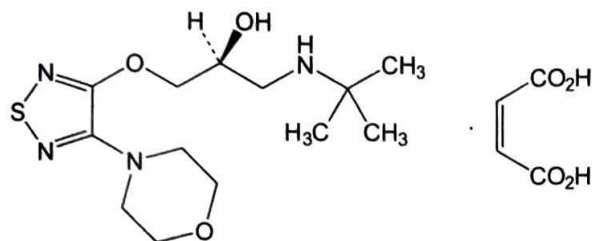


TIMOLOL MALEAT



$C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$

P.t.l: 432,5

Timolol maleat là (2S)-1-[(1,1-dimethylethyl)amino]-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol (Z)-butendioat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng hoặc tinh thể không màu. Tan trong nước và ethanol 96 %. Nóng chảy ở 199 °C kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của timolol maleat chuẩn.

B. Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4) từ -6,2° đến -5,7°.

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - methanol - methylen clorid (1 : 20 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 5 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5 mg timolol maleat chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và cho bản mỏng tiếp xúc với hơi iod trong 2 h. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Nghiền 0,1 g chế phẩm với hỗn hợp chứa 1 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và 3 ml nước. Lắc hỗn hợp trên 3 lần với ether, mỗi lần 5 ml. Lấy 0,1 ml dung dịch của lớp nước, thêm dung dịch chứa 10 mg resorcinol (TT) trong 3 ml acid sulfuric (TT). Đun trên cách thủy 15 min. Không được xuất hiện màu đỏ tím. Trung hòa phần còn lại của lớp nước với dung dịch acid sulfuric loãng (TT) và thêm 1 ml nước brom (TT). Đun cách thủy 15 min, sau đó đun đến sôi

và để nguội. Lấy 0,2 ml dung dịch thu được, thêm dung dịch chứa 10 mg resorcinol (TT) trong 3 ml acid sulfuric (TT). Đun cách thủy 15 min. Xuất hiện màu đỏ tím. Thêm 0,2 ml dung dịch kali bromid 10 %, đun trên cách thủy trong 5 min, dung dịch chuyển sang màu xanh tím.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch N₈ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 3,8 đến 4,3 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Diethylamin - 2-propanol - hexan (2 : 40 : 960).

Hỗn hợp dung môi: Methylen clorid - 2-propanol (10 : 30).

Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30 mg timolol maleat chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg (R)-timolol chuẩn (tạp chất A) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100 ml bằng hỗn hợp dung môi. Trộn đều 1 ml dung dịch thu được với 1 ml dung dịch đối chiếu (2).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là dẫn xuất cellulose của silica gel dùng để tách đồng phân đối quang (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 297 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Thứ tự rửa giải: Tạp chất A sẽ rửa giải đầu tiên.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của đồng phân đối quang (S) ít nhất là 4,0. Thời gian lưu của những pic chính của đồng phân (S) trên sắc ký đồ của dung dịch thử và trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) phải giống nhau.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic của tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (1,0 %).

TIMOLOL MALEAT

DƯỢC ĐIỀN VIỆT NAM VI

Ghi chú:

Tạp chất A: (2R)-1-[(1,1-dimethylethyl)amino]-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol ((R)-timolol).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Methanol - dung dịch natri octansulfonat 4,32 g/l được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid acetic băng (1 : 1).

Pha động B: Methanol (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan một lọ timolol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất B, C, D và F) trong 1,0 ml pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 2 mg chế phẩm và 20 mg acid maleic (TT) trong 10 ml acetonitril (TT). Bay hơi 1 ml dung dịch thu được đến khô dưới luồng khí nitrogen (TT) trong lọ thủy tinh màu hổ phách. Sấy lọ thủy tinh đã mở nắp ở 105 °C trong 1 h. Hòa tan cần thu được trong 1,0 ml pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 295 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	97,5	2,5
10 - 11	97,5 → 70	2,5 → 30
11 - 14,5	70	30

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo timolol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B, C, D và F. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất E.

Thời gian lưu tương đối so với timolol (thời gian lưu khoảng 7,5 min): Acid maleic khoảng 0,1; tạp chất D khoảng 0,3; tạp chất E khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất F khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 2,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất F và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất D với hệ số hiệu chỉnh là 0,6.

Tạp chất B, C, D, E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %) và bỏ qua pic của acid maleic.

Ghi chú:

Tạp chất B: (2RS)-3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-1-ol.

Tạp chất C: (2RS)-N-(1,1-dimethylethyl)-2,3-bis[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-1-amin.

Tạp chất D: 4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-ol.

Tạp chất E: Acid (2Z)-4-[(1S)-1-[[1,1-dimethylethyl)amino]methyl]-2-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]ethoxy]-4-oxobut-2-enoic.

Tạp chất F: 4-(4-cloro-1,2,5-thiadiazol-3-yl)morpholin.

Tạp chất G: 4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3(2H)-on 1-oxyd.

Tạp chất H: 2-[(2RS)-3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropyl]-4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3(2H)-on.

Tạp chất I: (2RS)-1-(ethylamino)-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol,

Tạp chất J: 1,1'-[1,2,5-thiadiazol-3,4-diylbis(oxy)]bis[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]propan-2-ol].

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,350 g chế phẩm trong 60 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid percloric 0,1 N (CD), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid percloric 0,1 N (CD) tương đương với 43,25 mg C₁₇H₂₈N₄O₇S.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể beta-adrenergic.

Chế phẩm

Thuốc nhỏ mắt, viên nén.