

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: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l 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 \times 4 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (10 μ m).

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

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.

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 dioxyd (TT)*, lắc đều không đun nóng. Hỗn hợp tạo thành ở