МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бетагистина дигидрохлорид, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  | **ФС** |
| **Бетагистин, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  |  |
| **Betahistini dihydrochloridi tabulettae orodispergibiles** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бетагистина дигидрохлорид, таблетки, диспергируемые в полости рта. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества бетагистина дигидрохлорида C8H12N2 · 2HCl.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бетагистина на хроматограмме раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученный с помощью диодно-матричного детектора, должен соответствовать спектру поглощения пика бетагистина на хроматограмме раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

**Распадаемость.** Не более 3 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 0,45 г аммония ацетата в 650 мл воды, прибавляют 0,4 мл уксусной кислоты ледяной и 350 мл ацетонитрила. Прибавляют 2,88 г натрия лаурилсульфата и перемешивают.

*Растворитель.* Разбавляют 0,85 мл хлористоводородной кислоты концентрированной до 1000 мл водой.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,48 г бетагистина дигидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 250 мл растворителя, встряхивают в течение 15 мин и доводят объём раствора растворителем до метки. Полученный раствор центрифугируют в течение 5 мин при 3500 об/мин. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мл надосадочной жидкости и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бетагистина дигидрохлорида.* Около 24 мг (точная навеска) стандартного образца бетагистина дигидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл растворителя, встряхивают до растворения и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь A: 2-этенилпиридин, CAS 100-69-6.

Примесь С: *N*-метил-2-(пиридин-2-ил)-*N*-[2-(пиридинил-2-ил)этил]-этанамин, CAS 5452-87-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 15 мкл; |
| Время хроматографирования | 25 мин.  |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца бетагистина дигидрохлорида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Бетагистин – 1 (около 7,5 мин); примесь А – около 0,40; примесь С – около 2,32.

*\*Пригодность хроматографической системы*

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

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·500·100·1·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100·100·5·25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·25} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бетагистина на хроматограмме раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца бетагистина дигидрохлорида мг; |
|  | *P* | − | содержание бетагистина дигидрохлорида в стандартном образце бетагистина дигидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество бетагистина дигидрохлорида в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,1 %;

- примесь С – не более 0,42 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 0,8 %.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 0,45 г аммония ацетата в 650 мл воды, прибавляют 0,4 мл уксусной кислоты ледяной и 350 мл ацетонитрила. Прибавляют 2,88 г натрия лаурилсульфата и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М, взбалтывают в течение 15 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор центрифугируют в течение 5 мин при 3500 об/мин. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до ожидаемой концентрации бетагистина дигидрохлорида около 0,24 мг/мл.

*Раствор стандартного образца бетагистина дигидрохлорида.* Около 24 мг (точная навеска) стандартного образца бетагистина дигидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М, встряхивают до растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин.  |

Хроматографируют раствор стандартного образца бетагистина дигидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида:

- *фактор асимметрии пика (AS)* бетагистина должен быть не более 1,6;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика бетагистина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бетагистина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание бетагистина дигидрохлорида C8H12N2· 2HCl в одной таблетке в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F·100}{S\_{0}∙L·100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика бетагистина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бетагистина на хроматограмме раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца бетагистина дигидрохлорида мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание бетагистина дигидрохлорида в стандартном образце бетагистина дигидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество бетагистина дигидрохлорида в одной таблетке, мг. |

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

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

*Раствор стандартного образца бетагистина дигидрохлорида.* Около 24 мг (точная навеска) стандартного образца бетагистина дигидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл растворителя, встряхивают до растворения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца бетагистина дигидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида:

- *фактор асимметрии пика (AS)* бетагистина должен быть не более 1,6;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика бетагистина должно быть не более 0,7 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бетагистина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание бетагистина дигидрохлорида C8H12N2 · 2HCl в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·500·100}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100·25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·20}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика бетагистина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бетагистина на хроматограмме раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца бетагистина дигидрохлорида мг; |
|  | *P* | − | содержание бетагистина дигидрохлорида в стандартном образце бетагистина дигидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество бетагистина дигидрохлорида в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».

\*Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации производителя.