МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бетагистина дигидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0067** |
| **Бетагистин** |  |  |
| **Betahistini dihydrochloridum** |  | **Взамен ФС.2.1.0067.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C8H12N2·2HCl | М.м. 209,12 |
| [5579-84-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N*-Метил-2-(пиридин-2-ил)этанамина дигидрохлорид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % бетагистина дигидрохлорида C8H12N2·2HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** От белого до светло-жёлтого цвета кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, растворим в спирте
96 %, практически нерастворим в 2-пропаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия*(ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца бетагистина дигидрохлорида.

*2.**ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бетагистина дигидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Родственные примеси»).

*3.* *Качественная реакция*. Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 150 до 154 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В8 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 2,0 до 3,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза  (ПФ).* Растворяют 2,0 г натрий додецилсульфата в смеси 15 мл серной кислоты раствор 10 % (о/о), 35 мл тетрабутиламмония сульфата раствора 1,7 % и 650 мл воды, и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 10 % до 3,3, затем смешивают с 300 мл ацетонитрила.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 г (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца бетагистина дигидрохлорида, 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси В, 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси С, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают4,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения Б и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь A: 2-этенилпиридин [100-69-6].

Примесь В: 2-(пиридин-2-ил)этанол [103-74-2].

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют раствор сравнения Б, раствор сравнения А стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Бетагистин дигидрохлорид – 1 (около 7 мин); примесь В – около 0,2; примесь А – около 0,3; примесь С – около 3,0.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение* (*RS*) между пиками примеси А и бетагистина дигидрохлорида должно быть не менее 3,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси В на хроматограмме испытуемого раствора умножают на поправочный коэффициент 0,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади пика каждой из примесей А, В (с учётом поправочного коэффициента 0,4), С не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей с учётом поправочного коэффициента не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 80 мг (точная навеска) субстанции в 50 мл спирта 95 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида**.** Конечную точку титрования (до второй точки перегиба) определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 10,46 мг бетагистина дигидрохлорида C8H12N2·2HCl.

ХРАНЕНИЕ

В герметично закрытой упаковке.

\*Приводится для информации