МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бетагистина дигидрохлорид+Пирацетам, таблетки** |  | **ФС** |
| **Бетагистин+Пирацетам, таблетки** |  |  |
| **Betahistini dihydrochloridum+Piracetamum, tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Бетагистина дигидрохлорид+Пирацетам, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит:

- не менее 93,5 % и не более 107,5 % от заявленного количества бетагистина дигидрохлорида C8H12N2·2HCl;

- не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества пирацетама C6H10N2O2.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должны соответствовать временам удерживания пиков бетагистина и пирацетама на хроматограммах раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида и раствора стандартного образца пирацетама соответственно (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество бетагистина дигидрохлорида и пирацетама, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 3,4 г калия дигидрофосфата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,30±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 2:1000.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации бетагистина дигидрохлорида 0,032-0,048 мг/мл и пирацетама около 1,6 мг/мл.

*Раствор стандартного образца бетагистина дигидрохлорида.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца бетагистина дигидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца пирацетама.* Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца пирацетама помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 29 °С; |
| Температура образца | 10 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический; |
| Длина волны детектирования | 254 нм (для определения бетагистина дигидрохлорида);  205 нм (для определения пирацетама); |
| Объём пробы | 100 мкл (для определения бетагистина дигидрохлорида) и 5 мкл (для определения пирацетама); |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца бетагистина дигидрохлорида, раствор стандартного образца пирацетама и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Бетагистин – около 6,5 мин; пирацетам – около 10,7 мин. При необходимости корректируют скорость потока до достижения указанного времени удерживания.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида:

- *фактор асимметрии пика (AS)* бетагистина должен быть не менее 0,7 и не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика бетагистина должно быть не более 3,0 % (6 определений);

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

На хроматограмме раствора стандартного образца пирацетама:

- *фактор асимметрии пика (AS)* пирацетама должен быть не менее 0,7 и не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика пирацетама должно быть не более 3,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику пирацетама, должна составлять не менее 9000 теоретических тарелок.

Количество бетагистина дигидрохлорида C8H12N2·2HCl, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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. |

Количество пирацетама C6H10N2O2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

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

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества бетагистина дигидрохлорида C8H12N2·2HCl и не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества пирацетама C6H10N2O2.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 3,4 г калия дигидрофосфата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,30±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—буферный раствор 2:1000.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 6,8 г калия дигидрофосфата и 0,9 г натрия гидроксида, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 6,80±0,05, прибавляют 20 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор А.* Отбирают количество таблеток таким образом, чтобы оно соответствовало от 80 до 120 мг бетагистина дигидрохлорида и 4 г пирацетама. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают отобранное количество таблеток и прибавляют 200 мл растворителя. Содержимое колбы перемешивают на магнитной мешалке в течение 30 мин и доводят объём суспензии растворителем до метки. Полученную суспензию фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бетагистина дигидрохлорида.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца бетагистина дигидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца пирацетама.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца пирацетама помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А бетагистина дигидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси А бетагистина дигидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А пирацетама.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мкл стандартного образца примеси А пирацетама, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мл воды, прибавляют 0,5 мл раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида, 0,5 мл раствора стандартного образца пирацетама, 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А бетагистина дигидрохлорида, 5,0 мл раствора стандартного образца примеси А пирацетама и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы Б.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца пирацетама 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.

Примечание

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

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

Примесь А пирацетама (2-пирролидон): пирролидин-2-он, CAS 616-45-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилгексильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 29 °С; |
| Температура образца | 10 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический; |
| Длина волны детектирования | 254 нм (для определения бетагистина дигидрохлорида и его примесей);  205 нм (для определения пирацетама и его примесей); |
| Объём пробы | 20 мкл (для определения примесей бетагистина дигидрохлорида) и 10 мкл (для определения примесей пирацетама). |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 100 | 0 |
| 5–40 | 100→30 | 0→70 |
| 40–42 | 30→100 | 70→0 |
| 42–55 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы Б, испытуемый раствор Б (для определения примесей пирацетама), раствор для проверки чувствительности хроматографической системы А, испытуемый раствор А (для определения примесей бетагистина дигидрохлорида) и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Бетагистин – 1 (около 6,4 мин); примесь А бетагистина дигидрохлорида – около 2; примесь С бетагистина дигидрохлорида – около 4; пирацетам – 1 (около 10,5 мин); примесь А пирацетама – около 0,96.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками бетагистина и примеси А бетагистина дигидрохлорида должно быть не менее 15;

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси А пирацетама и пирацетама должно быть не менее 1,5;

- *фактор асимметрии пика (AS)* бетагистина должен быть не менее 0,7 и не более 2,0;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику пирацетама, должна составлять не менее 9000 теоретических тарелок.

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

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь С бетагистина дигидрохлорида – 1,2; примесь А пирацетама – 2,0.

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

*Допустимое содержание примесей*

Примеси бетагистина дигидрохлорида:

- примесь А – не более 0,1 %;

- примесь С – не более 2,5 %;

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

- сумма примесей – не более 2,5 %;

Примеси пирацетама:

- примесь А – не более 0,2 %;

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

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают примеси, содержание которых составляет менее 0,05 %.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор А.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл растворителя, перемешивают на магнитной мешалке в течение 30 мин, доводят объём суспензии растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят растворителем до ожидаемой концентрации бетагистина дигидрохлорида около 0,16 мг/мл.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора растворителем до метки. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят растворителем до ожидаемой концентрации пирацетама около 0,4 мг/мл.

*Раствор стандартного образца бетагистина дигидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида, приготовленного для испытания «Количественное определение», и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца пирацетама.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца пирацетама, приготовленного для испытания «Количественное определение», и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 30 мкл (испытуемый раствор А и раствор стандартного образца бетагистина дигидрохлорида) и 10 мкл (испытуемый раствор Б и раствор стандартного образца пирацетама). |

Хроматографируют испытуемый раствор Б, раствор стандартного образца пирацетама, испытуемый раствор А и раствор стандартного образца бетагистина дигидрохлорида.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида:

- *фактор асимметрии пика (AS)* бетагистина должен быть не менее 0,7 и не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика бетагистина должно быть не более 3,0 % (6 определений);

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

На хроматограмме раствора стандартного образца пирацетама:

- *фактор асимметрии пика (AS)* пирацетама должен быть не менее 0,7 и не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика пирацетама должно быть не более 3,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику пирацетама, должна составлять не менее 10 000 теоретических тарелок.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика бетагистина на хроматограмме испытуемого раствора А; |
|  | *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 А; |
|  | *P* | − | содержание бетагистина дигидрохлорида в стандартном образце бетагистина дигидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество бетагистина дигидрохлорида в одной таблетке, мг. |

Содержание пирацетама C6H10N2O2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 2:1000.

*Раствор стандартного образца бетагистина дигидрохлорида.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца бетагистина дигидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 8,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца пирацетама.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца пирацетама помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида, 1,0 мл раствора стандартного образца пирацетама и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографируют раствор стандартного образца пирацетама, испытуемый раствор Б, раствор стандартного образца бетагистина дигидрохлорида, испытуемый раствор А и раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы при 205 нм *разрешение (RS)* между пиками бетагистина и пирацетама должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида:

- *фактор асимметрии пика (AS)* бетагистина должен быть не менее 0,7 и не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика бетагистина должно быть не более 3,0 % (6 определений);

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

На хроматограмме раствора стандартного образца пирацетама:

- *фактор асимметрии пика (AS)* пирацетама должен быть не менее 0,7 и не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика пирацетама должно быть не более 3,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику пирацетама, должна составлять не менее 9000 теоретических тарелок.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика бетагистина на хроматограмме испытуемого раствора А; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бетагистина на хроматограмме раствора стандартного образца бетагистина дигидрохлорида; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца бетагистина дигидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание бетагистина дигидрохлорида в стандартном образце бетагистина дигидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество бетагистина дигидрохлорида в одной таблетке, мг; |
|  | *n* | − | количество таблеток, взятых для анализа. |

Содержание пирацетама C6H10N2O2 в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика пирацетама на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | − | площадь пика пирацетама на хроматограмме раствора стандартного образца пирацетама; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца пирацетама, мг; |
|  | *P* | − | содержание пирацетама в стандартном образце пирацетама, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество пирацетама в одной таблетке, мг; |
|  | *n* | − | количество таблеток, взятых для анализа. |

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