

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi triển khai: *Amoniac - methanol - cloroform* (1 : 20 : 80).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg timolol maleat, làm ẩm bằng 2 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*, thêm 5 ml *methanol (TT)*, lắc 20 min và thêm *methanol (TT)* vừa đủ 50 ml, ly tâm, sử dụng lớp trên.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 60 mg timolol maleat chuẩn trong 4 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 100 ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng, để khô bản mỏng ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 20 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị một dung dịch timolol maleat chuẩn trong *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* có nồng độ tương ứng với nồng độ timolol maleat của dung dịch thử.

Xác định lượng timolol maleat được hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng pha động và các điều kiện sắc ký như ở phần Định lượng. Điều chỉnh thể tích tiêm nếu cần.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng timolol maleat, $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$, so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong 20 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 2,8* (2 : 3).

Dung dịch đệm phosphat pH 2,8: Hòa tan 11,04 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh dung dịch tới pH 2,8 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg timolol maleat chuẩn vào bình định mức 500 ml, thêm 50 ml *dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M*, siêu âm đến tan hoàn toàn, thêm 100 ml *acetonitril (TT)*, lắc, pha loãng với *nước* vừa đủ đến vạch, trộn đều.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 10 mg timolol maleat vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M*, siêu âm 5 min, thêm 20 ml *acetonitril (TT)*, lắc, pha loãng với *nước* vừa đủ đến vạch, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm riêng biệt 6 lần dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %, hệ số đối xứng của pic chính không được lớn hơn 2,0.

Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$ của timolol maleat chuẩn, tính hàm lượng timolol maleat, $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$, có trong chế phẩm.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc đối kháng thụ thể beta-adrenergic.

Hàm lượng thường dùng

5 mg, 10 mg, 20 mg.

TINH BỘT BIẾN TÍNH NATRI GLYCOLAT TYP A

Tinh bột biến tính natri glycolat typ A là muối natri của tinh bột khoai tây đã được *O*-carboxymethylat hóa một phần liên kết chéo, phải chứa từ 2,8 % đến 4,2 % Na (N.t.l: 22,99) tính theo chế phẩm đã được rửa bằng ethanol 80 % và làm khô.

Tính chất

Bột mịn, trơn chảy, màu trắng hoặc gần như trắng, rất hút ẩm. Thực tế không tan trong methylen clorid. Tạo hỗn dịch trong mờ khi hòa với nước.

Dưới kính hiển vi thấy: Hạt tinh bột đơn, không đều, hình trứng hay hình quả lê (kích thước 30 µm đến 100 µm) hoặc hình tròn (kích thước 10 µm đến 35 µm); rón lệch và các vòng đồng tâm rõ. Đôi khi thấy hạt tinh bột kép 2 đến 4. Dưới kính hiển vi phân cực thấy: Hình chữ thập màu đen ở rón hạt, trên bề mặt có các tinh thể nhỏ. Khi tiếp xúc với nước bị phồng lên.

Định tính

A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử pH.

B. Lấy 4,0 g chế phẩm, thêm 20 ml *nước không có carbon dioxide (TT)*, lắc đều không đun nóng. Hỗn hợp tạo thành ở

dạng gel. Thêm 100 ml nước không có carbon dioxyl (TT) và lắc đều. Hỗn dịch tạo thành sẽ lắng cặn sau khi để yên. C. Dung dịch chế phẩm đã acid hóa phải chuyển màu xanh lam hoặc màu tím khi thêm dung dịch iod-iodid (TT₁).

D. Dung dịch S2 phải cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Dung dịch S2: Lấy 2,5 g chế phẩm cho vào chén nung bằng sứ hoặc platin, thêm 2 ml dung dịch acid sulfuric 50 %. Đun nóng trên cách thủy, sau đó đốt trực tiếp trên bếp, nâng nhiệt độ từ từ và nung ở 600 °C ± 25 °C cho đến khi không còn các tiểu phân màu đen. Để nguội, làm ẩm bằng vài giọt dung dịch acid sulfuric 1 M (TT), bốc hơi rồi đốt và nung lại như trên, sau đó để nguội. Thêm vài giọt dung dịch amoni carbonat (TT), bay hơi đến khô và nung lại cẩn thận. Để nguội rồi hòa tan cặn thu được trong 50 ml nước.

Độ trong và màu sắc của dung dịch S1

Dung dịch S1: Ly tâm hỗn dịch thu được trong phép thử định tính B với gia tốc 2500 g trong 10 min. Cẩn thận lấy lớp dịch ở trên.

Dung dịch S1 phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Phân tán 1,0 g chế phẩm trong 30 ml nước để đo.

Natri glycolat

Không được quá 2,0 %. Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Dung dịch thử: Lấy 0,20 g chế phẩm vào cốc có mỏ, thêm 5 ml acid acetic (TT) và 5 ml nước. Khuấy cho đến khi tan hoàn toàn (khoảng 10 min). Thêm 50 ml aceton (TT) và 1 g natri clorid (TT), trộn đều. Lọc qua giấy lọc đã thấm aceton (TT), rửa cốc và giấy lọc bằng aceton (TT). Gộp dịch lọc và dịch rửa rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng aceton (TT). Để yên trong 24 h. Dùng lớp dung dịch trong. **Dung dịch đối chiếu:** Hòa tan 0,310 g acid glycollic (TT) (đã được làm khô trước trong chân không bằng diphosphor pentoxyd (TT) ở nhiệt độ phòng qua đêm) trong nước rồi pha loãng thành 500,0 ml bằng cùng dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml acid acetic (TT) rồi để yên khoảng 30 min. Thêm 50 ml aceton (TT) và 1 g natri clorid (TT), trộn đều. Lọc qua giấy lọc đã thấm aceton (TT), rửa cốc và giấy lọc bằng aceton (TT). Gộp dịch lọc và dịch rửa rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng aceton (TT). Để yên trong 24 h. Dùng lớp dung dịch trong. Lấy 2,0 ml dung dịch thử, đun nóng trên cách thủy trong 20 min. Để nguội tới nhiệt độ phòng rồi thêm 20,0 ml dung dịch 2,7-dihydroxynaphthalen (TT). Lắc kỹ rồi đun nóng trong cách thủy trong 20 min. Làm nguội dưới vòi nước, chuyển toàn bộ dịch thu được vào bình định mức và pha loãng thành 25,0 ml bằng acid sulfuric (TT) trong khi vẫn làm nguội bình định mức dưới vòi nước. Trong vòng

10 min phải tiến hành đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 540 nm (Phụ lục 4,1), dùng nước làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của dung dịch được chuẩn bị từ dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch được chuẩn bị song song và cùng điều kiện từ 2,0 ml dung dịch đối chiếu.

Natri clorid

Không được quá 7,0 %.

Lấy 0,500 g chế phẩm vào cốc có mỏ, tạo hỗn dịch với 100 ml nước. Thêm 1 ml acid nitric (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Sử dụng điện cực chỉ thị là điện cực bạc.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 5,844 mg NaCl.

Sắt

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Dùng 10 ml dung dịch S2 để thử.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 4. Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 10,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 130 °C; 1,5 h).

Giới hạn nhiễm vi sinh vật

Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử *Escherichia coli* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

Định lượng

Lấy 1,000 g chế phẩm với 20 ml ethanol (TT) 80 % (tt/tt), khuấy trong 10 min và lọc. Lặp lại quy trình trên cho đến khi ion clorid được rửa hết (xác định bằng dung dịch bạc nitrat (TT) 1,7 %). Sấy khô cặn ở 105 °C đến khối lượng không đổi. Lấy 0,700 g cặn khô, thêm 80 ml acid acetic băng (TT) và đun hồi lưu trong 2 h. Để nguội dung dịch thu được đến nhiệt độ phòng. Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành một mẫu trắng.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 2,299 mg Na.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Tá dược.