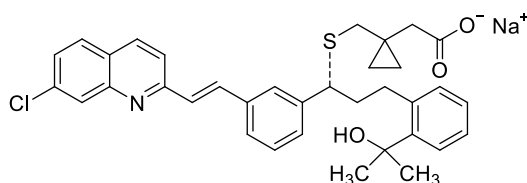


MONOGRAFÍA NUEVA

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1° de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2015, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, México, D.F. Fax: 5207 6890
 Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

MONTELUKAST SÓDICO



C₃₅H₃₅ClNNaO₃S

MM 608.17

1-[[[(R)-m-[(E)-2-(7-cloro-2quinolil)vinil]-α-[o-(1-hidroxil-1-metil)fenetil]encil]tio]metil]ciclopropano acetato de sodio

[151767-02-1]

Contiene no menos de 98.0 % y no más de 102.0 % de montelukast calculado con referencia a la sustancia anhidra y libre de solventes alcalinos.

SUSTANCIA DE REFERENCIA. Montelukast sódico. Montelukast dicitohexilamina. Montelukast racemato. Montelukast para la identificación de picos: contiene impurezas de sulfoxido, aductos Michael 1 y 2, impureza de metilcetona e impureza de metilestireno. Manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.

DESCRIPCIÓN. Polvo blanco o casi blanco, higroscópico.

SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en agua y en cloruro de metileno; muy soluble en alcohol.

ENSAYOS DE IDENTIDAD

A. MGA 0351. El espectro de IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de montelukast.

B. MGA 0511. Incinerar 100 mg de muestra hasta obtener un residuo casi blanco. Recoger el residuo con 2 mL de agua y filtrar. El filtrado da reacción positiva a las pruebas de identidad para sodio.

PUREZA ENANTIOMÉRICA. MGA 0421, CLAR. No más de 0.2 % del enantiómero S de montelukast.

Nota: Realizar la prueba protegida de la luz; preparar las soluciones en material de bajo contenido actínico.

Disolvente. Mezcla de Acetonitrilo:Agua (1:1)

Solución A. Preparar una solución de acetato de amonio en agua a una concentración de 2.3 g/L. Ajustar a pH de 5.7 con ácido acético glacial.

Solución B. Mezcla de metanol:acetonitrilo (60:40)

Fase móvil: Usar mezclas variables de la solución A y B de acuerdo con la tabla 1

Tabla 1.

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	70	30
30	60	40
35	60	40

Preparación de la muestra. Preparar una solución de la muestra a una concentración de 1 mg/mL en el disolvente.

Preparación de sensibilidad. Preparar una solución de montelukast sódico a una concentración de 1 µg/mL en el disolvente a partir de la preparación de la muestra.

Preparación para la aptitud del sistema. Preparar una solución de la SRef de montelukast racemato a una concentración de 0.1 mg/mL en el disolvente.

Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 280 nm. Columna L41 de 5 µm, de 4 mm x 15 cm. Velocidad de flujo de 0.9 mL/min y la temperatura de la columna se mantiene en 30 °C.

Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales de 10 µL de la preparación para la aptitud del sistema y de la preparación de sensibilidad, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. Los tiempos de retención relativos son 1.0 para el enantiómero R de montelukast y 0.7 para el enantiómero S de montelukast; el factor de resolución en la preparación para la verificación del sistema no es menor de 2.9 entre el enantiómero S de montelukast y montelukast. La relación señal-ruido no es menor de 10 para el pico de montelukast en la preparación de sensibilidad.

Procedimiento. Inyectar 10 µL de la preparación de la muestra; registrar los cromatogramas y medir la respuesta de los picos. Calcular el porcentaje del enantiómero S de montelukast en la porción de muestra tomada mediante la fórmula:

$$100 (A_e/A_t)$$

Donde:

A_e = Área bajo el pico del enantiómero S de montelukast en la preparación de la muestra.

A_t = Suma de las áreas de los picos de montelukast y el enantiómero S de montelukast en la preparación de la muestra

SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.
Criterios de aceptación véase tabla 3.

Solución A, Solución B, Disolvente, Fase móvil y Condiciones del equipo, proceder como se indica en la Valoración.

Nota: Realizar la prueba protegida de la luz; preparar las soluciones en material de bajo contenido actínico.

Preparación de impurezas. Preparar una solución de la SRef de montelukast para la identificación de picos en el disolvente a una concentración de 1 mg/mL.

Preparación para la aptitud del sistema. Transferir 1 mL de la preparación de impurezas a un vial de vidrio incoloro y exponer a la luz ambiental durante aproximadamente 20 min para generar el isómero cis de montelukast.

Preparación de la muestra. Preparar una solución de la muestra en el disolvente a una concentración de 1 mg/mL.

Preparación de sensibilidad. Preparar a partir de la preparación de la muestra, una solución de montelukast sódico a una concentración de 0.5 µg/mL en el disolvente.

Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales de 10 µL de la preparación para la aptitud del sistema y de la preparación de sensibilidad, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. El factor de resolución en la preparación para la verificación del sistema no es menor de 2.5 entre el isómero cis de montelukast y montelukast y no es menor de 1.5 entre montelukast y la impureza metilcetona. La relación señal-ruido no es menor de 10 en la preparación de sensibilidad.

Procedimiento. Inyectar 10 µL de la preparación de la muestra; registrar los cromatogramas y medir la respuesta de los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de muestra tomada mediante la fórmula:

$$100 (A_i/A_t)$$

Donde:

A_i = Área bajo el pico de cada impureza individual en la preparación de la muestra.

A_t = Suma de las áreas de todos los picos en la preparación de la muestra.

Tabla 2. Criterios de aceptación

Nombre	Tiempo de retención relativo	Criterio de aceptación. No más de (%)
Impureza de sulfóxido ^a	0.4	0.2
Isómero cis ^b	0.8	0.15
Aductos Muchael 1 ^c y 2 ^d	0.9	0.15*
Montelukast	1.0	--
Impureza de metilcetona ^e	1.2	0.15
Impureza de metilestireno ^f	1.9	0.3

Otras impurezas inespecíficas	--	0.10
Impurezas totales	--	0.6

*Estas dos impurezas no se determinan por este método, por lo que es necesario integrarlas para determinar su cumplimiento.

^a: Ácido [1-[[[(1R)-1-[3-(E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)etenil]fenil]-3-[2-(1-metiletenil)fenil]propil]sulfanil]metil]ciclopropil]acético.

^b: Ácido [1-[[[1-[3-(E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletenil)fenil]propil]metil]ciclopropil]acético.

^c [1-[[[(1R)-1-[[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]sulfanil]-2-(7-cloroquinolin-2-il)etil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletenil)fenil]propil]sulfanil]metil]ciclopropil]acético.

^d [1-[[[(1R)-1-[3-(1S)-1-[[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]sulfanil]-2-(7-cloroquinolin-2-il)etil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletenil)fenil]propil]sulfanil]metil]ciclopropil]acético.

^e [1-[[[(1R)-3-(2-acetilfenil)-1-[3-(E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)etenil]fenil]propil]sulfanil]metil]ciclopropil]acético.

^f [1-[[[(1R)-1-[3-(Z)-2-(7-cloroquinolin-2-il)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletenil)fenil]propil]sulfanil]metil]ciclopropil]acético.

AGUA. MGA 004, Titulación directa. No más de 4 %.

METALES PESADOS. MGA 0521, Método II. No más de 10 ppm.

Disolvente. Mezcla de agua:acetona (4:1)

Preparación de la muestra. Disolver 0.5 g de motelukast sódico en 20 mL del disolvente.

Preparación de referencia. Diluir 0.5 mL de la SR de plomo (10 ppm) con el diluyente hasta 20 mL.

Preparación blanco. 20 mL del disolvente.

Procedimiento. Agregar a cada solución 2 mL de la SA de acetato de amonio pH 3.5, preparada según se indica en el MGA 0521. Mezclar y agregar 1.2 mL de la SR de tioacetamida-glicerina básica. Mezclar inmediatamente y dejar en reposo 2 min. Pasar la solución a través de un filtro de membranas de tamaño de poro de 0.45 µm. Comparar las manchas en los filtros obtenidas a partir de las diferentes soluciones. El color marrón-negro de la mancha resultante de la preparación de la muestra no es más intenso que el de la preparación de referencia. La prueba se invalida si la preparación de referencia no presenta un color marrón-negro en comparación con la preparación blanco.

VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.

Nota: Realizar la prueba protegida de la luz; preparar las soluciones en material de bajo contenido actínico.

Disolvente. Mezcla de Metanol:Agua (9:1)

Solución A. Agregar 1.5 mL de ácido trifluoroacético a 1 L de agua.

Solución B. Agregar 1.5 mL de ácido trifluoroacético a 1 L de acetonitrilo.

Fase móvil. Usar mezclas variables de la solución A y B de acuerdo con la tabla 2

Tabla 2.

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	60	40
3.0	60	40

Preparación de referencia. Preparar una solución de la Sref de montelukast diciclohexilamina a una concentración de 0.13 mg/mL en el disolvente.

Preparación de la muestra. Preparar una solución de la muestra en el disolvente a una concentración de 0.1 mg/mL.

Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 238 nm. Columna L11 de 1.8 μ m, de 4.6 mm x 5 cm. Velocidad de flujo de 1.2 mL/min y la temperatura se mantiene en 30 °C.

Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 μ L de la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones es no mayor de 0.73 %.

Procedimiento. Inyectar por separado 10 μ L de la preparación de referencia y 10 μ L de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de montelukast sódico en la porción de muestra tomada mediante la fórmula:

$$(A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)(M_{r1}/M_{r2}) 100$$

Donde:

A_m = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra.

A_{ref} = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.

C_{ref} = Concentración de la preparación de referencia.

C_m = Concentración de la preparación de la muestra.

M_{r1} = Peso molecular de montelukast sódico (608.17).

M_{r2} = Peso molecular de montelukast diciclohexilamina (767.50).

CONSERVACIÓN. En envases herméticos, protegidos de la luz.