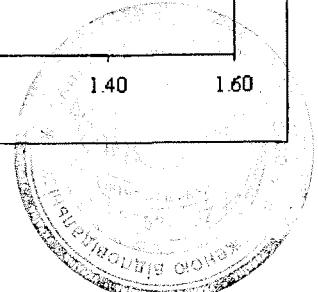
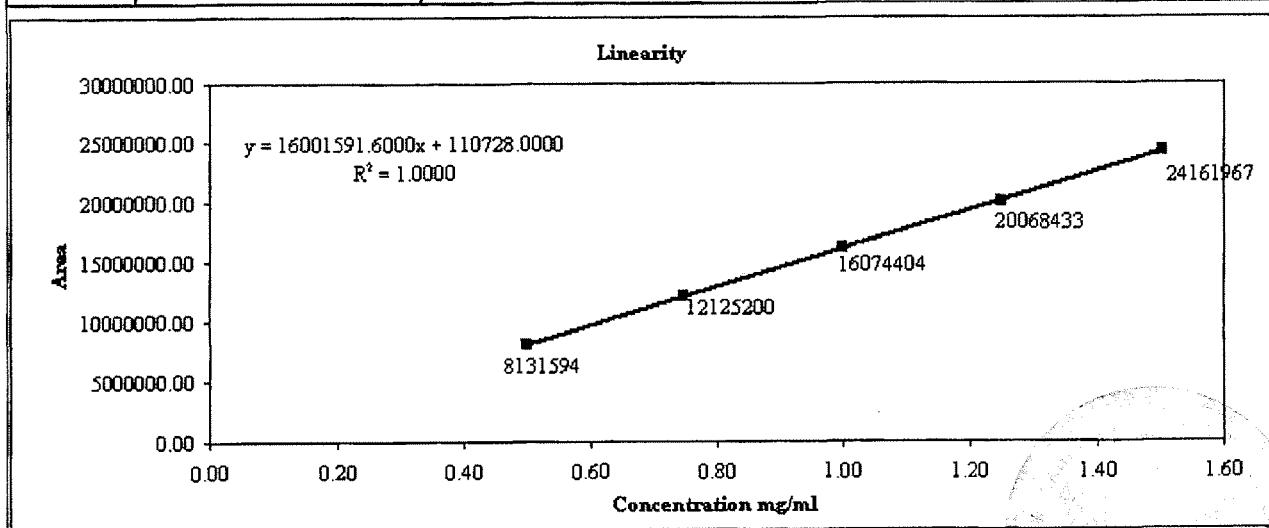
A series of *Standard Preparations* will be prepared utilizing Paracetamol, Caffeine and Phenylephrine Hydrochloride Active working standard over a range of 50 % to 150 % of the nominal concentration.

Preparation of Linearity Stock Solution:

Accurately Weigh and quantitatively transfer about 1000 mg Paracetamol, 60 mg Caffeine and 20 mg Phenylephrine Hydrochloride ($\pm 10\%$) of working Standard equivalent to 1000 mg Paracetamol, 60 mg Caffeine and 20 mg Phenylephrine Hydrochloride to a 100 mL volumetric flask. Add about 80 mL of dissolution medium and sonicate to dissolve. Dilute up to the volume with dissolution medium.

Linearity of Paracetamol

S.R.No.	Name	Conc. in mg/ml	Area
1	Linearity (50 %)	0.50	8131594
2	Linearity (75 %)	0.75	12125200
4	Linearity (100 %)	1.00	16074404
5	Linearity (125 %)	1.25	20068433
7	Linearity (150 %)	1.50	24161967



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурук І.Н.

20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 13 OF 56
Data Evaluation

A least square fit graph of peak area value against concentration will be plotted and the correlation coefficient reported.

Evaluation

Correlation Co-efficient : 1.0000

Slope : 16001591.6

Intercept : 110728.0

% Y Intercept : 0.69 %

Acceptance criteria:

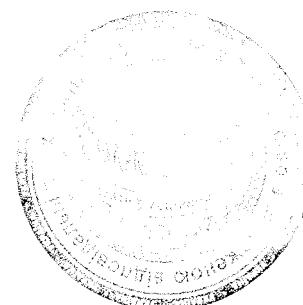
Correlation Co-efficient: Not less than 0.998

Slope: Report value

% Y Intercept: Within $\pm 10\%$ of the response at nominal concentration

Linearity of Caffeine

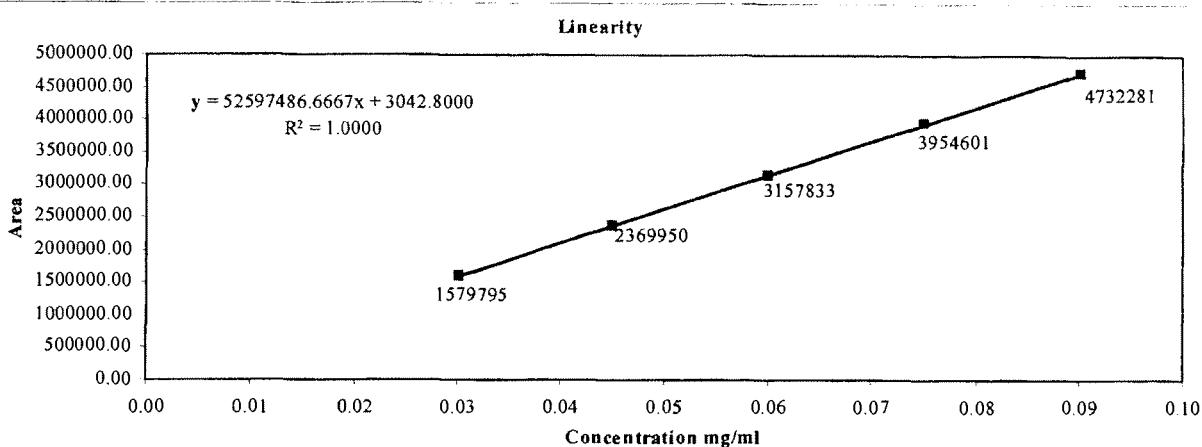
S.R. No	Name	Cone. in mg/ml	Area
1	Linearity (50 %)	0.030	1579795
2	Linearity (75 %)	0.045	2369950
4	Linearity (100 %)	0.060	3157833
5	Linearity (125 %)	0.075	3954601
7	Linearity (150 %)	0.090	4732281



31 ЯНВАРЯ 2014

КИДАУР ФС

20 09 2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 14 OF 56

Data Evaluation

A least square fit graph of peak area value against concentration will be plotted and the correlation coefficient reported.

Evaluation

Correlation Co-efficient : 1.0000

Slope : 52597486.7

Intercept : 3042.8

% Y Intercept : 0.10 %

Acceptance criteria:

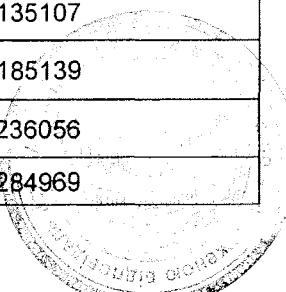
Correlation Co-efficient: Not less than 0.998

Slope: Report value

 % Y Intercept: Within \pm 10 % of the response at nominal concentration

Linearity of Phenylephrine Hcl

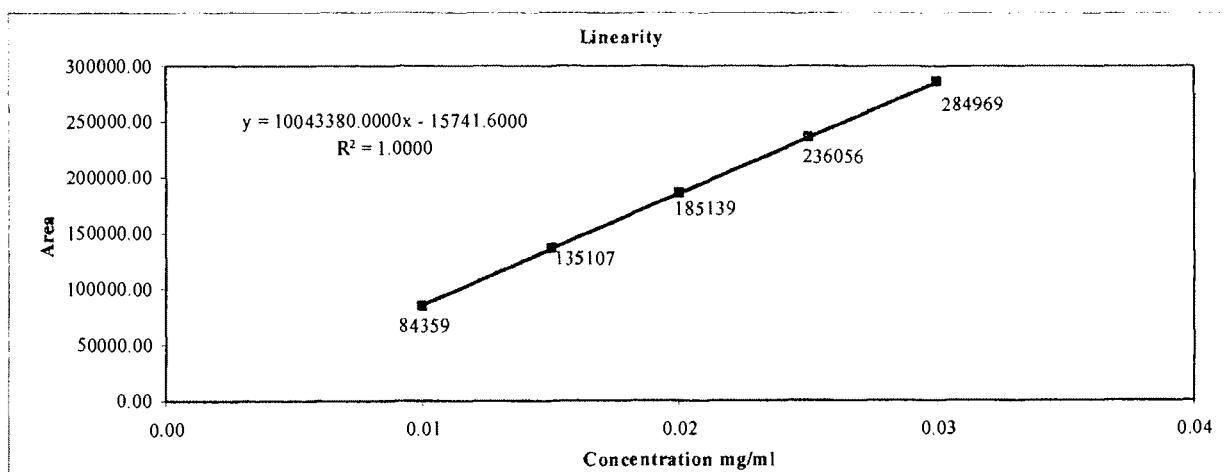
S.R. No	Name	Conc in mg/ml	Area
1	Linearity (50 %)	0.010	84359
2	Linearity (75 %)	0.015	135107
4	Linearity (100 %)	0.020	185139
5	Linearity (125 %)	0.025	236056
7	Linearity (150 %)	0.030	284969



ЗТЯНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайдіс

28.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 15 OF 56

Data Evaluation

A least square fit graph of peak area value against concentration will be plotted and the correlation coefficient reported.

Evaluation

Correlation Co-efficient : 1.0000

Slope : 10043380.0

Intercept : 15741.6

% Y Intercept : 8.50 %

Acceptance criteria:

Correlation Co-efficient: Not less than 0.998

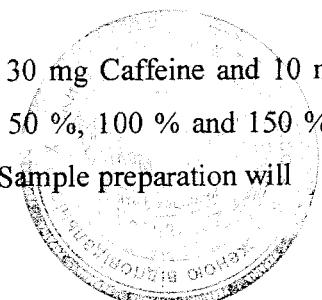
Slope: Report value

% Y Intercept: Within $\pm 10\%$ of the response at nominal concentration

Thus acceptance criteria is met

3. Accuracy (Placebo Spiked Recovery)
Experiment

Placebo of Rinza Tablets will be spiked with 500 mg Paracetamol, 30 mg Caffeine and 10 mg Phenylephrine Hydrochloride drug substance at three different levels, 50 %, 100 % and 150 % (three replicates of each level i.e. nine determinations) and the area of Sample preparation will be



ЗАЯВО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайрич,

20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 16 OF 56

compared with that of Standard Solution, Standard solution being prepared and analyzed as per given in *Methodology* :Section IV.

- a. 50 % of nominal concentration.
- b. 100 % of nominal concentration.
- c. 150 % of nominal concentration.

Each level will be prepared in triplicate. The accuracy will be expressed as mean recovery for three (3) dissolution sample preparations at each level. Overall accuracy will be expressed as mean recovery for nine (9) dissolution sample preparations.

Procedure:

Each level will be prepared by adding API and placebo powder as specified in Table below:

Accuracy dilutions:

Particulars	50% of 660mg Tablet	100 % of 660 mg tablet	150% of 660 mg tablet
Amount of Placebo to be added	660 mg	660 mg	660 mg
Diluted to with dissolution medium	500 ml	500 ml	500 ml
Concentration in mg/mL			
Paracetamol	0.500	1.000	1.500
Caffeine	0.030	0.060	0.090
Phenylephrine HCl	0.010	0.020	0.030

Data Evaluation

For each level:

- (i) Amount added in mg
- (ii) Amount recovered in mg
- (iii) Percent Recovery



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінадуріс

20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 17 OF 56

Wt. of active taken for recovery preparation (mg) Purity
 Amount added in mg = ----- x -----
 500 100

Amount Recovered =

AT	Wt. of std	Purity
----- x -----	----- x -----	
AS	500	100

% Recovery =

Amount Recovered
 ----- x 100
 Amount added

Where,

AT=Area of Active in *Sample Preparation at each level.*

AS=Area of Active in *Standard Preparation.*

W=Weight of Active Working Standard taken in mg.

P=Purity of Active Working Standard on as basis.

Standard Weight :

Paracetamol : 500.1 mg
 Caffeine : 30.0 mg
 Phenylephrine Hcl : 9.9 mg



ЗГІЛАО З ОРИГІНАЛОМ

Жінауре

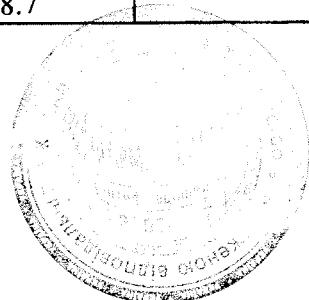
28.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 18 OF 56

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	16016517	3182236	187692
3	1	Standard - 2	16012716	3180748	187415
4	1	Standard - 3	16010769	3181374	187698
5	1	Standard - 4	16003913	3181362	187699
6	1	Standard - 5	16004189	3181606	187485
Mean			16009621	3181465	187598
SD			5489.5	535.6	137.2
RSD			0.03 %	0.02 %	0.07 %

Paracetamol:

S.R.No	Level	Area	Wt,taken in mg	Amount Added	Amount Recovered	% Recovery	SD	RSD
2	50	8030751	250.2	0.49890	0.50022	100.3	0.611	0.61
		8114441	250.5	0.49950	0.50543	101.2		
		8123530	250.2	0.49890	0.50599	101.4		
		Mean		101.0				
S.R.No	Level	Area	Wt,taken in mg	Amount Added	Amount Recovered	% Recovery	SD	RSD
1	100	16101924	499.8	0.99660	1.00295	100.6	0.290	0.29
2		16073683	500.1	0.99720	1.00119	100.4		
3		16076865	501.9	1.00079	1.00139	100.1		
		Mean		100.4				
S.R.No	Level	Area	Wt,taken in mg	Amount Added	Amount Recovered	% Recovery	SD	RSD
1	150	23645122	748.2	1.49191	1.4728	98.7	0.200	0.20
2		23640537	749.8	1.49510	1.47251	98.5		
3		23637927	746.7	1.48892	1.47235	98.9		
		Mean		98.7				



31 JUNE 2014

KIRAYPIC

20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 19 OF 56

Mean % recovery (n=3) at each level: 98.0 % to 102.0 %

Overall mean % recovery (n=9) : 98.0 % to 102.0 %

Overall RSD (n=9) : NMT 2.0 %

Evaluation

Mean % recovery (n=3) at each level: All values are within 98.0 % to 102.0 %

Overall mean % recovery (n=9) : 100.0 %

Overall RSD (n=9) : 1.07 %

Caffeine:

S.R.No	Level	Area	Wt,taken in mg	Amount Added	Amount Recovered	% Recovery	SD	RSD
1	50	1580078	15.0	0.02997	0.02977	99.3	0.619	0.62
2		1599143	15.1	0.03017	0.03013	99.9		
3		1599990	15.0	0.02997	0.03014	100.6		
					Mean	99.9		
S.R.No	Level	Area	Wt,taken in mg	Amount Added	Amount Recovered	% Recovery	SD	RSD
1	100	3210083	29.9	0.05974	0.06048	101.2	0.564	0.56
2		3205660	30.0	0.05994	0.06040	100.8		
3		3206527	30.2	0.06034	0.06041	100.1		
					Mean	100.7		
S.R.No	Level	Area	Wt,taken in mg	Amount Added	Amount Recovered	% Recovery	SD	RSD
1	150	4773242	45.1	0.09011	0.08993	99.8	0.416	0.42
2		4770288	44.9	0.08971	0.08987	100.2		
3		4772677	45.3	0.09051	0.08992	99.3		
					Mean	99.8	99.8	



ЗАГЛІДО ЗАКРИЛІАНЫ

Кіндері

20.06.2011


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 20 OF 56
Acceptance criteria

Mean % recovery (n=3) at each level: 98.0 % to 102.0 %

Overall mean % recovery (n=9) : 98.0 % to 102.0 %

Overall RSD (n=9) : NMT 2.0 %

Evaluation

Mean % recovery (n=3) at each level: All values are within 98.0 % to 102.0 %

Overall mean % recovery (n=9) : 100.1 %

Overall RSD (n=9) : 0.64 %

Phenylephrine Hcl:

S.R.No	Level	Area	Wt,taken in mg	Amount Added	Amount Recovered	% Recovery	SD	RSD
1	50	90875	4.8	0.00957	0.00956	99.9	0.717	0.72
2		91076	4.8	0.00957	0.00958	100.1		
3		91710	4.9	0.00977	0.00965	98.8		
				Mean	99.6			
S.R.No	Level	Area	Wt,taken in mg	Amount Added	Amount Recovered	% Recovery	SD	RSD
1	100	196818	10.3	0.02054	0.02071	100.8	0.939	0.94
2		196888	10.5	0.02094	0.02072	98.9		
3		196930	10.4	0.02074	0.02072	99.9		
				Mean	99.9			
S.R.No	Level	Area	Wt,taken in mg	Amount Added	Amount Recovered	% Recovery	SD	RSD
1	150	298515	15.6	0.03111	0.03141	101.0	0.525	0.52
2		298455	15.7	0.03131	0.03141	100.3		
3		297744	15.5	0.03091	0.03133	101.4		
				Mean	100.9			

ЗАВДАННЯ З ОРИГІНАЛОМ

Кіндура І. С.

20.08.2014

	ANALYTICAL METHOD VALIDATION DISSOLUTION OF RINZA TABLETS		
	DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01		EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
	VERSION No.: 01	SUPERSEDE No.: NEW	PAGE No. : 21 OF 56

Acceptance criteria

Mean % recovery (n=3) at each level: 98.0 % to 102.0 %

Overall mean % recovery (n=9) : 98.0 % to 102.0 %

Overall RSD (n=9) : NMT 2.0 %

Evaluation

Mean % recovery (n=3) at each level: All values are within 98.0 % to 102.0 %

Overall mean % recovery (n=9) : 100.1 %

Overall RSD (n=9) : 0.87 %

Thus acceptance criteria are met

4. Precision

4.1 System Precision

Experiment

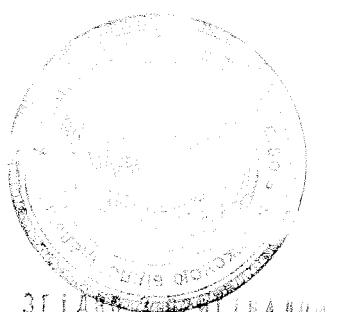
Five replicate area of the *Standard Solution* will be read as given in Methodology: Section IV.

Data Evaluation

The standard deviation and relative standard deviation (RSD) of the five area replicates of Paracetamol, Caffeine and Phenylephrine Hydrochloride will be calculated and reported.

Standard Weight:

Paracetamol : 500.2 mg
 Caffeine : 30.1 mg
 Phenylephrine Hcl : 10.0 mg



KIRIYAPURAM

ZD, 18/7/2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 22 OF 56

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	16094205	3156137	184706
3	1	Standard - 2	16087899	3155913	185527
4	1	Standard - 3	16091484	3156568	184960
5	1	Standard - 4	16087348	3155922	185164
6	1	Standard - 5	16083971	3156184	185184
Mean			16088981	3156145	185108
SD			3952.6	266.5	303.3
RSD			0.02%	0.01%	0.16%
Theoretical Plate			6637	8269	5106

Evaluation

RSD value of five replicate injection is

- 1) Paracetamol :0.02 %
- 2) Caffeine :0.01%
- 3) Phenylephrine Hcl:0.16%

Acceptance criteria

% RSD should not be more than 3.0 %.



Завдано з оригіналом

KIRADYRICH

20/08/2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 23 OF 56
4.2 Method Precision
Experiment

Dissolution of Rinza Tablets will be carried out on six Tablets each and analyzed as given in Methodology: Section IV.

Standard Weight:

Paracetamol : 500.5 mg
Caffeine : 30.2 mg
Phenylephrine Hcl : 10.0 mg

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	16156303	3189855	186846
3	1	Standard - 2	16159710	3190568	186917
4	1	Standard - 3	16146302	3187325	186461
5	1	Standard - 4	16141952	3187139	186319
6	1	Standard - 5	16131076	3185411	186375
Mean		16147069	3188060	186584	
SD		11484.9	2116.5	277.7	
RSD		0.07	0.07	0.15	

Unit No.	Dissolution of Paracetamol			Dissolution of Caffeine			Dissolution of Phenylephrine Hcl		
	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%
1	16068342	496.57	99.3	3206178	30.34	101.1	181834	9.72	97.2
2	16338042	504.90	101.0	3247490	30.73	102.4	185034	9.89	98.9
3	15743461	486.53	97.3	3075376	29.10	97.0	176164	9.41	94.1
4	15807574	488.51	97.7	3091062	29.25	97.5	177098	9.46	94.6
5	16056690	496.21	99.2	3157190	29.88	99.6	180478	9.64	96.4
6	16142025	498.84	99.8	3284714	31.08	103.6	186481	9.96	99.6
Mean		495.26	99.1		30.07	100.2		9.68	96.8
SD		6.786	1.357		0.798	2.659		0.221	2.212
RSD%		1.4	1.4		2.7	2.7		2.3	2.3

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

KIRADYRICH

20.09.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 24 OF 56
Data Evaluation

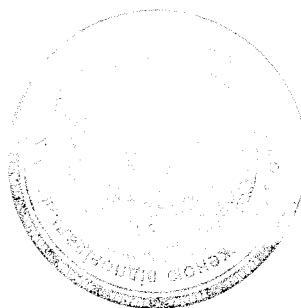
The % Dissolution of six Sample Preparations will be calculated. The standard deviation and relative standard deviation will be calculated and reported.

Acceptance criteria

% Dissolution should not be less than 70 % (Q) i.e 75 % at the end of 60 mins and % RSD for Dissolution on six tablets should not be more than 6.0 %.

Evaluation

- 1) Dissolution values of Paracetamol : 97.3 % to 101.0 %
RSD (n=6) of Paracetamol : 1.4 %
- 2) Dissolution values of Caffeine : 97.0 % to 103.6 %
RSD (n=6) of Caffeine : 2.7 %
- 3) Dissolution values of Phenylephrine Hcl : 94.1 % to 99.6 %
RSD (n=6) of Phenylephrine Hcl : 2.3 %



СПІВАЮ З ОРИГІНАЛОМ

Кінчуріч

20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 25 OF 56
4.3 Intermediate Precision
Experiment

Dissolution of Rinza Tablets will be carried out on next day, different system, different analyst, performing six tablets and analyzed as given in Methodology: Section IV.

Standard Weight:
Paracetamol : 500.4 mg
Caffeine : 30.2 mg
Phenylephrine Hcl : 10.2 mg

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	10345183	2647056	170284
3	1	Standard - 2	10347447	2648793	169531
4	1	Standard - 3	10340796	2695875	169967
5	1	Standard - 4	10341086	2650599	170358
6	1	Standard - 5	10322049	2646353	169822
Mean		10339312	2657735	169992	
SD		10050.0	21384.2	339.6	
RSD		0.10	0.80	0.20	

Unit No.	Dissolution of Paracetamol			Dissolution of Caffeine			Dissolution of Phenylephrine Hcl		
	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%
1	10301694	497.08	99.4	2659041	30.18	100.6	166800	9.98	99.8
2	10311496	497.56	99.5	2695953	30.60	102.0	167610	10.03	100.3
3	10273681	495.73	99.1	2608671	29.61	98.7	166109	9.94	99.4
4	10287201	496.38	99.3	2633558	29.90	99.7	164053	9.81	98.1
5	10250525	494.61	98.9	2629295	29.85	99.5	167921	10.05	100.5
6	10278088	495.94	99.2	2626054	29.81	99.4	166779	9.98	99.8
Mean		496.22	99.2		29.99	100.0		9.96	99.6
SD		1.044	0.209		0.352	1.172		0.083	0.827
RSD%		0.2	0.2		1.2	1.2		0.8	0.8



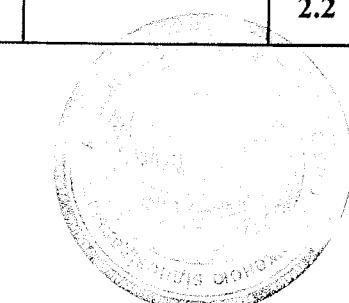
ЗАДАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс Н.

20/06/2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 26 OF 56
Method Precision and Intermediate Precision

S.R.No	Precision Type	Dissolution of Paracetamol		Dissolution of Caffeine		Dissolution of Phenylephrine Hcl	
		mg/tab	%	mg/tab	%		
1	Method Precision	496.57	99.3	30.34	101.1	9.72	97.2
2	Method Precision	504.90	101.0	30.73	102.4	9.89	98.9
3	Method Precision	486.53	97.3	29.10	97.0	9.41	94.1
4	Method Precision	488.51	97.7	29.25	97.5	9.46	94.6
5	Method Precision	496.21	99.2	29.88	99.6	9.64	96.4
6	Method Precision	498.84	99.8	31.08	103.6	9.96	99.6
7	Intermediate Precision	497.08	99.4	30.18	100.6	9.98	99.8
8	Intermediate Precision	497.56	99.5	30.60	102.0	10.03	100.3
9	Intermediate Precision	495.73	99.1	29.61	98.7	9.94	99.4
10	Intermediate Precision	496.38	99.3	29.90	99.7	9.81	98.1
11	Intermediate Precision	494.61	98.9	29.85	99.5	10.05	100.5
12	Intermediate Precision	495.94	99.2	29.81	99.4	9.98	99.8
Mean		99.1		100.1			98.2
SD		0.917		1.911			2.141
RSD		0.9		1.9			2.2



Згідно з оригіналом

Кіндуруса

20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 27 OF 56
Data Evaluation

The % Dissolution of six Sample *Preparations* will be calculated. The standard deviation and relative standard deviation of twelve results from section 4.2 and 4.3 will be calculated and reported.

Acceptance Criteria

For Intermediate Precision: % Dissolution should not be less than 70% (Q) i.e. 75 % at the end of 60 mins and % RSD for Dissolution on six tablets should not be more than 6.0 %.

The cumulative % RSD for % Dissolution of twelve results of Intermediate Precision and Method Precision at the end of 60 mins should not be more than 6.0%

Evaluation

- 1) Dissolution values of Paracetamol : 98.9 % to 99.5 %
 RSD (n=6) of Paracetamol : 0.2 %
 RSD (n=12) of Paracetamol (Method Precision + Intermediate precision): 0.9 %
- 2) Dissolution values of Caffeine : 98.7 % to 102.0 %
 RSD (n=6) of Caffeine : 1.2 %
 RSD (n=12) of Caffeine (Method Precision + Intermediate precision) : 2.0 %
- 3) Dissolution values of Phenylephrine Hcl : 98.1 % to 100.5 %
 RSD (n=6) of Phenylephrine Hcl : 0.8 %
 RSD (n=12) of Phenylephrine Hcl (Method Precision + Intermediate precision) : 2.2 %

Thus acceptance criteria are met.



Згідно з оригіналом

Кінайріс Н.

20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 28 OF 56
5. Robustness
Experiment

Six Sample preparations and Standard Preparation were chromatographed as per the Method (Ref: Section IV) by deliberately changing the dissolution parameters viz.

Respectively changing the following parameters:

1) Changes in the RPM ($\pm 4\%$). i.e. 96 RPM and 104 RPM
a) For - 4% RPM i.e. 96 RPM
Standard Weight:
Paracetamol : 500.2 mg
Caffeine : 30.2 mg
Phenylephrine Hcl : 10.1 mg

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	16095310	3185526	183544
3	1	Standard - 2	16103490	3187172	183075
4	1	Standard - 3	16098827	3186496	184099
5	1	Standard - 4	16095909	3186538	182623
6	1	Standard - 5	16083461	3185548	182913
Mean			16095399	3186256	183251
SD			7416.2	708.9	579.8
RSD			0.05	0.02	0.32

Unit No.	Dissolution of Paracetamol			Dissolution of Caffeine			Dissolution of Phenylephrine Hcl		
	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%
1	15959484	494.49	98.9	3182718	30.14	100.5	181800	9.99	99.9
2	15905545	492.82	98.6	3156505	29.89	99.6	180555	9.92	99.2
3	16166095	500.89	100.2	3184575	30.15	100.5	183922	10.11	101.1
4	15972508	494.89	99.0	3242109	30.70	102.3	183522	10.08	100.8
5	16149954	500.39	100.1	3205982	30.36	101.2	184736	10.15	101.5
6	15924231	493.40	98.7	3169782	30.01	100.0	183493	10.08	100.8
Mean	496.15	99.2		30.21	100.7			10.06	100.6
SD	3.563	0.713		0.287	0.956			0.084	0.844
%RSD	0.7	0.7		0.9	0.9			0.8	0.8

ВЕДІАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс

20.09.2014



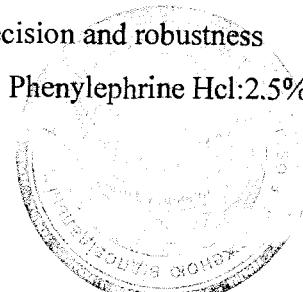
ANALYTICAL METHOD VALIDATION DISSOLUTION OF RINZA TABLETS					
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01			EFFECTIVE DATE : 09/09/2010		
VERSION No.: 01		SUPERSEDE No.: NEW		PAGE No. : 29 OF 56	

Dissolution comparison between Method precision and Robustness (Change of RPM 96)

S.R.No	Precision Type	Dissolution of Paracetamol		Dissolution of Caffeine		Dissolution of Phenylephrine Hcl	
		mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab	%
1	Method Precision	496.57	99.3	30.34	101.1	9.72	97.2
2	Method Precision	504.90	101.0	30.73	102.4	9.89	98.9
3	Method Precision	486.53	97.3	29.10	97.0	9.41	94.1
4	Method Precision	488.51	97.7	29.25	97.5	9.46	94.6
5	Method Precision	496.21	99.2	29.88	99.6	9.64	96.4
6	Method Precision	498.84	99.8	31.08	103.6	9.96	99.6
7	Robustness (96 RPM)	494.49	98.9	30.14	100.5	9.99	99.9
8	Robustness (96 RPM)	942.82	98.6	29.89	99.6	9.92	99.2
9	Robustness (96 RPM)	500.89	100.2	30.15	100.5	10.11	101.1
10	Robustness (96 RPM)	494.89	99.0	30.70	102.3	10.08	100.8
11	Robustness (96 RPM)	500.39	100.1	30.36	101.2	10.15	101.5
12	Robustness (96 RPM)	493.40	98.7	30.01	100.0	10.08	100.8
Mean		99.2		100.4		98.7	
SD		1.021		1.874		2.475	
RSD		1.0		1.9		2.5	

Evaluation

- 1) The test for Robustness passes as the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness (96 RPM) parameter (n=12) is Paracetamol: 1.0%, Caffeine:1.9% & Phenylephrine Hcl:2.5%.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс

20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 30 OF 56
Acceptance criteria

- 1) The test for Robustness passes if the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness Parameter (n=12) should be not more than 6.0 %

Acceptance criteria are met
b) For + 4% RPM i.e. 104 RPM
Standard Weight:
Paracetamol : 500.2 mg
Caffeine : 30.2 mg
Phenylephrine Hcl : 10.1 mg

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	16095310	3185526	183544
3	1	Standard – 2	16103490	3187172	183075
4	1	Standard – 3	16098827	3186496	184099
5	1	Standard – 4	16095909	3186538	182623
6	1	Standard – 5	16083461	3185548	182913
Mean			16095399	3186256	183251
SD			7416.2	708.9	579.8
RSD			0.05	0.02	0.32



ЗБІГАНО З ОРИГІНАЛОМ

КИТАУРІС

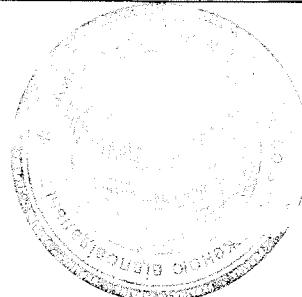
20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 31 OF 56

Unit No.	Dissolution of Paracetamol			Dissolution of Caffeine			Dissolution of Phenylephrine Hcl		
	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%
1	16019580	496.35	99.3	3120178	29.54	98.5	179879	9.88	98.8
2	15902700	492.73	98.5	3130398	29.64	98.8	179917	9.89	98.9
3	15918700	493.22	98.6	3139714	29.73	99.1	180853	9.94	99.4
4	15847601	491.02	98.2	3113844	29.48	98.3	177589	9.76	97.6
5	16068326	497.86	99.6	3213349	30.43	101.4	183244	10.07	100.7
6	16124283	499.59	99.9	3199998	30.30	101.0	181485	9.97	99.7
Mean		495.13	99.0		29.85	99.5		9.92	99.2
SD		3.321	0.664		0.405	1.350		0.104	1.037
RSD %		0.7	0.7		1.4	1.4		1.0	1.0

Dissolution comparison between Method precision and Robustness (Change of RPM 104)

S.R.No	Precision Type	Dissolution of Paracetamol		Dissolution of Caffeine		Dissolution of Phenylephrine Hcl	
		mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab	%
1	Method Precision	496.57	99.3	30.34	101.1	9.72	97.2
2	Method Precision	504.90	101.0	30.73	102.4	9.89	98.9
3	Method Precision	486.53	97.3	29.10	97.0	9.41	94.1
4	Method Precision	488.51	97.7	29.25	97.5	9.46	94.6
5	Method Precision	496.21	99.2	29.88	99.6	9.64	96.4
6	Method Precision	498.84	99.8	31.08	103.6	9.96	99.6
7	Robustness (104 RPM)	496.35	99.3	29.54	98.5	9.88	98.8
8	Robustness (104 RPM)	492.73	98.5	29.64	98.8	9.89	98.9
9	Robustness (104 RPM)	493.22	98.6	29.73	99.1	9.94	99.4
10	Robustness (104 RPM)	491.02	98.2	29.48	98.3	9.76	97.6
11	Robustness (104 RPM)	497.86	99.6	30.43	101.4	10.07	100.7
12	Robustness (104 RPM)	499.59	99.9	30.30	101.0	9.97	99.7
Mean		99.0		99.9			98.0
SD		1.006		1.988			2.024
RSD		1.0		2.0			2.1



СТІЛКО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндрякіч Н.

20.09.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 32 OF 56
Evaluation

- 1) The test for Robustness passes as the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness (96 RPM) parameter (n=12) is Paracetamol: 1.0%, Caffeine: 2.0% %& Phenylephrine Hcl: 2.1%.

Acceptance criteria

- 1) The test for Robustness passes if the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness Parameter (n=12) should be not more than 6.0 %

Acceptance criteria are met

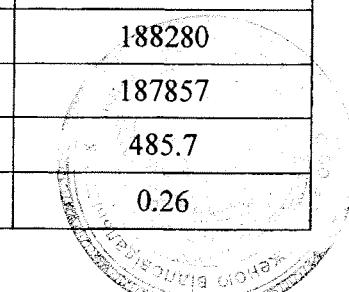
- 2) **Change in the volume of dissolution medium (± 20 mL). I.e. 480 ml and 520 ml.**

a) For – 20ml of Dissolution medium i.e. 480 ml

Standard Weight:

Paracetamol	: 500.3 mg
Caffeine	: 30.2 mg
Phenylephrine Hcl	: 10.1 mg

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	16110175	3217669	187340
3	1	Standard - 2	16103248	3216238	187513
4	1	Standard - 3	16108772	3218619	188452
5	1	Standard - 4	16110143	3219920	187699
6	1	Standard - 5	16104473	3218867	188280
Mean			16107362	3218263	187857
SD			3275.1	1386.6	485.7
RSD			0.02	0.04	0.26



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

НІНАУРІС...

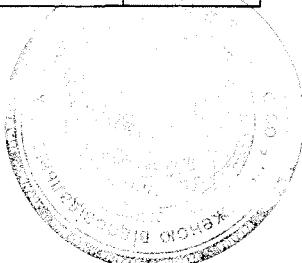
20.08.2016


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 33 OF 56

Unit No.	Dissolution of Paracetamol			Dissolution of Caffeine			Dissolution of Phenylephrine HCl		
	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%
1	16747115	518.61	103.7	3329847	31.22	104.1	191120	10.24	102.4
2	16652079	515.67	103.1	3283277	30.78	102.6	189771	10.17	101.7
3	16847985	521.73	104.3	3439522	32.24	107.5	195538	10.48	104.8
4	16755653	518.87	103.8	3298139	30.92	103.1	191388	10.26	102.6
5	16607401	514.28	102.9	3337233	31.29	104.3	188557	10.11	101.1
6	16809553	520.54	104.1	3262510	30.58	101.9	191400	10.26	102.6
Mean		518.29	103.7		31.17	103.9		10.25	102.5
SD		2.839	0.568		0.588	1.959		0.127	1.266
RSD%		0.5	0.5		1.9	1.9		1.2	1.2

Dissolution comparison between Method precision and Robustness (480 ml of Dissolution medium)

S.R.No	Precision Type	Dissolution of Paracetamol		Dissolution of Caffeine		Dissolution of Phenylephrine HCl	
		mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab	%
1	Method Precision	496.57	99.3	30.34	101.1	9.72	97.2
2	Method Precision	504.9	101.0	30.73	102.4	9.89	98.9
3	Method Precision	486.53	97.3	29.10	97.0	9.41	94.1
4	Method Precision	488.51	97.7	29.25	97.5	9.46	94.6
5	Method Precision	496.21	99.2	29.88	99.6	9.64	96.4
6	Method Precision	498.84	99.8	31.08	103.6	9.96	99.6
7	Robustness (480ml)	518.61	103.7	31.22	104.1	10.24	102.4
8	Robustness (480ml)	515.67	103.1	30.78	102.6	10.17	101.7
9	Robustness (480ml)	521.73	104.3	32.24	107.5	10.48	104.8
10	Robustness (480ml)	518.87	103.8	30.92	103.1	10.26	102.6
11	Robustness (480ml)	514.28	102.9	31.29	104.3	10.11	101.1
12	Robustness (480ml)	520.54	104.1	30.58	101.9	10.26	102.6
Mean		101.4		102.1			99.7
SD		2.542		2.890			3.378
RSD		2.5		2.8			3.4



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріч

20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 34 OF 56
Evaluation

- 1) The test for Robustness passes as the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness (96 RPM) parameter (n=12) is Paracetamol: 2.5%, Caffeine: 2.8% & Phenylephrine Hcl: 3.4%.

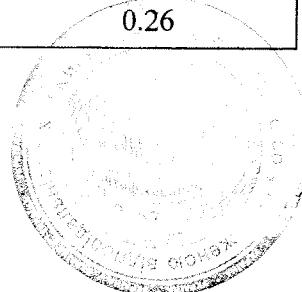
Acceptance criteria

- 1) The test for Robustness passes if the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness Parameter (n=12) should be not more than 6.0 %

Acceptance criteria are met
b) For + 20ml of Dissolution medium i.e. 520 ml
Standard Weight:

Paracetamol : 500.3 mg
Caffeine : 30.2 mg
Phenylephrine Hcl : 10.1 mg

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	16110175	3217669	187340
3	1	Standard - 2	16103248	3216238	187513
4	1	Standard - 3	16108772	3218619	188452
5	1	Standard - 4	16110143	3219920	187699
6	1	Standard - 5	16104473	3218867	188280
Mean			16107362	3218263	187857
SD			3275.1	1386.6	485.7
RSD			0.02	0.04	0.26



ЗГОДОВИЙ ОРИГІНАЛ

KINAYRICH

20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 35 OF 56

Unit No.	Dissolution of Paracetamol			Dissolution of Caffeine			Dissolution of Phenylephrine Hcl		
	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%
1	15723297	486.91	97.4	3084359	28.91	96.4	177388	9.51	95.1
2	15624680	483.85	96.8	3122576	29.27	97.6	176886	9.48	94.8
3	15407883	477.14	95.4	3070017	28.78	95.9	172323	9.24	92.4
4	15831152	490.25	98.1	3138308	29.42	98.1	180931	9.70	97.0
5	15407451	477.12	95.4	3032252	28.43	94.8	172665	9.26	92.6
6	15931548	493.35	98.7	3160308	29.63	98.8	180600	9.68	96.8
Mean		484.77	96.95		29.07	96.9		9.48	94.8
SD		6.720	1.344		0.446	1.488		0.199	1.991
RSD%		1.4	1.4		1.5	1.5		2.1	2.1

Dissolution comparison between Method precision and Robustness (520 ml of Dissolution medium)

S.R.No	Precision Type	Dissolution of Paracetamol		Dissolution of Caffeine		Dissolution of Phenylephrine Hcl	
		mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab	%
1	Method Precision	496.57	99.3	30.34	101.1	9.72	97.2
2	Method Precision	504.9	101.0	30.73	102.4	9.89	98.9
3	Method Precision	486.53	97.3	29.10	97.0	9.41	94.1
4	Method Precision	488.51	97.7	29.25	97.5	9.46	94.6
5	Method Precision	496.21	99.2	29.88	99.6	9.64	96.4
6	Method Precision	498.84	99.8	31.08	103.6	9.96	99.6
7	Robustness (520ml)	486.91	97.4	28.91	96.4	9.51	95.1
8	Robustness (520ml)	483.85	96.8	29.27	97.6	9.48	94.8
9	Robustness (520ml)	477.14	95.4	28.78	95.9	9.24	92.4
10	Robustness (520ml)	490.25	98.1	29.42	98.1	9.70	97.0
11	Robustness (520ml)	477.12	95.4	28.43	94.8	9.26	92.6
12	Robustness (520ml)	493.35	98.7	29.63	98.8	9.68	96.8
Mean		98.0		98.6			95.8
SD		1.662		2.609			2.215
RSD		1.7		2.6			2.3

ЗАГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Київська обл.

20.06.2014



ANALYTICAL METHOD VALIDATION DISSOLUTION OF RINZA TABLETS		
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01	EFFECTIVE DATE : 09/09/2010	
VERSION No.: 01	SUPERSEDE No.: NEW	PAGE No. : 36 OF 56

Evaluation

- 1) The test for Robustness passes as the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness (520 ml) parameter (n=12) is Paracetamol: 1.7%, Caffeine: 2.6% & Phenylephrine Hcl: 2.3%.

Acceptance criteria

- 1) The test for Robustness passes if the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness Parameter (n=12) should be not more than 6.0 %

Acceptance criteria are met

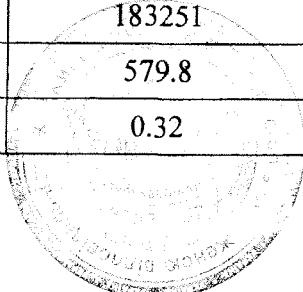
3) Change in the temperature of the dissolution medium ($\pm 2^{\circ}\text{C}$).i.e. 35°C and 39°C .

a) For - 2°C of Dissolution medium i.e. 35°C

Standard Weight:

Paracetamol	: 500.2 mg
Caffeine	: 30.2 mg
Phenylephrine Hcl	: 10.1 mg

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	16095310	3185526	183544
3	1	Standard - 2	16103490	3187172	183075
4	1	Standard - 3	16098827	3186496	184099
5	1	Standard - 4	16095909	3186538	182623
6	1	Standard - 5	16083461	3185548	182913
Mean			16095399	3186256	183251
SD			7416.2	708.9	579.8
RSD			0.05	0.02	0.32



ЗГІАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндрячук

20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 37 OF 56

Unit No.	Dissolution of Paracetamol			Dissolution of Caffeine			Dissolution of Phenylephrine Hcl		
	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%
1	16055452	497.46	99.5	3118673	29.53	98.4	180923	9.94	99.4
2	15987092	495.34	99.1	3124648	29.59	98.6	179055	9.84	98.4
3	15742007	487.75	97.6	3118784	29.53	98.4	176574	9.70	97.0
4	15850292	491.10	98.2	3068015	29.05	96.8	177987	9.78	97.8
5	15835723	490.65	98.1	3158853	29.91	99.7	181536	9.98	99.8
6	15913053	493.05	98.6	3154221	29.87	99.6	179512	9.86	98.6
Mean		492.56	98.5		29.58	98.6		9.85	98.5
SD		3.490	0.698		0.309	1.029		0.101	1.010
RSD%		0.7	0.7		1.0	1.0		1.0	1.0

Dissolution comparison between Method precision and Robustness (35°C of Dissolution medium)

S.R.No	Precision Type	Dissolution of Paracetamol		Dissolution of Caffeine		Dissolution of Phenylephrine Hcl	
		mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab	%
1	Method Precision	496.57	99.3	30.34	101.1	9.72	97.2
2	Method Precision	504.90	101.0	30.73	102.4	9.89	98.9
3	Method Precision	486.53	97.3	29.10	97.0	9.41	94.1
4	Method Precision	488.51	97.7	29.25	97.5	9.46	94.6
5	Method Precision	496.21	99.2	29.88	99.6	9.64	96.4
6	Method Precision	498.84	99.8	31.08	103.6	9.96	99.6
7	Robustness (35°C)	497.46	99.5	29.53	98.4	9.94	99.4
8	Robustness (35°C)	495.34	99.1	29.59	98.6	9.84	98.4
9	Robustness (35°C)	487.75	97.6	29.53	98.4	9.70	97.0
10	Robustness (35°C)	491.10	98.2	29.05	96.8	9.78	97.8
11	Robustness (35°C)	490.65	98.1	29.91	99.7	9.98	99.8
12	Robustness (35°C)	493.05	98.6	29.87	99.6	9.86	98.6
Mean		98.8			99.4		97.7
SD		1.047			2.053		1.833
RSD		1.1			2.1		1.9

31 Июнь 2014 г.

Кириллический

20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 38 OF 56
Evaluation

- 1) The test for Robustness passes as the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness (35°C) parameter ($n=12$) is Paracetamol: 1.1%, Caffeine: 2.1% & Phenylephrine Hcl: 1.9%.

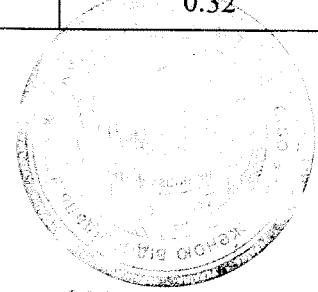
Acceptance criteria

- 1) The test for Robustness passes if the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness Parameter ($n=12$) should be not more than 6.0 %

Acceptance criteria are met
b) For $+2^{\circ}\text{C}$ of Dissolution medium i.e. 39°C
Standard Weight:

Paracetamol : 500.2 mg
Caffeine : 30.2 mg
Phenylephrine Hcl : 10.1 mg

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	16095310	3185526	183544
3	1	Standard - 2	16103490	3187172	183075
4	1	Standard - 3	16098827	3186496	184099
5	1	Standard - 4	16095909	3186538	182623
6	1	Standard - 5	16083461	3185548	182913
Mean			16095399	3186256	183251
SD			7416.2	708.9	579.8
RSD			0.05	0.02	0.32



Згідно з оригіналом

ЖИНАУРІС

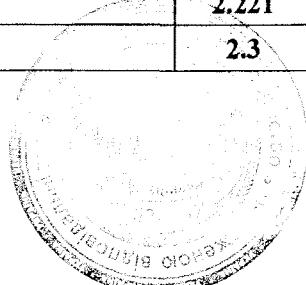
20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 39 OF 56

Unit No.	Dissolution of Paracetamol			Dissolution of Caffeine			Dissolution of Phenylephrine Hcl		
	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%
1	15721926	487.13	97.4	3137363	29.71	99.0	177919	9.78	97.8
2	16112592	499.23	99.8	3221839	30.51	101.7	183776	10.10	101.0
3	15958580	494.46	98.9	3142384	29.75	99.2	180339	9.91	99.1
4	16134315	499.91	100.0	3177405	30.09	100.3	183856	10.10	101.0
5	16024829	496.51	99.3	3110279	29.45	98.2	182099	10.01	100.1
6	15869040	491.69	98.3	3096642	29.32	97.7	178944	9.83	98.3
Mean		494.82	99.0		29.80	99.4		9.95	99.6
SD		4.844	0.969		0.434	1.448		0.137	1.370
RSD%		1.0	1.0		1.5	1.5		1.4	1.4

Dissolution comparison between Method precision and Robustness (39°C of Dissolution medium)

S.R.No	Precision Type	Dissolution of Paracetamol		Dissolution of Caffeine		Dissolution of Phenylephrine Hcl	
		mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab	%
1	Method Precision	496.57	99.3	30.34	101.1	9.72	97.2
2	Method Precision	504.90	101.0	30.73	102.4	9.89	98.9
3	Method Precision	486.53	97.3	29.10	97.0	9.41	94.1
4	Method Precision	488.51	97.7	29.25	97.5	9.46	94.6
5	Method Precision	496.21	99.2	29.88	99.6	9.64	96.4
6	Method Precision	498.84	99.8	31.08	103.6	9.96	99.6
7	Robustness (39°C)	487.13	97.4	29.71	99.0	9.78	97.8
8	Robustness (39°C)	499.23	99.8	30.51	101.7	10.10	101.0
9	Robustness (39°C)	494.46	98.9	29.75	99.2	9.91	99.1
10	Robustness (39°C)	499.91	100.0	30.09	100.3	10.10	101.0
11	Robustness (39°C)	496.51	99.3	29.45	98.2	10.01	100.1
12	Robustness (39°C)	491.69	98.3	29.32	97.7	9.83	98.3
Mean		99.0		99.8			98.2
SD		1.109		2.041			2.221
RSD		1.1		2.0			2.3



ЗАДАНО З ОРИГІНАЛОМ

КИНАУРІСІЙ

20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 40 OF 56
Evaluation

- 1) The test for Robustness passes as the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness (39°C) parameter (n=12) is Paracetamol: 1.1%, Caffeine: 2.0% & Phenylephrine Hcl: 2.3%.

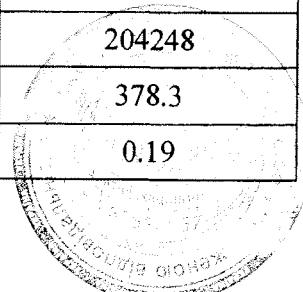
Acceptance criteria

- 1) The test for Robustness passes if the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness Parameter (n=12) should be not more than 6.0 %

Acceptance criteria are met
4) Change in the wavelength (± 2 nm) i.e. 278nm and 282nm
a) For - 2nm of wavelength i.e. 278nm
Standard Weight:

Paracetamol : 501.5 mg
Caffeine : 30.2 mg
Phenylephrine Hcl : 10.2 mg

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	17112214	3396271	204416
3	1	Standard - 2	17118492	3397196	204363
4	1	Standard - 3	17124029	3399172	203625
5	1	Standard - 4	17118910	3398471	204624
6	1	Standard - 5	17116322	3398637	204210
Mean			17117993	3397949	204248
SD			4292.8	1185.8	378.3
RSD			0.03	0.03	0.19



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 Кіндурич
 20.06.2011


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 41 OF 56

Unit No.	Dissolution of Paracetamol			Dissolution of Caffeine			Dissolution of Phenylephrine Hcl		
	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%
1	17172753	501.59	100.3	3422390	30.39	101.3	200584	9.99	99.9
2	17130152	500.35	100.1	3312418	29.41	98.0	195698	9.74	97.4
3	17060991	498.33	99.7	3362111	29.85	99.5	197568	9.84	98.4
4	17177561	501.74	100.3	3355915	29.80	99.3	197484	9.83	98.3
5	16971681	495.72	99.1	3322014	29.50	98.3	196111	9.76	97.6
6	17190908	502.13	100.4	3356120	29.80	99.3	197506	9.83	98.3
Mean		499.98	100.0		29.79	99.3		9.83	98.3
SD		2.501	0.500		0.344	1.146		0.085	0.853
RSD 5		0.5	0.5		1.2	1.2		0.9	0.9

Dissolution comparison between Method precision and Robustness (278 nm)

S.R.No	Precision Type	Dissolution of Paracetamol		Dissolution of Caffeine		Dissolution of Phenylephrine Hcl	
		mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab	%
1	Method Precision	496.57	99.3	30.34	101.1	9.72	97.2
2	Method Precision	504.9	101.0	30.73	102.4	9.89	98.9
3	Method Precision	486.53	97.3	29.10	97.0	9.41	94.1
4	Method Precision	488.51	97.7	29.25	97.5	9.46	94.6
5	Method Precision	496.21	99.2	29.88	99.6	9.64	96.4
6	Method Precision	498.84	99.8	31.08	103.6	9.96	99.6
7	Robustness (278nm)	501.59	100.3	30.39	101.3	9.99	99.9
8	Robustness (278nm)	500.35	100.1	29.41	98.0	9.74	97.4
9	Robustness (278nm)	498.33	99.7	29.85	99.5	9.84	98.4
10	Robustness (278nm)	501.74	100.3	29.80	99.3	9.83	98.3
11	Robustness (278nm)	495.72	99.1	29.50	98.3	9.76	97.6
12	Robustness (278nm)	502.13	100.4	29.80	99.3	9.83	98.3
Mean		99.5		99.7			97.6
SD		1.071		1.964			1.756
RSD		1.1		2.0			1.8

STI AHO 3 OPIKTHAROM

KIRAY PICH

20/06/2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 42 OF 56
Evaluation

- 1) The test for Robustness passes as the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness (39°C) parameter ($n=12$) is Paracetamol: 1.1%, Caffeine: 2.0% & Phenylephrine Hcl: 1.8%.

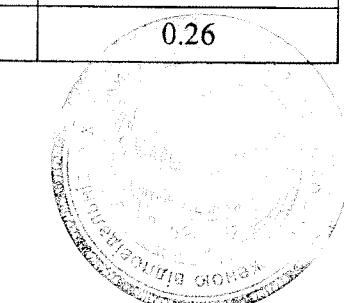
Acceptance criteria

- 1) The test for Robustness passes if the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness Parameter ($n=12$) should be not more than 6.0 %

Acceptance criteria are met
b) For - 2nm of wavelength i.e. 282nm
Standard Weight:

Paracetamol : 499.1 mg
Caffeine : 29.8 mg
Phenylephrine Hcl : 9.9 mg

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	15070136	2920080	160359
3	1	Standard - 2	15074088	2917380	159783
4	1	Standard - 3	15089813	2920063	160299
5	1	Standard - 4	15072272	2918022	159952
6	1	Standard - 5	15070982	2918373	160859
Mean			15075458	2918784	160250
SD			8161.7	1228.4	415.9
RSD			0.05	0.04	0.26



3 TİCARİ 3 OPHTIKA AŞV

KIRAYPICLİ

20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 43 OF 56

Unit No.	Dissolution of Paracetamol			Dissolution of Caffeine			Dissolution of Phenylephrine Hcl		
	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%
1	15589293	514.56	102.9	2970574	30.30	101.0	160745	9.90	99.0
2	15480331	510.97	102.2	2940566	29.99	100.0	159372	9.82	98.2
3	15575248	514.10	102.8	3015029	30.75	102.5	161515	9.95	99.5
4	15289195	504.66	100.9	2958943	30.18	100.6	158780	9.78	97.8
5	15600770	514.94	103.0	3024405	30.85	102.8	161603	9.95	99.5
6	15347161	506.57	101.3	2958865	30.18	100.6	158607	9.77	97.7
Mean		510.97	102.2		30.37	101.2		9.86	98.6
SD		4.420	0.884		0.345	1.149		0.083	0.835
RSD%		0.9	0.9		1.1	1.1		0.8	0.8

Dissolution comparison between Method precision and Robustness (282nm)

S.R.No	Precision Type	Dissolution of Paracetamol		Dissolution of Caffeine		Dissolution of Phenylephrine Hcl	
		mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab	%
1	Method Precision	496.57	99.3	30.34	101.1	9.72	97.2
2	Method Precision	504.9	101.0	30.73	102.4	9.89	98.9
3	Method Precision	486.53	97.3	29.10	97.0	9.41	94.1
4	Method Precision	488.51	97.7	29.25	97.5	9.46	94.6
5	Method Precision	496.21	99.2	29.88	99.6	9.64	96.4
6	Method Precision	498.84	99.8	31.08	103.6	9.96	99.6
7	Robustness (282nm)	514.56	102.9	30.30	101.0	9.90	99.0
8	Robustness (282nm)	510.97	102.2	29.99	100.0	9.82	98.2
9	Robustness (282nm)	514.10	102.8	30.75	102.5	9.95	99.5
10	Robustness (282nm)	504.66	100.9	30.18	100.6	9.78	97.8
11	Robustness (282nm)	514.94	103.0	30.85	102.8	9.95	99.5
12	Robustness (282nm)	506.57	101.3	30.18	100.6	9.77	97.7
Mean		100.6			100.7		97.7
SD		1.929			1.975		1.818
RSD		1.9			2.0		1.9



ЗАДАНО З ОРИГИНАЛОМ

RINAZYL

20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 44 OF 56
Evaluation

- 1) The test for Robustness passes as the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness (39°C) parameter (n=12) is Paracetamol: 1.9%, Caffeine: 2.0% & Phenylephrine Hcl: 1.9%.

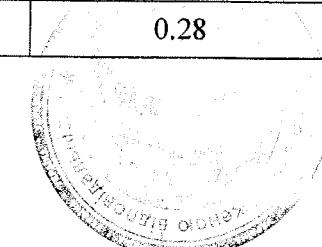
Acceptance criteria

- 1) The test for Robustness passes if the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness Parameter (n=12) should be not more than 6.0 %

Acceptance criteria are met.
5) Change in the composition of mobile phase ($\pm 5\%$ of Organic Phase)
a) For – 5% of Organic Phase.
Standard Weight:

Paracetamol : 500.1
Caffeine : 30.2 mg
Phenylephrine Hcl : 10.2 mg

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	16097270	3171021	185039
3	1	Standard – 2	16102514	3171746	184919
4	1	Standard – 3	16093309	3171291	184326
5	1	Standard – 4	16096715	3172514	184522
6	1	Standard – 5	16091752	3171809	185676
Mean			16096312	3171676	184896
SD			4164.0	570.5	523.0
RSD			0.03	0.02	0.28



311 AND 3 GPO MUMBAI

KIRAYA P.I.C.

28.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 45 OF 56

Unit No.	Dissolution of Paracetamol			Dissolution of Caffeine			Dissolution of Phenylephrine Hcl		
	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%
1	16257131	503.58	100.7	3256241	30.97	103.2	178632	9.82	98.2
2	16578883	513.55	102.7	3280280	31.20	104.0	182473	10.04	100.4
3	16481551	510.53	102.1	3210812	30.54	101.8	180022	9.90	99.0
4	16491608	510.84	102.2	3216664	30.60	102.0	181019	9.96	99.6
5	16293269	504.70	100.9	3206892	30.50	101.7	177960	9.79	97.9
6	16247686	503.29	100.7	3168874	30.14	100.5	178371	9.81	98.1
Mean		507.75	101.5		30.66	102.2		9.89	98.9
SD		4.416	0.883		0.375	1.249		0.0967	0.967
RSD %		0.9	0.9		1.2	1.2		1.0	1.0

Dissolution comparison between Method precision and Robustness – 5% of Organic Phase.

S.R.No	Precision Type	Dissolution of Paracetamol		Dissolution of Caffeine		Dissolution of Phenylephrine Hcl	
		mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab	%
1	Method Precision	496.57	99.3	30.34	101.1	9.72	97.2
2	Method Precision	504.9	101.0	30.73	102.4	9.89	98.9
3	Method Precision	486.53	97.3	29.10	97.0	9.41	94.1
4	Method Precision	488.51	97.7	29.25	97.5	9.46	94.6
5	Method Precision	496.21	99.2	29.88	99.6	9.64	96.4
6	Method Precision	498.84	99.8	31.08	103.6	9.96	99.6
7	Robustness (-5%Organic Phase)	503.58	100.7	30.97	103.2	9.82	98.2
8	Robustness (-5%Organic Phase)	513.55	102.7	30.20	104.0	10.04	100.4
9	Robustness (-5%Organic Phase)	510.53	102.1	30.54	101.8	9.90	99.0
10	Robustness (-5%Organic Phase)	510.84	102.2	30.60	102.0	9.96	99.6
11	Robustness (-5%Organic Phase)	504.7	100.9	30.50	101.7	9.79	97.9
12	Robustness (-5%Organic Phase)	503.29	100.7	30.14	100.5	9.81	98.1
Mean		100.3		101.2			97.8
SD		1.668		2.181			1.920
RSD		1.7		2.2			2.0

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич

20.08.2011


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 46 OF 56
Evaluation

- 1) The test for Robustness passes as the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness (39°C) parameter (n=12) is Paracetamol: 1.7%, Caffeine: 2.2% & Phenylephrine Hcl: 2.0%.

Acceptance criteria

- 1) The test for Robustness passes if the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness Parameter (n=12) should be not more than 6.0 %

Acceptance criteria are met
b) For +5% of Organic Phase.
Standard Weight:

Paracetamol : 500.1
Caffeine : 30.2 mg
Phenylephrine Hcl : 10.2 mg

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	16227361	3166064	194356
3	1	Standard - 2	16223076	3133077	195175
4	1	Standard - 3	16231449	3168016	194404
5	1	Standard - 4	16217100	3165792	194458
6	1	Standard - 5	16217357	3166310	194209
Mean			16223269	3159852	194520
SD			6259.0	14992.7	377.5
RSD			0.04	0.47	0.19



ЗАДАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич

28.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 47 OF 56

Unit No.	Dissolution of Paracetamol			Dissolution of Caffeine			Dissolution of Phenylephrine Hcl		
	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%
1	16363794	502.92	100.6	3248342	31.01	103.4	188985	9.88	98.8
2	16678514	512.59	102.5	3270701	31.23	104.1	192442	10.06	100.6
3	16573959	509.38	101.9	3200987	30.56	101.9	188696	9.86	98.6
4	16594448	510.01	102.0	3208692	30.64	102.1	190195	9.94	99.4
5	16401488	504.08	100.8	3199564	30.55	101.8	188188	9.84	98.4
6	16335173	502.04	100.4	3157028	30.14	100.5	186823	9.77	97.7
Mean		506.84	101.4		30.69	102.3		9.89	98.9
SD		4.373	0.87		0.3830	1.277		0.100	1.005
RSD%		0.9	0.9		1.2	1.2		1.0	1.0

Dissolution comparison between Method precision and Robustness + 5% of Organic Phase.

S.R.No	Precision Type	Dissolution of Paracetamol		Dissolution of Caffeine		Dissolution of Phenylephrine Hcl	
		mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab	%
1	Method Precision	496.57	99.3	30.34	101.1	9.72	97.2
2	Method Precision	504.9	101.0	30.73	102.4	9.89	98.9
3	Method Precision	486.53	97.3	29.10	97.0	9.41	94.1
4	Method Precision	488.51	97.7	29.25	97.5	9.46	94.6
5	Method Precision	496.21	99.2	29.88	99.6	9.64	96.4
6	Method Precision	498.84	99.8	31.08	103.6	9.96	99.6
7	Robustness (+5%Organic Phase)	502.92	100.6	31.01	103.4	9.88	98.8
8	Robustness (+5%Organic Phase)	512.59	102.5	31.23	104.1	10.06	100.6
9	Robustness (+5%Organic Phase)	509.38	101.9	30.56	101.9	9.86	98.6
10	Robustness (+5%Organic Phase)	510.01	102.0	30.64	102.1	9.94	99.4
11	Robustness (+5%Organic Phase)	504.08	100.8	30.55	101.8	9.84	98.4
12	Robustness (+5%Organic Phase)	502.04	100.4	30.14	100.5	9.77	97.7
Mean		100.2		101.3			97.9
SD		1.595		2.216			1.935
RSD		1.6		2.2			2.0

ЗЕТИКА ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич

20.08.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 48 OF 56
Evaluation

- 1) The test for Robustness passes as the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness (39°C) parameter (n=12) is Paracetamol:1.6%, Caffeine:2.2% & Phenylephrine Hcl:2.0%.

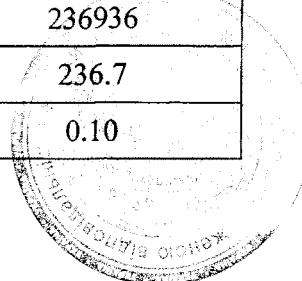
Acceptance criteria

- 1) The test for Robustness passes if the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness Parameter (n=12) should be not more than 6.0 %

Acceptance criteria are met
6) Change in the ± 0.2 ml of the initial flow rate i.e. 0.8 ml/min and 1.2 ml/min.
a) For – 2ml of flow rate i.e. 0.8 ml/min
Standard Weight:

Paracetamol : 499.1 mg
Caffeine : 29.8 mg
Phenylephrine Hcl : 9.9 mg

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	19822572	3987112	236676
3	1	Standard – 2	19802726	3986185	236779
4	1	Standard – 3	19796355	3984609	236982
5	1	Standard – 4	19773419	3982377	236948
6	1	Standard – 5	19772850	3982841	237296
Mean			19793584	3984625	236936
SD			21024.3	2052.8	236.7
RSD			0.11	0.05	0.10



ЗГІАЛО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс

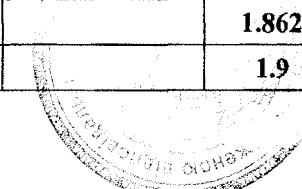
20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 49 OF 56

Unit No.	Dissolution of Paracetamol			Dissolution of Caffeine			Dissolution of Phenylephrine Hcl		
	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%
1	20470553	514.62	102.9	4059599	30.33	101.1	237941	9.91	99.1
2	20313022	510.66	102.1	4014107	29.99	100.0	235063	9.79	97.9
3	20438636	513.82	102.8	4115255	30.75	102.5	239539	9.98	99.8
4	20030893	503.57	100.7	4032831	30.13	100.4	232694	9.69	96.9
5	20451772	514.15	102.8	4123786	30.81	102.7	238879	9.95	99.5
6	20117123	505.74	101.1	4032429	30.13	100.4	235029	9.79	97.9
Mean		510.43	102.1		30.36	101.2		9.85	98.5
SD		4.7339	0.947		0.345	1.151		0.111	1.113
RSD%		0.9	0.9		1.1	1.1		1.1	1.1

Dissolution comparison between Method precision and Robustness (0.8 ml/min)

S.R.No	Precision Type	Dissolution of Paracetamol		Dissolution of Caffeine		Dissolution of Phenylephrine Hcl	
		mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab	%
1	Method Precision	496.57	99.3	30.34	101.1	9.72	97.2
2	Method Precision	504.9	101.0	30.73	102.4	9.89	98.9
3	Method Precision	486.53	97.3	29.10	97.0	9.41	94.1
4	Method Precision	488.51	97.7	29.25	97.5	9.46	94.6
5	Method Precision	496.21	99.2	29.88	99.6	9.64	96.4
6	Method Precision	498.84	99.8	31.08	103.6	9.96	99.6
7	Robustness (0.8 ml/min)	514.62	102.9	30.33	101.1	9.91	99.1
8	Robustness (0.8 ml/min)	510.66	102.1	29.99	100.0	9.79	97.9
9	Robustness (0.8 ml/min)	513.82	102.8	30.75	102.5	9.98	99.8
10	Robustness (0.8 ml/min)	503.57	100.7	30.13	100.4	9.69	96.9
11	Robustness (0.8 ml/min)	514.15	102.8	30.81	102.7	9.95	99.5
12	Robustness (0.8 ml/min)	505.74	101.1	30.13	100.4	9.79	97.9
Mean		100.6		100.7			97.7
SD		1.893		1.971			1.862
RSD		1.9		2.0			1.9



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

ЖИНАУРІСН

20.06.2014

000153


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 50 OF 56
Evaluation

- 1) The test for Robustness passes as the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness (39°C) parameter (n=12) is Paracetamol: 1.9%, Caffeine: 2.0% & Phenylephrine Hcl: 1.9%.

Acceptance criteria

- 1) The test for Robustness passes if the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness Parameter (n=12) should be not more than 6.0 %

Acceptance criteria are met**b) For + 2ml of flow rate i.e. 1.2 ml/min****Standard Weight:**

Paracetamol : 499.1 mg
 Caffeine : 29.8 mg
 Phenylephrine Hcl : 9.9 mg

S.R.No	No of Injections	Name of Sample	Area of Paracetamol	Area of Caffeine	Area of Phenylephrine Hcl
1	1	Dissolution Medium	---	---	---
2	1	Standard - 1	13316543	2665042	156742
3	1	Standard - 2	13316224	2665658	157043
4	1	Standard - 3	13309025	2664220	156810
5	1	Standard - 4	13313550	2665723	157367
6	1	Standard - 5	13301880	2664202	157364
Mean			13311444	2664969	157065
SD			6136.1	741.3	296.0
RSD			0.05	0.03	0.19



СТИЛНО З ОРИГІНАЛОМ

КИНАДЯПІСІ

20 06 2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 51 OF 56

Unit No.	Dissolution of Paracetamol			Dissolution of Caffeine			Dissolution of Phenylephrine Hcl		
	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%	Spl. Area	mg/tab.	%
1	13764277	514.53	102.9	2712854	30.31	101.0	157254	9.88	98.8
2	13663230	510.75	102.2	2683003	29.97	99.9	155228	9.75	97.5
3	13748207	513.93	102.8	2750140	30.72	102.4	159136	10.00	100.0
4	13489077	504.24	100.8	2699414	30.15	100.5	155443	9.77	97.7
5	13763272	514.49	102.9	2757349	30.80	102.7	158226	9.94	99.4
6	13542730	506.25	101.3	2698998	30.15	100.5	155926	9.80	98.0
Mean		510.70	102.1		30.35	101.2		9.86	98.6
SD		4.494	0.899		0.333	1.121		0.100	1.003
RSD%		0.9	0.9		1.1	1.1		1.0	1.0

Dissolution comparison between Method precision and Robustness (1.2 ml/min)

S.R.No	Precision Type	Dissolution of Paracetamol		Dissolution of Caffeine		Dissolution of Phenylephrine Hcl	
		mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab	%
1	Method Precision	496.57	99.3	30.34	101.1	9.72	97.2
2	Method Precision	504.9	101.0	30.73	102.4	9.89	98.9
3	Method Precision	486.53	97.3	29.10	97.0	9.41	94.1
4	Method Precision	488.51	97.7	29.25	97.5	9.46	94.6
5	Method Precision	496.21	99.2	29.88	99.6	9.64	96.4
6	Method Precision	498.84	99.8	31.08	103.6	9.96	99.6
7	Robustness (1.2 ml/min)	514.53	102.9	30.31	101.0	9.88	98.8
8	Robustness (1.2 ml/min)	510.75	102.2	29.97	99.9	9.75	97.5
9	Robustness (1.2 ml/min)	513.93	102.8	30.72	102.4	10.00	100.0
10	Robustness (1.2 ml/min)	504.24	100.8	30.15	100.5	9.77	97.7
11	Robustness (1.2 ml/min)	514.49	102.9	30.80	102.7	9.94	99.4
12	Robustness (1.2 ml/min)	506.25	101.3	30.15	100.5	9.80	98.0
Mean		100.6			100.7		97.7
SD		1.917			1.963		1.843
RSD		1.9			1.9		1.9

ЗАЯВКА ОБРАЩЕНИЯ
К НАУРУСХ.
20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 52 OF 56
Evaluation

- 1) The test for Robustness passes as the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness (39°C) parameter (n=12) is Paracetamol: 1.9%, Caffeine: 1.9% & Phenylephrine Hcl: 1.9%.

Acceptance criteria

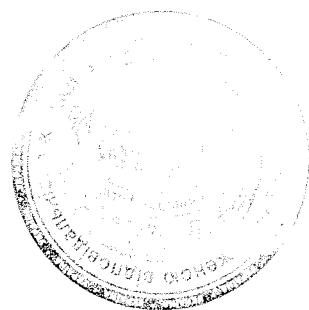
- 1) The test for Robustness passes if the system suitability criteria met.
- 2) The cumulative % RSD of Dissolution values obtained in method precision and robustness Parameter (n=12) should be not more than 6.0 %

Data Evaluation

The % Release of three *Sample Preparations* at the end of 60 mins will be calculated. The standard deviation and relative standard deviation will be calculated and reported.

Acceptance criteria

- 3) The test for Robustness passes if the system suitability criteria met.
- 4) The cumulative % RSD of assay values obtained in method precision and robustness parameter (n=12) should be not more than 6.0 %



СТІАНО З ОРГІНАЛОМ

Кінайріс

20.06.2011


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01
SUPERSEDE No.: NEW
PAGE No. : 53 OF 56

6.0 Solution Stability

Experiment

A Standard Preparation and Sample Preparation will be prepared during the validation exercise for ensuring the Solution Stability. This Standard Preparation and Sample Preparation will be kept for 48 hours and readings will be compared with a fresh Standard Preparation. The solution stability will be established for 48 hours.

Solution Stability Data for Paracetamol

Interval	% Assay Standard	% Assay Sample	% Co-relation for standard	% Co-relation for sample
Initial Day	99.9	98.7	--	--
After 24 hrs	99.2	97.9	99.3	99.2
After 48 hrs	98.9	97.6	99.0	98.9

Solution Stability Data for Caffeine

Interval	% Assay Standard	% Assay Sample	% Co-relation for standard	% Co-relation for sample
Initial Day	100.0	102.6	--	--
After 24 hrs	99.7	102.4	99.7	99.8
After 48 hrs	99.4	102.2	99.4	99.6

Solution Stability Data for Phenylephrine Hcl

Interval	% Assay Standard	% Assay Sample	% Co-relation for standard	% Co-relation for sample
Initial Day	99.9	100.5	--	--
After 24 hrs	99.2	99.8	99.3	99.3
After 48 hrs	98.2	99.3	98.3	98.8

STATE PHARMACEUTICAL AUTHORITY
KIRAYEVICH

20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 54 OF 56
Data Evaluation
For Standard Preparation

Assay of the Standard Preparation will be calculated with respect to freshly prepared Standard Preparation and reported.

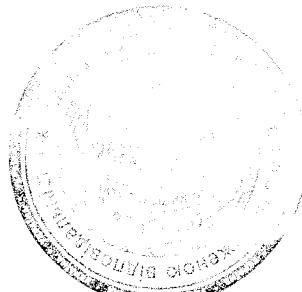
For Sample Preparation

Assay of the Sample Preparation will be calculated with respect freshly prepared Standard Preparation and reported.

Acceptance criteria

The Standard Preparation will be considered stable as long as the assay results lies within 98.0 % to 102.0 %.

The Sample Preparation will be considered stable as long as the assay results lies within $\pm 3\%$ from the initial result.



ОТДАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич

20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 55 OF 56
7. VALIDATION REPORT

Prepare the validation report under the following headers:

- I Introduction
- II Method – the Method that followed in the analytical method validation including the calculation formula.
- III Validation data the instruments and reagents used including Standards/ Reagents.
 - 1 Specificity
 - 2 Linearity
 - 3 Accuracy
 - 4 Precision
 - 4.1 System precision
 - 4.2 Method Precision
 - 4.3 Intermediate Precision
- 5 Robustness
 - 5.1 Changes in the RPM ($\pm 4\%$).
 - 5.2 Change in the volume of dissolution medium ($\pm 20 \text{ mL}$)
 - 5.3 Change in the temperature of the dissolution medium ($\pm 2^\circ\text{C}$)
 - 5.4 Change in the wavelength ($\pm 2 \text{ nm}$)
 - 5.5 Change in the composition of mobile phase ($\pm 5 \%$)
 - 5.6 Change in the $\pm 0.2 \text{ ml}$ of the initial flow rate.
- 6 Solution stability
- 7 Conclusion

The raw data will be submitted according to the experimentation and a summary of the references of experimentation if any will be provided.



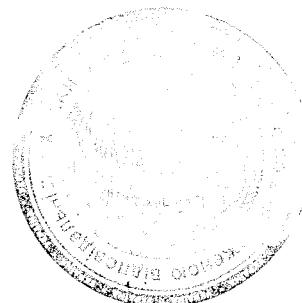
ЗГІДНО З СПРИЄДУВАЛОМ

Кіндауріс Н.

20.06.2014


**ANALYTICAL METHOD VALIDATION
DISSOLUTION OF RINZA TABLETS**
DOCUMENT No.: RINZA/DIS/R-01 EFFECTIVE DATE : 09/09/2010
VERSION No.: 01 SUPERSEDE No.: NEW PAGE No. : 56 OF 56
VI. HISTORY LOG
RINZA TABLETS

PROTOCOL NO.	SUPERCEDES	EFFECTIVE DATE	SUPERSEDES DATE	CHANGES DONE	REASON TO CHANGE
RINZA/DIS/P- 01	NEW	09-09-2010	-	-	-



Згідно з оригіналом

Кіндураш Н.

20.08.2014



UNIQUE PHARMACEUTICAL LABORATORIES
(A Division of J. B. Chemicals & Pharmaceuticals Ltd.)
*Survey No. 101/2 & 102/1, Daman Industrial Estate, Airport Road,
Kadaiya, Daman - 396 210, India*

**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR 4-AMINOPHENOL
IN
RINZA TABLETS**

REPORT No. : AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

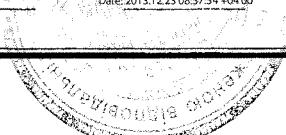
EFFECTIVE DATE: _____

SUPERSEDES: NEW

Prepared By	Designation	Dept.	Signature	Date
Mr. S.K.Pawar	Manager	Quality Control		17/12/13
Checked by	Designation	Dept.	Signature	Date
Mr. K. D. Kamdar	Sr. Manager	Quality Control		17/12/13
Approved by	Designation	Dept.	Signature	Date
Mr. Anil Saini	DGM- QA/QC	Quality Assurance		17-12-13
Jo Kaic	Consultant	SMP OTC R&D		
Inna Rozhkova	Associate Director	J&J-Q&C		

Digitally signed by Jo Kaic
DN: c=US, o=JNJ, ou=Partners,
ou=702109146, cn=jo-kaic,
email=jo-kaic@ITS.JNJ.com
Reason: I have reviewed this document.
Date: 2013.12.17 12:15:52 Z

Digitally signed by Inna Rozhkova
DN: c=US, o=JNJ, ou=Employees,
ou=80003586, cn=inna.Rozhkova,
email=rozkhova@ITS.JNJ.com
Reason: I am approving this document.
Date: 2013.12.23 08:57:54 +04'00'



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндрячич

20 листопада 2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

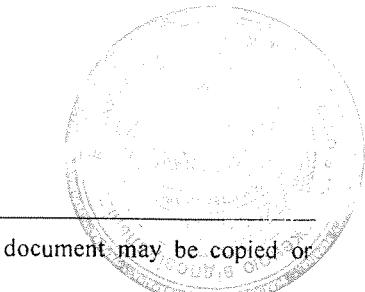
VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 1 OF 83

INDEX

S. NO.	DESCRIPTION	PAGE NO.
I.	INTRODUCTION	2
II.	OBJECTIVE	3
III.	DEFINITION OF VALIDATION PARAMETERS	4
IV.	METHODOLOGY TO BE USED IN VALIDATION	6
V.	EXPERIMENTAL PLAN AND DATA EVALUATION	10
VI.	VALIDATION PARAMETERS	11
1.	Specificity	11
1.1	Placebo Interference	11
1.2	Individual Identification	11
2.	Limit of Detection and Quantitation	13
3.	Range (Linearity)	16
4.	Accuracy	18
5.	Precision	23
5.1	System Precision	23
5.2	Method Precision	24
5.3	Intermediate Precision	30
6.0	Filter Recovery	35
7.0	Stability in Analytical Solution-Over a period of 12/24/ 48/72 hours	43
8.	Robustness	45
8.1	Change in the Wavelength (± 2 nm)	45
8.2	Change in the flow rate (± 0.2 ml)	52
8.3	Change in the composition of mobile phase ($\pm 10\%$ Organic component)	59
8.4	Column temperature ($\pm 2^{\circ}\text{C}$)	66
9.	Summary Report & Conclusion	73
VII.	HISTORY LOG	83

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

KINAYRICH

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

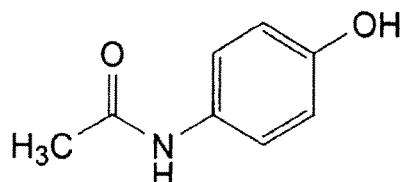
PAGE No. : 2 OF 83

I. INTRODUCTION

Stability indicating HPLC method is developed for the quantification of 4-Aminophenol in Rinza Tablets

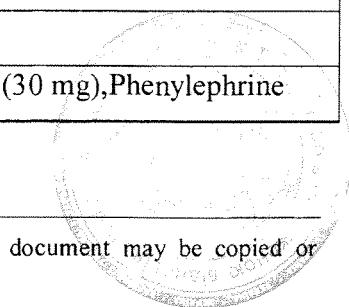
Details	
Description of Paracetamol BP	White crystalline powder. Sparingly soluble in water, freely soluble in alcohol, very slightly soluble in methylene chloride.
Chemical name of Paracetamol BP	<i>N</i> -(4-Hydroxyphenyl)acetamide.
Empirical formula of Paracetamol BP	C ₈ H ₉ NO ₂
Molecular Weight of Paracetamol BP	151.2
CAS No of Paracetamol BP	(103-90-2).

Chemical Structure of Paracetamol BP



Product Details	
Product Name	Rinza Tablet
Description	Pink coloured round flat uncoated tablets
Average weight	660 mg
Active Ingredients	Paracetamol B.P. (500 mg), Caffeine B.P.(30 mg),Phenylephrine

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГОДОВАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріч

28.06.2011



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 3 OF 83

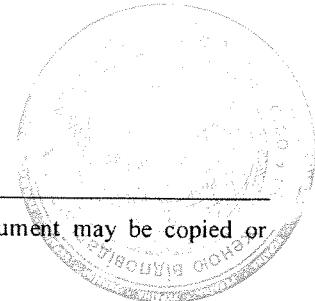
II. OBJECTIVE

The objective of this Report is describe in detail the methodology to be followed to Validate the HPLC method used for the quantification of 4-aminophenol in Rinza Tablet.

Parameters is studied in validation are as follows:

- 1.0 Specificity
- 1.1 Placebo Interference
- 1.2 Individual Identification
- 2.0 Limit of Detection & Limit of Quantitation
- 3.0 Range
- 3.1 Linearity
- 4.0 Accuracy
- 5.0 Precision
- 5.1 System Precision
- 5.2 Method Precision
- 5.3 Intermediate Precision
- 6.0 Filter Recovery
- 7.0 Stability of Solution
- 8.0 Robustness
- 8.1 Change in the wavelength ($\pm 2\text{nm}$), i.e. Initial 272 nm to (270 nm and 274 nm)
- 8.2 Change in the flow rate ($\pm 0.2\text{mL/min}$), i.e. 2.0 mL/min to 1.8mL/min and 2.2 mL/min
- 8.3 Change in the composition of mobile phase ($\pm 10\%$) i.e. Change in Methanol.
- 8.4 Change in Column temperature ($\pm 2^\circ\text{C}$), i.e. 23°C to 27°C

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінський,

20 липня 2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 4 OF 83

III. DEFINITION OF VALIDATION PARAMETERS

1. Specificity (Selectivity) and Degradation studies.

Specificity is the ability to assess unequivocally the analyte in the presence of components which may be expected to be present. Typically these might include impurities, Degradant, matrix, etc. Specificity shall be performed to ensure the identity of an analyte.

2. Limit of Detection

Limit of Detection is the lowest concentration of analyte in a sample that can be detected under the stated experimental conditions.

3. Limit of Quantitation

Limit of Quantitation is the lowest concentration of analyte in a sample that can be quantified with acceptable precision and accuracy under the stated experimental conditions.

4. Range

The analytical method is considered validated in the range of concentration of 4-Aminophenol for which its Linearity, Accuracy and precision has been satisfactorily established and demonstrated.

Linearity

Linearity is a measure of the method's ability to obtain results, which are either directly or after mathematical transformation proportional to the concentration of the analyte with in a given range.

5. Accuracy

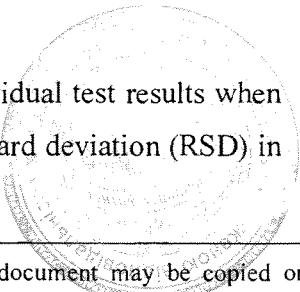
Accuracy is a measure of the closeness of test results obtained by a method to the true value.

Accuracy is a measure of the exactness of the analytical method. Accuracy means that there is no systematic error or bias in the method.

6. Precision

Precision of analytical method is the degree of agreement among individual test results when applied repeatedly to samples of a homogenous sample. Relative Standard deviation (RSD) in

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 5 OF 83

percent is generally used to present the precision of the method. The precision is determined in three different ways – system repeatability

(System precision), method repeatability for a homogenous sample (method precision), and repeatability of method for samples between two sets of experiments (different days/different analyst/different instruments or a combination of any of them). The later is intermediate precision.

7. Filter recovery

This experiment justifies the usage of appropriate filter to be used for filtration of sample. It is determined by calculating % recovery of the impurity in the solution when filtered through the proposed filter against the content observed in the supernatant solution after centrifuge.

8. Robustness

Robustness of a method is its ability to derive accurate results even when there is slight change in the condition such as wavelength, flow rate, composition of organic phase, column, pH, column temperature & concentration of salts in aqueous buffer.

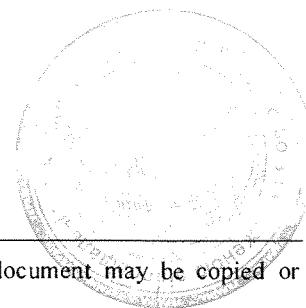
9. Stability of Solution

This experiment provides the information about the stability of the sample and/or standard solution at room temperature up to a specified time period.

Abbreviation:

NMT	: Not more than
NLT	: Not less than
RSD	: Relative standard deviation
SD	: Standard deviation
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
ND	: Not Detected
Avg.	: Average
Conc.	: Concentration
Bkt	: Bracketing

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІЯНО З ОРИГІНАЛОМ
Кіндурич
20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 6 OF 83

IV. METHODOLOGY TO BE USED IN VALIDATION

Instrument details:

Name of Instrument	Identification No.	Calibration status	Last calibration Date
HPLC -UV Detector (System-I) Make : SHIMADZU Software : LCsolution	U/QCI/132/11	Calibrated	24/10/2013
HPLC -UV Detector (System-II) Make : SHIMADZU Software : LCsolution	U/QCI/117/11	Calibrated	11/10/2013

Reference Standards:

Sr. No.	Reference Standard	B.No.	Potency
1	4-aminophenol	10168152	98.8 %
2	Paracetamol WS	WSK10	100.0 %

Sample Details

Sr. No.	Sample	Flavour	Batch No
1	Rinza Tablet	-	KJU3283

Placebo Details

Sr. No.	BMR Formula No	Revision No
1	J/RNZ-500/I/08/13	08

Reagents:

1. Methanol HPLC grade.
2. Purified water.
3. Formic Acid. (Reagent grade)
4. 1-Butane sulphonic acid sodium salt AR grade
5. 4-Aminophenol AR grade

Preparation details:

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 7 OF 83

Solvent	Solvent : Mixture of water, methanol and formic acid (900 ml : 100 ml : 8 ml)
Mobile phase	0.01 M solution of sodium butane sulphonate in Solvent. * Preparation of 0.01 M solution of sodium butane sulphonate : Transfer 3.22 g (accurately weighed) of sodium butane sulphonate to a 1000 ml volumetric flask, dissolve in solvent and make up to volume with solvent. Filter through a nylon filter with 0.45 µm pore size or equivalent and degas.
Dilution / Blank	Mobile phase

Chromatographic conditions:

Column	Column packed with octadecyl silane, chemically bonded to porous silicon or ceramic micro-particles, 25 cm x 4.6 mm, 10µm particle size (Nucleosil C18 manufactured by Macherey Nagel, USA is suitable or analogous)
Flow	2.0 ml/min
Column Temperature	25°C
Injection volume	20 µL
Detection	UV @ 272 nm
Detection mode	Peak area
Run time	60 minute

Preparation of Standard stock solution:

Accurately weigh approximately 24 mg of 4-Aminophenol and transfer it to a 100 ml volumetric flask, dissolve in mobile phase and make up the volume with mobile phase. Shake and mix well.

Preparation of Standard solution:

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

Згідно з юридичним

Кіндурич

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 8 OF 83

Transfer 1.0 ml of Standard stock solution to a 50 ml volumetric flask and make up the volume with mobile phase. (Concentration of 4-aminophenol is about 4.8 ppm). Shake and mix well.

Preparation of Test Solution:

Weigh 20 tablets and grind it to a powdered form. Accurately weigh approximately 0.1584 g of tablet powder i.e. equivalent to 120 mg of Paracetamol and transfer it to a 25 ml volumetric flask, add 10 ml of mobile phase and sonicate for 5 to 10 minutes or until the sample is dissolved. Cool the solution to ambient temperature and make up to volume with mobile phase. Shake well and mix the solution and filter through a Whatman 0.45 μ m PVDF Syringe Filter. This solution contains 4.8 mg/ml (4800 ppm) of Paracetamol.

Preparation of system suitability solution:

Accurately weigh approximately 0.1584g of tablet powder i.e. equivalent to 120 mg of Paracetamol, and transfer it to a 25 ml volumetric flask, add 2.5 ml of standard stock solution, 10 ml of mobile phase and sonicate for 5 to 10 minutes or until sample is dissolved. Cool the solution to room temperature (25°C) and make up to volume with mobile phase. Shake well and mix. Filter this solution through Whatman 0.45 μ m PVDF Syringe Filter.

System Suitability:

Inject the standard solution 6 times and the system suitability solution once into the chromatograph and record the chromatograms. The chromatographic system is deemed to be suitable if:

- The relative standard deviation of the area of the 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is not more than 5.0 %.
- The asymmetry factor for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is between 0.8 and 1.5
- The number of the theoretical plates for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is not less than 1000.
- The separation between the 4-aminophenol peak and the nearest placebo peak in the chromatogram of the system suitability solution is not less than 1.5.

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГОДО З ОРИГІНАЛОМ

Кінадуріч

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 9 OF 83

Procedure:

Inject the mobile phase (blank) into the chromatograph single and placebo preparation in duplicate, determine the peaks due to (mobile phase) blank and placebo, inject the system suitability solution (single) and standard solution six times. Chromatograph the sample solution in single. Carefully evaluate the integration of each chromatogram and measure the area of 4-Aminophenol for standard and sample solution.

Approximate retention times (under the conditions indicated above):

4-aminophenol peak: About 2.5 minutes.

Paracetamol peak: About 5.7 minutes.

Calculate the content of 4-aminopenol using the equation:

$$\text{Content of 4-aminophenol} = \frac{A_{\text{spl}} \times W_{\text{std}} \times 1 \times 25 \times AW \times 100}{A_{\text{std}} \times 100 \times 50 \times W_{\text{spl}} \times LC \text{ (500 mg)}}$$

Where,

A_{spl} : Area of 4-aminophenol peak in the chromatogram of the test solution

A_{std} : Area of 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution

W_{std} : Weight of 4-aminophenol taken (mg)

W_{spl} : Weight of sample taken (g)

AW : Average weight (g)

LC : Labeled claim of Paracetamol in mg(500 mg)

Limit:

Impurity 4-aminophenol	Not more than 0.1 %
------------------------	---------------------

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінадуріч

20.08.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01	SUPERSEDE No.:NEW	PAGE No. : 10 OF 83
-----------------------	--------------------------	----------------------------

V. EXPERIMENTAL PLAN AND DATA EVALUATION

The analytical method validation is executed as per the following plan:

1. System suitability is done as per Methodology:
2. Sample sequence of each experiment is started independently.
3. Laboratory supervisor is authorize any deviation from the plan.
4. The linearity and limit of detection and quantitation experiments is planned together to consider the limit of quantitation point for linearity study.
5. All the chromatograms generated during the validation activity is preserved.
6. Printouts of sequence table, method file are attached for each activity.

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич,

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01	SUPERSEDE No.:NEW	PAGE No. : 11 OF 83
----------------	-------------------	---------------------

VI. VALIDATION PARAMETERS:

1.0 Specificity Experiment

Specificity of the method was determined by injecting diluent (Mobile Phase), Standard solution, placebo solution and sample solution. System suitability As per Methodology IV.

1.1 Placebo Interference:

Preparation of Placebo:

Placebo was prepared by omitting of paracetamol active, other active ingredients Caffeine, Chlorpheniramine maleate, Phenylephrine Hydrochloride are added as per the manufacturing formula.

0.0384 g of Placebo powder and transfer it to a 25 ml volumetric flask, add 10 ml of mobile phase and sonicate for 5 to 10 minutes or until the sample is dissolved. Cool the solution to ambient temperature and make up to volume with mobile phase. Shaked well and mix the solution and filter through a Whatman 0.45 μ m PVDF Syringe Filter.

1.2 Individual Identification

Experiment

Standard Preparation :

(As per Methodology IV)

Standard Stock Preparation (Paracetamol):

24.2 mg of 4-Aminophenol impurity and transferred in to a 100 ml volumetric flask, dissolved in mobile phase and make up the volume with mobile phase. Shaked well and mix.

Test Solution Preparation:

(As per Methodology IV)

System Suitability:

Wt. of Standard (4-Aminophenol) : 24.2 mg

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГОДО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01	SUPERSEDE No.:NEW	PAGE No. : 12 OF 83
-----------------------	--------------------------	----------------------------

S.R.No	Area of 4-Aminophenol	Retention time of 4-Aminophenol
1	35117	2.514
2	35126	2.514
3	35155	2.511
4	34957	2.517
5	34894	2.513
6	34913	2.515
Mean	35027	2.514
SD	118.212	0.002
RSD%	0.34	0.08
Peak Purity		1.0000

Data Evaluation

The chromatograms is processed to see if there is any interference of 4-aminophenol in the blank, mobile phase or placebo preparation.

Acceptance criteria :

- a) An injection of Diluent, mobile phase & placebo solution should not exhibit any peak at the retention time of 4-aminophenol. Any interference with the peak of 4-Aminophenol is not more than 0.05% (i.e. less than 50%RT)
- b) The relative standard deviation of the area of the 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is not more than 5.0 %.
- c) The asymmetry factor for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is between 0.8 and 1.5
- d) The number of theoretical plates for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is not less than 1000.
- e) The separation between the 4-aminophenol peak and the nearest placebo peak in the

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗАВДАННЯ З ОРГАНІКАЛОМ

Кінчук І.С.

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 13 OF 83

chromatogram of the system suitability solution is not less than 1.5.

Result:

- a) The chromatograms of mobile phase & placebo solution did not exhibit any peak at the retention time of 4-aminophenol.
- b) The relative standard deviation of the area of the 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is 0.34 %
- c) The asymmetry factor for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is 1.02
- d) The number of theoretical plates for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is 2720
- e) The separation between the 4-aminophenol peak and the nearest placebo peak in the chromatogram of the system suitability solution is 3.0

Acceptance criteria were met

2.0 Limit of Detection and Limit of Quantification

Experiment

Prepare a series of different concentrations of 4-aminophenol equal and below the specified limits and analyze as per the Method (Ref: Section IV). System suitability As per Methodology IV. Serial dilution was made from respective stock solutions.

Dilutions to prepare a series of different concentrations of 4-aminophenol equal and below the specified limits and analyze as per the method.

Preparations:

Standard Stock Solution for 4-aminophenol (This will be applicable to both LOD & LOQ)

24.6 mg of 4-aminophenol in to a 100 ml volumetric flask, dissolved in mobile phase and make up to volume with mobile phase. Serial dilution is prepared. For both LOD & LOQ determination. Determine the S/N ratio for each injection for 4-aminophenol, to decide LOD or LOQ.

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗБІЛЬШОВАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндура І.С.

28.08.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 14 OF 83

System Suitability:

Wt. of Standard (4-Aminophenol) : 24.6 mg

S.R.No	Area of 4-Aminophenol
1	36884
2	36659
3	36735
4	36514
5	36584
6	36390
Mean	36628
SD	172.929
RSD%	0.47

Serial Dilution of 4-Aminophenol for LOD & LOQ Determination

Sr. No.	Dilution	Conc.(mg/ml)	Area	S/N Ratio
1	Serial Dilution 1	0.00003	0	-
2	Serial Dilution 2	0.00006	149	1.00
3	Serial Dilution 3	0.00009	226	1.85
4	Serial Dilution 4	0.00012	750	4.43
5	Serial Dilution 5	0.00024	1783	10.59
6	Serial Dilution 6	0.00048	3473	28.96
7	Serial Dilution 7	0.00060	4347	13.50
7	Serial Dilution 8	0.00120	6834	45.61

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ЖИВАРІСЬ
20.08.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW PAGE No. : 15 OF 83

LOQ for 4-Aminophenol	
LOQ solution is 0.00024 mg/ml	
S.R.No	Area
1	1591
2	1608
3	1633
4	1593
5	1587
6	1625
Mean	1606
SD	19.229
RSD%	1.20

Data Evaluation

1. Calculate the S/N ratio for all the different concentrations combinations LOD & LOQ solutions.
2. Calculate the S/N ratio for six replicates of LOQ solutions.
3. Calculate the percentage relative standard deviation of six LOQ solutions injected.

Acceptance Criteria

1. S/N ratio for LOD should be ≥ 3 and ≤ 5 .
2. S/N ratio for LOQ level should be ≥ 10 and ≤ 13 .
3. % RSD for LOQ: Not more than 10 %

Result:

1. S/N ratio for LOD is 4.43
2. S/N ratio for LOQ is 10.59
3. % RSD for LOQ is 1.20 %

Acceptance criteria were met

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ОГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кітапчылык

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01	SUPERSEDE No.:NEW	PAGE No. : 16 OF 83
-----------------------	--------------------------	----------------------------

3.0 Range:

The Range of analytical method is confirmed for Linearity, Accuracy and Precision are satisfactorily established

Linearity experiment

Prepared a series of standard preparations over a range of LOQ to 150% from 0.24 mg/mL of standard stock solution. Minimum 5 levels is used for the linearity study. System suitability As per Methodology IV.

Preparation of Linearity Standard Stock Solution for 4-aminophenol

24 mg of 4-aminophenol in to a 100 ml volumetric flask, dissolved in mobile phase and volume with mobile phase.

Linearity dilutions: Dilute below mention quantity of Linearity Standard Stock Solution of 4-aminophenol and Paracetamol WS to 50 ml with mobile phase.

Note: Prepare Linearity Stock Solutions in three sets (Set-I, Set-II & Set-III) as per above procedure. Prepare 5 dilutions as per below table from each stock solution.

Linearity dilutions for 4-aminophenol

Sample Name	Pipette out in ml from standard Stock Solution (4-aminophenol)	Add Paracetamol WS in mg	Dilute to (mL) with Mobile Phase	Concentration of Paracetamol in mg/ml	Concentration of 4-aminophenol in mg/ml
Linearity - 1 (LOQ)	1 ml → 10 ml ↓ 0.5 ml	240	50 ml	4.8	0.00024
Linearity - 2 (50.0 %)	0.5 ml	240	50ml	4.8	0.00240
Linearity - 3 (70.0 %)	0.7 ml	240	50ml	4.8	0.00336
Linearity - 4 (100.0 %)	1.0 ml	240	50ml	4.8	0.00480
Linearity - 5 (130.0 %)	1.3 ml	240	50ml	4.8	0.00624

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗБІЙНО З ОРИГІНАЛОМ
Кінайріс
20 06 2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW PAGE No. : 17 OF 83

Linearity - 6 (150.0 %)	1.5 ml	240	50ml	4.8	0.00720
-----------------------------	--------	-----	------	-----	---------

System Suitability:

Wt. of Standard (4-Aminophenol) : 24.6 mg

S.R.No	Area of 4-Aminophenol
1	36204
2	36245
3	36172
4	36234
5	36231
6	36118
Mean	36201
SD	48.30
RSD%	0.13

Name	Conc.(mg/ml)	SET - I	SET - II	SET - III	Mean Area
Linearity LOQ	0.00024	6249	6542	6668	6486
Linearity (50%)	0.00240	18844	18996	19261	19034
Linearity (70%)	0.00336	26555	26747	26996	26766
Linearity (100%)	0.00480	37782	37994	37958	37911
Linearity (130%)	0.00624	49323	49388	49570	49427
Linearity (150%)	0.00724	56781	56774	57102	56886

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

ЖИНАУРІСН

20 06.2014



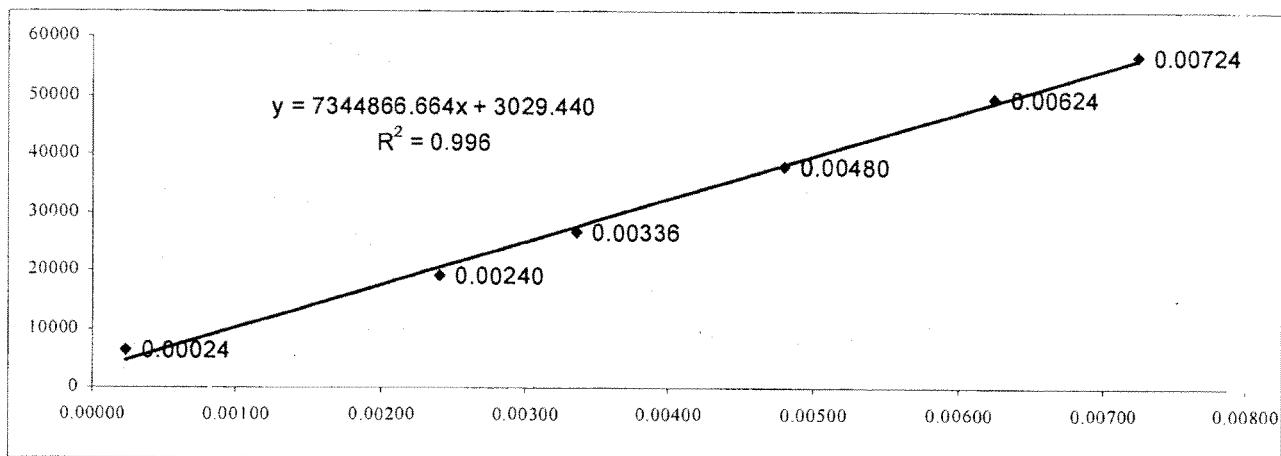
**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01

SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 18 OF 83



| Correlation Co-efficient (R^2) = **0.996** and Slope = **7344866.66**

Data Evaluation

Plot a least square fit graph of the average area counts 4-aminophenol against the concentration and calculate the correlation coefficient (R).

Acceptance criteria

- a) Correlation coefficient (R) should not be less than 0.98.
- b) Slope: Report value
- c) c. % Y intercept: NMT \pm 10% of response at nominal concentration.

Result:

- a) Correlation coefficient (R) is 0.996
- b) Slope is 7344866.66
- c) c. % Y intercept is + 7.99 %

Acceptance criteria were met

4.0 Accuracy

Experiment

The accuracy / recovery for 4-aminophenol in Rinza tablet is determine, first by injecting a sample of Rinza tablets. This is prepared as per Methodology IV. Then the Recovery experiment

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГОДО З ОРИГІНАЛОМ

Кінаур 100

20.05.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01	SUPERSEDE No.:NEW	PAGE No. : 19 OF 83
-----------------------	--------------------------	----------------------------

is performed as follows using this pre-analysed sample of Rinza tablets with range of products.

Spike 4-aminophenol in placebo at four different levels, i.e. LOQ, 50%, 100% and 150% of nominal concentration. Prepare each concentration in triplicate (total 12 determinations) and analyze as per the Sample preparation as described under Method (Ref: Section IV). System suitability As per Methodology IV

Determine the accuracy / recovery of the method for the following levels.

Accuracy/Recovery for 4-aminophenol

Preparation of Standard Stock Solution for 4-aminophenol

12.4 mg of 4-aminophenol in to a 100 ml volumetric flask, dissolved in mobile phase and make up to volume with mobile phase.

Accuracy dilutions:

Dilute below mention quantity in ml of Standard Stock Solution of 4-aminophenol and Paracetamol WS to 25 ml with mobile phase.

1) LOQ

- 2) 50 % of the nominal concentration (0.0024 mg/mL based on the nominal concentration)
- 3) 100 % of the nominal concentration (0.0048mg/ mL based on the nominal concentration).
- 3) 150 % of the nominal concentration (0.0072 mg/ mL based on the nominal concentration)

Dilutions for 4-aminophenol

Sample Name	4-Aminophenol stock solution added (mL)	Placebo added (gm)	Add Paracetamol WS in mg	Dilute to (mL)	Concentration of 4-aminophenol in mg/ml
Recovery LOQ-1	1 ml → 10 ml ↓ 0.5 ml	0.0384	120	25	0.00024
Recovery LOQ-2		0.0384	120	25	0.00024
Recovery LOQ-3		0.0384	120	25	0.00024
Recovery 50 %-1	0.5	0.0384	120	25	0.0024

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

31 ЯНУАРЯ 2014 ГОДА
KIRAYA LLC
20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01

SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 20 OF 83

Sample Name	4-Aminophenol stock solution added (mL)	Placebo added (gm)	Add Paracetamol WS in mg	Dilute to (mL)	Concentration of 4-aminophenol in mg/ml
Recovery 50 %-2	0.5	0.0384	120	25	0.0024
Recovery 50 %-3	0.5	0.0384	120	25	0.0024
Recovery 100 %-1	1.0	0.0384	120	25	0.0048
Recovery 100 %-2	1.0	0.0384	120	25	0.0048
Recovery 100 %-3	1.0	0.0384	120	25	0.0048
Recovery 150 %-1	1.5	0.0384	120	25	0.0072
Recovery 150 %-2	1.5	0.0384	120	25	0.0072
Recovery 150 %-3	1.5	0.0384	120	25	0.0072

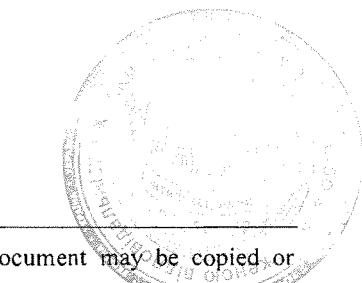
LOQ Concentration is obtained from the LOD and LOQ sequence data evaluation and the same concentration solution is prepared for the LOQ level in accuracy in the table mentioned above.
To all the recovery flasks, add the mentioned amount of standard stock solution (refer above table).

System Suitability:

Wt. of Standard (4-Aminophenol): 24.3 mg

S.R.No	Area of 4-Aminophenol
1	35161
2	35193
3	35134
4	35089
5	35010
6	35274
Mean	35144

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



СТЯНО С ОРИГИНАЛОМ

КИНАҮЙЧ

20/06/2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 21 OF 83

SD	90.19
RSD%	0.26

Recovery Stock Solution Preparation: 12.4 mg → 100 ml with mobile phase

S.R.No	Level	Area	Amount Added	Amount Recovered	% Recovery	SD	RSD %				
1	LOQ (0.00024 mg/ml)	1922	0.000245	0.000263	107.2	5.95	5.46				
2		1733	0.000245	0.000237	96.6						
3		1742	0.000245	0.000238	97.1						
				Mean	100.3						
1	50 %	19540	0.002450	0.002670	109.0	4.91	4.72				
2		18652	0.002450	0.002548	104.0						
3		17780	0.002450	0.002429	99.1						
				Mean	104.0						
1	100 %	36520	0.004900	0.004990	101.8	0.41	0.40				
2		36794	0.004900	0.005027	102.6						
3		36748	0.004900	0.005021	102.5						
				Mean	102.3						
1	150 %	55916	0.007351	0.007640	103.9	3.41	3.41				
2		52653	0.007351	0.007194	97.9						
3		52828	0.007351	0.007218	98.2						
				Mean	100.0						
Overall mean recovery (n=9)				102.1	%						
Overall % RSD (n=9)				3.41	%						

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріч.

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 22 OF 83

Data Evaluation

Calculate the following for each level:

- i Amount added in mg/ml.
- ii Amount recovered in mg/ml quantified against Standard response.
- iii % Recovery = Amount recovered in mg/ml / Amount added in mg/ml x 100.

Calculate the Mean, standard deviation and RSD for each level.

Calculation Formula for 4-aminophenol

$$\text{Amount Added in mg/ml} = \frac{W_1}{100} \times \frac{V_{ml}}{25} \times \frac{P}{100}$$

$$\text{Amount Recovered in mg/ml} = \frac{AT}{AS} \times \frac{W}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{P}{100}$$

Where,

W_1 = Weight of 4-aminophenol Accuracy stock solution preparation, in mg.

W = Weight of 4-aminophenol standard solution preparation, in mg

V_{ml} = Volume of stock solution added in mL for each level

AT = Area count of 4-aminophenol each Accuracy level.

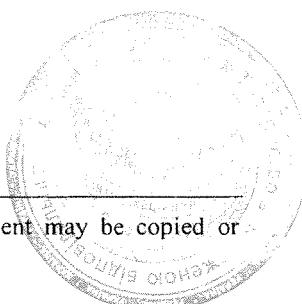
AS = Area count of 4-aminophenol in the Standard preparation.

$$\% \text{ Recovery} = \frac{\text{Amount Recovered in mg/ml}}{\text{Amount Added in mg/ml}} \times 100$$

Acceptance criteria

1. Individual Recovery at each level should within 90 % to 110 %
2. Mean recovery at each level ($n=3$)should be within 95 % to 105 %
3. The limit for RSD at each respective level is not more than 10 %.
4. Overall mean recovery ($n=9$) within 95 % to 105 %
5. Overall % RSD ($n=9$) NMT 10%

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З СРІБЛЯНОМ

Кінадуріч.

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 23 OF 83

Result:

- | | |
|---|----------------------------|
| 1. Mean Recovery LOQ % level: 100.3 % | RSD at LOQ % level: 5.46 % |
| 2. Mean Recovery 50 % level: 104.0 % | RSD at 50 % level: 4.72 % |
| 3. Mean recovery 100 % level: 102.3 % | RSD at 100 % level: 0.40 % |
| 4. Mean recovery 150 % level: 100.0 % | RSD at 150 % level: 3.41 % |
| 5. Overall mean recovery (n=9) :102.1 % | |
| 6. Overall RSD for (n=9) : 3.41 % | |

Acceptance criteria were met

5.0 Precision

5.1 System Precision

Experiment

Six replicate injections of the Standard Solution preparation is chromatographed as per the Methodology (Ref: Section IV).

Sample Sequence for System Precision

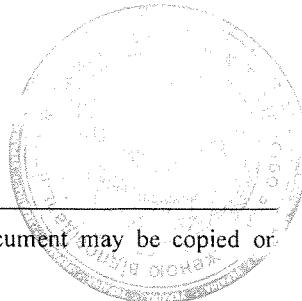
It can be part of any experiment or preferably Method Precision.

System Suitability:

Wt. of Standard (4-Aminophenol): 23.6 mg

S.R.No	Area of 4-Aminophenol
1	34721
2	34586
3	34508
4	34401
5	34343
6	34391
Mean	34492
SD	142.98

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГОДО З ОРИГІНАЛОМ

Кінадуріч

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 24 OF 83

RSD%	0.41
-------------	-------------

Data Evaluation

Calculate and report the Standard deviation and Relative standard deviation (%RSD) of the six area counts of 4-aminophenol.

Acceptance criteria

As per methodology under system suitability

Result

- a) The relative standard deviation of the area of the 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is 0.41 %
- b) The asymmetry factor for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is 1.09
- c) The number of the theoretical plates for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is 1328
- d) The separation between the 4-aminophenol peak and the nearest placebo peak in the chromatogram of the system suitability solution is 1.6

Acceptance criteria were met

5.2 Method Precision

Experiment

Six different individual preparations of test preparation is prepared and analyzed by the HPLC method (Section IV). Check system suitability criteria as per method and then proceed.

Preparation of Standard solution:

As per methodology (Section IV)

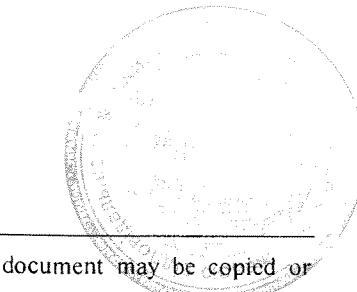
Preparation of Unspiked Test Solution:

As per methodology (Section IV)

Preparation of system suitability solution:

As per methodology (Section IV)

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінадуріч

20.05.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 25 OF 83

Preparation of Standard Stock Solution for 4-aminophenol

11.6 mg of 4-aminophenol in to a 100 ml volumetric flask, dissolved in mobile phase and volume with mobile phase.

Preparation of Spike Test Solution:

Weighed 20 tablets and grind it to a powdered and 0.1584 g of tablet powder i.e. equivalent to 120 mg of Paracetamol and transfer it to a 25 ml volumetric flask, add 10 ml of mobile phase and sonicate for 10 minutes and dissolved. Cool the solution to ambient temperature and added 1.0 ml of Standard Stock Solution of 4-aminophenol and make up to volume with mobile phase. Mix the solution and filter through a Whatman 0.45 μ m PVDF Syringe Filter. This solution contains 4.8 mg/ml (4800 ppm) of Paracetamol & 0.0048 mg/ml (4.8 ppm) of 4-aminophenol.

Name of Chemist	Instrument ID No.	Date of Analysis
Hitesh Patel	U/QCI/132/11	09/11/2013

System Suitability:

Wt. of Standard (4-Aminophenol): 23.6 mg

S.R.No	Area of 4-Aminophenol
1	34721
2	34586
3	34508
4	34401
5	34343
6	34391
Mean	34492
SD	142.98
RSD%	0.41

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

377AKO 30 РИГИ ТАУЫҚ

Kirayevich

20.08.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 26 OF 83

Impurity 4-Aminophenol Amount added (A Amount added)

Preparation of Standard Stock Solution for 4-aminophenol: 11.6 mg → 100 ml with mobile phase

$$\begin{aligned}
 & W_{\text{std}} \times 1 \times 25 \times AW \times 100 \\
 = & \frac{100 \times 25 \times W_{\text{spl}} \times LC (500 \text{ mg})}{11.6 \times 1 \times 25 \times 0.660 \times 100} \\
 \text{Sample-1} = & \frac{100 \times 25 \times 0.1554 \times 500}{100 \times 25 \times 0.1554 \times 500} \\
 \text{Sample-1} = & 0.0985
 \end{aligned}$$

Where,

W_{std} : Weight of 4-aminophenol Standard for Stock Solution taken (mg)

W_{spl} : Weight of sample taken (g)

AW : Average weight (g)

LC : Labeled claim of Paracetamol in mg(500 mg).

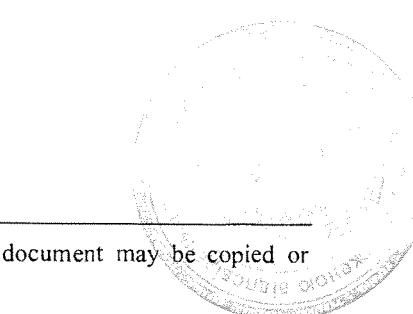
Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A Amount added)
1	Sample-1	0.0985
2	Sample-2	0.0964
3	Sample-3	0.0964
4	Sample-4	0.0956
5	Sample-5	0.0956
6	Sample-6	0.0982

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the Unspiked Sample (X)

$$\begin{aligned}
 & A_{\text{spl}} \times W_{\text{std}} \times 1 \times 25 \times AW \times 100 \\
 = & \frac{A_{\text{std}} \times 100 \times 50 \times W_{\text{spl}} \times LC (500 \text{ mg})}{A_{\text{std}} \times 100 \times 50 \times W_{\text{spl}} \times LC (500 \text{ mg})}
 \end{aligned}$$

Where,

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



Згідно з оригіналом

Кіндуріс

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 27 OF 83

- A_{spl}** : Area of 4-aminophenol peak in the chromatogram of the unspiked test solution
A_{std} : Area of 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution
W_{std} : Weight of 4-aminophenol taken (mg)
W_{spl} : Weight of sample taken (g)
AW : Average weight (g)
LC : Labeled claim of Paracetamol in mg(500 mg).

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample
Sample-01	0.1584	4592	500	0.0131
Sample-02	0.1578	4039		0.0116
Sample-03	0.1583	4219		0.0120
Sample-04	0.1592	4331		0.0123
Sample-05	0.1576	4590		0.0132
Sample-06	0.1584	4820		0.0137
Mean (X)				0.0126

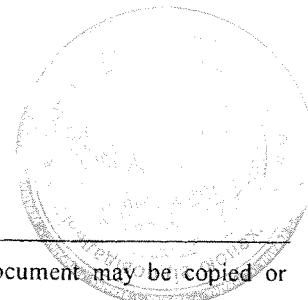
Amount of Impurity 4-Aminophenol in the spiked Sample (Y)

$$Y = \frac{A_{spl} \times W_{std} \times 1 \times 25 \times AW \times 100}{A_{std} \times 100 \times 50 \times W_{spl} \times LC (500 \text{ mg})}$$

Where,

- A_{spl}** : Area of 4-aminophenol peak in the chromatogram of the spiked test solution
A_{std} : Area of 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution
W_{std} : Weight of 4-aminophenol taken (mg)
W_{spl} : Weight of sample taken (g)
AW : Average weight (g)
LC : Labeled claim of Paracetamol in mg(500 mg).

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 КИТАЙСЬКИЙ
 20.06.2011



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 28 OF 83

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of spiked Sample (Y)
Sample-01	0.1554	36711	500	0.1067
Sample-02	0.1588	37918		0.1078
Sample-03	0.1588	38588		0.1097
Sample-04	0.1602	40094		0.1130
Sample-05	0.1602	40395		0.1139
Sample-06	0.1560	36739		0.1064

Impurity 4-Aminophenol Amount Recovered (A Recovered)

$$A_{\text{Recovered}} = (Y) - \text{Mean (X)}$$

Where,

A Recovered : Impurity 4-Aminophenol Amount Recovered

(Y) : Amount of Impurity 4-Aminophenol in the Spiked Sample

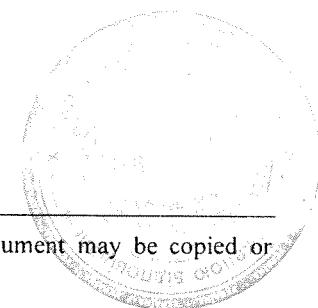
(X) : Amount of Impurity 4-Aminophenol in the Unspiked Sample

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A Recovered) (Y) - Mean (X)
1	Sample-1	0.0941
2	Sample-2	0.0952
3	Sample-3	0.0971
4	Sample-4	0.1004
5	Sample-5	0.1013
6	Sample-6	0.0938

The Following Calculation is used for Precision Calculation

$$\% \text{ Recovery in the Spiked Sample} = \frac{A_{\text{Recovered}}}{A_{\text{Amount added}}} \times 100$$

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайурсій

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 29 OF 83

Sr.No	Sample	% Recovery of 4-Aminophenol
1	Sample-1	95.5
2	Sample-2	98.8
3	Sample-3	100.7
4	Sample-4	105.0
5	Sample-5	106.0
6	Sample-6	95.5
Mean		100.3
SD		4.527
RSD %		4.52

Data Evaluation

Calculate and report the % Recovery percent of 4-aminophenol impurities in the spiked test preparation.

Acceptance Criteria

1. The relative standard deviation of the area of the 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is not more than 5.0 %.
2. % RSD for impurity is as below.

RSD of % Recovery (n=6) spike test preparation for 4-aminophenol should not be more than 5.0 %.

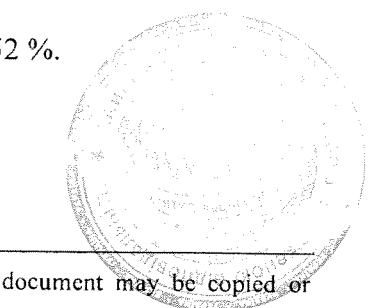
Result

1. The relative standard deviation of the area of the 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is 0.41 %
2. % RSD for impurity is as below.

RSD of % Recovery (n=6) spike test preparation for 4-aminophenol 4.52 %.

Acceptance criteria were met

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗЕРДАНО З СРИГІНАЛОМ

Кінадуріс

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 30 OF 83

5.3 Intermediate Precision

Experiment:

Six Test preparations of the same lot that was utilized in section 5.2 on a different day, a different Instrument, by a different analyst as per the Method (Ref: Section IV), with the Standard Preparation.

Preparation of Standard solution : As per methodology (Section IV)

Preparation of Test Solution : As per methodology (Section IV)

Preparation of system suitability solution : As per methodology (Section IV)

Preparation of Standard Stock Solution for 4-aminophenol

12.0 mg of 4-aminophenol in to a 100 ml volumetric flask and dissolved in mobile phase and make up to volume with mobile phase.

Preparation of Spike Test Solution:

Weighed 20 tablets and grind it to a powdered and 0.1584 g of tablet powder i.e. equivalent to 120 mg of Paracetamol and transferred in to a 25 ml volumetric flask, add 10 ml of mobile phase and sonicate for 10 minutes and dissolved. Cooled the solution to ambient temperature then add 1.0 ml of Standard Stock Solution of 4-aminophenol and make up to volume with mobile phase. Mix the solution and filter through a Whatman 0.45 μ m PVDF Syringe Filter. This solution contains 4.8 mg/ml (4800 ppm) of Paracetamol & 0.0048 mg/ml (4.8 ppm) of 4-aminophenol.

Note:- % Recovery Calculation same as mentioned in Method precision 5.2

Name of Chemist	Instrument ID No.	Date of Analysis
Dipak Lad	U/QCI/117/11	10/11/2013

System Suitability:

Wt. of Standard (4-Aminophenol): 24.3 mg

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

STANDART DOPREZDAJUĆI
KINADYURIC

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 31 OF 83

S.R.No	Area of 4-Aminophenol
1	36463
2	36412
3	36492
4	36449
5	36359
6	36285
Mean	36410
SD	76.53
RSD%	0.21

Impurity 4-Aminophenol Amount added (A Amount added)

Preparation of Standard Stock Solution for 4-aminophenol: 12.0 mg → 100 ml with mobile phase

S.R.No	Sample	% 4-Aminophenol (A Amount added)
1	Sample-1	0.1004
2	Sample-2	0.1003
3	Sample-3	0.0999
4	Sample-4	0.1008
5	Sample-5	0.0984
6	Sample-6	0.0999

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the Unspiked Sample (X)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (X)
Sample-01	0.1576	2020	500	0.0056
Sample-02	0.1581	2470		0.0069
Sample-03	0.1583	3089		0.0086
Sample-04	0.1597	2818		0.0078
Sample-05	0.1588	2854		0.0079
Sample-06	0.1589	3129		0.0087
Mean (X)				0.0076

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ОТДАНО З ОРИГІНАЛОМ

Kinayrich,

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 32 OF 83

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the spiked Sample (Y)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of spiked Sample (Y)
Sample-01	0.1578	38546	500	0.1076
Sample-02	0.1580	38031		0.1060
Sample-03	0.1586	37785		0.1049
Sample-04	0.1572	37397		0.1048
Sample-05	0.1609	40841		0.1118
Sample-06	0.1585	37868		0.1052

Impurity 4-Aminophenol Amount Recovered (A Recovered)

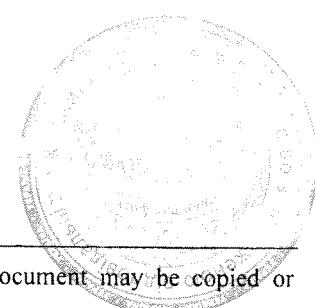
$$A_{Recovered} = (Y) - Mean (X)$$

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A Recovered) (Y) – Mean (X)
1	Sample-1	0.1000
2	Sample-2	0.0984
3	Sample-3	0.0973
4	Sample-4	0.0972
5	Sample-5	0.1042
6	Sample-6	0.0976

The Following Calculation is used for Precision Calculation

$$\% \text{ Recovery in the Spiked Sample} = \frac{A_{Recovered}}{A_{Amount added}} \times 100$$

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З СРІБЛЯНОЮ

КІНАДУРІС

20.08.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 33 OF 83

Sr.No	Sample	% Recovery of 4-Aminophenol
1	Sample-1	99.6
2	Sample-2	98.1
3	Sample-3	97.4
4	Sample-4	96.4
5	Sample-5	105.9
6	Sample-6	97.7
Mean		99.2
SD		3.446
RSD %		3.47

Comparison between Method Precision and Intermediate precision results

Sr.No	Sample	% Recovery of 4-Aminophenol
1	MP-1	95.5
2	MP-2	98.8
3	MP-3	100.7
4	MP-4	105.0
5	MP-5	106.0
6	MP-6	95.5
7	IP-1	99.6
8	IP-2	98.1
9	IP-3	97.4
10	IP-4	96.4
11	IP-5	105.9
12	IP-6	97.7
Mean		99.7
SD		3.885
RSD %		3.90

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Кінайріс Н.
20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 34 OF 83

Data Evaluation

Calculate and report the % Recovery percent of 4-aminophenol impurities in the spike test preparation.

Acceptance Criteria

1. The relative standard deviation of the area of 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is not more than 5.0 %.
2. %RSD for impurity is as below.

RSD of % Recovery (n=6) spike test preparation for 4-aminophenol should not be more than 5.0 % (for impurity \leq 0.10%)

3. RSD of % Recovery of spike test preparation for Method precision samples and Intermediate precision samples (total 12 determinations) should be NMT 5.0 % (for impurity \leq 0.10%)
4. % difference between the mean Recovery of spike test preparation obtained during Method precision and Intermediate precision (total 12 determinations) should be NMT \pm 8.0 %

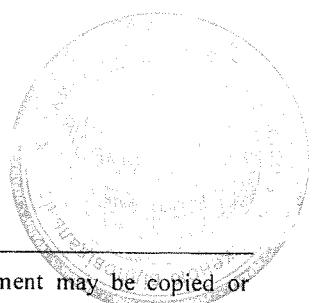
Result

1. The relative standard deviation of the area of 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is 0.21 %.
2. %RSD for impurity is as below.

RSD of % Recovery (n=6) spike test preparation for 4-aminophenol is 3.47 %

3. RSD of % Recovery of spike test preparation for Method precision samples and Intermediate precision samples (total 12 determinations is 3.90 %)
4. % difference between the mean Recovery of spike test preparation obtained during Method precision and Intermediate precision (total 12 determinations) is 1.1 %

Acceptance Criteria were met



This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндріч.

20.06.2016



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 35 OF 83

6.0 Filter Recovery

Filtration recovery experiment is done by carrying out the Spiked test solution preparation in triplicate of Rinza tablets by utilizing the same lot used in section 5.2, Method Precision.

These samples will be filtered through 0.45μ syringe PVDF filter, Whatman 41 and Whatman 42 filters respectively. Also three of these samples will be centrifuged at 2500 rpm for 5 minutes and supernant solutions is injected.

The results obtained will be compared against centrifuged Sample Preparation.

Preparation of Standard solution:

As per methodology (Section IV)

Preparation of Unspiked Test Solution:

As per methodology (Section IV)

Preparation of system suitability solution:

As per methodology (Section IV)

Preparation of Standard Stock Solution for 4-aminophenol

Transfer 12 mg (accurately weighed) of 4-aminophenol to a 100 ml volumetric flask, dissolve in mobile phase and make up to volume with mobile phase.

Preparation of Spike Test Solution:

Weighed 20 tablets and grind it to a powdered and 0.1584 g of tablet powder i.e. equivalent to 120 mg of Paracetamol and transferred in to a 25 ml volumetric flask, add 10 ml of mobile phase and sonicated for 10 minutes and dissolved. Cooled the solution to ambient temperature and add 1.0 ml of Standard Stock Solution of 4-aminophenol and make up to volume with mobile phase. Mix the solution and filter through a Whatman 0.45μ m PVDF Syringe Filter. This solution contains 4.8 mg/ml (4800 ppm) of Paracetamol & 0.0048 mg/ml (4.8 ppm) of 4-aminophenol. (Same method used for Spike test solution preparation except filtration is done through whatman filter No.41 & 42)

Note:- % Recovery Calculation same as mentioned in Method precision 5.2

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

31 ЯНВАРЯ 2014 ГОДА
КИНАУРГЫЧ
20.01.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 36 OF 83

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the Unspiked Sample (X)

System Suitability:

Wt. of Standard (4-Aminophenol): 24.2 mg

S.R.No	Area of 4-Aminophenol
1	35806
2	35554
3	35537
4	35558
5	35500
6	35520
Mean	35579
SD	113.21
RSD%	0.32

For Unspiked PVDF Filtered Sample:

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (X)
Sample-PVDF-01	0.1588	622	500	0.0018
Sample-PVDF-02	0.1589	612		0.0017
Sample-PVDF-03	0.1586	668		0.0019
Mean (X)				0.0018

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

Згідно з оригіналом

Хіндуріс Н.

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 37 OF 83

For Unspiked Whatman no. 41 Filtered Sample:

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (X)
Sample- Whatman no. 41 -01	0.1588	735	500	0.0021
Sample- Whatman no.41-02	0.1589	817		0.0023
Sample- Whatman no.41-03	0.1586	830		0.0023
Mean (X)				0.0022

For Unspiked Whatman no. 42 Filtered Sample:

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (X)
Sample- Whatman no. 42-01	0.1588	1008	500	0.0028
Sample- Whatman no. 42-02	0.1589	1084		0.0031
Sample- Whatman no. 42-03	0.1586	1089		0.0031
Mean (X)				0.0030

For Unspiked Centrifuged Sample:

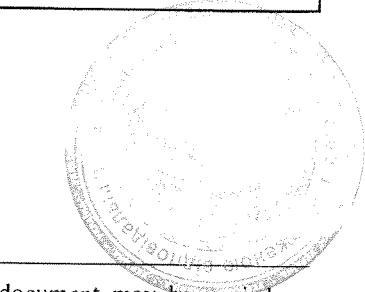
Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (X)
Sample- Centrifuged-01	0.1588	1134	500	0.0032
Sample- Centrifuged -02	0.1589	1173		0.0033
Sample- Centrifuged -03	0.1586	1176		0.0033
Mean (X)				0.0033

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the spiked Sample (Y):

System Suitability:

Wt. of Standard (4-Aminophenol): 24.0 mg

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич,

28.06.2016



000198

**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 38 OF 83

S.R.No	Area of 4-Aminophenol
1	35534
2	35512
3	35402
4	35461
5	35352
6	35486
Mean	35458
SD	69.08
RSD%	0.19

Impurity 4-Aminophenol Amount added (A_{Amount added}):

Preparation of Standard Stock Solution for 4-aminophenol: 12.1 mg → 100 ml with mobile phase

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A _{Amount added})
1	Sample-1	0.1005
2	Sample-2	0.1006
3	Sample-3	0.1005

The Following Calculation is used for % Recovery Calculation

$$\% \text{ Recovery in the Spiked Sample} = \frac{A_{\text{Recovered}}}{A_{\text{Amount added}}} \times 100$$

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗАЯВОВАНІ В ОРИГІНАЛОМ

Кінайпіч,

28.08.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW PAGE No. : 39 OF 83

For Spiked PVDF Filtered Sample:

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (Y)
Sample-PVDF-01	0.1589	36573	500	0.1028
Sample-PVDF-02	0.1587	36473		0.1027
Sample-PVDF-03	0.1590	36603		0.1028

For Unspiked Whatman no. 41 Filtered Sample:

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (Y)
Sample- Whatman no. 41 -01	0.1589	36355	500	0.1022
Sample- Whatman no.41-02	0.1587	36277		0.1021
Sample- Whatman no.41-03	0.1590	36483		0.1025

For Unspiked Whatman no. 42 Filtered Sample:

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (Y)
Sample- Whatman no. 42 -01	0.1589	36755	500	0.1033
Sample- Whatman no.42-02	0.1587	36422		0.1025
Sample- Whatman no.42-03	0.1590	36538		0.1027

For Unspiked Centrifuged Sample:

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (Y)
Sample-Centrifuged-01	0.1589	36869	500	0.1037
Sample- Centrifuged -02	0.1587	36501		0.1027
Sample- Centrifuged -03	0.1590	36734		0.1032

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗАЯВКА ЗАПИСЬ НА ДЕНЬ
КИТАЙСКОГО НОВОГО ГОДА

20.08.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 40 OF 83

Impurity 4-Aminophenol Amount Recovered (A_{Recovered}):

$$A_{Recovered} = (Y) - Mean (X)$$

Amount Recovered (A_{Recovered}) for PVDF Filtered Sample:

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A _{Recovered}) (Y) - (Mean-X)
1	Sample-PVDF-01	0.1010
2	Sample-PVDF-02	0.1009
3	Sample-PVDF-03	0.1010

Amount Recovered (A_{Recovered}) for Whatman no.41 Filtered Sample:

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A _{Recovered}) (Y) - (Mean-X)
1	Sample- Whatman no. 41-01	0.1000
2	Sample- Whatman no. 41-02	0.0999
3	Sample- Whatman no. 41-03	0.1003

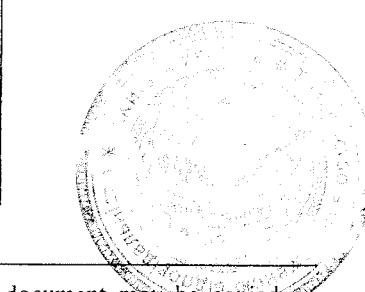
Amount Recovered (A_{Recovered}) for Whatman no.42 Filtered Sample:

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A _{Recovered}) (Y) - Mean (X)
1	Sample- Whatman no. 42-01	0.1003
2	Sample- Whatman no. 42-02	0.0995
3	Sample- Whatman no. 42-03	0.0997

Amount Recovered (A_{Recovered}) for Centrifuged Sample:

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A _{Recovered}) (Y) - Mean (X)
1	Sample-Centrifuged-01	0.1004
2	Sample- Centrifuged -02	0.0994
3	Sample- Centrifuged -03	0.0999

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З СРІБЛЯНОЮ

КІНАДУР ІС

28.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 41 OF 83

% Recovery for PVDF Filtered Sample:

Sr.No	Sample	% Recovery of 4-Aminophenol
1	Sample- PVDF-1	100.5
2	Sample- PVDF-2	100.3
3	Sample- PVDF-3	100.5
	Mean	100.4
	SD	0.115
	RSD %	0.11

% Recovery for Whatman no. 41 Filtered Samples:

Sr.No	Sample	% Recovery of 4-Aminophenol
1	Sample- Whatman no. 41-1	99.5
2	Sample- Whatman no. 41-2	99.3
3	Sample- Whatman no. 41-3	99.8
	Mean	99.5
	SD	0.250
	RSD %	0.25

% Recovery for Whatman no. 42 Filtered Sample:

Sr.No	Sample	% Recovery of 4-Aminophenol
1	Sample- Whatman no. 42-1	99.8
2	Sample- Whatman no. 42-2	98.9
3	Sample- Whatman no. 42-3	99.2
	Mean	99.3
	SD	0.456
	RSD %	0.46

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРГАНІВОМ

КИНАУРІЧН.

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 42 OF 83

% Recovery for Centrifuged Sample:

Sr.No	Sample	% Recovery of 4-Aminophenol
1	Sample- Centrifuged-1	99.9
2	Sample- Centrifuged-2	98.8
3	Sample- Centrifuged-3	99.4
	Mean	99.4
	SD	0.547
	RSD %	0.55

$$\% \text{ Correlation} = \frac{\% \text{ Recovery of 4-Aminophenol of filtered sample}}{\% \text{ Recovery of 4-Aminophenol centrifuged sample}} \times 100$$

% Correlation for PVDF Filtered Sample:

$$\% \text{ Correlation} = \frac{100.4}{99.4} \times 100 = 101.0 \%$$

% Correlation for Whattman no.41 Filtered Sample:

$$\% \text{ Correlation} = \frac{99.5}{99.4} \times 100 = 100.1 \%$$

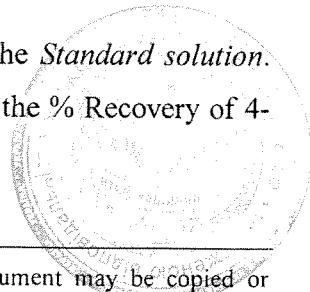
% Correlation for Whattman no.41 Filtered Sample:

$$\% \text{ Correlation} = \frac{99.3}{99.4} \times 100 = 99.9 \%$$

Data Evaluation

Calculate the % Recovery of 4-Aminophenol in the filtered samples against the *Standard solution*. The mean % Recovery of 4-Aminophenol or each filter will be correlated with the % Recovery of 4-Aminophenol of centrifuged sample.

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайрич.

20.08.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 43 OF 83

Acceptance criteria

Average % Recovery of 4-Aminophenol of filtered sample should be between 98.0 % and 102.0 % of that obtained with average % Recovery of 4-Aminophenol of centrifuged sample.

Result:

Sr.No	Sample	% Correlation
1	PVDF Filtered Sample	101.0
2	Whatman-41 Filtered Sample	100.1
3	Whatman-42 Filtered Sample	99.9

Acceptance criteria were met

7.0 Stability of solution

Experiment

A standard solution and test solution is prepared at the beginning of the validation exercise Rinza tablet same lot that was utilized in section 5.2 is used for the Test solution stability and analyzed on different intervals during the course of the validation experiments. System suitability As per Methodology IV.

Note: This experiment is for information purpose only. It is preferred to always prepare fresh solutions for the determination of impurities.

Stability of Standard solution of Impurity 4-Aminophenol

Sr No	Intervals	% Impurity 4-Aminophenol
1	Initial	99.3
2	After 12 hrs	99.1
3	After 24 hrs	97.9

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінчуріч

20.08.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 44 OF 83

Stability of Test solution of % Impurity 4-Aminophenol

Sr No	Intervals	% Impurity 4-Aminophenol	
		%	RSD %
1	Initial	0.1026	-
2	After 12 Hrs.	0.1304	16.87
3	After 24 Hrs.	0.1375	20.56

● % RSD of the stability of test solution after 12 Hrs is 16.87 % which is not within specified limit (NMT 10.0%), hence further study was discontinued. And study was carried out again at an interval of 2 Hrs, 4 Hrs, 6 Hrs, 8 Hrs, 10 Hrs & 12 Hrs. Result are given below

Stability of Test solution of % Impurity 4-Aminophenol

Sr No	Intervals	% Impurity 4-Aminophenol	
		%	RSD %
1	Initial	0.1091	-
2	After 2 Hrs.	0.1158	4.21
3	After 4 Hrs.	0.1176	5.30
4	After 6 Hrs.	0.1205	7.02
5	After 8 Hrs.	0.1268	10.61
6	After 10 Hrs.	0.1296	12.15
7	After 12 Hrs.	0.1313	13.06

Data Evaluation

For Standard preparation:

% Assay of the standard preparation will be calculated with freshly prepared standard preparation and reported.

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

СЕРІЯНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс, Н.

20.08.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 45 OF 83

For Test preparation:

Results of percent degradation will be calculated as per the Method (Ref section IV) for Test preparation against freshly prepared standard preparation.

Acceptance criteria

1. The standard preparation will be considered stable as long as the assay lies within 95.0 % to 105.0 %.
2. The Sample Preparation will be considered stable if

%RSD for 4-aminophenol should not be more than 10.0 % (for impurity \leq 0.10%)

Result:

- 1 The standard preparation is considered stable up to 24 Hrs as the assay lies within 97.9 % to 99.3 %.
- 2 **The Sample Preparation is stable upto 6 hours only. Hence the solution must be prepared immediately and should be injected within 6 hours of the preparation.**

8.0 Robustness

Experiment

Three Unspiked test preparation, three Spiked test preparation & Standard preparation (System Suitability Criteria to be followed as per Methodology IV is prepared and injected under different Chromatographic conditions as shown below. The % Recovery of 4-Aminophenol in each sample is calculated and compared with the % Recovery of Method Precision.

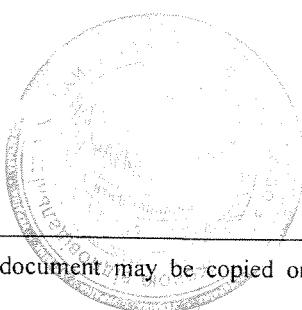
4-aminophenol of the same lot that was utilized in section 5.2 is used for the robustness study.

Note:- % Recovery Calculation same as mentioned in Method precision 5.2

8.1 Change in the Detection Wavelength (\pm 2 nm)

- a) **Wavelength changed from 272 nm to 270 nm**

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



STANDARDED BY
KIRAY PICHU
20.08.2016



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 46 OF 83

Wt. of Standard (4-Aminophenol): 24.9 mg

S.R.No	Area of 4-Aminophenol
1	34820
2	35083
3	35087
4	34624
5	34465
6	34536
Mean	34769
SD	272.05
RSD%	0.78

Impurity 4-Aminophenol Amount added (A Amount added)

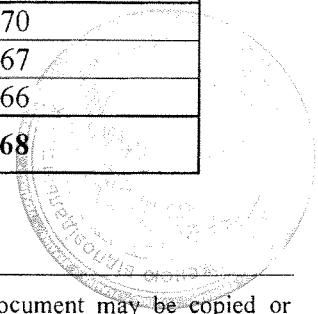
Preparation of Standard Stock Solution for 4-aminophenol: 13.1 mg → 100 ml with mobile phase

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A Amount added)
1	Sample-1	0.1090
2	Sample-2	0.1088
3	Sample-3	0.1088

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the Unspiked Sample (X)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (X)
Sample-01	0.1580	2348	500	0.0070
Sample-02	0.1579	2253		0.0067
Sample-03	0.1582	2220		0.0066
Mean (X)		0.0068		

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.


 STANDART 3 DRAFT IN HABAR
 KIHAYPI
 20.06.2016



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 47 OF 83

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the spiked Sample (Y)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of spiked Sample (Y)
Sample-01	0.1587	38354		0.1142
Sample-02	0.1589	38110	500	0.1134
Sample-03	0.1589	38251		0.1138

Impurity 4-Aminophenol Amount Recovered (A Recovered)

$$A_{\text{Recovered}} = (Y) - (X)$$

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A Recovered) (Y) - (X)
1	Sample-1	0.1074
2	Sample-2	0.1066
3	Sample-3	0.1070

$$\% \text{ Recovery in the Spiked Sample} = \frac{A_{\text{Recovered}}}{A_{\text{Amount added}}} \times 100$$

Sr.No	Sample	% Recovery of 4-Aminophenol
1	Sample-1	98.5
2	Sample-2	98.0
3	Sample-3	98.3
Mean		98.3
SD		0.282
RSD %		0.29

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГЛАО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич,

20 ліп'я 2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 48 OF 83

Comparison between Method precision and Robustness at 270 nm Wavelength results:

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol
1	Method Precision-1	95.5
2	Method Precision-2	98.8
3	Method Precision-3	100.7
4	Method Precision-4	105.0
5	Method Precision-5	106.0
6	Method Precision-6	95.5
7	Robustness at 270 nm-1	98.5
8	Robustness at 270 nm-2	98.0
9	Robustness at 270 nm-3	98.3
	Mean	99.6
	SD	3.726
	RSD %	3.74

Data Evaluation

Calculate and report % Recovery of 4-aminophenol impurity in the spiked test preparation in case of all the robustness parameters.

Acceptance criteria for all the robustness parameters

1. The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol should not be more than 10.0 %
2. The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT 10.0 %
3. % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT \pm 3.0 %.

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗБІЛЮНО З ОРИГІНАЛОМ
Нікандрович,
20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 49 OF 83

Result

1. The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol is 0.29 %
2. The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) is 3.74 %
3. % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) is 2.0 %.

Acceptance criteria were met

- b) **Wavelength changed from 272 nm to 274 nm**

Wt. of Standard (4-Aminophenol): 24.9 mg

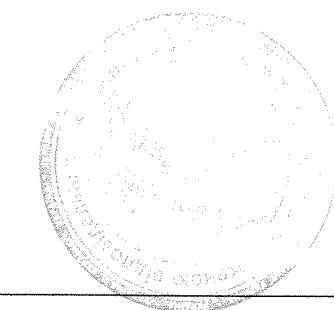
S.R.No	Area of 4-Aminophenol
1	36123
2	36640
3	36274
4	36838
5	36725
6	36255
Mean	36476
SD	294.68
RSD%	0.81

Impurity 4-Aminophenol Amount added (A_{Amount added})

Preparation of Standard Stock Solution for 4-aminophenol: 13.1 mg → 100 ml with mobile phase

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A _{Amount added})
1	Sample-1	0.1090
2	Sample-2	0.1088
3	Sample-3	0.1088

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗТІЯНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич,

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 50 OF 83

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the Unspiked Sample (X)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (X)
Sample-01	0.1580	2154	500	0.0061
Sample-02	0.1579	2507		0.0072
Sample-03	0.1582	2405		0.0068
Mean (X)				0.0067

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the spiked Sample (Y)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of spiked Sample (Y)
Sample-01	0.1587	42061	500	0.1149
Sample-02	0.1589	42332		0.1130
Sample-03	0.1589	42062		0.1142

Impurity 4-Aminophenol Amount Recovered (A Recovered)

$$A_{\text{Recovered}} = (Y) - \text{Mean (X)}$$

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A Recovered) (Y) - Mean (X)
1	Sample-1	0.1082
2	Sample-2	0.1063
3	Sample-3	0.1075

% Recovery in the Spiked Sample = $\frac{A_{\text{Recovered}}}{A_{\text{Amount added}}} \times 100$

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІЛХО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01	SUPERSEDE No.:NEW	PAGE No. : 51 OF 83
-----------------------	--------------------------	----------------------------

Sr.No	Sample	% Recovery of 4-Aminophenol
1	Sample-1	99.3
2	Sample-2	97.7
3	Sample-3	98.8
	Mean	98.6
	SD	0.804
	RSD %	0.82

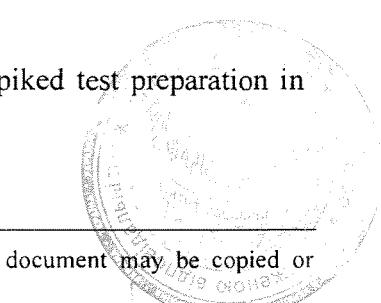
Comparison between Method precision and Robustness at 274 nm Wavelength results:

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol
1	Method Precision-1	95.5
2	Method Precision-2	98.8
3	Method Precision-3	100.7
4	Method Precision-4	105.0
5	Method Precision-5	106.0
6	Method Precision-6	95.5
7	Robustness at 274 nm-1	99.3
8	Robustness at 274 nm-2	97.7
9	Robustness at 274 nm-3	98.8
	Mean	99.7
	SD	3.705
	RSD %	3.72

Data Evaluation

Calculate and report % Recovery of 4-aminophenol impurity in the spiked test preparation in case of all the robustness parameters.

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



1 ГАНУ З ОРИГІНАЛОМ

УНИКАРФАРМ

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 52 OF 83

Acceptance criteria

1. The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol should not be more than 10.0 %
2. The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT 10.0 %
3. % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT \pm 3.0 %.

Result

1. The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol is 0.82 %
2. The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) is 3.72 %
3. % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) is 1.7 %

Acceptance Criteria were met

8.2 Change in the Flow rate (\pm 0.2 ml)

- a) Flow rate changed from 2.0 mL/min to 1.8 mL/min:

Wt. of Standard (4-Aminophenol): 24.7 mg

S.R.No	Area of 4-Aminophenol
1	40958
2	41257
3	41147
4	41123
5	41019
6	40959
Mean	41077
SD	119.05
RSD%	0.29

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ОТДАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс.н.

20 06 , 2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 53 OF 83

Impurity 4-Aminophenol Amount added (A Amount added)

Preparation of Standard Stock Solution for 4-aminophenol: 11.8 mg → 100 ml with mobile phase

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A Amount added)
1	Sample-1	0.0985
2	Sample-2	0.0981
3	Sample-3	0.0982

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the Unspiked Sample (X)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (X)
Sample-01	0.1591	2230	500	0.0056
Sample-02	0.1591	2269		0.0057
Sample-03	0.1579	2308		0.0058
Mean (X)				0.0057

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the spiked Sample (Y)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of spiked Sample (Y)
Sample-01	0.1581	42061	500	0.1056
Sample-02	0.1587	42332		0.1059
Sample-03	0.1586	42062		0.1053

Impurity 4-Aminophenol Amount Recovered (A Recovered)

$$A_{Recovered} = (Y) - Mean (X)$$

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗАПАД З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс

20.06.2016



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 54 OF 83

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A Recovered) (Y) – Mean (X)
1	Sample-1	0.0999
2	Sample-2	0.1002
3	Sample-3	0.0996

$$\% \text{ Recovery in the Spiked Sample} = \frac{\text{A Recovered}}{\text{A Amount added}} \times 100$$

Sr.No	Sample	% Recovery of 4-Aminophenol
1	Sample-1	101.4
2	Sample-2	102.1
3	Sample-3	101.4
Mean		101.7
SD		0.414
RSD %		0.41

Comparison between Method precision and Robustness at Flow rate 1.8 mL/min: results:

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol
1	Method Precision-1	95.5
2	Method Precision-2	98.8
3	Method Precision-3	100.7
4	Method Precision-4	105.0
5	Method Precision-5	106.0
6	Method Precision-6	95.5
7	Robustness at Flow rate 1.8 mL/min -1	101.4
8	Robustness at Flow rate 1.8 mL/min - 2	102.1

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІАНО З ОРИГІНАЛОМ
Minayrich,
20/06/2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW PAGE No. : 55 OF 83

9	Robustness at Flow rate 1.8 mL/min - 3	101.4
	Mean	100.7
	SD	3.661
	RSD %	3.63

Data Evaluation

Calculate and report % Recovery of 4-aminophenol impurity in the spiked test preparation in case of all the robustness parameters.

Acceptance criteria

1. The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol should not be more than 10.0 %
2. The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT 10.0 %
3. % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT \pm 3.0 %.

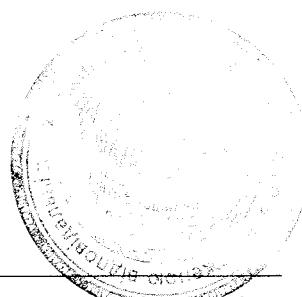
Result

1. The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol is 0.41 %
2. The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) is 3.63 %
3. % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) is 1.4 %.

Acceptance Criteria were met

- b) Flow rate changed from 2.0 mL/min to 2.2 mL/min:

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГОДО З ОРИГІНАЛОМ

ХімАУРПІС Н.

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 56 OF 83

Wt. of Standard (4-Aminophenol): 24.4 mg

S.R.No	Area of 4-Aminophenol
1	33250
2	33010
3	32941
4	32997
5	33015
6	32957
Mean	33028
SD	112.56
RSD%	0.34

Impurity 4-Aminophenol Amount added (A Amount added)

Preparation of Standard Stock Solution for 4-aminophenol: 12.3 mg → 100 ml with mobile phase

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A Amount added)
1	Sample-1	0.1022
2	Sample-2	0.1020
3	Sample-3	0.1029

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the Unspiked Sample (X)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (X)
Sample-01	0.1577	1598	500	0.0049
Sample-02	0.1588	1615		0.0049
Sample-03	0.1586	1657		0.0051
Mean (X)		0.0050		

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРГАНІЧНОМ

Кінадурис Н.

20.08.2014

000217



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 57 OF 83

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the spiked Sample (Y)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of spiked Sample (Y)
Sample-01	0.1589	35495	500	0.1089
Sample-02	0.1591	35554		0.1090
Sample-03	0.1578	35754		0.1105

Impurity 4-Aminophenol Amount Recovered (A Recovered)

$$A_{\text{Recovered}} = (Y) - (X)$$

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A Recovered) (Y) - (X)
1	Sample-1	0.1039
2	Sample-2	0.1040
3	Sample-3	0.1055

$$\% \text{ Recovery in the Spiked Sample} = \frac{A_{\text{Recovered}}}{A_{\text{Amount added}}} \times 100$$

Sr.No	Sample	% Recovery of 4-Aminophenol
1	Sample-1	101.7
2	Sample-2	102.0
3	Sample-3	102.5
Mean		102.1
SD		0.439
RSD %		0.43

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

СГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW PAGE No. : 58 OF 83

Comparison between Method precision and Robustness at Flow rate 2.2 mL/min: results:

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol
1	Method Precision-1	95.5
2	Method Precision-2	98.8
3	Method Precision-3	100.7
4	Method Precision-4	105.0
5	Method Precision-5	106.0
6	Method Precision-6	95.5
7	Robustness at Flow rate 2.2 mL/min -1	101.7
8	Robustness at Flow rate 2.2 mL/min - 2	102.0
9	Robustness at Flow rate 2.2 mL/min - 3	102.5
	Mean	100.9
	SD	3.708
	RSD %	3.68

Data Evaluation

Calculate and report % Recovery of 4-aminophenol impurity in the spiked test preparation in case of all the robustness parameters.

Acceptance criteria

1. The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol should not be more than 10.0 %
2. The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT 10.0 %
3. % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT \pm 3.0 %.

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріст,

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 59 OF 83

Result

1. The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol is 0.43%
2. The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) is 3.68 %
3. % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) is 1.8 %.

Acceptance Criteria were met

8.3 Change in composition of mobile phase (Change in Organic phase- methanol)

By changing the volume of organic component (Note any one component only) by about ±10% absolute

a) Change in Composition of Organic phase -10% :

Preparation of mobile phase

Prepare a mixture of Water: Methanol: Formic Acid in the ratio (910: 90: 8) Filter and degas.

Wt. of Standard (4-Aminophenol): 24.1 mg

S.R.No	Area of 4-Aminophenol
1	35269
2	35154
3	35256
4	35116
5	35193
6	35068
Mean	35176
SD	78.85
RSD%	0.22

Impurity 4-Aminophenol Amount added (A Amount added)

Preparation of Standard Stock Solution for 4-aminophenol: 12.1 mg → 100 ml with mobile phase

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗАГЛЯДОВАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 60 OF 83

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A Amount added)
1	Sample-1	0.1003
2	Sample-2	0.1006
3	Sample-3	0.1008

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the Unspiked Sample (X)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (X)
Sample-01	0.1584	1840		0.0053
Sample-02	0.1579	1975	500	0.0057
Sample-03	0.1585	2020		0.0058
Mean (X)				0.0056

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the spiked Sample (Y)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of spiked Sample (Y)
Sample-01	0.1593	37850		0.1074
Sample-02	0.1587	37902	500	0.1080
Sample-03	0.1585	37831		0.1079

Impurity 4-Aminophenol Amount Recovered (A Recovered)

$$A_{Recovered} = (Y) - (X)$$

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A Recovered) (Y) - (X)
1	Sample-1	0.1018
2	Sample-2	0.1024
3	Sample-3	0.1023

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 61 OF 83

$$\% \text{ Recovery in the Spiked Sample} = \frac{A_{\text{Recovered}}}{A_{\text{Amount added}}} \times 100$$

Sr.No	Sample	% Recovery of 4-Aminophenol
1	Sample-1	101.5
2	Sample-2	101.8
3	Sample-3	101.5
Mean		101.6
SD		0.172
RSD %		0.17

Comparison between Method precision and Robustness Change in Composition of Organic phase -10% results:

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol
1	Method Precision-1	95.5
2	Method Precision-2	98.8
3	Method Precision-3	100.7
4	Method Precision-4	105.0
5	Method Precision-5	106.0
6	Method Precision-6	95.5
7	Robustness at Organic phase -10%-1	101.5
8	Robustness at Organic phase -10%- 2	101.8
9	Robustness at Organic phase -10%- 3	101.5
Mean		100.7
SD		3.653
RSD %		3.63

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

СЕРІЯ № 3 ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс Н.

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 62 OF 83

Data Evaluation

Calculate and report % Recovery of 4-aminophenol impurity in the spiked test preparation in case of all the robustness parameters.

Acceptance criteria

1. The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol should not be more than 10.0 %
2. The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT 10.0 %
3. % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT \pm 3.0 %.

Result

1. The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol is 0.17 %
2. The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) is 3.63 %
3. % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) is 1.3 %.

Acceptance Criteria were met

b) Change in Composition of Organic phase +10% :

Preparation of mobile phase

Prepare a mixture of Water: Methanol: Formic Acid in the ratio (890: 110: 8) Filter and degas.

Wt. of Standard (4-Aminophenol): 23.9 mg

S.R.No	Area of 4-Aminophenol
1	36202
2	36010

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
KIRAYPICH.
20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 63 OF 83

3	36217
4	36037
5	36221
6	36130
Mean	36136
SD	93.65
RSD%	0.26

Impurity 4-Aminophenol Amount added (A Amount added)

Preparation of Standard Stock Solution for 4-aminophenol: 11.6 mg → 100 ml with mobile phase

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A Amount added)
1	Sample-1	0.0967
2	Sample-2	0.0967
3	Sample-3	0.0967

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the Unspiked Sample (X)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (X)
Sample-01	0.1579	2080	500	0.0058
Sample-02	0.1576	2143		0.0059
Sample-03	0.1589	2134		0.0059
Mean (X)				0.0058

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the spiked Sample (Y)

Sample ID	Sample Wt.(g) (g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of spiked Sample (Y)
Sample-01	0.1583	36445	500	0.1005
Sample-02	0.1583	36727		0.1013
Sample-03	0.1584	36621		0.1009

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

СТРАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кінадурис Н.

20/06/2016



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 64 OF 83

Impurity 4-Aminophenol Amount Recovered (A_{Recovered})

$$A_{Recovered} = (Y) - Mean (X)$$

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A _{Recovered}) (Y) - Mean (X)
1	Sample-1	0.0947
2	Sample-2	0.0955
3	Sample-3	0.0951

$$\% \text{ Recovery in the Spiked Sample} = \frac{A_{Recovered}}{A_{Amount added}} \times 100$$

Sr.No	Sample	% Recovery of 4-Aminophenol
1	Sample-1	97.9
2	Sample-2	98.8
3	Sample-3	98.3
Mean		98.3
SD		0.414
RSD %		0.42

Comparison between Method precision and Robustness Change in Composition of Organic phase +10% results:

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol
1	Method Precision-1	95.5
2	Method Precision-2	98.8
3	Method Precision-3	100.7
4	Method Precision-4	105.0
5	Method Precision-5	106.0

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІАНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич

28.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01	SUPERSEDE No.:NEW	PAGE No. : 65 OF 83
-----------------------	--------------------------	----------------------------

6	Method Precision-6	95.5
7	Robustness at Organic phase +10%-1	97.9
8	Robustness at Organic phase +10%- 2	98.8
9	Robustness at Organic phase +10%- 3	98.3
	Mean	99.6
	SD	3.722
	RSD %	3.74

Data Evaluation

Calculate and report % Recovery of 4-aminophenol impurity in the spiked test preparation in case of all the robustness parameters.

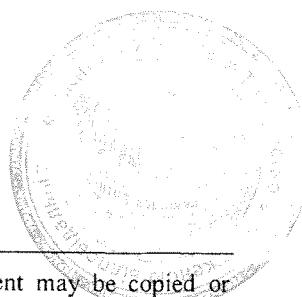
Acceptance criteria

1. The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol should not be more than 10.0 %
2. The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT 10.0 %
3. % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT \pm 3.0 %.

Result

1. The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol is 0.42 %
2. The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) is 3.74 %
3. % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) is 2.0 %.

Acceptance Criteria were met



This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГОДОЮЧИСЯ

Кіндурич

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 66 OF 83

8.4 Change in the column temperature by $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

- a) **Change in the column temperature by $25^{\circ}\text{C} - 2^{\circ}\text{C}$ i.e at 23°C**

Wt. of Standard (4-Aminophenol): 24.0 mg

S.R.No	Area of 4-Aminophenol
1	35957
2	35981
3	35776
4	35791
5	35831
6	35760
Mean	35849
SD	95.94
RSD%	0.27

Impurity 4-Aminophenol Amount added (A_{Amount added})

Preparation of Standard Stock Solution for 4-aminophenol: 12.0 mg → 100 ml with mobile phase

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A _{Amount added})
1	Sample-1	0.1000
2	Sample-2	0.0997
3	Sample-3	0.0998

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the Unspiked Sample (X)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (X)
Sample-01	0.1586	2128	500	0.0059
Sample-02	0.1585	2141		0.0060
Sample-03	0.1584	2186		0.0061
Mean (X)		0.0060		

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗАГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндріч

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 67 OF 83

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the spiked Sample (Y)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of spiked Sample (Y)
Sample-01	0.1584	38023		0.1061
Sample-02	0.1588	38043	500	0.1059
Sample-03	0.1587	38023		0.1059

Impurity 4-Aminophenol Amount Recovered (A Recovered)

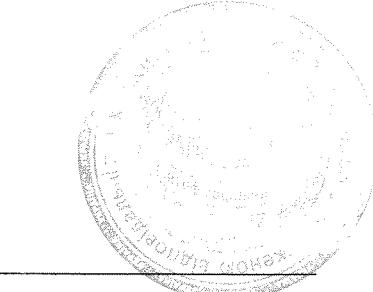
$$A_{\text{Recovered}} = (Y) - (X)$$

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A Recovered) (Y) - (X)
1	Sample-1	0.1001
2	Sample-2	0.0999
3	Sample-3	0.0999

$$\% \text{ Recovery in the Spiked Sample} = \frac{A_{\text{Recovered}}}{A_{\text{Amount added}}} \times 100$$

Sr.No	Sample	% Recovery of 4-Aminophenol
1	Sample-1	100.1
2	Sample-2	100.2
3	Sample-3	100.1
Mean		100.1
SD		0.058
RSD %		0.06

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ОТДЕЛ ОФИЦИАЛЬНОГО ОБРАЩЕНИЯ

ЖИДУРИСН

20 06 2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 68 OF 83

Comparison between Method precision and Robustness at column temp. 23°C:

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol
1	Method Precision-1	95.5
2	Method Precision-2	98.8
3	Method Precision-3	100.7
4	Method Precision-4	105.0
5	Method Precision-5	106.0
6	Method Precision-6	95.5
7	Robustness at column temp. 23°C - 1	100.1
8	Robustness at column temp. 23°C - 2	100.2
9	Robustness at column temp. 23°C - 3	100.1
	Mean	100.2
	SD	3.590
	RSD %	3.58

Data Evaluation

Calculate and report % Recovery of 4-aminophenol impurity in the spiked test preparation in case of all the robustness parameters.

Acceptance criteria

1. The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol should not be more than 10.0 %
2. The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT 10.0 %
3. % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT \pm 3.0 %.

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Кінайріс Н.
20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 69 OF 83

Result

1. The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol is 0.06 %
2. The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) is 3.58 %
3. % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) is 0.2 %.

Acceptance Criteria were met

- b) **Change in the column temperature by 25°C + 2°C i.e at 27°C**

Wt. of Standard (4-Aminophenol): 24.0 mg

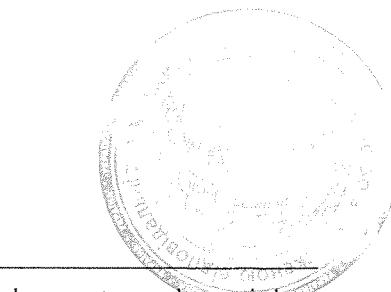
S.R.No	Area of 4-Aminophenol
1	35808
2	35599
3	35773
4	35658
5	35678
6	35875
Mean	35732
SD	103.91
RSD%	0.29

Impurity 4-Aminophenol Amount added (A_{Amount added})

Preparation of Standard Stock Solution for 4-aminophenol: 12.0 mg → 100 ml with mobile phase

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A _{Amount added})
1	Sample-1	0.1000
2	Sample-2	0.0997
3	Sample-3	0.0998

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

КИЇВ, 16.06.2014

20 06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 70 OF 83

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the Unspiked Sample (X)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of Unspiked Sample (X)
Sample-01	0.1586	3721	500	0.0104
Sample-02	0.1585	3923		0.0110
Sample-03	0.1584	3775		0.0106
Mean (X)		0.0106		

Amount of Impurity 4-Aminophenol in the spiked Sample (Y)

Sample ID	Sample Wt.(g)	Sample Area	Label Claim of Paracetamol (mg)	4-Aminophenol (%) of spiked Sample (Y)
Sample-01	0.1584	38962	500	0.1090
Sample-02	0.1588	39101		0.1092
Sample-03	0.1587	38788		0.1083

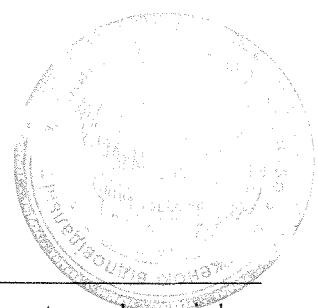
Impurity 4-Aminophenol Amount Recovered (A_{Recovered})

$$A_{Recovered} = (Y) - \text{Mean (X)}$$

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol (A _{Recovered}) (Y) - Mean (X)
1	Sample-1	0.0984
2	Sample-2	0.0986
3	Sample-3	0.0977

$$\% \text{ Recovery in the Spiked Sample} = \frac{A_{Recovered}}{A_{Amount\ added}} \times 100$$

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Кінадуріч
20 06 /2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 71 OF 83

Sr.No	Sample	% Recovery of 4-Aminophenol
1	Sample-1	98.4
2	Sample-2	98.9
3	Sample-3	97.9
	Mean	98.4
	SD	0.500
	RSD %	0.51

Comparison between Method precision and Robustness at column temp. 27°C:

Sr.No	Sample	% 4-Aminophenol
1	Method Precision-1	95.5
2	Method Precision-2	98.8
3	Method Precision-3	100.7
4	Method Precision-4	105.0
5	Method Precision-5	106.0
6	Method Precision-6	95.5
7	Robustness at column temp. 27°C - 1	98.4
8	Robustness at column temp. 27°C - 2	98.9
9	Robustness at column temp. 27°C - 3	97.9
	Mean	99.6
	SD	3.715
	RSD %	3.73

Data Evaluation

Calculate and report % Recovery of 4-aminophenol impurity in the spiked test preparation in case of all the robustness parameters.

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ОГЛАШЕНІ З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс Н.

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01

SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 72 OF 83

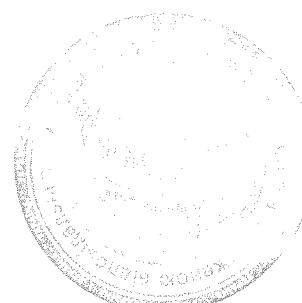
Acceptance criteria

1. The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol should not be more than 10.0 %
2. The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT 10.0 %
3. % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT \pm 3.0 %.

Result

1. The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol is 0.51 %
2. The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) is 3.73 %
3. % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) is 1.9 %.

Acceptance Criteria were met



This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Кіндурич,

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 73 OF 83

9.0 Summary Report & Conclusion

Data were evaluated. Summary of the data is as follow.

Sr. No.	Name of Activity	Results	Acceptance criteria
1.0	Specificity	<ul style="list-style-type: none"> a) The chromatograms of mobile phase & placebo solution did not exhibit any peak at the retention time of 4-aminophenol. b) The relative standard deviation of the area of the 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is 0.34 % c) The asymmetry factor for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is 1.02 d) The number of theoretical plates for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is 2720 e) The separation between the 4-aminophenol peak and the nearest placebo peak in the chromatogram of the system suitability solution is 3.0 	<ul style="list-style-type: none"> a) An injection of Diluent, mobile phase & placebo solution should not exhibit any peak at the retention time of 4-aminophenol. Any interference with the peak of 4-Aminophenol is not more than 0.05% (i.e. less than 50%RT) b) The relative standard deviation of the area of the 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is not more than 5.0 %. c) The asymmetry factor for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is between 0.8 and 1.5 d) The number of theoretical plates for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is not less than 1000. e) The separation between the 4-aminophenol peak and the nearest placebo peak in the chromatogram of the system suitability solution is not less than 1.5.

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

OFFICE OF QUALIFICATION

Signature

20-06-2016



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW PAGE No. : 74 OF 83

2.0	Limit of Detection (LOD) & Limit of Quantification (LOQ)	<ul style="list-style-type: none"> a) S/N ratio for LOD is 4.43 b) S/N ratio for LOQ is 10.59 c) % RSD for LOQ is 1.20 % <p>Acceptance criteria were met.</p>	<ul style="list-style-type: none"> a) S/N ratio for LOD should be ≥ 3 and ≤ 5. b) S/N ratio for LOQ level should be ≥ 10 and ≤ 13. c) % RSD for LOQ: Not more than 10 %
3.0	Range: Linearity	<ul style="list-style-type: none"> a) Correlation coefficient (R) is 0.996 b) Slope is 7344866.66 c) % Y intercept is + 7.99 % <p>Acceptance criteria were met.</p>	<ul style="list-style-type: none"> a) Correlation coefficient (R) should not be less than 0.98. b) Slope: Report value c) % Y intercept: NMT $\pm 10\%$ of response at nominal concentration
4.0	Accuracy/ Recovery	<ul style="list-style-type: none"> a) Individual Recovery at each level is within 97.1 % to 109.0 % b) Mean recovery at each level (n=3) is within 100.0 % to 104.0 % c) The limit for RSD at each respective level is not more than 5.95 %. d) Overall mean recovery (n=9) :102.1 % e) Overall RSD for (n=9) : 3.41 % <p>Acceptance criteria were met</p>	<ul style="list-style-type: none"> a) Individual Recovery at each level should within 90 % to 110 % b) Mean recovery at each level (n=3)should be within 95 % to 105 % c) The limit for RSD at each respective level is not more than 10 %. d) Overall mean recovery (n=9) within 95 % to 105 % e) Overall % RSD (n=9) NMT 10%

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІДНО З СРІБЛІНАЛОМ

Кінадуріч

20 06/2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 75 OF 83

5.1	System precision	<ul style="list-style-type: none"> a) The relative standard deviation of the area of the 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is 0.41 % b) The asymmetry factor for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is 1.09 c) The number of the theoretical plates for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is 1328 d) The separation between the 4-aminophenol peak and the nearest placebo peak in the chromatogram of the system suitability solution is 1.6 <p>Acceptance criteria were met.</p>	<ul style="list-style-type: none"> a) The relative standard deviation of the area of the 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is not more than 5.0 %. b) The asymmetry factor for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is between 0.8 and 1.5 c) The number of the theoretical plates for the 4-aminophenol peak in the chromatogram of the standard solution is not less than 1000. d) The separation between the 4-aminophenol peak and the nearest placebo peak in the chromatogram of the system suitability solution is not less than 1.5.
5.2	Method Precision:	<ul style="list-style-type: none"> a) The relative standard deviation of the area of the 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is 0.41 % b) RSD of % Recovery (n=6) spike test preparation for 4-aminophenol 4.52 %. 	<ul style="list-style-type: none"> a) The relative standard deviation of the area of the 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is not more than 5.0 % b) % RSD of % Recovery (n=6) spike test preparation for 4-aminophenol should

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

STIARO 3 PHARMA ROM
KIRAYPIKA
20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW PAGE No. : 76 OF 83

		Acceptance criteria were met.		not be more than 5.0 %.
5.3	Intermediate Precision	a) The relative standard deviation of the area of 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is 0.21 %. b) RSD of % Recovery (n=6) spike test preparation for 4-aminophenol is 3.47 % c) RSD of % Recovery of spike test preparation for Method precision samples and Intermediate precision samples (total 12 determinations is 3.90 % d) % difference between the mean Recovery of spike test preparation obtained during Method precision and Intermediate precision (total 12 determinations) is 1.1%	a) The relative standard deviation of the area of 4-aminophenol peak in the chromatograms of the standard solution (after 6 replicate injections) is not more than 5.0 %. b) RSD of % Recovery (n=6) spike test preparation for 4-aminophenol should not be more than 5.0 % (for impurity \leq 0.10%) c) RSD of % Recovery of spike test preparation for Method precision samples and Intermediate precision samples (total 12 determinations) should be NMT 5.0 % (for impurity \leq 0.10%) d) % difference between the mean Recovery of spike test preparation obtained during Method precision and Intermediate precision (total 12 determinations) should be NMT \pm 8.0 %	
Acceptance criteria were met				
6.0	Filter Recovery	Sr.No	Sample	% Correlation
		1	PVDF Filtered Sample	101.0
		2	Whatman-41 Filtered Sample	100.1
		3	Whatman-42 Filtered Sample	99.9

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗЕЛЯРД З ОРИГІНАЛОМ

Жінайріс Н.

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 77 OF 83

		Acceptance criteria were met.	
7.0	Solution Stability	<ul style="list-style-type: none"> a) The standard preparation is considered stable up to 24 Hrs as the assay lies within 97.9 % to 99.3 %. b) The Sample Preparation is stable upto for 6 hours only. Hence the solution must be prepared immediately and should be injected within 6 hours of the preparation. 	<ul style="list-style-type: none"> a) The standard preparation will be considered stable as long as the assay lies within 95.0 % to 105.0 %. b) The Sample Preparation will be considered stable if %RSD for 4-aminophenol should not be more than 10.0 % (for impurity \leq 0.10%)
8.0 8.1	Robustness Change in the Detection Wavelength (± 2 nm)	<p>A)Wavelength changed from 272 nm to 270 nm</p> <ul style="list-style-type: none"> a) The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol is 0.29 % b) The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) is 3.74 % c) % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) is 2.0 % <p>Acceptance criteria were met</p>	<ul style="list-style-type: none"> a) The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol should not be more than 10.0 % b) The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT 10.0 % c) % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT \pm 3.0 %.

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

31 ЯНД 3 ОРГЕЛЯНОМ

КИНАУРІЧА

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 78 OF 83

	<p>B) Wavelength changed from 272 nm to 270 nm</p> <p>a) The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol is 0.82 %</p> <p>b) The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) is 3.72 %</p> <p>c) % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) is 1.7 %</p> <p>Acceptance criteria were met</p>	<p>a) The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol should not be more than 10.0 %</p> <p>b) The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT 10.0 %</p> <p>c) % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT \pm 3.0 %.</p>
8.2 Change in the Flow rate (\pm 0.2 ml)	<p>A) Flow rate changed from 2.0 mL/min to 1.8 mL/min:</p> <p>a) The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol is 0.41 %</p> <p>b) The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9</p>	<p>a) The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol should not be more than 10.0 %</p> <p>b) The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9</p>

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

СТИЛНО ЗА ОРИГИНАЛ

КИТАЙСКИ

20 06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01

SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 79 OF 83

	<p>determinations) is 3.63 %</p> <p>c) % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) is 1.4 %</p> <p>Acceptance criteria were met</p>	<p>determinations) should be NMT 10.0 %</p> <p>c) % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT ± 3.0 %.</p>
	<p>b) Flow rate changed from 2.0 mL/min to 2.2 mL/min:</p> <p>a) The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol is 0.43 %</p> <p>b) The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) is 3.68 %</p> <p>c) % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) is 1.8 %</p> <p>Acceptance criteria were met</p>	<p>a) The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol should not be more than 10.0 %</p> <p>b) The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT 10.0 %</p> <p>c) % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT ± 3.0 %.</p>

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗАГЛЯНУТО З ОРИГІНАЛОМ

Кінаургч h.

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 80 OF 83

8.3	Change in composition of mobile phase (Change in Organic phase-methanol)	<p>A) Change in Composition of Organic phase -10% :</p> <ul style="list-style-type: none"> a) The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol is 0.17 % b) The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) is 3.63 % c) % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) is 1.3 % <p>Acceptance criteria were met</p>	<ul style="list-style-type: none"> a) The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol should not be more than 10.0 % b) The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT 10.0 % <p>% difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT \pm 3.0 %.</p>
		<p>B) Change in Composition of Organic phase +10% :</p> <ul style="list-style-type: none"> a) The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol is 0.42 % b) The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 	<ul style="list-style-type: none"> a) The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol should not be more than 10.0 % b) The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗГІАКО З ОРИГІНАЛОМ

Кінайріс Н.

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW PAGE No. : 81 OF 83

	<p>determinations) is 3.74 %</p> <p>c) % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) is 2.0 %</p> <p>Acceptance criteria were met</p>	<p>9 determinations) should be NMT 10.0 %</p> <p>c) % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT \pm 3.0 %.</p>
8.4	<p>A) Change in the column temperature by 25°C -2°C i.e at 23°C</p> <p>a) The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol is 0.06%</p> <p>b) The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) is 3.58 %</p> <p>c) % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) is 0.2 %</p> <p>Acceptance criteria were met</p>	<p>a) The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol should not be more than 10.0 %</p> <p>b) The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT 10.0 %</p> <p>c) % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT \pm 3.0 %.</p>
	<p>B) Change in the column temperature by</p>	

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

ЗАЯВО З ОРИГІНАЛОМ

КИДАУР/СН

20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

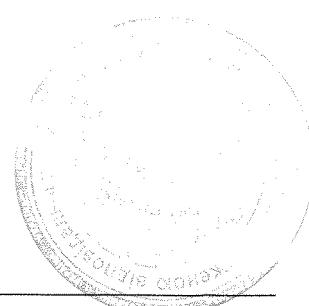
PAGE No. : 82 OF 83

	<p>25°C + 2°C i.e at 27°C</p> <p>a) The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol is 0.51 %</p> <p>b) The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) is 3.73 %</p> <p>c) % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) is 1.9 %</p>	<p>a) The % RSD of Recovery of spiked test preparation (n=3) of 4-aminophenol should not be more than 10.0 %</p> <p>b) The cumulative % RSD for Recovery % of spike test preparation of 4-aminophenol for method precision samples and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT 10.0 %</p> <p>c) % difference between mean Recovery of spiked test preparation during method precision and robustness parameter (total 9 determinations) should be NMT ± 3.0 %.</p>
Acceptance criteria were met		

Conclusion:

The Method was found Specific, Precise, Linear, Accurate, and Robust. Hence the method is suitable for its intended use.

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.



ЗГІЯРО З СРІБЛЯНОМ
Кінайріч.
20.06.2014



**ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT
FOR IMPURITY (4-AMINOPHENOL)
IN
RINZA TABLET**

DOCUMENT No.: AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0

VERSION No.:01 SUPERSEDE No.:NEW

PAGE No. : 83 OF 83

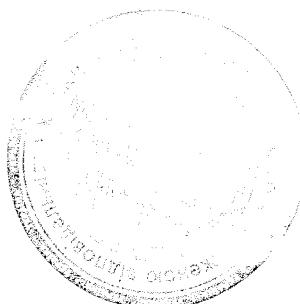
VII.

HISTORY LOG

DOCUMENT NAME	SUPERSEDES	EFFECTIVE DATE	SUPERSEDES DATE	CHANGES DONE	REASON TO CHANGE
AMVR-RINZ-4-AMINO-1.0	NEW	_____	-	-	-

This document is the property of Unique Pharmaceutical laboratories. No part of this document may be copied or reproduced without authorized permission.

Згідно з оригіналом
 Кіндуру І.Н.
 20.06.2014



000244

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

№

Реєстраційне посвідчення

№

Заявник, країна
Declarant, country

ТОВ “Джонсон і Джонсон Україна”, Україна
Johnson & Johnson Ukraine LLC, Ukraine

Виробник, країна

Юнік Фармасьютикал Лабораторів (відділення фірми “Дж. Б.

Manufacturer, country

Кемікалз енд Фармасьютикалз Лтд.”), Індія

Unique Pharmaceutical Laboratories (a Division of J. B. Chemicals &
Pharmaceuticals Ltd), India

**МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

RINZA®

РИНЗА®

*таблетки № 4 (4 x 1), № 10 (10 x 1), № 100 (4 x 25) у
блістерах*

Состав

000245

1 таблетка содержит:

Название ингредиента	Количество (мг)	Производитель
Парацетамол	500,00	Anqui Lu'an Pharmaceutical Co., Ltd., China; Sri Krishna Pharmaceuticals Limited, India.
Кофеин	30,00	Bakul Aromatics and Chemicals Private Limited, India; Kudos Chemie Ltd., India.
Фенилэфрина гидрохлорид	10,00	Divi's Laboratories Ltd, India.
Хлорфенирамина малеат	2,00	Keshava Organics PVT. LTD., India; Supriya Lifescience Ltd., India.
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
Кремния диоксид коллоидный безводный, крахмал кукурузный, магния стеарат, натрия крахмалгликолят (тип А), тальк, повидон (К 30), натрия метилпарагидроксибензоат (Е 219), краситель Понсо 4R (Е 124).		

СПЕЦИФИКАЦИЯ

Показатели качества	Требования МКК	Методы контроля
1. Описание	Круглые, плоские таблетки без оболочки со скошенными краями и разделяющей линией на одной стороне, розового цвета с темно-розовыми и белыми вкраплениями	п. 1 МКК, визуально
2. Идентификация¹		
- парацетамол	Время удерживания основного пика парацетамола на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания основного пика парацетамола на хроматограмме стандартного раствора (Количественное определение)	п. 2 МКК, внутр. метод, метод ВЭЖХ
- кофеин	Время удерживания основного пика кофеина на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания основного пика кофеина на хроматограмме стандартного раствора (Количественное определение)	
- хлорфенирамина малеат	Время удерживания основного пика хлорфенирамина малеата на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания основного пика хлорфенирамина малеата на хроматограмме стандартного раствора (Количественное определение)	
- фенилэфрина гидрохлорид	Время удерживания основного пика фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания основного пика фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора (Количественное определение)	
- натрия метилпарагидроксibenзоат	Время удерживания основного пика натрия метилпарагидроксибензоата на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания основного пика натрия метилпарагидроксибензоата на хроматограмме стандартного раствора	
- краситель Понсо 4R	Пик максимума в испытуемом растворе должен отличаться от пика максимума в стандартном растворе не более чем на ± 6 нм	внутр. метод, метод спектрофотометрии

3. Средняя масса	660 мг ± 5 %	п. 3 МКК, Евр. Фарм. 2.9.5
4. Однородность массы таблеток¹	Не более чем 2 таблетки может отклоняться от средней массы более чем на 5 % и ни одна таблетка не должна отклоняться от средней массы более, чем на 10 %	п. 4 МКК, Евр. Фарм. 2.9.5
5. Распадаемость	Не более 15 минут	п. 5 МКК, Евр. Фарм. 2.9.1
6. Растворение	Не менее 70 % (Q) за 60 минут	п. 6 МКК, внутр. метод, метод ВЭЖХ
7. Родственные соединения - 4-аминофенол	Не более, чем 0,1 % от содержания парацетамола	п. 7 МКК, внутр.метод, метод ВЭЖХ
8. Количествоное определение		п. 8 МКК, внутр. метод, метод ВЭЖХ
- парацетамол	<p><i>При выпуске:</i> 95,0 % - 105,0 % от заявленного количества 475,0 – 525,0 мг/таб.</p> <p><i>При сроке годности:</i> 90,0 % - 110,0 % от заявленного количества 450,0 – 550,0 мг/таб.</p>	
- кофеин	<p><i>При выпуске:</i> 95,0 % - 105,0 % от заявленного количества 28,5 – 31,5 мг/таб.</p> <p><i>При сроке годности:</i> 90,0 % - 110,0 % от заявленного количества 27,0 – 33,0 мг/таб.</p>	
- хлорфенирамина малаат	<p><i>При выпуске:</i> 95,0 % - 105,0 % от заявленного количества 1,9 – 2,1 мг/таб.</p> <p><i>При сроке годности:</i> 90,0 % - 110,0 % от заявленного количества 1,8 – 2,2 мг/таб.</p>	
- фенилэфрина гидрохлорид	<p><i>При выпуске:</i> 95,0 % - 105,0 % от заявленного количества 9,5 – 10,5 мг/таб.</p> <p><i>При сроке годности:</i> 90,0 % - 110,0 % от заявленного количества 9,0 – 11,0 мг/таб.</p>	
- натрия метилпарагидрокси-бензоат	<p><i>При выпуске:</i> 90,0 % - 110,0 % от заявленного количества 0,9 – 1,1 мг/таб.</p> <p><i>При сроке годности:</i> 80,0 % - 120,0 % от заявленного количества 0,8 – 1,2 мг/таб.</p>	

9. Микробиологическая чистота		
- Общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС)	Не более 10^3 кое/г	п. 9 МКК, Евр. Фарм. 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13
- Общее число дрожжевых и плесневых грибов (TYMC) суммарно	Не более 10^2 кое/г	
- E. Coli	Отсутствие в 1 г	

— тест проводят только при выпуске

МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ

1. Описание.

Испытание проводят визуально.

Круглые, плоские таблетки без оболочки со скошенными краями и разделяющей линией на одной стороне, розового цвета с темно-розовыми и белыми вкраплениями.

2. Идентификация.

Парацетамол

Испытание выполняют методом ВЭЖХ одновременно с п. Количественное определение в соответствии с требованиями внутр.метода.

Время удерживания основного пика парацетамола на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживанию основного пика парацетамола на хроматограмме стандартного раствора.

Кофеин

Испытание выполняют методом ВЭЖХ одновременно с п. Количественное определение в соответствии с требованиями внутр.метода.

Время удерживания основного пика кофеина на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживанию основного пика кофеина на хроматограмме стандартного раствора.

Хлорфенирамина малеат

Испытание выполняют методом ВЭЖХ одновременно с п. Количественное определение в соответствии с требованиями внутр.метода.

Время удерживания основного пика хлорфенирамина малеата на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживанию основного пика хлорфенирамина малеата на хроматограмме стандартного раствора.

Фенилэфрина гидрохлорид

Испытание выполняют методом ВЭЖХ одновременно с п. Количественное определение в соответствии с требованиями внутр.метода.

Время удерживания основного пика фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживанию основного пика фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора.

Натрия метилпарагидроксибензоат

Испытание выполняют методом ВЭЖХ одновременно с п. Количественное определение в соответствии с требованиями внутр.метода.

Время удерживания основного пика натрия метилпарагидроксибензоата на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживанию основного пика натрия метилпарагидроксибензоата на хроматограмме стандартного раствора.

Краситель Понсо 4R

Испытание выполняют методом спектрофотометрии в соответствии с требованиями внутр.метода.

Разбавитель

0,1 Н раствор кислоты хлористоводородной.

Приготовление стандартного раствора

Точную навеску около 50 мг стандарта понсо 4R переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл. Прибавляют около 60 мл разбавителя и обрабатывают ультразвуком для растворения (около 5 минут). Разводят разбавителем до 100 мл (концентрация: 0,5 мг/мл). Дополнительно разводят 1 мл указанного выше раствора до 100 мл и доводят до объёма разбавителем (концентрация: 0,005 мг/мл).

Приготовление испытуемого раствора

Измельчают в тонкий порошок 20 таблеток. Точную навеску образца, эквивалентную среднему весу (эквивалентно 0,5 мг/таб) переносят в стакан ёмкостью 100 мл. Прибавляют около 30 мл разбавителя и обрабатывают ультразвуком для растворения (около 10 минут). Количество переносят раствор в мерную колбу вместимостью 100 мл. Доводят объём до 100 мл, промывая стакан и перенося промывные воды. Фильтруют полученный раствор через шприцевой фильтр 0,45 мкм из ПВДФ (приблизительная концентрация: 0,005 мг/мл).

Сканируют стандартный и испытуемый растворы в кювете 1 см в диапазоне длин волн от 300 нм до 700 нм.

Наблюдение

Пик максимума, полученный для стандартного раствора, находится при 507 нм.

Пик максимума в испытуемом растворе должен отличаться от пика максимума в стандартном растворе не более чем на ± 6 нм.

3. Средняя масса.

Испытание проводят в соответствии с требованиями Евр. Фарм. 2.9.5.

Взвешивают 20 произвольно выбранных таблеток и рассчитывают их среднюю массу.

Средняя масса должна быть 660 мг ± 5 %.

4. Однородность массы таблеток.

Определяют среднюю массу и индивидуальные массы двадцати произвольно выбранных таблеток и рассчитывают отклонения от средней массы в соответствии с требованиями Евр.Фарм. 2.9.5.

Не более чем 2 из 20 единичных значений массы могут отклоняться от значения средней массы больше, чем на 5 %, но ни одно из индивидуальных значений массы не должно отклоняться от средней массы более, чем на 10 %.

5. Распадаемость.

Испытание проводят на шести произвольно выбранных таблетках с помощью прибора для определения распадаемости в соответствии с требованиями Евр.Фарм. 2.9.1.

Помещают теплую воду, поддерживаемую при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ в стеклянный стакан ёмкостью один литр в прибор для испытания распадаемости. Помещают одну таблетку в каждый стакан прибора и помещают диск. Запускают прибор и записывают время. Поддерживают температуру воды при $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ в продолжение всего испытания. Записывают время, при котором все таблетки распадаются. Таблетки должны распадаться в течение не более 15 минут.

Если 1 или 2 таблетки не распадаются, испытание повторяют с дополнительными 12 таблетками; но не менее чем 16 из общего количества протестированных 18 таблеток распадаются. Если таблетки прилипают к диску и препарат рассматривается как таковой, который не выполняет требования, испытание повторяют без дисков. Препарат соответствует

испытанию, если все таблетки в повторном испытании распадаться.

6. Растворение.

Испытание проводят методом ВЭЖХ в соответствии с требованиями внутр. метода.

Прибор

Прибор для растворения:	Прибор 2 (прибор с лопастями) (согласно Фарм.США);
Среда растворения:	0,01M раствор кислоты хлористоводородной;
Объём среды растворения:	500 мл;
Температура:	37 ° ± 0,5 °C;
Скорость:	100 об/мин;
Время:	60 минут.

Хроматографические условия

Колонка:	Колонка из нержавеющей стали 25 см x 4,6 мм, 5 мкм, C18 (октадецилсилен, химически связанный с частицами кремния диоксида или керамические микрочастицы). Prodigy ODS3, 25 см x 4,6 мм, размер частиц 5 мкм или эквивалентная;
Подвижная фаза:	Готовят профильтрованную и дегазированную смесь буфера и метанола (60:40);
Поток:	1,0 мл/мин;
Объём инъекции:	20 мкл;
Детектирование:	УФ λ = 280 нм.

Стандартный раствор

Около 500 мг (точная навеска) парацетамола БФ, около 30 мг (точная навеска) кофеина БФ и около 10 мг (точная навеска) фенилэфрина гидрохлорида БФ переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в 200 мл среды растворения, доводят до объёма тем же растворителем и перемешивают.

Испытуемый раствор

Через 60 минут фильтруют около 100 мл среды растворения из каждой ёмкости через фильтровальную бумагу Whatman No 42 или эквивалентную. Отбрасывают первые 5 мл фильтрата. Используют оставшийся фильтрат в качестве испытуемого раствора.

Пригодность системы

Критерии, описанные ниже, должны быть выполнены перед первым анализом на системе. До тех пор пока критерии приемлемости для пригодности системы не будут выполнены, анализ для испытуемого раствора проводиться не должен. Проверка пригодности системы выполняется с использованием стандартного раствора, описанного выше, приготовленного для ВЭЖХ анализа.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- разделение пиков парацетамола и кофеина на хроматограммах раствора РСО парацетамола, РСО кофеина и РСО фенилэфрина гидрохлорида составляет не менее 2,0;
- относительное стандартное отклонение площади пика кофеина на хроматограммах раствора РСО парацетамола, РСО кофеина и РСО фенилэфрина гидрохлорида составляет не более 2,0 %;

Расчёт

Количество (Х, %) парацетамола, кофеина и фенилэфрина гидрохлорида перешедшее в раствор рассчитывают по следующей формуле:

$$X = \frac{\text{Площадь образца} \times W_{std} (\text{мг}) \times 500 \times \text{Чистота РСО} \times 100}{\text{Площадь стандарта} \times 500 \times 1 \text{ табл.} \times 100 \times \text{Заявленное количество (мг)}}$$

Где,

Wstd – Навеска стандарта, в мг.

7. Родственные соединения.

Испытание проводят методом ВЭЖХ в соответствии с требованиями внутр. метода.

Реактивы

1. Метанол качества ВЭЖХ.
2. Вода очищенная.
3. Кислота муравьиная (реагентного качества).
4. 1-Бутансульфоновой кислоты натриевая соль аналитической степени чистоты.
5. 4-Аминофенол аналитической степени чистоты.

Растворитель

Смесь воды, метанола и кислоты муравьиной в соотношении (900 мл : 100 мл : 8 мл).

Подвижная фаза

0,01 М раствор натрия бутансульфоната в растворителе.

В мерную колбу вместимостью 1000 мл переносят 3,22 г (точная навеска) натрия бутансульфоната, растворяют в растворителе и доводят до объема растворителем. Фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм или эквивалентный и дегазируют.

Разведение/Бланк

Подвижная фаза.

Хроматографические условия

Колонка:	Колонка, заполненная октадецилсиленом, химически связанным с пористым кремния диоксидом, или керамическими микрочастицами, 25 см x 4,6 мм, размер частиц 10 мкм (пригодной является Nucleosil C18, производства Macherey Nagel, США или аналогичная);
Поток:	2,0 мл/мин;
Температура колонки:	25 °C;
Объем инъекции:	20 мкл;
Детектирование:	УФ λ = 272 нм;
Режим детектирования:	площадь пика;
Время хроматографирования:	60 минут.

Приготовление исходного стандартного раствора

Точно взвешивают около 24 мг 4-аминофенола и переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в подвижной фазе и доводят до объема подвижной фазой. Встряхивают и хорошо перемешивают.

Примечание: Стандартный раствор является стабильным только в течение 24 часов.

Приготовление стандартного раствора

1,0 мл исходного стандартного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят до объёма подвижной фазой (концентрация 4-аминофенола составляет около 4,8 ppm). Встряхивают и хорошо перемешивают.

Приготовление испытуемого раствора

Взвешивают 20 таблеток и растирают их в порошкообразное состояние. Точно взвешивают около 0,1584 г порошка таблеток, т.е. эквивалентно 120 мг парацетамола и переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл подвижной фазы и обрабатывают ультразвуком в течение от 5 до 10 минут или растворения образца. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят до объёма подвижной фазой. Хорошо встряхивают, перемешивают раствор и фильтруют через шприцевой фильтр Whatman 0,45 мкм ПВДФ. Данный раствор содержит 4,8 мг/мл (4800 ppm) парацетамола.

Примечание: Испытуемый раствор является стабильным только в течение 6 часов. Поэтому раствор должен быть приготовлен немедленно и должен быть инжектирован в течение 6 часов с момента приготовления.

Приготовление раствора для проверки пригодности системы

Точно взвешивают около 0,1584 г порошка таблеток, т.е. эквивалентно 120 мг парацетамола и переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 2,5 мл исходного стандартного раствора, 10 мл подвижной фазы и обрабатывают ультразвуком в течение от 5 до 10 минут или до растворения образца. Охлаждают раствор до комнатной температуры (25 °C) и доводят до объёма подвижной фазой. Хорошо встряхивают и перемешивают. Фильтруют данный раствор через шприцевой фильтр Whatman 0,45 мкм ПВДФ.

Пригодность системы

Инжектируют в хроматограф шесть раз стандартный раствор и один раз раствор для проверки пригодности системы и записывают хроматограммы. Хроматографическая система считается пригодной, если:

Относительное стандартное отклонение площади пика 4-аминофенола на хроматограммах стандартного раствора (после 6 повторных инъекций) составляет не более 5,0 %.

Коэффициент асимметрии для пика 4-аминофенола на хроматограмме стандартного раствора должен быть от 0,8 до 1,5.

Число теоретических тарелок для пика 4-аминофенола на хроматограмме стандартного раствора составляет не менее 1000.

Разделение между пиком 4-аминофенола и ближайшим пиком плацебо на хроматограмме раствора для проверки пригодности системы составляет не менее 1,5.

Процедура

Инжектируют в хроматограф подвижную фазу (бланк) и два раза раствор плацебо, определяют пики, соответствующие бланку (подвижная фаза) и плацебо, инжектируют раствор для проверки пригодности системы (один раз) и шесть раз стандартный раствор. Хроматографируют один раз испытуемый раствор. Внимательно изучают интегрирование каждой хроматограммы и измеряют площадь пика 4-аминофенола для стандартного и испытуемого растворов.

Приблизительные времена удерживания (в описанных выше условиях):

Пик 4-аминофенола: около 2,5 минут.

Пик парацетамола: около 5,7 минут.

Расчет

Рассчитывают содержание 4-аминофенола (X, %) рассчитывают по следующей формуле:

$$X = \frac{Aspl \times Wstd \times 1 \times 25 \times AW \times 100}{Astd \times 100 \times 50 \times Wspl \times LC(500 \text{ мг})}$$

Где,

A_{spl} - Площадь пика 4-аминофенола на хроматограмме испытуемого раствора;

A_{std} - площадь пика 4-аминофенола на хроматограмме стандартного раствора;

W_{std} - взятая навеска 4-аминофенола, мг;

W_{spl} - взятая навеска образца, г;

AW - средний вес, г;

LC - заявленное содержание парацетамола в мг (500 мг).

8. Качественное определение.

Парацетамол

Кофеин

Испытание проводят методом ВЭЖХ, в соответствии с требованиями внутр. метода.

Хроматографическая система

Прибор:

ВЭЖХ насос (изократический) с УФ-детектором, оснащенным фиксированной петлей инжектора емкостью 20 мкл;

Колонка:

колонка размером 4,6 мм × 25 см, которая содержит наполнение LC1 (октадецилсилен, химически связанный с пористым диоксидом кремния или керамическими микрочастицами, 5 мкм в диаметре);

Длина волны:

280 нм;

Буферный раствор:

растворяют 1,1 г натрия 1-октансульфоната в 1 л воды и доводят pH до 3,0 с помощью 3 М раствора ортофосфорной кислоты;

Подвижная фаза:

отфильтрованная и дегазированная смесь метанола и буферного раствора в объемном соотношении (40 : 60) об/об;

Скорость потока:

1,0 мл/мин;

Температура колонки:

30 °C;

Объем инъекции:

20 мкл.

Растворитель для разбавления

Смесь воды и метанола в соотношении (60: 40) об/об. Регулируют pH до $3,0 \pm 0,05$ с помощью ортофосфорной кислоты.

Приготовление стандартного раствора

Точно взвешивают около 500 мг рабочего стандарта Брит.Фарм. парацетамола и 30 мг рабочего стандарта Брит.Фарм. кофеина и переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл. Добавляют 25 мл растворителя для разбавления и растворяют полностью. Обрабатывают ультразвуком, если потребуется. В итоге, доводят объем до 50 мл с помощью растворителя для разбавления и перемешивают. Отбирают пипеткой 2,0 мл полученного раствора и переносят в

мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора до метки с помощью растворителя для разбавления и перемешивают.

Приготовление испытуемого раствора

Взвешивают 20 таблеток и растирают их в порошок. Взвешивают точно около 660 мг порошка таблеток (количество порошка эквивалентно 500 мг парацетамола и 30 мг кофеина) в мерную колбу вместимостью 50 мл. Добавляют 25 мл растворителя для разбавления и обрабатывают ультразвуком в течение 15 минут. Охлаждают раствор, чтобы довести его до комнатной температуры, при необходимости, разбавляют объем раствора до метки с помощью растворителя для разбавления. Тщательно встряхивают и фильтруют через фильтровальную бумагу Wattman № 1. Отбрасывают первые 5 мл фильтрата и собирают оставшийся фильтрат в пробирку. Отбирают пипеткой 2,0 мл фильтрата и разбавляют до 200 мл с помощью растворителя для разбавления и перемешивают.

Пригодность системы

Инжектируют стандартный раствор пять раз и записывают хроматограммы.

Система является пригодной, если:

- Коэффициент симметрии составляет не более 2,0
- Коэффициент разделения между пиками парацетамола и кофеина составляет не менее 2,0.
- Относительное стандартное отклонение для площади пика парацетамола и кофеина составляет не более 2 %;
- Число теоретических тарелок для пика парацетамола и кофеина составляет не менее 1000.

Процедура

Хроматографируют стандартный раствор пять раз. Хроматографируют испытуемый раствор в повторностях. Тщательно оценивают интегрирование каждой хроматограммы и измеряют площадь парацетамола и кофеина для стандартного раствора и для испытуемого раствора для количественного определения.

Расчеты

Содержание парацетамола (X , мг/таб) рассчитывают по следующей формуле:

$$X = \frac{Aspl \times Wstd \times 2 \times 50 \times 200 \times P \times Awt}{Astd \times 50 \times 200 \times Wspl \times 2 \times 100}$$

Где,

$Aspl$ – площадь пика парацетамола в испытуемом растворе;

$Astd$ – площадь пика парацетамола в стандартном растворе;

$Wstd$ – навеска стандартного образца парацетамола, мг;

P – содержание парацетамола в стандартном образце, %;

Awt – средний вес таблетки, мг;

$Wspl$ – навеска образца, мг.

Содержание парацетамола (X_1 , %) рассчитывают по следующей формуле:

$$X_1 = \frac{X \times 100}{заявленное содержание}$$

Содержание кофеина (X , мг/таб) рассчитывают по следующей формуле:

$$X = \frac{Aspl \times Wstd \times 2 \times 50 \times 200 \times P \times Awt}{Astd \times 50 \times 200 \times Wspl \times 2 \times 100}$$

Где,

$Aspl$ – площадь пика кофеина в испытуемом растворе;

$Astd$ – площадь пика кофеина в стандартном растворе;

$Wstd$ – навеска стандартного образца кофеина, мг;

P – содержание кофеина в стандартном образце, %;

Awt – средний вес таблетки, мг;

$Wspl$ – навеска образца, мг.

Содержание кофеина (X_1 , %) рассчитывают по следующей формуле:

$$X_1 = \frac{X \times 100}{заявленное \quad содержание}$$

Хлорфенирамина малеат

Испытание проводят методом ВЭЖХ, в соответствии с требованиями внутр. метода.

Хроматографическая система

Прибор:	ВЭЖХ насос (изократический) с УФ-детектором, оснащенным фиксированной петлей инжектора емкостью 20 мкл;
Колонка:	колонка размером 4,6 мм × 25 см, которая содержит наполнение LC1 (октадецилсилан, химически связанный с пористым диоксидом кремния или керамическими микрочастицами, 5 мкм в диаметре);
Длина волны:	220 нм;
Подвижная фаза:	растворяют 11,5 г аммония дигидрофосфата в 1 л воды. Доводят pH до 3,0 ± 0,05 с помощью ортофосфорной кислоты. Смесь ацетонитрила и буферного раствора в объемном соотношении 30 : 70 об/об. Фильтруют и дегазируют;
Скорость потока:	1,0 мл/мин;
Температура колонки:	30 °C;
Объем инжекции:	20 мкл.

Приготовление стандартного раствора

Точно взвешивают около 40 мг рабочего стандарта Брит Фарм. Хлорфенирамина малеата и переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл. Добавляют 25 мл подвижной фазы и растворяют полностью. Обрабатывают ультразвуком, если потребуется. В итоге, доводят объем до 50 мл с помощью подвижной фазы и перемешивают. Отбирают пипеткой 1,0 мл полученного раствора и переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора до метки с помощью подвижной фазы и перемешивают.

Приготовление испытуемого раствора

Взвешивают 20 таблеток и растирают их в порошок. Взвешивают точно около 660 мг порошка таблеток (количество порошка эквивалентно 2 мг хлорфенирамина малеата) в мерную колбу вместимостью 25 мл. Добавляют 15 мл подвижной фазы и обрабатывают ультразвуком в течение 15 минут. Охлаждают раствор, чтобы довести его до комнатной температуры, при необходимости, разбавляют объем раствора до метки с подвижной фазой. Тщательно встряхивают и фильтруют через фильтровальную бумагу Wattman № 1. Отбрасывают первые 5 мл фильтрата и собирают оставшийся фильтрат в пробирку. Используют оставшийся фильтрат для ВЭЖХ анализа.

Пригодность системы

Инжектируют стандартный раствор пять раз и записывают хроматограммы. Система является пригодной, если:

- Относительное стандартное отклонение для площади пика хлорфенирамина составляет не более 2 %.
- Число теоретических тарелок для пика хлорфенирамина составляет не менее 3500.
- Коэффициент симметрии составляет не более 2,0.

Процедура

Хроматографируют стандартный раствор (пять параллелей) и испытуемый раствор (две параллели). Тщательно оценивают интегрирование каждой хроматограммы и измеряют площадь хлорфенирамина малеата для стандартного раствора и для испытуемого раствора.

Расчеты

Содержание хлорфенирамина малеата (X , мг/таб) рассчитывают по следующей формуле:

$$X = \frac{Aspl \times Wstd \times 1 \times 25 \times P \times Awt}{Astd \times 50 \times 10 \times Wspl \times 100}$$

Где,

$Aspl$ – площадь пика хлорфенирамина малеата в испытуемом растворе;

$Astd$ – площадь пика хлорфенирамина малеата в стандартном растворе;

$Wstd$ – навеска стандартного образца хлорфенирамина малеата, мг;

P – содержание хлорфенирамина малеата в стандартном образце, %;

Awt – средний вес таблетки, мг;

$Wspl$ – навеска образца, мг.

Содержание хлорфенирамина малеата (X_1 , %) рассчитывают по следующей формуле:

$$X_1 = \frac{X \times 100}{заявленное \quad содержание}$$

Фенилэфрина гидрохлорид

Испытание проводят методом ВЭЖХ, в соответствии с требованиями внутр. метода.

Хроматографическая система

Прибор: ВЭЖХ насос (изократический) с УФ-детектором, оснащенным фиксированной петлей инжектора емкостью 20 мкл;

Колонка:	колонка размером 4,6 мм × 25 см, которая содержит наполнение LC1 (октадецилсилан, химически связанный с пористым диоксидом кремния или керамическими микрочастицами, 5 мкм в диаметре);
Длина волны:	280 нм;
Буферный раствор:	точно взвешивают 1,1 г натрия 1-октансульфоната и переносят мерную колбу вместимостью 1000 мл. Растворяют и доводят объем раствора до метки очищенной водой. Переносят полученный раствор в круглодонную колбу вместимостью 1000 мл и доводят pH до $3,0 \pm 0,05$ с помощью 3 М раствора ортофосфорной кислоты;
Подвижная фаза:	отфильтрованная и дегазированная смесь метанола и буферного раствора в объемном соотношении (40 : 60) об/об;
Скорость потока:	1,0 мл/мин;
Температура колонки:	30 °C;
Объем инжекции:	20 мкл.

Растворитель для разбавления

Готовят смесь метанола и воды в соотношении (40: 60) об/об. Регулируют pH до 3,0 с помощью 3М раствора кислоты ортофосфорной.

Приготовление стандартного раствора

Точно взвешивают около 50 мг рабочего стандарта Брит.Фарм. фенилэфрина гидрохлорида и переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл. Добавляют 15 мл растворителя для разбавления и растворяют полностью. Обрабатывают ультразвуком, если потребуется. В итоге, доводят объем до 25 мл с помощью растворителя для разбавления и перемешивают. Отбирают пипеткой 5,0 мл полученного раствора и переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора до метки с помощью растворителя для разбавления и перемешивают.

Приготовление испытуемого раствора

Взвешивают 20 таблеток и растирают их в порошок. Взвешивают точно около 660 мг порошка таблеток (количество порошка эквивалентно 10 мг фенилэфрина гидрохлорида) в мерную колбу вместимостью 25 мл. Добавляют 15 мл растворителя для разбавления и обрабатывают ультразвуком в течение 15 минут. Охлаждают раствор, чтобы довести его до комнатной температуры, при необходимости, разбавляют объем раствора до метки с помощью растворителя для разбавления. Тщательно встряхивают и фильтруют через фильтровальную бумагу Wattman № 1. Отбрасывают первые 5 мл фильтрата и собирают оставшийся фильтрат в пробирку. Используют оставшийся фильтрат для ВЭЖХ анализа.

Пригодность системы

Инжектируют стандартный раствор пять раз и записывают хроматограммы.

Система является пригодной, если:

- Коэффициент симметрии составляет не более 2,0
- Относительное стандартное отклонение для площади пика фенилэфрина гидрохлорида составляет не более 2 %;
- Число теоретических тарелок для пика фенилэфрина гидрохлорида составляет не менее 3500.

Процедура

Хроматографируют стандартный раствор пять раз. Хроматографируют испытуемый раствор в повторностях. Тщательно оценивают интегрирование каждой хроматограммы и измеряют площадь фенилэфрина гидрохлорида для стандартного раствора и для испытуемого раствора.

Расчеты

Содержание фенилэфрина гидрохлорида (X , мг/таб) рассчитывают по следующей формуле:

$$X = \frac{Aspl \times Wstd \times 5 \times 25 \times P \times Awt}{Astd \times 25 \times 25 \times Wspl \times 100}$$

Где,

$Aspl$ – площадь пика фенилэфрина гидрохлорида в испытуемом растворе;

$Astd$ – площадь пика фенилэфрина гидрохлорида в стандартном растворе;

$Wstd$ – навеска стандартного образца фенилэфрина гидрохлорида, мг;

P – содержание фенилэфрина гидрохлорида в стандартном образце, %;

Awt – средний вес таблетки, мг;

$Wspl$ – навеска образца, мг.

Содержание фенилэфрина гидрохлорида (X_1 , %) рассчитывают по следующей формуле:

$$X_1 = \frac{X \times 100}{заявленное \quad содержание}$$

Натрия метилпарагидроксибензоат

Испытание проводят методом ВЭЖХ, в соответствии с требованиями внутр. метода.

Хроматографическая система

Прибор:

ВЭЖХ система;

Колонка:

колонка размером 4,6 мм × 25 см, которая содержит наполнение C₈ (октилсиликат, химически связанный с пористым диоксидом кремния или керамическими микрочастицами, 5 мкм в диаметре) Zorbax C₈ Кат. №: 8809520706 или эквивалентная;

Подвижная фаза:

Ацетонитрил : вода (40 : 60) об/об;

Скорость потока:

1,0 мл/мин;

Температура колонки:

30 °C;

Объем инжекции:

20 мкл;

Детектор:

УФ детектор, установленный на длину волны 254 нм;

Время хромато-

графирования:

около 20 минут;

Объем инжекции:

20 мкл.

Приготовление стандартного раствора

Точно взвешивают около 25 мг рабочего стандарта Брит.Фарм. натрия метилпарагидроксибензоата и переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл. Добавляют 15 мл подвижной фазы и растворяют полностью. Обрабатывают ультразвуком, если требуется.

В итоге, доводят объем до 25 мл с помощью подвижной фазы и перемешивают. Отбирают пипеткой 1,0 мл полученного раствора и переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки с помощью подвижной фазы и перемешивают.

Приготовление испытуемого раствора

Взвешивают 20 таблеток и растирают их в порошок. Взвешивают точно около 660 мг порошка таблеток (количество порошка эквивалентно 1,0 мг натрия метилпарагидроксибензоата) в мерную колбу вместимостью 100 мл. Добавляют 50 мл подвижной фазы и обрабатывают ультразвуком в течение 5 минут. Охлаждают раствор, чтобы довести его до комнатной температуры, при необходимости, разбавляют объем раствора до метки с подвижной фазой. Тщательно встряхивают и фильтруют через фильтровальную бумагу Wattman № 1. Отбрасывают первые 5 мл фильтрата и собирают оставшийся фильтрат в пробирку. Используют оставшийся фильтрат для ВЭЖХ анализа.

Процедура

Хроматографируют стандартный раствор пять раз. Хроматографируют испытуемый раствор в повторностях. Тщательно оценивают интегрирование каждой хроматограммы и измеряют площадь натрия метилпарагидроксибензоата для стандартного раствора и для испытуемого раствора.

Пригодность системы

Система является пригодной, если:

- Коэффициент симметрии (Асимметрия) для пика натрия метилпарагидроксибензоата составляет не более 2,5.
- Относительное стандартное отклонение для площади пика натрия метилгипараадроксибензоата в повторных инжекциях составляет не более 2,0 %.
- Приблизительное время удерживания: = Около 14-16 минут.

Расчеты

Содержание натрия метилпарагидроксибензоата (X , мг/таб) рассчитывают по следующей формуле:

$$X = \frac{Aspl \times Wstd \times 1 \times 100 \times P}{Astd \times 25 \times 100 \times Wspl \times 100}$$

Где,

$Aspl$ – площадь пика натрия метилпарагидроксибензоата в испытуемом растворе;

$Astd$ – площадь пика натрия метилпарагидроксибензоата в стандартном растворе;

$Wstd$ – навеска стандартного образца натрия метилпарагидроксибензоата, мг;

P – содержание натрия метилпарагидроксибензоата в стандартном образце, %;

$Wspl$ – навеска образца, мг.

Содержание натрия метилпарагидроксибензоата (X_1 , %) рассчитывают по следующей формуле:

$$X_1 = \frac{X \times 100}{заявленное содержание}$$

9. Микробиологическая чистота

Испытания выполняют в соответствии с требованиями Евр. Фарм. 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13.

В препарате допускается не более 10^3 кое/г общего числа аэробных микроорганизмов (ТАМС) , не более 10^2 кое/г общего числа дрожжевых и плесневых грибов (ТYMC) суммарно, *E. coli* должны отсутствовать в 1 г.

Испытание для специфического микроорганизма

Этап I - Определение количества таблеток, необходимого для анализа

Средний вес одной таблетки составляет $660 \text{ мг} \pm 5\%$.

Определяют средний вес одной таблетки (из серии, находящейся на контроле) и, соответственно, определяют количество таблеток, которые должны быть отобраны для анализа (что эквивалентно 10 г).

Этап II - Приготовление испытуемого раствора (общий для «Определения числа микроорганизмов», а также для «Испытания для специфических микроорганизмов»)

1. Отбирают соответствующее количество блистеров препарата Ринза, таблетки.
2. Извлекают таблетки из блистера под ламинарным потоком.
3. Отбирают необходимое количество таблеток (что эквивалентно 10 г) и переносят асептически в 90 мл стерильной соево-казеиновой питательной среды [300 мг соевого лецитина (т.е. 0,3 %) и 2 г полисорбата-20 (т.е. 2 %) по весу добавляют в качестве нейтрализатора в соево-казеиновую питательную среду до стерилизации].
4. Тщательно встряхивают испытуемый образец до тех пор, пока испытуемый образец полностью не растворится.
5. Отстаивают испытуемый раствор в течение 10 минут.
6. Используют прозрачную надосадочную жидкость для дальнейшего испытания.

I. Общее число аэробных микроорганизмов

1. Отбирают пипеткой 1 мл образца из испытуемого раствора в каждую из двух стерильных чашек Петри (диаметром 90 мм), которые пронумерованы. Незамедлительно добавляют в каждую чашку Петри по 15 - 20 мл стерильной расплавленной питательной среды соевого агара с казеином при температуре около 45 °C.
2. Накрывают чашки Петри, перемешивают образец с агаровой средой круговыми вращениями чашек, и позволяют содержимому застыть при комнатной температуре.
3. Переворачивают чашки Петри и инкубируют в течение 5 дней при температуре 30° - 35 °C.
4. После инкубации исследуют чашки относительно роста, подсчитывают количество колоний и выражают среднее значение для двух чашек в пересчёте на количество колониеобразующих единиц (КОЕ) на грамм испытуемого образца. Умножают результат на 10, поскольку разбавление испытуемого раствора составляет 1 : 10.
5. Если не наблюдается роста, результаты выражают в виде менее 10 КОЕ на грамм испытуемого образца.
6. Записывают максимум 250 КОЕ / чашку. Если это составляет > 250 КОЕ, выполняют испытание для разбавленного испытуемого образца.

II. Общее число дрожжевых и плесневых грибов суммарно

1. Отбирают пипеткой 1 мл образца из испытуемого раствора в каждую из двух стерильных чашек Петри (диаметром 90 мм), которые пронумерованы. Незамедлительно добавляют в каждую чашку Петри по 20 мл стерильного расплавленного агара Сабуро с декстрозой при температуре около 45 °C.

2. Накрывают чашки Петри, перемешивают образец с агаровой средой круговыми вращениями чашек, и позволяют содержимому застыть при комнатной температуре.
3. Переворачивают чашки Петри и инкубируют в течение 7 дней при температуре 20° - 25 °C.
4. После инкубации исследуют чашки относительно роста, подсчитывают количество колоний и выражают среднее значение для двух чашек в пересчёте на количество колониеобразующих единиц (КОЕ) на грамм испытуемого образца. Умножают результат на 10, поскольку разбавление испытуемого раствора составляет 1 : 10.
5. Если не наблюдается роста, результаты выражают в виде менее 10 КОЕ на грамм испытуемого образца.
6. Записывают максимум 50 КОЕ / чашку. Если это составляет > 50 КОЕ, выполняют испытание для разбавленного испытуемого образца.

III. Испытание для Escherichia Coli

Приготовление испытуемого образца и предварительное инкубирование

1. Асептически переносят 10 мл образца из испытуемого раствора в 90 мл соево-казеиновой питательной среды.
2. Перемешивают и инкубируют при температуре 30-35 °C в течение 18-24 часов.

Выбор и пересевание

3. Встряхивают контейнер, переносят 1 мл соево-казеиновой питательной среды в 100 мл бульона Мак-Конки и инкубируют при температуре от 42 ° до 44 °C в течение 24-48 часов.
4. Пересевают на чашку агара Мак-Конки и инкубируют при температуре 30-35 °C в течение 18-72 часов.

5. Рост колоний указывает на возможное наличие E.Coli. Это подтверждается соответствующими испытаниями идентификации.

Продукт соответствует испытанию на отсутствие E.coli, если колонии описанного типа не присутствуют или если подтверждающие испытания идентификации являются отрицательными.

Упаковка

По 4 таблетки в блистере; по 1 блистеру, вместе с инструкцией по медицинскому применению, в картонной коробочке (№ 4).

По 4 таблетки в блистере; по 1 блистеру, вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробочке; по 25 картонных коробочек в картонной коробке (№ 100).

По 10 таблеток в блистере; по 1 блистеру, вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробочке (№ 10).

Маркировка.**1) Для упаковок по 4 таблетки в блистере:**

- по 1 блистеру, вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробочке (№ 4);
- по 1 блистеру, вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробочке; по 25 картонных коробочек в картонной коробке (№ 100).

**Пропозиції до викладення тексту маркування
первинної упаковки лікарського засобу
(блістер)**

1. Назва лікарського засобу:

РИНЗА®

2. Маса, об'єм, концентрація або кількість одиниць дії лікарського засобу:

1 таблетка містить: парацетамолу 500 мг, хлорфеніраміну малеату 2 мг, кофеїну 30 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг;

допоміжні речовини: натрію крохмальгліколят (тип А), натрію метилпарагідроксібензоат (Е 219), барвник Понсо 4R (Е 124) та ін.

3. Номер серії лікарського засобу:

Наявний

4. Дата закінчення терміну придатності:

Наявна

5. Найменування виробника та адреса та за необхідності заявитика:

Виробник: Юнік Фармасьютикал Лабораторіз (відділення фірми «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лтд.»), Індія

6. Інформація щодо наявності на вторинній упаковці символів або піктограм, а також інша інформація, яка відповідає короткій характеристиці лікарського засобу та є корисною для пацієнта, за винятком будь-яких елементів рекламного характеру, які сприяють просуванню цього лікарського засобу на ринку

4 таблетки

Вироб. ліц. №: (номер виробничої ліцензії може змінюватись)

**Пропозиції до викладення тексту маркування
вторинної упаковки лікарського засобу
(картонна коробочка на 1 блістер, картонна коробка на 25 коробок)**

1. Назва лікарського засобу:

РИНЗА®

2. Інформація щодо штрих-коду лікарського засобу:

Наявна

3. Діючі речовини: (у якісному та кількісному вираженні із зазначенням їхнього вмісту в одиниці дози)

або, залежно від способу застосування, в одиниці об'єму чи маси, з використанням їх міжнародних непатентованих або загальноприйнятих назв)

1 таблетка містить:

парацетамолу.....500 мг,
хлорфеніраміну малеату.....2 мг,
кофеїну.....30 мг,
фенілефрину гідрохлориду.....10 мг;

4. Перелік допоміжних речовин:

допоміжні речовини:

натрію крохмальгліколят (тип А), натрію метилпарагідроксибензоат (Е 219), барвник Понсо 4R (Е 124) та ін.

Для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування.

5. Лікарська форма із зазначенням маси, об'єму або кількості одиниць дозування, що містяться в упаковці:

ТАБЛЕТКИ

4 таблетки

або

100 таблеток

6. Спосіб, а за необхідності - шлях введення лікарського засобу:

Інформація відсутня

7. Особливі застереження щодо того, чи слід зберігати лікарський засіб у недоступному для дітей місці і, за необхідності - поза полем зору дітей:

Зберігати при температурі не вище 25 °C, в оригінальній упаковці, в недоступному для дітей місці.

8. Якщо лікарський засіб призначено для самостійного лікування, інформацію для його застосування:

Інформація відсутня

9. Інші особливі застереження стосовно лікарського засобу (за необхідності):

Інформація відсутня

10. Дата закінчення терміну придатності (місяць/рік) (зазначається останній місяць, коли термін придатності дійсний):

Придат. до:

11. Умови зберігання, а за необхідності – особливі умови зберігання:

Зберігати при температурі не вище 25 °C, в оригінальній упаковці, в недоступному для дітей місці.

12. За необхідності особливі вказівки відносно того, що робити з невикористаним лікарським засобом або відходами, які залишаються після використання такого лікарського засобу, а також, за бажанням заявника, посилання на будь-яку придатну систему збирання відходів на місці:

Інформація відсутня

13. Найменування та місцезнаходження виробника та адреса його місця провадження діяльності і за необхідності найменування та місцезнаходження заявника або представника заявника:

Виробник: Юнік Фармасьютикал Лабораторіз (відділення фірми «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лтд.»)

Округ № 101/2 та 102/1, Даман Індастріал Естейт, Ейрпорт Роад, село Кадайя, Даман – 396 210, Індія

14. Номер реєстраційного посвідчення:

РП №: UA/2078/01/01

15. Номер серії лікарського засобу:

Серія №:

16. Інформація щодо наявності на вторинній упаковці символів або піктограм, а також інша інформація, яка відповідає короткій характеристиці лікарського засобу та є корисною для пацієнта, за винятком будь-яких елементів рекламного характеру, які сприяють просуванню цього лікарського засобу на ринку

ДЛЯ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ ЗАСТУДИ ТА ГРИПУ

Вироб. ліц. №: (номер виробничої ліцензії може змінюватись)

17. Інформація щодо маркування шрифтом Брайля

ринза
таблетки

2) Для упаковки по 10 таблеток в блистере:

- по 1 блистеру, вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробочке (№ 10).

**Пропозиції до викладення тексту маркування
первинної упаковки лікарського засобу
(блістер)**

1. Назва лікарського засобу:

РИНЗА®

2. Маса, об'єм, концентрація або кількість одиниць дії лікарського засобу:

1 таблетка містить:

парацетамолу.....500 мг,
хлорфеніраміну малеату.....2 мг,
кофеїну.....30 мг,
фенілефрину гідрохлориду.....10 мг

3. Номер серії лікарського засобу:

Серія №:

4. Дата закінчення терміну придатності:

Прид. до:

5. Найменування виробника та адреса та за необхідності заявника:

Виробник: Юнік Фармасьютикал Лабораторіз (відділення фірми «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лтд.»), Індія

6. Інформація щодо наявності на вторинній упаковці символів або піктограм, а також інша інформація, яка відповідає короткій характеристиці лікарського засобу та є корисною для пацієнта, за винятком будь-яких елементів рекламного характеру, які сприяють просуванню цього лікарського засобу на ринку

10 ТАБЛЕТОК

Вироб. ліц. №: (номер виробничої ліцензії може змінюватись)

**Пропозиції до викладення тексту маркування
вторинної упаковки лікарського засобу
(картонна коробочка на 1 блістер)**

1. Назва лікарського засобу:

РИНЗА®

2. Інформація щодо штрих-коду лікарського засобу:

Наявна

3. Діючі речовини: (у якісному та кількісному вираженні із зазначенням їхнього вмісту в одиниці дози або, залежно від способу застосування, в одиниці об'єму чи маси, з використанням їх міжнародних непатентованих або загальноприйнятих назв)

1 таблетка містить:

парацетамолу.....500 мг,
хлорфеніраміну малеату.....2 мг,
кофеїну.....30 мг,
фенілефрину гідрохлориду.....10 мг;

4. Перелік допоміжних речовин:

допоміжні речовини:

натрію крохмальгліколят (тип А), натрію метилпарагідроксибензоат (Е 219), барвник Понсо 4R (Е 124) та ін.

Для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування.

5. Лікарська форма із зазначенням маси, об'єму або кількості одиниць дозування, що містяться в упаковці:

ТАБЛЕТКИ

10 таблеток

6. Спосіб, а за необхідності - шлях введення лікарського засобу:

Інформація відсутня

7. Особливі застереження щодо того, чи слід зберігати лікарський засіб у недоступному

для дітей місці і, за необхідності - поза полем зору дітей:

Зберігати при температурі не вище 25 °C, в оригінальній упаковці, в недоступному для дітей місці.

8. Якщо лікарський засіб призначено для самостійного лікування, інформацію для його застосування:

Інформація відсутня

9. Інші особливі застереження стосовно лікарського засобу (за необхідності):

Інформація відсутня

10. Дата закінчення терміну придатності (місяць/рік) (зазначається останній місяць, коли термін придатності дійсний):

Придат. до:

11. Умови зберігання, а за необхідності – особливі умови зберігання:

Зберігати при температурі не вище 25 °C, в оригінальній упаковці, в недоступному для дітей місці.

12. За необхідності особливі вказівки відносно того, що робити з невикористаним лікарським засобом або відходами, які залишаються після використання такого лікарського засобу, а також, за бажанням заявника, посилання на будь-яку придатну систему збирання відходів на місці:

Інформація відсутня

13. Найменування та місцезнаходження виробника та адреса його місця провадження діяльності і за необхідності найменування та місцезнаходження заявника або представника заявника:

Виробник: Юнік Фармасьютикал Лабораторіз (відділення фірми «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лтд.»)

Округ № 101/2 та 102/1, Даман Індастріал Естейт, Ейрпорт Роад, село Кадайя, Даман – 396 210, Індія

14. Номер реєстраційного посвідчення:

РП №: UA/2078/01/01

15. Номер серії лікарського засобу:

Серія №:

16. Інформація щодо наявності на вторинній упаковці символів або піктограм, а також інша інформація, яка відповідає короткій характеристиці лікарського засобу та є корисною для пацієнта, за винятком будь-яких елементів рекламного характеру, які сприяють просуванню цього лікарського засобу на ринку

для полегшення симптомів застуди та грипу

Вироб. ліц. №: (номер виробничої ліцензії може змінюватись)

17. Інформація щодо маркування шрифтом Брайля

ринза

таблетки

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °C, в оригинальной упаковке, в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Копия верна

Представитель Компании

ТОВ “Джонсон і Джонсон Україна”,

Україна



Багреев М.В.