|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Монтелукаст натрия** |  | **ФС** |
| **Монтелукаст** |  |  |
| **Montelukastum natricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

[1-({[(1*R*)-3-[2-(2-Гидроксипропан-2-ил)фенил]-1-{3-[(*E*)-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этенил]фенил}пропил]сульфанил}метил)циклопропил]ацетат натрия



|  |  |
| --- | --- |
| C35H35ClNNaO3S | М.м. 608,2 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % монтелукаста натрия C35H35ClNNaO3S в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Белый или почти белый порошок.

\*Гигроскопичен.

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

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца монтелукаста натрия.

2. *Качественная реакция.* Сжигают 0,1 г субстанции в фарфоровом тигле. Полученный остаток растворяют в 2 мл воды и фильтруют. Полученный фильтрат должен давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы защищают от света. Готовят растворы в колбах из темного стекла.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусная кислота—вода 1,5:1000.

*Подвижная фаза В (ПФБ).* Трифторуксусная кислота—ацетонитрил 1,5:1000.

*Растворитель.* Вода—метанол 10:90.

*Испытуемый раствор.* Около 50,0 мг (точная навеска)субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков примесей.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10,0 мг стандартного образца монтелукаста для идентификации пиков (содержит примеси В, С, D, E и F), растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В бесцветный стеклянный флакон помещают 1 мл раствора для идентификации пиков примесей и подвергают воздействию солнечного света в течение 20 мин.

Примечание.

Примесь В:[1-({[(1*R*)-3-[2-(проп-1-ен-2-ил)фенил]-1-{3-[(*E*)-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этенил]фенил}пропил]сульфанил}метил)циклопропил]уксусная кислота, CAS 918972-54-0;

примесь С: {1-[({3-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-1-{3-[(*E*)-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этенил]фенил}пропил}сульфинил)метил]циклопропил}уксусная кислота, CAS 1152185-58-4;

примесь D:[1-({[(1*R*)-3-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-1-{3-[(1*R*)-1-({[1-(карбоксиметил)циклопропил]метил}сульфанил)-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этенил]фенил}пропил]сульфанил}метил)циклопропил]уксусная кислота, CAS 1187586-61-3;

примесь E: [1-({[(1*R*)-3-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-1-{3-[(1*S*)-1-({[1-(карбоксиметил)циклопропил]метил}сульфанил)-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этенил]фенил}пропил]сульфанил}метил)циклопропил]уксусная кислота, CAS 1187586-58-8;

примесь F:[1-({[(1*R*)-3-(2-ацетилфенил)-1-{3-[(*E*)-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этенил]фенил}пропил]сульфанил}метил)циклопропил]уксусная кислота, CAS 937275-23-5;

примесь G: [1-({[(1*R*)-3-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-1-{3-[(*Z*)-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этенил]фенил}пропил]сульфанил}метил)циклопропил]уксусная кислота, CAS 774538-96-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 50×4,6 мм, силикагель фенилсилильный для хроматографии 1,8 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 238 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл – испытуемого раствора, раствора сравнения и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы;20 мкл – раствора для идентификации пиков примесей. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-3 | 60 | 40 |
| 3-16 | 60→49 | 40→51 |

Хроматографируют раствор сравнения, раствор для идентификации пиков примесей, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей В, С, D, E и F используют хроматограммы растворадляидентификации пиков примесей и прилагаемую к стандартному образцу монтелукаста для идентификации пиков; для идентификации пика примеси G используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Монтелукаст – 1 (около 7 мин); примесь С – около 0,4; примесь G – около 0,8; примеси D и E – около 0,9; примесь F – около 1,2; примесь B – около 1,9.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками монтелукаста и примеси G должно быть не менее 2,5;

*– разрешение (RS)* между пиками монтелукаста и примеси F должно быть не менее 1,5.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей*

– примесь B – не более 0,3 %;

– примесь С – не более 0,2 %;

– каждая из примесей F и G – не более 0,15 %;

– любая другая примесь – не более 0,1 %;

– сумма примесей – не более 0,6 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Энантиомерная чистота (примесь А).** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы защищают от света. Готовят растворы в колбах из темного стекла.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 2,3 г аммония ацетата, растворяют в 950 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной до 5,70±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—метанол 40:60.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50,0 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Содержимое виалы со стандартным образцом монтелукаста рацемата растворяют в 1,0 мл растворителя.

 *Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А:[1-({[(1*S*)-3-[2-(2-Гидроксипропан-2-ил)фенил]-1-{3-[(*E*)-2-(7-хлорхинолин-2-ил)этенил]фенил}пропил]сульфанил}метил)циклопропил]уксусная кислота, CAS 220927-27-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150×4,0 мм, силикагель модифицированный α1-кислотным гликопротеином для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-30 | 70→60 | 30→40 |
| 30-35 | 60 | 40 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Монтелукаст – 1 (около 25 мин); примесь А – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками монтелукаста и примеси А должно быть не менее 2,9.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика монтелукаста должно быть не менее 10.

Содержание примеси в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примеси.* Примесь А – не более 0,2 %.

**Вода.** Не более 4,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси»), растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца монтелукаста дициклогексиламина.* Около 65,0 мг (точная навеска) стандартного образца монтелукаста дициклогексиламина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца монтелукаста дициклогексиламина и испытуемый раствор.

Содержание монтелукаста натрия C35H35ClNNaO3S в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P ·10·50·100·100·608,2}{S\_{0}∙a\_{1}∙50·100·10·(100-W)·767,5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P ∙79,24}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика монтелукаста на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика монтелукаста на хроматограмме раствора стандартного образца монтелукаста дициклогексиламина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца монтелукаста дициклогексиламина, мг; |
|  | *P* | – | содержание монтелукаста в стандартном образце монтелукаста дициклогексиламина, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей, %; |
|  | *608,2* | – | молекулярная масса монтелукаста натрия; |
|  | *767,5* | – | молекулярная масса монтелукаста дициклогексиламина. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.

\*Приводится для информации.