

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

«МОНТЕЛУКАСТ НАТРИЯ»

XX/2018:2583

Введена в действие с [REDACTED] 2018 года
приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь
от [REDACTED] № [REDACTED]

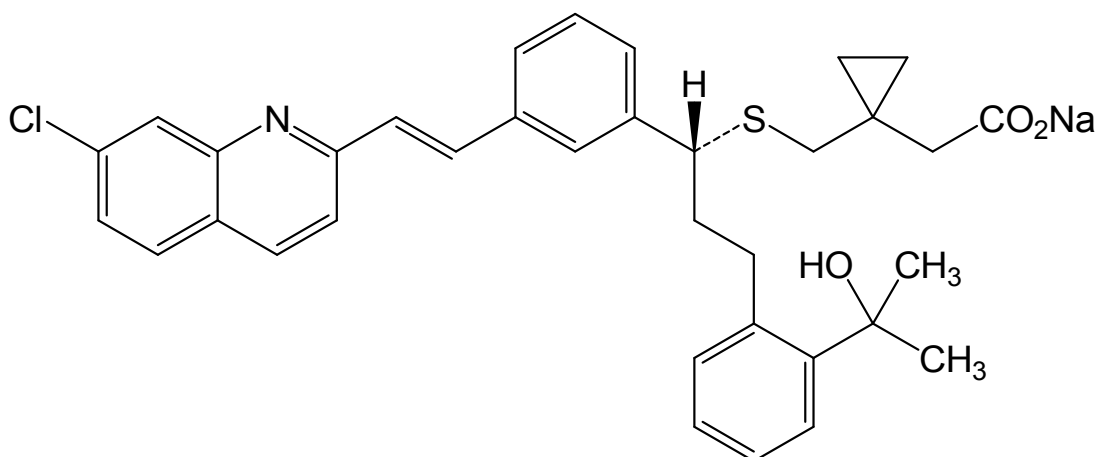
Новая статья
Разработана на основе частной фармакопейной
статьи Европейской фармакопеи 04/2017:2583
Montelukast sodium

XX/2018:2583

МОНТЕЛУКАСТ НАТРИЯ

Montelukastum natricum

MONTELUKAST SODIUM



C₃₅H₃₅ClNaO₃S
[151767-02-1]

М.м. 608

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия [1-[[[(1*R*)-1-[3-[(*E*)-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этенил]фенил]-3-[2-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]пропил]сульфанил]метил]циклопропил]ацетат.

Содержание: не менее 98,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Гигроскопичен.

Легко растворим в воде и метиленхлориде, легко растворим или очень легко растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО монтелукаста натрия.

В. Испытуемый образец выдерживает испытание «Энантиомерная чистота», как указано в разделе «Испытания».

С. 0,1 г испытуемого образца сжигают в тигле до получения почти белого остатка. Остаток перемешивают с 2 мл воды Р и фильтруют. Фильтрат дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Энантиомерная чистота. Жидкостная хроматография (2.2.29). Испытание проводят с защитой от света. Для приготовления растворов используют посуду из темного стекла.

Смесь растворителей. Ацетонитрил Р — вода Р (50:50, об/об).

Испытуемый раствор. 50 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят до объема 10,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (b). Содержимое вials с ФСО рацемата монтелукаста растворяют в 1,0 мл смеси растворителей.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем АGR для хиральных разделений Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 30 °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: 2,3 г/л раствора ацетата аммония Р, доведенного кислотой уксусной ледяной Р до pH 5,7;

– подвижная фаза В: ацетонитрил Р — метанол Р (40:60, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—30	70 → 60	30 → 40
30—35	60	40

– скорость подвижной фазы: 0,9 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

Относительное удерживание (по отношению к монтелукасту, время удерживания — около 25 мин): примесь А — около 0,7.

Пригодность хроматографической системы:

– разрешение: не менее 2,9 между пиками примеси А и монтелукаста на хроматограмме раствора сравнения (b);

– отношение сигнал/шум: не менее 10 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Содержание примеси А в процентах рассчитывают по формуле:

$$100 \left(\frac{r_1}{r_2} \right),$$

где:

r_1 — площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора;

r_2 — сумма площадей пиков монтелукаста и примеси А на хроматограмме испытуемого раствора.

Предельное содержание примесей:

– примесь А: не более 0,2 %.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29): определение проводят методом нормализации. *Испытание проводят с защитой от света. Для приготовления растворов используют посуду из темного стекла.*

Смесь растворителей. Вода Р — метанол Р (10:90, об/об).

Испытуемый раствор (а). 50,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этой же смесью растворителей.

Испытуемый раствор (б). 10,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг ФСО монтелукаста для идентификации пиков (содержит примеси В, С, D, E и F) растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 10,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (с). Для приготовления примеси G *in situ* 1 мл раствора сравнения (б) переносят в бесцветную стеклянную виалу и подвергают воздействию света окружающей среды в течение около 20 мин.

Раствор сравнения (д). 65,0 мг ФСО монтелукаста дициклогексилamina растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этой же смесью растворителей. 10,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,05 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем фенилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 1,8 мкм;

– температура: 30 °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: смешивают 1,5 мл трифторуксусной кислоты Р и 1000 мл воды Р;

– подвижная фаза В: смешивают 1,5 мл трифторуксусной кислоты Р и 1000 мл ацетонитрила Р;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—3	60	40
3—16	60 → 49	40 → 51

– скорость подвижной фазы: 1,2 мл/мин;

– *спектрофотометрический детектор*, длина волны 238 нм;
– *объем вводимой пробы*: по 10 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а) и (с); 20 мкл раствора сравнения (b).

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей В, С, D, Е и F, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО монтелукаста для идентификации пиков*; идентифицируют пик примеси G, используя хроматограмму раствора сравнения (с).

Относительное удерживание (по отношению к монтелукасту, время удерживания — около 7 мин): примесь С — около 0,4; примесь G — около 0,8; примеси D и Е — около 0,9; примесь F — около 1,2; примесь В — около 1,9.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

– *разрешение*: не менее 2,5 между пиками примеси G и монтелукаста; не менее 1,5 между пиками монтелукаста и примеси F;

Предельное содержание примесей:

– *примесь В*: не более 0,3 %;
– *примесь С*: не более 0,2 %;
– *примеси F и G*: не более 0,15 % для каждой примеси;
– *сумма примесей D и E*: не более 0,15 %;
– *неспецифицированные примеси*: не более 0,10 % для каждой примеси;
– *сумма примесей*: не более 0,6 %;
– *неучитываемый предел* (0,05 %): не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Вода (2.5.12). Не более 4,0 %. Определение проводят из 0,300 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.1.4).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *объем вводимой пробы*: по 10 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (d).

Содержание $C_{35}H_{35}ClNaO_3S$ в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{A_1 \cdot m_2 \cdot 79,24 \cdot p}{A_2 \cdot m_1 \cdot (100 - a)},$$

где:

A_1 — площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (b);

A_2 — площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d);

m_1 — масса испытуемого образца, используемая для приготовления испытуемого раствора (а), мг;

m_2 — масса *ФСО дициклогексиламина монтелукаста*, используемая для приготовления раствора сравнения (d), мг;

p — заявленное содержание монтелукаста в *ФСО дициклогексиламина монтелукаста*, в процентах;

a — содержание воды в испытуемом образце, в процентах.

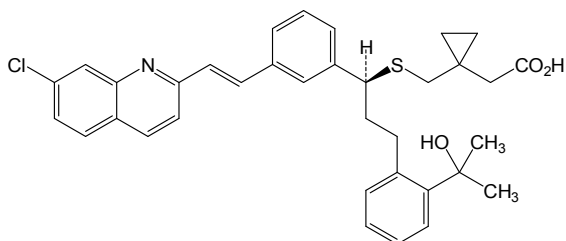
ХРАНЕНИЕ

В воздуонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.

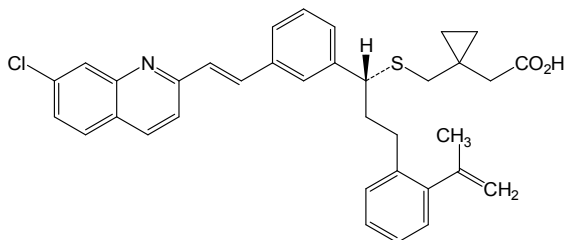
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C, D, E, F, G.

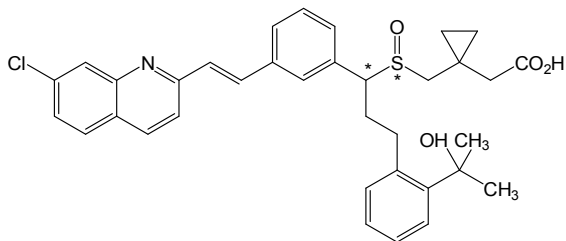
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): H, I.



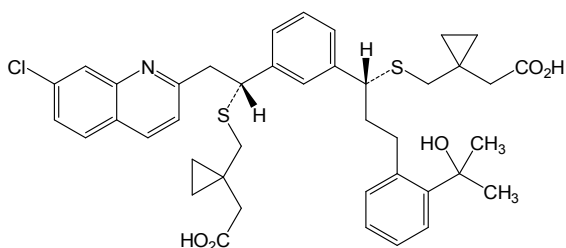
A. [1-[[[(1S)-1-[3-[(E)-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этинил]фенил]-3-[2-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]пропил]сульфанил]метил]циклопропил]уксусная кислота.



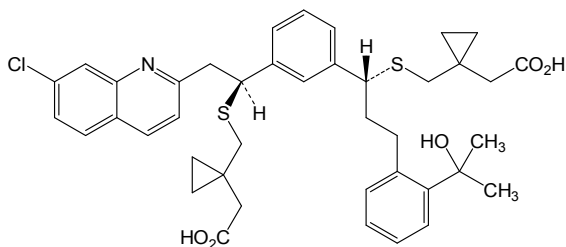
B. [1-[[[(1R)-1-[3-[(E)-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этинил]фенил]-3-[2-(1-метилэтинил)фенил]пропил]сульфанил]метил]циклопропил]уксусная кислота.



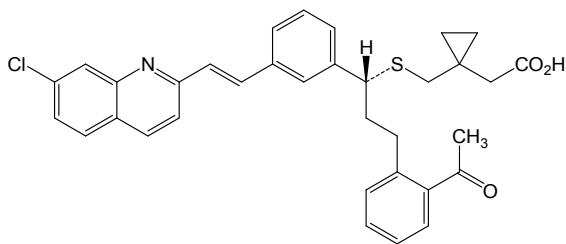
C. [1-[[[1-[3-[(E)-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этинил]фенил]-3-[2-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]пропил]сульфинил]метил]циклопропил]уксусная кислота.



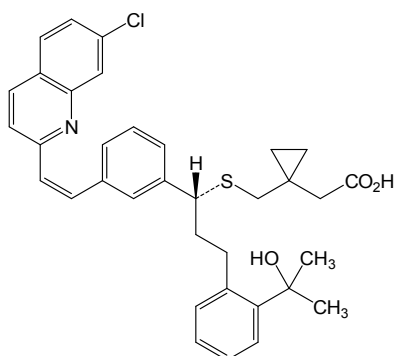
D. 1-[[[(1*R*)-1-[3-[(1*R*)-1-[[1-(карбоксиметил)циклопропил]метил]сульфанил]-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этил]фенил]-3-[2-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]пропил]сульфанил]метил]циклопропил]уксусная кислота.



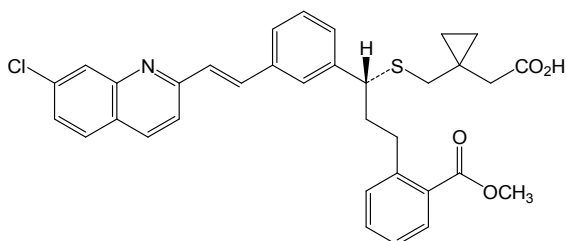
E. 1-[[[(1*R*)-1-[3-[(1*S*)-1-[[1-(карбоксиметил)циклопропил]метил]сульфанил]-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этил]фенил]-3-[2-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]пропил]сульфанил]метил]циклопропил]уксусная кислота.



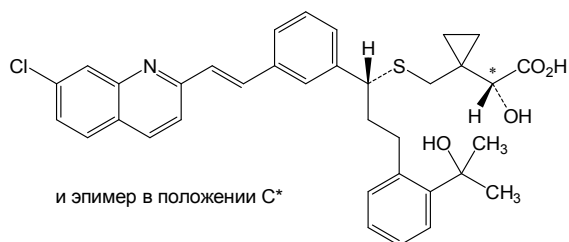
F. [1-[[[(1*R*)-3-(2-ацетилфенил)-1-[3-[(*E*)-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этинил]фенил]пропил]сульфанил]метил]циклопропил]уксусная кислота.



G. [1-[[[(1*R*)-1-[3-[(*Z*)-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этинил]фенил]-3-[2-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]пропил]сульфанил]метил]циклопропил]уксусная кислота.



Н. [1-[[[(1*R*)-1-[3-[(*E*)-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этенил]фенил]-3-[2-(метоксикарбонил)фенил]пропил]сульфанил]метил]циклопропил]уксусная кислота.



І. (2*RS*)-[1-[[[(1*R*)-1-[3-[(*E*)-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этенил]фенил]-3-[2-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]пропил]сульфанил]метил]циклопропил](гидрокси)уксусная кислота.