

Montelukast Sódico, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	22–nov–2019
Fecha Oficial	01–may–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. 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 Boletín de Revisión de Montelukast Sódico, Tabletas reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Ren-Hwa Yeh, Enlace Científico Sénior (301-998-6818 o rhy@usp.org).

Montelukast Sódico, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas 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

Cambio en la redacción:

- **A. ▲PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN** (197), *Espectroscopía Ultravioleta-Visible: 197U* ▲ (AF 1-May-2020)

Diluyente: Metanol y agua (3:1)

Solución estándar: 0,026 mg/mL de ER Montelukast Diciclohexilamina USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 0,02 mg/mL de montelukast, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una Tableta, equivalente a 10 mg de montelukast, 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 se haya desintegrado. Agregar un volumen de metanol equivalente al 60% 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 acetonitrilo (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: 0,52 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 µL 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: 0,52 µg/mL de ER Montelukast Diciclohexilamina USP en *Diluyente*, a partir de *Solución estándar*

Solución muestra: Nominalmente 0,4 mg/mL de montelukast, que se prepara según se indica a continuación. Transferir un número de Tabletas, equivalente a 100 mg de montelukast, a un matraz volumétrico adecuado, agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 70% del volumen del matraz y someter a ultrasonido durante 30 minutos. Agitar durante 30 minutos en un agitador de plataforma. Diluir con *Diluyente* a volumen y mezclar durante 30 minutos. Pasar una porción a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, 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 × 4 mm; relleno L11

Columna analítica: 4,6 mm × 10 cm; relleno L11 de 3 µm

Temperatura de la columna: 50°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 15 µL

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 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:** 0,35 mg/mL de ER Montelukast Diclhexilamina 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.**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 µm**Temperatura de la columna:** 50°**Velocidad de flujo:** 0,9 mL/min**Volumen de inyección:** 20 µL**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)**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 adecuado. Disolver en un volumen de metanol equivalente al 5% 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:** 0,01 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 µm**Temperatura de la columna:** 35°**Velocidad de flujo:** 1 mL/min**Volumen de inyección:** 100 µL**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)**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de montelukast ($C_{35}H_{36}ClNO_3S$)**Prueba 3:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.**Medio:** Dodecil sulfato de sodio al 0,5% (p/v) en agua; 900 mL**Aparato 2:** 50 rpm**Tiempo:** 30 min**Solución A:** Acetonitrilo y agua (80:20)**Solución B:** Ácido trifluoroacético al 3% en *Solución A*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 3 mL de ácido trifluoroacético a un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con *Solución A* a volumen.**Fase móvil:** Acetonitrilo, agua y *Solución B* (75:25:0,05)**Solución estándar:** ($L/900$) mg/mL de montelukast en *Medio*, a partir de montelukast sódico hidrato, donde L es la cantidad declarada de montelukast, en mg/Tableta. Determinar el contenido de agua en montelukast sódico hidrato en el momento de su uso.**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado para obtener una solución transparente.**Sistema cromatográfico**(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)**Modo:** HPLC**Detector:** UV 346 nm**Columna:** 4,6 mm × 10 cm; relleno L1 de 3 µm**Velocidad de flujo:** 1,5 mL/min**Volumen de inyección:** 25 µL**Tiempo de corrida:** No menos de 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)

Tolerancias: No menos de 80% (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: 0,052 mg/mL de ER Montelukast Diciclohexilamina USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 0,04 mg/mL de montelukast, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una Tableta, equivalente a 10 mg de montelukast, 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 se haya desintegrado. Agregar un volumen de metanol equivalente al 60% 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 μ L.

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de montelukast ($C_{35}H_{36}ClNO_3S$) en la Tableta 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 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	2,0
Impureza cetona de montelukast ^c	0,71	1,7	0,2
Isómero <i>cis</i> ^d	0,92	1,0	▲0,3▲ (BR 1-May-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	—	—	3,0

^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)etencil]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)etencil]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)etencil]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)etencil]fenil]-3-[2-(1-metiletil)fenil]propil]sulfanil]metil]ciclopropil]acético.

4 Montelukast

Boletín de Revisión
Oficial: mayo 1, 2020

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
 $C_{35}H_{36}ClNO_3S \cdot C_{12}H_{23}N$ 767,50