

Montelukast Sódico, Tabletas Masticables

| | |
|------------------------------|--|
| Tipo de Publicación | Boletín de Revisión |
| Fecha de Publicación | 29–may–2020 |
| Fecha Oficial | 01–jun–2020 |
| Comité de Expertos | Monografías de Medicamentos Químicos 5 |
| Motivo de la Revisión | Cumplimiento |

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 5 ha revisado la monografía de Montelukast Sódico, Tabletas Masticables. El propósito de la revisión es ampliar los *Criterios de aceptación* del isómero *cis* en la Tabla 2, *Impurezas Orgánicas*, de no más de 0,2% a no más de 0,3% para ser coherente con la especificación aprobada por la FDA. El límite de impurezas totales permanece inalterado.

El Boletín de Revisión de Montelukast Sódico, Tabletas Masticables reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Gerald Hsu, Enlace Científico Sénior, (240-221-2097 o gdh@usp.org).

Montelukast Sódico, Tabletas Masticables

DEFINICIÓN

Las Tabletas Masticables de Montelukast Sódico contienen Montelukast Sódico equivalente a no menos de 92,5% y no más de 107,5% de la cantidad declarada de montelukast ($C_{35}H_{36}ClNO_3S$).

[NOTA—Evitar la exposición de las muestras que contienen montelukast a la luz.]

IDENTIFICACIÓN

- A. PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN (197),** *Espectroscopía Ultravioleta-Visible: 197U*

Diluyente: Metanol y agua (3:1)

Solución estándar (para Tabletas Masticables de 4 mg): 0,026 mg/mL de ER Montelukast Diciclohexilamina USP en *Diluyente*

Solución estándar (para Tabletas Masticables de 5 mg): 0,033 mg/mL de ER Montelukast Diciclohexilamina USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente ($L/200$) mg/mL de montelukast, donde L es la cantidad declarada de montelukast, en mg/Tableta Masticable, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 1 Tableta Masticable a un matraz volumétrico adecuado, agregar un volumen de agua equivalente al 25% del volumen del matraz y dejar en reposo durante 5–10 minutos hasta que la Tableta Masticable se haya desintegrado. Agregar un volumen de metanol equivalente al 55% del volumen del matraz, agitar bien y someter a ultrasonido durante 70 minutos, agitando ocasionalmente. Enfriar a temperatura ambiente, diluir con metanol a volumen y mezclar bien. Centrifugar una porción de la solución resultante hasta obtener una solución transparente.

Intervalo de longitud de onda: 210–400 nm

Criterios de aceptación: La *Solución muestra* presenta máximos solo a las mismas longitudes de onda que la *Solución estándar*.

- B.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Diluyente: Metanol y agua (3:1)

Solución A: Ácido trifluoroacético al 0,2% (v/v) en agua

Solución B: Metanol y acetronitrilo (3:2)

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

| Tiempo (min) | Solución A (%) | Solución B (%) |
|--------------|----------------|----------------|
| 0 | 48 | 52 |
| 5 | 45 | 55 |
| 12 | 45 | 55 |
| 22 | 25 | 75 |
| 23 | 25 | 75 |
| 25 | 48 | 52 |
| 30 | 48 | 52 |

Solución estándar: 0,33 mg/mL de ER Montelukast Diciclohexilamina USP en *Diluyente*

Solución de aptitud del sistema: Transferir 10 mL de *Solución estándar* a un matraz volumétrico de 10 mL

transparente, agregar 4 μ L de peróxido de hidrógeno y mezclar bien. Exponer el matraz a la luz ambiental durante al menos 4 horas o 10 minutos a una luz blanca fría de 4 klx. [NOTA—En estas condiciones, el montelukast se convierte parcialmente en el isómero *cis*.]

Solución de sensibilidad: 0,33 μ g/mL de ER Montelukast Diciclohexilamina USP en *Diluyente*, a partir de *Solución estándar*

Solución muestra (para Tabletas Masticables de 4 mg): Nominalmente 0,24 mg/mL de montelukast, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 12 Tabletas Masticables a un matraz volumétrico adecuado, agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 75% del volumen del matraz y agitar vigorosamente durante 60 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción de la solución resultante a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m, desechando el primer mL del filtrado. Usar el filtrado.

Solución muestra (para Tabletas Masticables de 5 mg): Nominalmente 0,25 mg/mL de montelukast, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 10 Tabletas Masticables a un matraz volumétrico adecuado, agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 75% del volumen del matraz y agitar vigorosamente durante 60 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción de la solución resultante a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m, desechando el primer mL del filtrado. Usar el filtrado.

Sistema cromatográfico:

(Ver *Cromatografía (621)*, *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 255 nm

Columnas

Guarda columna: 3,0 mm \times 4 mm; relleno L11

Columna analítica: 4,6 mm \times 10 cm; relleno L11 de 3 μ m

Temperatura de la columna: 50°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 μ L

Tiempo de corrida: 2 veces el tiempo de retención de montelukast

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar*, *Solución de aptitud del sistema* y *Solución de sensibilidad*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para el isómero *cis* y montelukast son aproximadamente 0,92 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre el isómero *cis* y montelukast, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 2% en cinco inyecciones, *Solución estándar*

Relación señal-ruido: No menos de 10, *Solución de sensibilidad*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de montelukast ($C_{35}H_{36}ClNO_3S$) en la porción de Tabletas Masticables tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Montelukast Diciclohexilamina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de montelukast en la *Solución muestra* (mg/mL)

M_{r1} = peso molecular de montelukast, 586,18
 M_{r2} = peso molecular de montelukast
diciclohexilamina, 767,50

Criterios de aceptación: 92,5%–107,5%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Dodecil sulfato de sodio al 0,5% (p/v) en agua; 900 mL. No desgasificar.

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 20 min

Solución A: Ácido trifluoroacético al 0,2% (v/v) en agua

Solución B: Ácido trifluoroacético al 0,2% (v/v) en acetonitrilo

Fase móvil: *Solución A* y *Solución B* (1:1)

Solución madre del estándar (para Tabletas Masticables de 4 mg): 0,30 mg/mL de ER Montelukast Diciclohexilamina USP en metanol (equivalente a 0,23 mg/mL de montelukast)

Solución madre del estándar (para Tabletas Masticables de 5 mg): 0,35 mg/mL de ER Montelukast Diciclohexilamina USP en metanol (equivalente a 0,27 mg/mL de montelukast)

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de montelukast en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*, donde L es la cantidad declarada de montelukast, en mg/Tableta Masticable.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado o centrifugar hasta obtener una solución transparente.

Sistema cromatográfico:

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 389 nm

Columna: 3,0 mm × 10 cm; relleno L11 de 5 μ m

Temperatura de la columna: 50°

Velocidad de flujo: 0,9 mL/min

Volumen de inyección: 50 μ L

Tiempo de corrida: 1,5 veces el tiempo de retención de montelukast

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5

Desviación estándar relativa: No más de 2%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de montelukast ($C_{35}H_{36}ClNO_3S$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times V \times (1/L) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de montelukast en la *Solución estándar* (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta Masticable)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de montelukast ($C_{35}H_{36}ClNO_3S$)

Prueba 2: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

Medio: Dodecil sulfato de sodio al 0,5% (p/v) en agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 45 min

Solución A: 0,07 g/L de fosfato monobásico de sodio

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: *Solución A* y *Solución B* (45:55). Agregar 1,33 mL/L de trietilamina y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 6,7.

Solución madre del estándar: 0,1 mg/mL de montelukast, a partir de montelukast sódico hidrato, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de montelukast sódico hidrato a un matraz volumétrico apropiado. Disolver en un volumen de metanol equivalente al 4% del volumen del matraz y diluir con *Medio* a volumen. Determinar el contenido de agua en montelukast sódico hidrato en el momento de su uso.

Solución estándar: 0,005 mg/mL de montelukast en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Centrifugar una porción de la solución en análisis.

Sistema cromatográfico:

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 225 nm

Columna: 4,6 mm × 5 cm; relleno L1 de 1,8 μ m

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 100 μ L

Tiempo de corrida: 1,5 veces el tiempo de retención de montelukast

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de montelukast ($C_{35}H_{36}ClNO_3S$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times V \times (1/L) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de montelukast en la *Solución estándar* (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta Masticable)

Tolerancias: No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada de montelukast ($C_{35}H_{36}ClNO_3S$)

• UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905)

Procedimiento para uniformidad de contenido

Solución A, Solución B, Fase móvil y Aptitud del sistema:

Proceder según se indica en *Disolución, Prueba 1*

Diluyente: Metanol y agua (3:1)

Solución estándar (para Tabletas Masticables de 4 mg): 0,026 mg/mL de ER Montelukast Diciclohexilamina USP en *Diluyente*

Solución estándar (para Tabletas Masticables de 5 mg): 0,033 mg/mL de ER Montelukast Diciclohexilamina USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente ($L/200$) mg/mL de montelukast, donde L es la cantidad declarada de montelukast, en mg/Tableta Masticable, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 1 Tableta Masticable a un matraz volumétrico adecuado, agregar un volumen de agua equivalente al 25% del volumen del matraz y dejar en reposo durante 5–10 minutos hasta que

la Tableta Masticable se haya desintegrado. Agregar un volumen de metanol equivalente al 55% del volumen del matraz, agitar bien y someter a ultrasonido durante 70 minutos, agitando ocasionalmente. Enfriar a temperatura ambiente, diluir con metanol a volumen y mezclar bien. Pasar una porción de la solución resultante a través de un filtro adecuado o centrifugar hasta obtener una solución transparente.

Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en *Disolución, Prueba 1*, excepto que se debe usar un *Volumen de inyección* de 10 µL.

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de montelukast (C₃₅H₃₆ClNO₃S) en la Tableta Masticable tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

- r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Montelukast Diciclohexilamina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración nominal de montelukast en la *Solución muestra* (mg/mL)
 M_{r1} = peso molecular de montelukast, 586,18
 M_{r2} = peso molecular de montelukast diciclohexilamina, 767,50

Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Diluyente, Solución A, Solución B, Fase móvil, Solución estándar, Solución de aptitud del sistema, Solución de sensibilidad, Solución muestra, Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de cualquier producto de degradación individual en la porción de Tabletas Masticables tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times (1/F) \times 100$$

- r_U = respuesta del pico de cualquier producto de degradación individual de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de montelukast de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Montelukast Diciclohexilamina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración nominal de montelukast en la *Solución muestra* (mg/mL)
 M_{r1} = peso molecular de montelukast, 586,18
 M_{r2} = peso molecular de montelukast diciclohexilamina, 767,50

F = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 2*)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*. No tomar en cuenta los picos con un área menor que la de la *Solución de sensibilidad*.

Tabla 2

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Factor de Respuesta Relativa | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|---|------------------------------|------------------------------|--|
| Impureza de sulfóxido ^{a, b} | 0,45 | 1,0 | 1,5 |
| Impureza cetona de montelukast ^c | 0,71 | 1,7 | 0,2 |
| Isómero <i>cis</i> ^d | 0,92 | 1,0 | ▲0,3▲ (BR 1-jun-2020) |
| Montelukast | 1,0 | — | — |
| Impureza de metilcetona ^{e, f} | 1,04 | — | — |
| Aducto Michael 1 ^{g, e} | 1,16 | — | — |
| Aducto Michael 2 ^{h, e} | 1,18 | — | — |
| Impureza de metilestireno ^{i, e} | 1,55 | — | — |
| Cualquier otro producto de degradación individual | — | 1,0 | 0,2 |
| Impurezas totales | — | — | 2,0 |

^a Estas dos impurezas no se resuelven por el método y es necesario integrarlas juntas para determinar el cumplimiento.

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

^c (E)-1-[3-[2-(7-Cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-3-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]propan-1-ona.

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

^e Esta es una impureza del proceso y se incluye en la tabla solo para fines de identificación. Esta impureza se controla en el fármaco. No debe informarse para el medicamento ni incluirse en las impurezas totales.

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

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

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

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

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Proteger de la luz. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP <11>**
ER Montelukast Diciclohexilamina USP
C₃₅H₃₆ClNO₃S · C₁₂H₂₃N 767,50