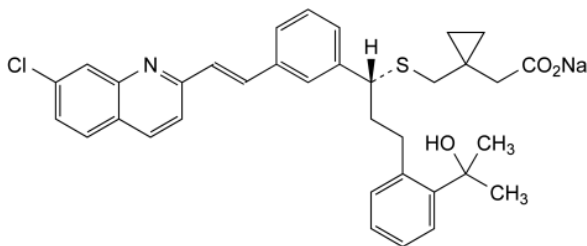


**MONTELUKAST NATRI**C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClNaO<sub>3</sub>S

P.t.l: 608,2

Montelukast natri là natri [1-[[[(1*R*)-1-[3-[(*E*)-2-(7-cloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClNaO<sub>3</sub>S, tính theo chế phẩm khan.

**Tính chất**

Bột trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Dễ tan trong nước và trong methylen clorid, dễ tan đến rất tan trong ethanol 96 %.

**Định tính**

- A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của montelukast natri chuẩn.
- B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.
- C. Nung 0,1 g đến khi thu được cặn gần như trắng. Hòa tan cặn trong 2 ml nước và lọc, dịch lọc cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng, sử dụng bình nâu, siêu âm trong nước đá, các dung dịch dùng ngay sau khi pha.

**Pha động A:** Hòa tan 3,85g *amonit acetat* (TT) trong 1000 ml nước, thêm 1 ml *triethylamin* (TT), điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *acid acetic băng* (TT).

**Pha động B:** *Methanol* (TT).

**Dung môi pha mẫu:** Nước - *methanol* (20 : 80)

**Dung dịch thử:** Hòa tan chính xác khoảng 100 mg chế phẩm trong 100,0 ml dung môi pha mẫu.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Dung dịch montelukast natri chuẩn 0,1 % trong dung môi pha mẫu.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 10,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành**

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0                  | 40                      | 60                      |
| 20                 | 30                      | 70                      |
| 45                 | 20                      | 80                      |

|    |    |    |
|----|----|----|
| 55 | 15 | 85 |
| 60 | 15 | 85 |
| 65 | 40 | 60 |
| 70 | 40 | 60 |

Thời gian lưu tương đối so với montelukast của các đồng phân montelukast sulfoxid là khoảng 0,66 và 0,69; của montelukast styren là khoảng 1,38.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic montelukast thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %.

*Giới hạn:* Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tổng diện tích pic của các đồng phân montelukast sulfoxid không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Diện tích pic montelukast styren không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Không được có bất kỳ pic tạp chất nào khác có diện tích lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 3,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

**Tạp chất đồng phân đối quang**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng, sử dụng bình nâu.

*Pha động A:* Dung dịch chứa 2,3 g/L *amoni acetat* (TT) được chỉnh pH đến 5,7 bằng *acid acetic băng* (TT).

*Pha động B:* *Acetonitril - methanol* (40 : 60).

*Dung môi pha mẫu:* *Acetonitril - nước* (50 : 50).

*Dung dịch thử:* Hòa tan 50 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Dung dịch chứa 0,1 mg/ml montelukast racemat chuẩn trong dung môi pha mẫu.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (15 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt silica gel hình cầu có gắn α<sub>1</sub>-acid-glycoprotein (5 μm) (loại cột tương tự L41 của Dược điển Mỹ).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 - 30             | 70 → 60                 | 30 → 40                 |
| 30 - 35            | 60                      | 40                      |

Thời gian lưu tương đối so với montelukast (thời gian lưu khoảng 25 min) của tạp chất A khoảng 0,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic montelukast ít nhất là 2,9. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số tín hiệu trên nhiễu tính của pic chính ít nhất là 10.

Phần trăm tạp chất A được tính dựa trên tỷ lệ diện tích pic của tạp chất A so với tổng diện tích pic montelukast và tạp chất A thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

**Giới hạn tạp chất A:** Không được quá 0,2 %.

**Ghi chú:**

Tạp chất A: Acid [1-[[[(1S)-1-[3-[(E)-2-(7-cloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methyl ethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic.

### Nước

Không quá 4,0% (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện tiến hành, pha động A, pha động B, dung môi pha mẫu như mục Tạp chất liên quan.

**Pha động:** Pha động A - pha động B (22 : 78).

**Dung dịch thử:** Hòa tan chính xác khoảng 50 mg chế phẩm trong 100,0 ml dung môi pha mẫu. Pha loãng chính xác 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác khoảng 50 mg montelukast natri chuẩn hòa tan trong dung môi pha mẫu và thêm dung môi pha mẫu vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic montelukast không nhỏ hơn 2000, hệ số đối xứng của pic montelukast không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic montelukast thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng montelukast natri,  $C_{35}H_{35}ClNaO_3S$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic montelukast trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn là hàm lượng  $C_{35}H_{35}ClNaO_3S$  của montelukast natri chuẩn.

### Bảo quản

Trong đồ đựng kín và tránh ánh sáng, ở nhiệt độ phòng.

### Loại thuốc

Thuốc đối kháng thụ thể leukotrien CysLT<sub>1</sub>; điều trị hen.

### Chế phẩm

Viên nén, viên nhai.

