

THUỐC NHỎ MẮT TIMOLOL

Thuốc nhỏ mắt timolol là dung dịch vô khuẩn của timolol maleat trong nước.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc dùng tại mắt” (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng timolol, $C_{13}H_{24}N_4O_3S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac - methanol - cloroform (1 : 19 : 80).

Dung dịch thử: Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 25 mg timolol, thêm 2 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *methanol (TT)*, lắc đều.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 34 mg timolol maleat chuẩn trong 2 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *methanol (TT)*.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và 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. Bỏ qua các vết tại vạch xuất phát (acid maleic).

B. Thêm một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg timolol vào đồng thể tích *đệm carbonat pH 9,7 (TT)* và chiết 2 lần, mỗi lần với 40 ml *methylen clorid (TT)*. Lấy lớp nước, bay hơi đến khi còn lại khoảng 1 ml. Thêm 1 ml *dung dịch brom (TT)*, đun sôi trong cách thủy khoảng 10 min, để nguội và thêm 0,1 ml dung dịch này vào 3 ml *acid sulfuric (TT)* có chứa 10 mg *resorcin (TT)*. Màu đen ánh xanh xuất hiện khi đun hỗn hợp trên trong cách thủy khoảng 15 min.

pH

Từ 6,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Dung dịch natri octansulfonat 0,02 M - methanol (425 : 575)*, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid acetic băng (TT)*.

Dung dịch thử: Sử dụng dung dịch chế phẩm không pha loãng.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml chế phẩm thành 250,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml chế phẩm thành 500,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 0,30 % *acid maleic (TT)* trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (10 µm)*.

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của timolol.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào, trừ pic có thời gian lưu tương ứng với acid maleic, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %) và không có quá 2 pic phụ có diện tích lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Định lượng

Pha loãng một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 25 mg timolol thành 50 ml bằng *nước* (dung dịch A). Lấy chính xác 5 ml dung dịch A, thêm 15 ml *đệm carbonat pH 9,7 (TT)* và chiết 4 lần, 3 lần đầu mỗi lần với 20 ml *toluen (TT)*, lần cuối với 10 ml *toluen (TT)*. Rửa mỗi dịch chiết với 10 ml *đệm carbonat pH 9,7 (TT)*, gộp các dịch chiết toluen và chiết 4 lần, mỗi lần với 20 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)*. Gộp các dịch chiết acid, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi và lọc.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 295 nm, trong cốc đo dày 1 cm. Mẫu trắng được chuẩn bị tương tự dung dịch thử, thay 5 ml dung dịch A bằng 5 ml *nước*.

Tính hàm lượng timolol, $C_{13}H_{24}N_4O_3S$, trong chế phẩm theo A (1 %, 1 cm). Lấy giá trị A (1 %, 1 cm) của timolol ở cực đại 295 nm là 279.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc đối kháng thụ thể beta-adrenergic. Điều trị glôcôm.

Hàm lượng thường dùng

Dung dịch 0,25 %, 0,5 %.

VIÊN NÉN TIMOLOL

Là viên nén chứa timolol maleat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng timolol maleat, $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.