

VIÊN NÉN MONTELUKAST

Là viên nén chứa montelukast natri. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng montelukast, $C_{35}H_{36}ClNO_3S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch 0,5 % *natri lauryl sulfat* (TT) trong *nước*.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Xác định lượng montelukast đã hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa montelukast natri chuẩn trong môi trường hòa tan có hàm lượng montelukast tương đương với dung dịch thử.

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 %.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng montelukast, $C_{35}H_{36}ClNO_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều đơn vị liều

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.9.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 1 viên chuyển vào bình định mức thích hợp để thu được dung dịch có nồng độ montelukast khoảng 0,1 mg/ml, thêm một lượng dung môi pha mẫu bằng 2/3 thể tích bình, lắc cho viên rã và siêu âm 20 min ở nhiệt độ không quá 10 °C. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều và lọc.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 6,0 g *amoni acetat* (TT) trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *acid acetic* (TT).

Pha động B: *Methanol* (TT).

Dung môi pha mẫu: Dung dịch *triethylamin* (TT) 0,1 % (tt/tt) trong *methanol* (TT).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg montelukast vào bình định mức 200 ml. Thêm 150 ml dung môi pha mẫu và siêu âm 20 min ở nhiệt độ không quá 10 °C. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,0025 % montelukast natri chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) 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).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0	50	50
15	35	65
40	30	70
60	20	80
65	20	80
70	50	50
75	50	50

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 %.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tạp chất sulfoxid và tạp chất styren nếu có sẽ xuất hiện ở thời gian lưu tương đối so với montelukast lần lượt là khoảng 0,63 và 1,37.

Giới hạn:

Tạp chất sulfoxid: Diện tích pic tạp chất sulfoxid không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Tạp chất styren: Diện tích pic tạp chất styren không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 3,85 g *amoni acetat* (TT) trong 1000 ml *nước*, thêm 1,0 ml *triethylamin* (TT), điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *acid acetic* (TT).

Pha động: *Dung dịch đệm* - *methanol* (20 : 80).

Dung môi pha mẫu: Dung dịch *triethylamin* (TT) 0,1 % (tt/tt) trong *methanol* (TT).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg montelukast vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu và siêu âm 20 min ở nhiệt độ không quá 10 °C. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều và lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 26 mg montelukast natri chuẩn trong 250,0 ml dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 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; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic montelukast thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của montelukast, $C_{35}H_{36}ClNO_3S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic montelukast thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{35}H_{36}ClNO_3S$ trong montelukast natri chuẩn. Khối lượng phân tử của montelukast và montelukast natri lần lượt là 586,2 và 608,2.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng và ẩm.

Loại thuốc

Điều trị hen.

Hàm lượng thường dùng

4 mg, 5 mg, 10 mg.

