

Produto Acabado <b>BETINA 16MG 60CPR</b>	Código: <b>407892</b>	Versão: <b>v.1.0</b>
Forma Farmacêutica: <b>Comprimido</b> Classificação: <b>Antivertiginoso</b>	Data de Vigência: <b>17/01/2013</b>	
Elaborado por: <b>Priscila Lopes</b>	Revisado por: <b>Lilian Mangili</b>	Aprovado por: <b>Vania Bonadia</b>

**TESTES****ESPECIFICAÇÕES****1- Descrição - CP (1)****-Descrição****Comprimido circular branco, biconvexo.****2- Peso Médio - CP (1)****-Peso Médio****242,50 a 257,50 mg****3- Dimensões - CP (1)****-Diâmetro****7,80 a 8,20 mm****-Espessura****4,00 a 4,40 mm****4- Desintegração - CP (1)****-Desintegração****Máximo 15 minuto(s)****5- Friabilidade - CP (1)****-Friabilidade****Máximo 1,00 %****6- Dureza - CP (1)****-Dureza****9,0 a 12,0 Kp****7- Umidade (IV) - CP (1)****-Umidade (IV)****Máximo 5,0 %**

Produto Acabado <b>BETINA 16MG 60CPR</b>	Código: <b>407892</b>	Versão: <b>v.1.0</b>
Forma Farmacêutica: <b>Comprimido</b> Classificação: <b>Antivertiginoso</b>		Data de Vigência: <b>17/01/2013</b>
Elaborado por: <b>Priscila Lopes</b>	Revisado por: <b>Lilian Mangili</b>	Aprovado por: <b>Vania Bonadia</b>

**8- Descrição - PA (1)**

-Descrição **Comprimido circular branco, biconvexo.**

**9- Peso Médio - PA (1)**

-Peso Médio **237,50 a 262,50 mg**

**10- Umidade (IV) - PA (1)**

-Umidade (IV) **Máximo 10,0 %**

**11- Dureza - PA (1)**

-Dureza **3,0 a 21,0 Kp**

**12- Identificação - PA (2)**

-Ultravioleta **Positivo.**

-HPLC **Positivo.**

**13- Teor de Dicloridrato de Betaistina - PA (2)**

-Teor de Dicloridrato de Betaistina (HPLC) **15,20 a 16,80 mg/cpr**

-Teor de Dicloridrato de Betaistina (HPLC) **- Liberação CQ: 15,20 a 16,80 mg/cpr**

-Teor de Dicloridrato de Betaistina (HPLC) em % **95,0 a 105,0 %**

-Teor de Dicloridrato de Betaistina (HPLC) em % **- Liberação CQ: 95,0 a 105,0 %**

**14- Uniformidade de Dose Unitária (Uniformidade de Conteúdo) - PA (2)**

Produto Acabado <b>BETINA 16MG 60CPR</b>	Código: <b>407892</b>	Versão: <b>v.1.0</b>
Forma Farmacêutica: <b>Comprimido</b> Classificação: <b>Antivertiginoso</b>		Data de Vigência: <b>17/01/2013</b>
Elaborado por: <b>Priscila Lopes</b>	Revisado por: <b>Lilian Mangili</b>	Aprovado por: <b>Vania Bonadia</b>

-Valor de Aceitação

**0 a 15**

**15- Dissolução (HPLC) - PA (1)**

-Dissolução

**Mínimo 85 %**

-Dissolução 1

**Mínimo 85 %**

-Dissolução 2

**Mínimo 85 %**

-Dissolução 3

**Mínimo 85 %**

-Dissolução 4

**Mínimo 85 %**

-Dissolução 5

**Mínimo 85 %**

-Dissolução 6

**Mínimo 85 %**

**16- Substâncias Relacionadas - PA (2)**

-N-metil-bis[β-(2-piridil)etil]amina

**Máximo 2,0 %**

-2-vinilpiridina

**Máximo 0,2 %**

-Impurezas desconhecidas

**Máximo 0,2 %**

-Total de impurezas

**Máximo 2,0 %**

**17- Contagem de Bactérias - PA (3)**

-Contagem de Bactérias

**Máximo 2000 UFC/g**

**18- Contagem de Fungos e/ou Leveduras - PA (3)**

Produto Acabado <b>BETINA 16MG 60CPR</b>	Código: <b>407892</b>	Versão: <b>v.1.0</b>
Forma Farmacêutica: <b>Comprimido</b> Classificação: <b>Antivertiginoso</b>	Data de Vigência: <b>17/01/2013</b>	
Elaborado por: <b>Priscila Lopes</b>	Revisado por: <b>Lilian Mangili</b>	Aprovado por: <b>Vania Bonadia</b>

**-Contagem de Fungos e/ou Leveduras**

**Máximo 200 UFC/g**

**19- Pesquisa de E. Coli - PA (3)**

**-Pesquisa de Escherichia coli**

**Ausente.**

**20- Conferencia Batch Record - PA**

**-Batch Record**

**Conferência da documentação de Controle em Processo, Manipulação e Reconciliação**

**21- Retenção - PA**

**-Retenção**

**Avaliação de 1% das amostras de retenção, referente a integridade da amostra e identificação dos itens de embalagem.**

#### **Referências de Especificação:**

1. Desenvolvimento Local - Desenvolvimento de Métodos Analíticos
2. Farmacopéia Britânica 2011 - <Betahistine Dihydrochloride Tablets>
3. Farmacopeia Brasileira - 5ª Edição.

#### **Histórico:**

Revisão v1.0: 17/12/2012 - Emissão inicial, conforme documento DNP-207 Rev. 03  
03/10/2013: Testes de Controle em Processo tiveram a nomenclatura alterada de "- BK" e "- PA" para "- CP" para facilitar a compreensão. Alteração realizada sem necessidade de versionamento da especificação conforme GED CM 4823.

#### **Anexo(s):**

407892\_1\_0.doc

Para abrir os anexos clique com o botão direito do mouse sobre o nome do arquivo e depois em "Abrir em nova Janela" ou "Open in New Window"

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

METODOLOGIA ANALÍTICA	
<b>Elaborado por:</b>	Débora Yoshida
<b>Analista DMA:</b>	Roberta Zafalon

## MÉTODO DE ANÁLISE

### Fase: Controle em processo

#### 1. Descrição <sup>1</sup>

Prosseguir segundo MGA – 001.

#### 2. Peso médio <sup>1</sup>

Prosseguir segundo MGA – 003.

#### 3. Dimensões <sup>2</sup>

Utilizar paquímetro para determinação das dimensões.

Reportar os valores individuais e a média de 10 unidades.

#### 4. Desintegração <sup>1,2</sup>

Meio: Água deionizada à 37°C.

Prosseguir segundo MGA – 007.

#### 5. Friabilidade <sup>1</sup>

Prosseguir segundo MGA – 006.

#### 6. Dureza <sup>1</sup>

Prosseguir segundo MGA – 005.

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

### 7. Umidade (IV) <sup>2</sup>

Utilizar cerca de 1g de amostra e distribuir uniformemente de forma a cobrir toda a extensão da bandeja de alumínio da balança. Utilizar balança de infravermelho à temperatura de 95°C e determinar a umidade até peso constante.

### Fase: Produto Acabado

### 8. Descrição <sup>1</sup>

Prosseguir segundo MGA – 001.

### 9. Peso médio <sup>1</sup>

Prosseguir segundo MGA – 003.

### 10. Umidade (IV) <sup>2</sup>

Utilizar cerca de 1g de amostra e distribuir uniformemente de forma a cobrir toda a extensão da bandeja de alumínio da balança. Utilizar balança de infravermelho à temperatura de 95°C e determinar a umidade até peso constante.

### 11. Dureza <sup>1</sup>

Prosseguir segundo MGA – 005.

### 12. Identificação <sup>3</sup>

#### 12.1 Ultravioleta

##### 12.1.1 Preparo da amostra

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

Triturar 10 comprimidos até a obtenção de um pó fino. Pesar analiticamente cerca de 375,0mg do pó (equivalente a 24mg de dicloridrato de betaistina) e transferir para um balão volumétrico de 50mL, adicionar 30mL de água ultrapurificada, dissolver e completar o volume com água ultrapurificada. Homogeneizar e filtrar.

### 12.1.2 Procedimento

Fazer a leitura da amostra em espectrofotômetro UV/VIS apropriado, em comprimento de onda de 230 a 350 nm (varredura). Utilizar água ultrapurificada como branco.

### 12.1.3 Resultados

O espectro da amostra deve apresentar máxima absorção em cerca de 256nm e uma absorção máxima, menor, bem definida em cerca de 265nm.

### 12.2 HPLC

O tempo de retenção do pico principal no cromatograma da amostra deverá corresponder ao tempo de retenção do pico principal no cromatograma do padrão, obtido na determinação do teor de Dicloridrato de Betaistina (item 6).

## 13. Teor de Dicloridrato de Betaistina <sup>3</sup>

Técnica: HPLC

*Observação: Utilizar vidraria e vial tipo âmbar e proteger as amostras e padrões da luz.*

*Reservas as soluções para o teste de uniformidade de conteúdo e substâncias relacionadas (solução A, solução de hexilamina e fase móvel).*

### 13.1 Preparo da solução A

Pesar analiticamente cerca de 4,6g de dihidrogenofosfato de sódio monohidratado e 2,7g de lauril sulfato de sódio (100%) e transferir para um béquer de 1000mL. Adicionar cerca de 800mL de água ultrapurificada, dissolver, completar o volume de 1000mL com água ultrapurificada e homogeneizar.

### 13.2 Preparo da solução de hexilamina

Dissolver 0,4g de hexilamina em 600mL de solução A e homogeneizar.

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

### 13.3 Preparo da fase móvel

Preparar uma mistura de solução de hexilamina e acetonitrila (grau HPLC) na proporção (600:400, v/v) e ajustar o pH para 3,5 utilizando ácido fosfórico.

Homogeneizar, filtrar em membrana 0,45µm e degaseificar.

### 13.4 Preparo da solução de adequação do sistema

Pesar analiticamente cerca de:

- 12,8mg de *N*-metil-2-(piridin-2-il)-*N*-[2-(piridina-2-il)etil]etanamina tricloridrato
- 12,8mg de Dicloridrato de Betaistina

E proceder como segue respectivamente: de padrão de referência (Farmacopéia Britânica) e transferir para um balão volumétrico de 100mL. Adicionar cerca de 50mL de fase móvel e deixar em banho ultrassônico até completa dissolução. Esperar a solução atingir a temperatura ambiente, se necessário, completar o volume com a fase móvel e homogeneizar. Pipetar volumetricamente 1mL desta solução para um balão volumétrico de 20mL e completar o volume com a fase móvel. Homogeneizar e filtrar em membrana 0,45µm.

Concentração aproximada:

- 0,0064 mg de *N*-metil-2-(piridin-2-il)-*N*-[2-(piridina-2-il)etil]etanamina tricloridrato / mL
- 0,0064 mg de Dicloridrato de Betaistina / mL

### 13.5 Preparo do padrão de calibração (P1)

Pesar analiticamente cerca de 32mg de dicloridrato de Betaistina padrão de referência e transferir para um balão volumétrico de 100mL. Adicionar 70mL de fase móvel, agitar até completa solubilização e completar o volume do balão com fase móvel.

Homogeneizar e filtrar em membrana 0,45µm.

Concentração aproximada (P1) = 0,32 mg de Dicloridrato de Betaistina / mL

### 13.6 Preparo do padrão de confirmação (P2)

Pesar analiticamente cerca de 32mg de dicloridrato de Betaistina padrão de referência e transferir para um balão volumétrico de 100mL. Adicionar 70mL de fase móvel, agitar até completa solubilização. Completar o volume do balão com fase móvel.

Homogeneizar e filtrar em membrana 0,45µm.

Concentração aproximada (P2) = 0,32 mg de Dicloridrato de Betaistina / mL

### 13.7 Preparo da amostra (em duplicata)

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

Triturar 20 comprimidos até a obtenção de um pó fino. Pesar analiticamente cerca 500mg de amostra (equivalente a 32mg de Dicloridrato de Betaistina) e transferir para um balão volumétrico de 100mL. Adicionar 50mL de fase móvel, agitar por 10 minutos, completar o volume do balão com a fase móvel e homogeneizar. Centrifugar e filtrar em membrana 0,45µm.

Concentração aproximada = 0,32 mg de Dicloridrato de Betaistina / mL

### 13.8 Condições cromatográficas

Coluna	=	Zorbax XDB Eclipse C18 (250 x 4,6mm; 5µm)
Deteção	=	254 nm
Fluxo	=	2,0 mL/minuto
Volume de Injeção	=	20µL
Temperatura da coluna	=	30°C
Eluição	=	Isocrática
Tempo de retenção	=	Dicloridrato de Betaistina → Aproximadamente 5,0 minutos
Tempo de corrida	=	4 vezes o tempo de retenção do Dicloridrato de Betaistina

### 13.9 Tempo de estabilização do sistema

Condicionar a coluna com a fase móvel por aproximadamente 30 minutos.

Verificar estabilidade através da linha de base.

### 13.10 Adequação do sistema

a) Injetar a solução de adequação do sistema.

A resolução,  $R$ , entre os picos *N*-metil-2-(piridin-2-il)-*N*-[2-(piridina-2-il)etil]etanamina tricloridrato e o pico de Dicloridrato de Betaistina deve ser  $\geq 3,0$ .

b) Injetar o padrão de calibração no mínimo 5 vezes.

Calcular o DPR (Desvio Padrão Relativo) para as áreas das replicatas das injeções.

O DPR deverá ser  $\leq 2,0$  %.

c) Injetar o padrão de confirmação no mínimo 2 vezes.

Calcular a recuperação em relação a curva de calibração.

A recuperação deve ser de 98,0 – 102,0 %.

### 13.11 Procedimento

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

Injetar a amostra (mínimo 2 injeções de cada) e registrar a área do pico principal e as áreas dos picos de interesse.

### 13.12 Cálculo – Teor de Dicloridrato de Betaistina / comprimido

$$\frac{AA \times mP \times Pot \times 100 \times PM}{AP \times 100 \times mA}$$

#### 13.12.1 Cálculo da concentração do padrão (Cp)

$$Cp = \frac{mP \times Pot}{100}$$

#### 13.12.2 Cálculo do fator de multiplicação da amostra (Fx)

$$Fx = \frac{100 \times PM}{mA}$$

Onde:

- AA = Área do pico de Dicloridrato de Betaistina no cromatograma da amostra
- AP = Área média do pico de Dicloridrato de Betaistina no cromatograma do padrão
- mP = Massa do padrão de Dicloridrato de Betaistina em mg
- Pot = Potência do padrão de Dicloridrato de Betaistina em decimal
- mA = Tomada de ensaio da amostra em mg
- 100 = Diluição do padrão
- 100 = Diluição da amostra
- PM = Peso médio dos comprimidos em mg

#### 13.12.3 Cálculo da recuperação do padrão de confirmação (P2)

$$\frac{AP2 \times mP1 \times 100}{AP1 \times mP2}$$

Onde:

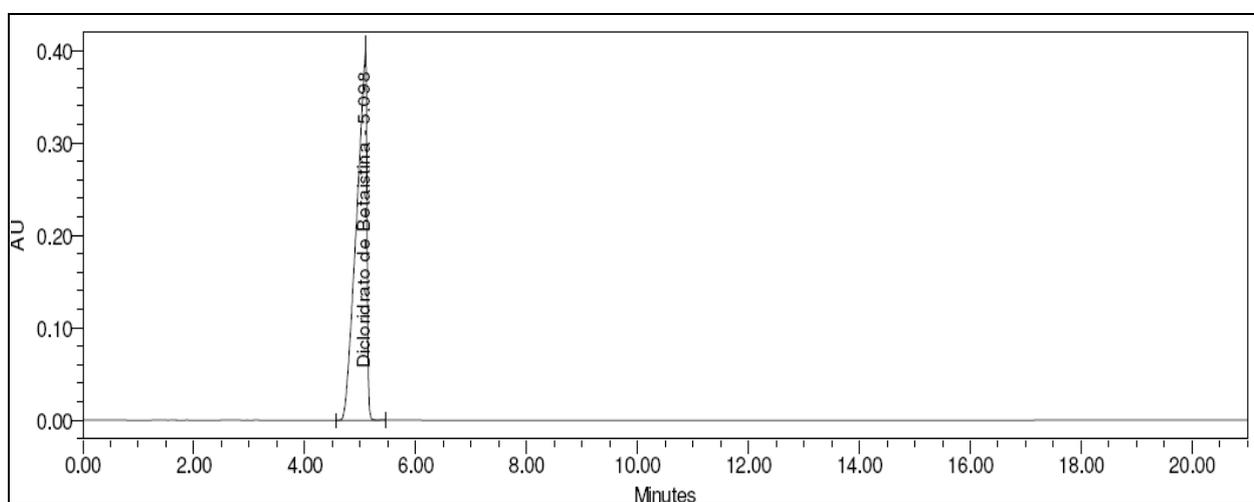
- AP1 = Área do pico de Dicloridrato de Betaistina do padrão de calibração (P1)
- AP2 = Área do pico de Dicloridrato de Betaistina do padrão de confirmação (P2)

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

- mP1 = Massa do padrão de calibração (P1) de Dicloridrato de Betaistina em mg  
mP2 = Massa do padrão de confirmação (P2) de Dicloridrato de Betaistina em mg  
100 = Conversão para porcentagem

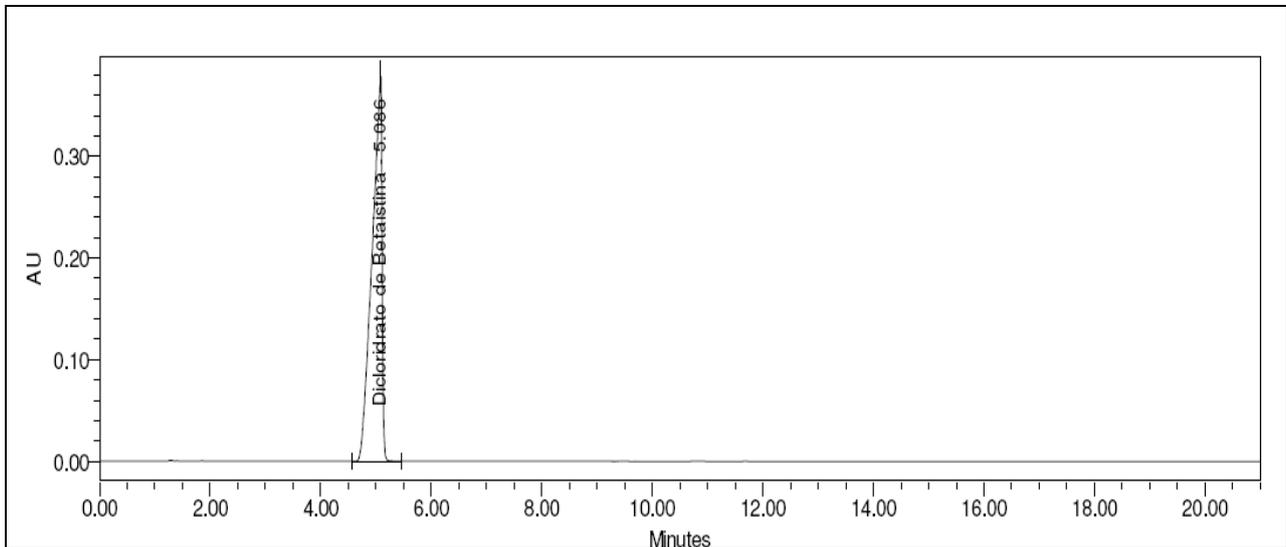
### 13.13 Cromatograma do padrão



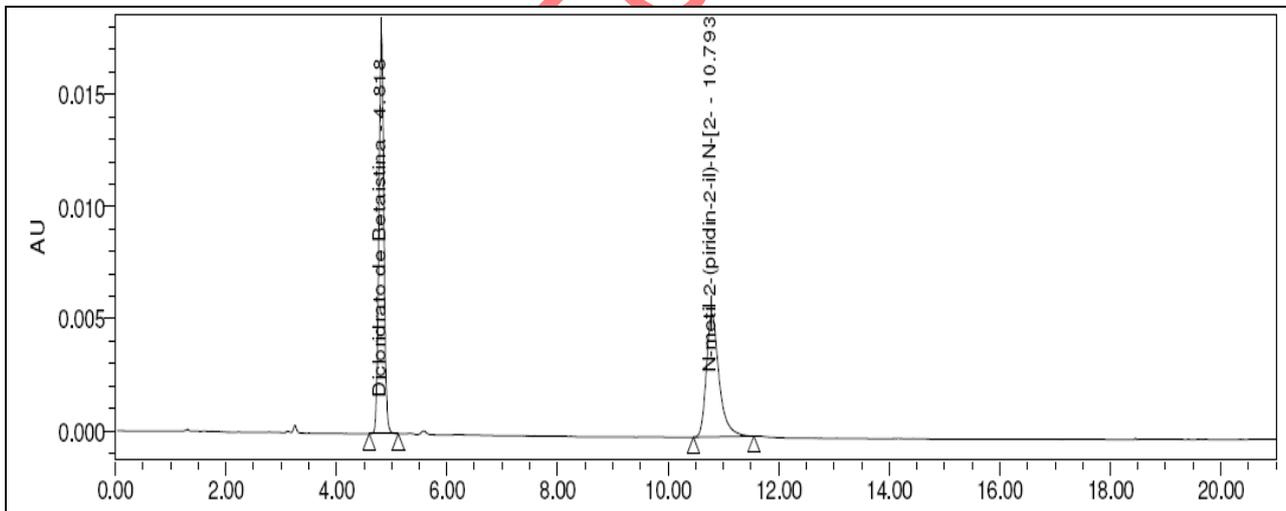
### 13.14 Cromatograma da amostra

CÓPIA INF

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		



### 13.15 Cromatograma da solução de adequação do sistema



### 14. Uniformidade de doses unitárias (uniformidade de conteúdo) <sup>3</sup>

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

Determinar individualmente em 10 comprimidos.

*Observação: Utilizar vidraria e vial tipo âmbar e proteger as amostras e padrões da luz.*

#### 14.1 Preparo das soluções

Utilizar as mesmas descritas no teste de teor:

- Solução A (item 13.1)
- Solução de hexilamina (item 13.2)
- Fase móvel (item 13.3)
- Solução de adequação do sistema (Item 13.4)

#### 14.2 Preparo dos padrões (calibração e confirmação)

Utilizar as mesmas soluções descritas no teste de teor (itens 13.5 e 13.6).

Concentração aproximada (P1) = 0,32 mg de Dicloridrato de Betaistina / mL

Concentração aproximada (P2) = 0,32 mg de Dicloridrato de Betaistina / mL

#### 14.3 Preparo da amostra

Transferir 1 comprimido para um balão volumétrico de 50mL. Adicionar 25mL de fase móvel e deixar em banho ultrassônico até completa dissolução (cerca de 20 minutos). Esperar a solução atingir a temperatura ambiente, completar o volume do balão com a fase móvel e homogeneizar. Centrifugar e filtrar em membrana 0,45µm.

Concentração aproximada da amostra = 0,32 mg de Dicloridrato de Betaistina / mL

#### 14.4 Condições cromatográficas

*Observação: Mesmas condições descritas no teste de teor.*

Coluna	=	Zorbax XDB Eclipse C18 (250 x 4,6mm;5µm)
Detecção	=	254 nm
Fluxo	=	2,0 mL/minuto
Volume de Injeção	=	20µL
Temperatura da coluna	=	30°C
Eluição	=	Isocrática
Tempo de retenção	=	Dicloridrato de Betaistina → Aproximadamente 5,0 minutos

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

Tempo de corrida = 4 vezes o tempo de retenção do Dicloridrato de Betaistina

#### 14.5 Tempo de estabilização do sistema

Condicionar a coluna com a fase móvel por aproximadamente 30 minutos.

Verificar estabilidade através da linha de base.

#### 14.6 Adequação do sistema

a) Injetar a solução de adequação do sistema.

A resolução,  $R$ , entre os picos *N-metil-2-(piridin-2-il)-N-[2-(piridina-2-il)etil]etanamina tricloridrato* e o pico de Dicloridrato de Betaistina deve ser  $\geq 3,0$ .

b) Injetar o padrão de calibração no mínimo 5 vezes.

Calcular o DPR (Desvio Padrão Relativo) para as áreas das replicatas das injeções.

O DPR deverá ser  $\leq 2,0$  %.

c) Injetar o padrão de confirmação no mínimo 2 vezes.

Calcular a recuperação em relação a curva de calibração.

A recuperação deve ser de 98,0 – 102,0 %.

#### 14.7 Procedimento

Injetar a amostra e registrar a área do pico principal e as áreas dos picos de interesse.

##### 14.7.1 Cálculo – Dicloridrato de Betaistina mg / comprimido

$$\frac{AA \times mP \times Pot \times 50 \times 100}{AP \times 100 \times 1 (cp) \times 16} = \% \text{ de Dicloridrato de Betaistina} / Cp$$

##### 14.7.2 Cálculo da concentração do padrão (Cp)

$$Cp = \frac{mP \times Pot}{100}$$

##### 14.7.3 Cálculo do fator de multiplicação da amostra (Fx)

$$Fx = \frac{50 \times 100}{1(cp) \times 16}$$

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

Onde:

- AA = Área do pico de Dicloridrato de Betaistina no cromatograma da amostra  
AP = Área média do pico de Dicloridrato de Betaistina no cromatograma do padrão  
mP = Massa do padrão de Dicloridrato de Betaistina em mg  
Pot = Potência do padrão de Dicloridrato de Betaistina em decimal  
mA = Tomada de ensaio da amostra em mg  
100 = Diluição do padrão  
50 = Diluição da amostra  
16 = Conteúdo teórico de Dicloridrato de Betaistina (mg/cp)  
100 = Conversão para porcentagem

#### 14.7.4 Cálculo da recuperação do padrão de confirmação (P2)

$$\frac{AP2 \times mP1 \times 100}{AP1 \times mP2}$$

Onde:

- AP1 = Área do pico de Dicloridrato de Betaistina do padrão de calibração (P1)  
AP2 = Área do pico de Dicloridrato de Betaistina do padrão de confirmação (P2)  
mP1 = Massa do padrão de calibração (P1) de Dicloridrato de Betaistina em mg  
mP2 = Massa do padrão de confirmação (P2) de Dicloridrato de Betaistina em mg  
100 = Conversão para porcentagem

#### 14.8 Critério para avaliação de uniformidade

Prosseguir segundo MGA – 041.

### 15. Dissolução<sup>2</sup>

Técnica: HPLC

*Observação 1: Utilizar vidraria e vial tipo âmbar e proteger as amostras e padrões da luz.  
As soluções padrão e amostra são estáveis por pelo menos 25,5 horas a temperatura ambiente.*

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

*Observação 2: Os padrões podem ser filtrados em millex HV-PDF de 0,45µm de diâmetro e 13mm, descartando 2ml.*

*As amostras são filtradas em filtro full flow 35µm. Na ausência deste, pode ser utilizado o filtro full flow 70µm.*

### 15.1 Preparo do meio de dissolução (HCl 0,1 N)

Diluir 8,5mL de ácido clorídrico PA em 1000mL de água ultrapurificada e homogeneizar.

### 15.2 Parâmetros de dissolução

Meio	=	HCl 0,1N
Volume	=	500mL
Aparato	=	1 (cesto)
Velocidade	=	75 rpm
Tempo	=	30 minutos
Temperatura	=	37°C (± 0,5°C)
Filtro	=	35µm

### 15.3 Preparo do tampão acetato pH 4,7

Pesar cerca de 0,69g de acetato de amônio e transferir para um béquer de 1000mL. Adicionar cerca de 900mL de água ultrapurificada e ajustar o pH para 4,7 (±0,1) com ácido acético glacial. Completar o volume de 1000 mL com água ultrapurificada e homogeneizar.

### 15.4 Preparo da fase móvel

Preparar uma mistura contendo Tampão acetato pH 4,7 e Acetonitrila (60:40, v/v) e homogeneizar.

Para cada 1000mL da mistura, adicionar 2,88g de Lauril Sulfato de Sódio 95%.

Homogeneizar, filtrar em membrana 0,45µm e degaseificar.

### 15.5 Preparo dos padrões (calibração com 2 níveis)

Pesar, analiticamente, cerca de:

P1 = 25,6 mg

P2 = 38,4 mg

E proceder como segue respectivamente: de Dicloridrato de Betaistina padrão de referência e transferir para balão volumétrico de 100mL. Adicionar cerca de 60mL de fase móvel e deixar em banho ultrassônico até completa

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

solubilização. Esperar esfriar, se necessário, completar o volume com fase móvel e homogeneizar. Pipetar volumetricamente 2mL desta solução para um balão volumétrico de 20mL e completar o volume meio de dissolução.

Homogeneizar e filtrar em membrana 0,45 $\mu$ m.

Concentração aproximada P1 = 0,0256 mg de Dicloridrato de Betaistina / mL.

Concentração aproximada P2 = 0,0384 mg de Dicloridrato de Betaistina / mL.

### 15.6 Preparo da amostra

Colocar simultaneamente, 1 comprimido em cada cuba do dissolutor (6 cubas), contendo 500mL do meio de dissolução nas condições descritas no item 8.2. Após decorridos 30 minutos retirar uma alíquota (+/-3mL) e filtrar em filtro full flow.

Concentração aproximada da amostra = 0,048 mg de Dicloridrato de Betaistina/ mL

### 15.7 Condições cromatográficas

Coluna	=	Gemini C18 (150 x 4,6mm; 5 $\mu$ m)
Pré-coluna	=	Gemini C18 (4,0 x 3,0 mm)
Detecção	=	254 nm
Fluxo	=	1,5 mL/minuto
Volume de Injeção	=	10 $\mu$ L
Temperatura	=	40°C
Tempo de retenção	=	Aproximadamente 5,7 minutos
Tempo de Análise	=	Aproximadamente 10,0 minutos

### 15.8 Tempo de estabilização do sistema

Condicionar a coluna com a fase móvel por aproximadamente 30 minutos.

Verificar estabilidade através da linha de base.

### 15.9 Adequação do sistema

Injetar cada padrão 3 vezes.

Calcular o DPR (Desvio Padrão Relativo), para as áreas ou RFs da replicatas das injeções.

O DPR deverá ser  $\leq 2,0\%$ . O coeficiente de correlação deve ser no mínimo 0,99.

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

Caso o DPR > 2,0%, reavaliar as condições do equipamento e ou preparar nova solução padrão e injetar novamente.

#### 15.10 Procedimento

Injetar a solução amostra e registrar a área do pico principal.

#### 15.11 Cálculos

$$\frac{AA \times mP \times Pot \times 2 \times 500 \times 100}{AP \times 100 \times 20 \times 1(cp) \times 16} = \% \text{ de Dicloridrato de Betaistina}$$

##### 15.11.1 Cálculo da concentração do padrão (Cp)

$$Cp = \frac{mP \times Pot \times 2}{100 \times 20}$$

##### 15.11.2 Cálculo do fator de multiplicação da amostra (Fx)

$$Fx = \frac{500 \times 100}{1(cp) \times 16}$$

Onde:

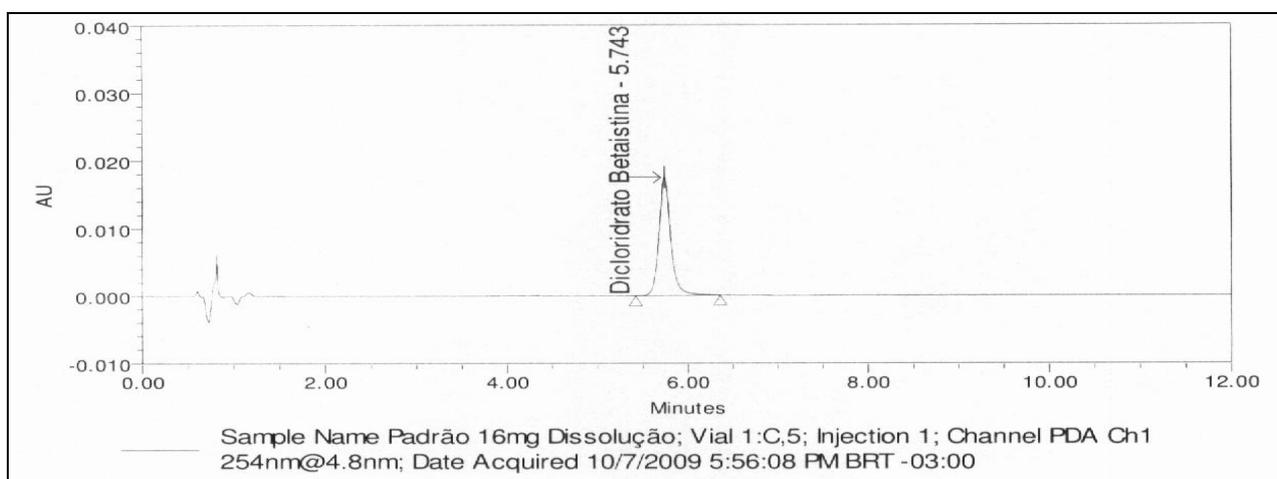
AA	=	Área do pico de Dicloridrato de Betaistina no cromatograma da amostra
AP	=	Área média do pico de Dicloridrato de Betaistina no cromatograma do padrão
Pot	=	Potência do padrão em decimal
1cp	=	1 comprimido
100	=	Conversão para %
16	=	Valor teórico de Dicloridrato de Betaistina por comprimido
500	=	Volume do meio de dissolução
1cp	=	1 comprimido
100, 2, 20	=	Diluições do padrão

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

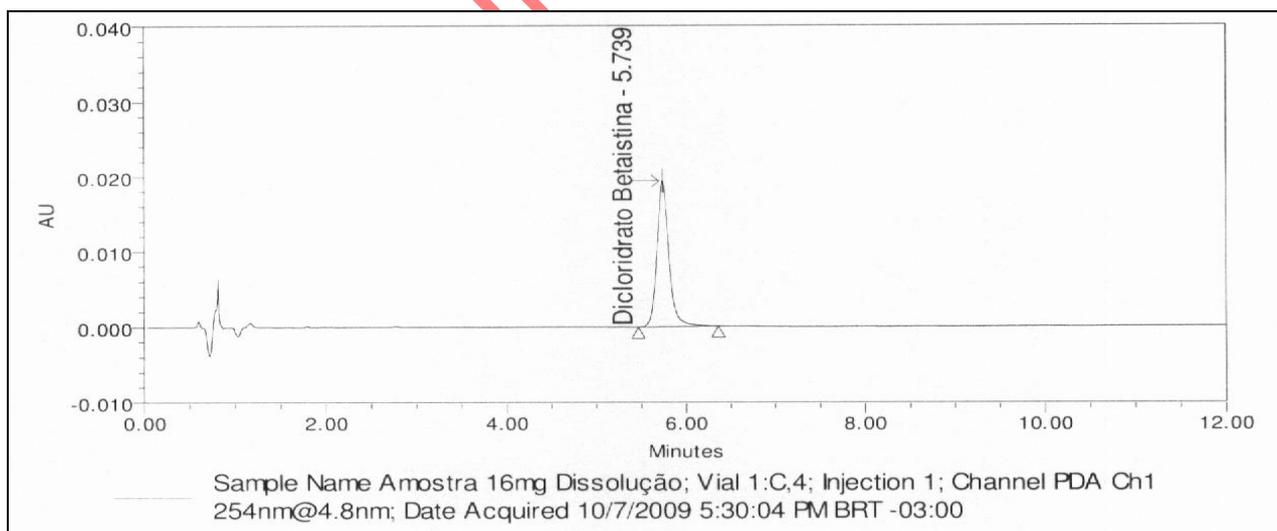
### 15.12 Critério de avaliação para dissolução

Prosseguir segundo MGA – 008.

### 15.13 Cromatograma do padrão



### 15.14 Cromatograma da amostra



Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

## 16. Substâncias relacionadas <sup>3</sup>

Técnica: HPLC

**Observação:** Utilizar vidraria e vial tipo âmbar e proteger as amostras e padrões da luz.

A Solução A, Solução de hexilamina e fase móvel são as mesmas descritas no teste de Teor.

### 16.1 Preparo da solução A

Pesar analiticamente cerca de 4,6g de dihidrogenofosfato de sódio monohidratado e 2,7g de lauril sulfato de sódio (100%) e transferir para um béquer de 1000mL. Adicionar cerca de 800mL de água ultrapurificada, dissolver, completar o volume de 1000mL com água ultrapurificada e homogeneizar.

### 16.2 Preparo da solução de hexilamina

Dissolver 0,4g de hexilamina em 600mL de solução A e homogeneizar.

### 16.3 Preparo da fase móvel

Preparar uma mistura de solução de hexilamina e acetonitrila (grau HPLC) na proporção (600:400, v/v) e ajustar o pH para 3,5 utilizando ácido fosfórico.

Homogeneizar, filtrar em membrana 0,45µm e degaseificar.

### 16.4 Preparo da solução 1 (amostra)

Pesar analiticamente cerca de 500mg de amostra (equivalente a 32mg de Dicloridrato de Betaistina) e transferir para um balão volumétrico de 100mL. Adicionar 50mL de fase móvel, agitar por 10 minutos e completar o volume com a fase móvel.

Centrifugar e utilizar o líquido sobrenadante como amostra.

Homogeneizar e filtrar em membrana 0,45µm.

Concentração aproximada = 0,32 mg de Dicloridrato de Betaistina / mL

### 16.5 Preparo da solução 2 (amostra diluída)

Pipetar volumetricamente 1mL da solução 1 para um balão volumétrico de 500mL e completar o volume com a fase móvel. Homogeneizar e filtrar em membrana 0,45µm.

Concentração aproximada = 0,00064 mg de Dicloridrato de Betaistina / mL (=0,2%)

### 16.6 Preparo da solução 3

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

Pesar analiticamente cerca 12,8mg de *N-metil-2-(piridina-2-il)-N-[2-(piridina-2-il)etil]etanamina tricloridrato*, padrão de referência (Farmacopéia Britânica) e transferir para um balão volumétrico de 100mL. Adicionar cerca de 50mL de fase móvel e deixar em banho ultrassônico até completa dissolução. Esperar a solução atingir a temperatura ambiente, completar o volume com a fase móvel e homogeneizar. Pipetar volumetricamente 1mL desta solução para um balão volumétrico de 20mL e completar o volume com a fase móvel. Homogeneizar e filtrar em membrana 0,45µm.

Concentração aproximada =

0,0064mg de *N-metil-2-(piridin-2-il)-N-[2-(piridina-2-il)etil]etanamina tricloridrato*/mL

#### 16.7 Preparo da solução 4 (2-vinilpiridina)

Pesar analiticamente cerca 16mg de *2-vinilpiridina* e transferir para um balão volumétrico de 25mL. Adicionar cerca de 15mL de acetonitrila e deixar em banho ultrassônico até completa dissolução. Esperar a solução atingir a temperatura ambiente, completar o volume com acetonitrila e homogeneizar. Pipetar volumetricamente 1mL desta solução para um balão volumétrico de 100mL, completar o volume com acetonitrila e homogeneizar. Transferir volumetricamente 2mL desta solução para um balão volumétrico de 40mL e completar o volume com acetonitrila. Homogeneizar e filtrar em membrana 0,45µm.

Concentração aproximada = 0,00032 mg de *2-vinilpiridina cloridrato*/ mL

#### 16.8 Preparo da solução 5

Pesar analiticamente cerca de:

- 12,8mg de *N-metil-2-(piridin-2-il)-N-[2-(piridina-2-il)etil]etanamina tricloridrato*

- 12,8mg de Dicloridrato de Betaistina

E proceder como segue respectivamente: de padrão de referência (Farmacopéia Britânica) e transferir para um balão volumétrico de 100mL. Adicionar cerca de 50mL de fase móvel e deixar em banho ultrassônico até completa dissolução. Esperar a solução atingir a temperatura ambiente, se necessário, completar o volume com a fase móvel e homogeneizar. Pipetar volumetricamente 1mL desta solução para um balão volumétrico de 20mL e completar o volume com a fase móvel. Homogeneizar e filtrar em membrana 0,45 µm.

Concentração aproximada:

- 0,0064 mg de *N-metil-2-(piridin-2-il)-N-[2-(piridina-2-il)etil]etanamina tricloridrato* / mL

- 0,0064 mg de Dicloridrato de Betaistina / mL

#### 16.9 Condições cromatográficas

*Observação: Mesmas condições descritas no teste de teor.*

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

Coluna	=	Zorbax XDB Eclipse C18 (250 x 4,6mm; 5µm)
Deteção	=	254 nm
Fluxo	=	2,0 mL/minuto
Volume de Injeção	=	20µL
Temperatura	=	30°C
Eluição	=	Isocrática
Tempo de retenção	=	Dicloridrato de Betaistina → Aproximadamente 5,0 minutos
Tempo de corrida	=	4 vezes o tempo de retenção do Dicloridrato de Betaistina

#### 16.10 Tempo de estabilização do sistema

Condicionar a coluna com a fase móvel por aproximadamente 30 minutos.

Verificar estabilidade através da linha de base.

#### 16.11 Adequação do sistema

a) Injetar o diluente.

Desconsiderar como impureza no cromatograma da amostra qualquer pico referente ao diluente.

b) Injetar 2 vezes a solução 5.

Identificar os picos principais (*N*-metil-2-(piridina-2-il)-*N*-[2-(piridina-2-il)etil]etanamina tricloridrato e Dicloridrato de betaistina)..

O teste só será válido, se a resolução, *R*, entre os picos for  $\geq 3,0$ .

c) Injetar 2 vezes a solução 3.

Calcular o conteúdo de *N*-metil-2-(piridina-2-il)-*N*-[2-(piridina-2-il)etil]etanamina tricloridrato.

d) Injetar 2 vezes a solução 4.

Calcular o conteúdo de 2-vinilpiridina.

e) Injetar a solução 2.

Calcular o conteúdo das impurezas desconhecidas e total de impurezas.

#### 16.12 Procedimento

Injetar a solução 1 (amostra) e registrar as áreas dos picos de interesse.

Desconsiderar como impureza qualquer pico referente ao diluente e placebo (ver itens "cromatogramas").

Desconsiderar qualquer pico com área menor que 0,05% do pico principal obtido no mesmo cromatograma.

#### 16.13 Cálculos

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

#### 16.13.1 % de N-metil-bis[β-(2-piridil)etil]amina (solução 3)

$$\frac{A_i \times mP \times Pot \times 1 \times 100 \times 100 \times PM}{AP \times 100 \times 20 \times mA \times 16}$$

Onde:

A <sub>i</sub>	=	Área do pico de N-metil-bis[β-(2-piridil)etil]amina no cromatograma da amostra
AP	=	Área média do pico de N-metil-bis[β-(2-piridil)etil]amina no cromatograma do padrão
Pot	=	Potência do padrão em decimal
mP	=	Massa do padrão em mg
PM	=	Peso médio em mg / comprimido
16	=	Conteúdo teórico de Betaisitina em mg / comprimido
100	=	Conversão para %
100, 1, 20	=	Diluições do padrão
100	=	Diluição da amostra

#### 16.13.2 % de 2-vinilpiridina (solução 4)

$$\frac{A_i \times mP \times Pot \times 1 \times 2 \times 100 \times 100 \times PM}{AP \times 25 \times 100 \times 40 \times mA \times 16}$$

Onde:

A <sub>i</sub>	=	Área do pico de 2-vinilpiridina no cromatograma da amostra
AP	=	Área média do pico de 2-vinilpiridina no cromatograma do padrão
Pot	=	Potência do padrão em decimal
mP	=	Massa do padrão de 2-vinilpiridina em mg
PM	=	Peso médio em mg / comprimido
16	=	Conteúdo teórico de Betaisitina em mg / comprimido
100	=	Conversão para %
25, 1, 100, 2, 40	=	Diluições do padrão
100	=	Diluição da amostra

#### 16.13.3 % de Impureza desconhecida (solução 2)

Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

$$\frac{A_i}{AP \times 5}$$

Onde:

- $A_i$  = Área do pico da impureza no cromatograma da amostra  
 $AP$  = Área média do Dicloridrato de betaistina no cromatograma do padrão  
5 = Fator de diluição

#### 16.13.4 % Total de impurezas (solução 2)

$$\frac{\sum A_i}{AP \times 5}$$

Onde:

- $\sum A_i$  = Soma das áreas dos picos de *N*-metil-bis[ $\beta$ -(2-piridil)etil]etilamina, 2-vinilpiridina e das impurezas desconhecidas no cromatograma da amostra  
 $AP$  = Área média do pico de Dicloridrato de betaistina no cromatograma do padrão  
5 = Fator de diluição

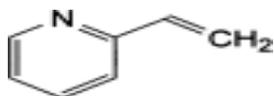
#### 16.14 Limites

- a) A área do pico referente ao *N*-metil-bis[ $\beta$ -(2-piridil)etil]etilamina no cromatograma da solução 1 (amostra) deve ser  $\leq$  que a área do pico principal obtido no cromatograma da solução 3 (equivalente a 2,0%).
- b) A área do pico referente ao 2-vinilpiridina no cromatograma da solução 1 (amostra) deve ser 2 vezes menor ou igual que a área do pico principal obtido no cromatograma da solução 4 (equivalente a 0,2%).
- c) A área de qualquer pico secundário (impureza desconhecida) no cromatograma da solução 1 (amostra) deve ser  $\leq$  que a área do pico principal obtido no cromatograma da solução 2 (equivalente a 0,2%).
- d) A Soma das áreas dos picos correspondente ao *N*-metil-bis[ $\beta$ -(2-piridil)etil]etilamina, 2-vinilpiridina e qualquer pico secundário (impureza desconhecida), deve ser  $\leq$  que 10 vezes a área do pico principal obtido no cromatograma da solução 2 (equivalente a 2,0%).
- e) Desconsiderar no cromatograma da solução 1 (amostra) qualquer pico com área menor que 0,05% do pico principal obtido no mesmo cromatograma.

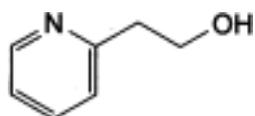
#### 16.15 Impurezas

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

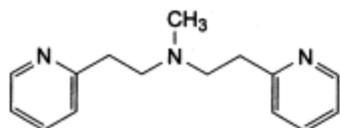
Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		



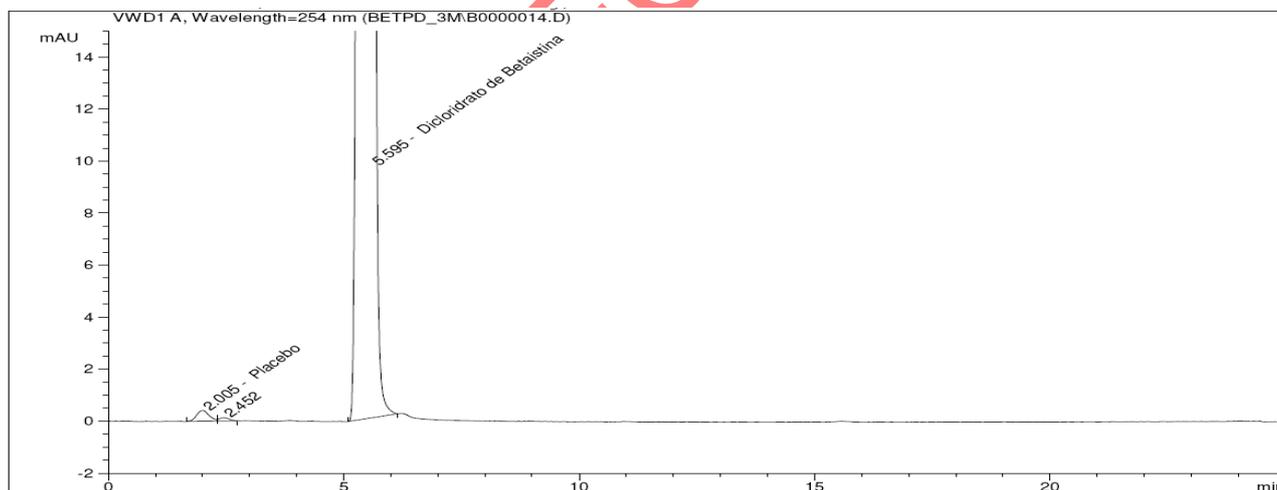
2-ethenylpyridine (2-vinylpyridine)



2-(pyridin-2-yl)ethanol

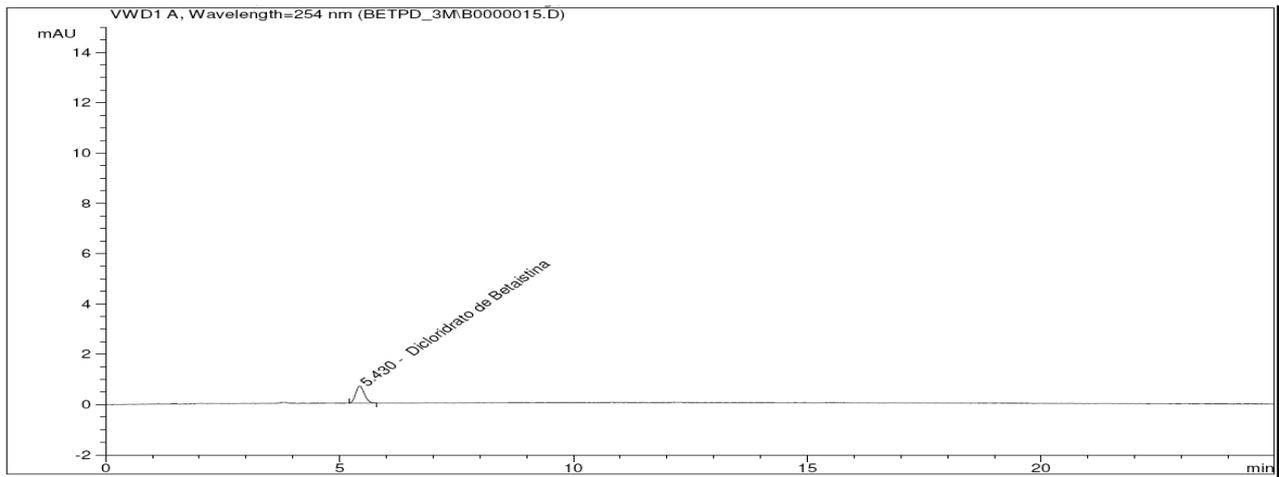
*N*-methyl-2-(pyridin-2-yl)-*N*-[2-(pyridin-2-yl)ethyl]ethanamine

### 16.16 Cromatograma da solução 1 (amostra)

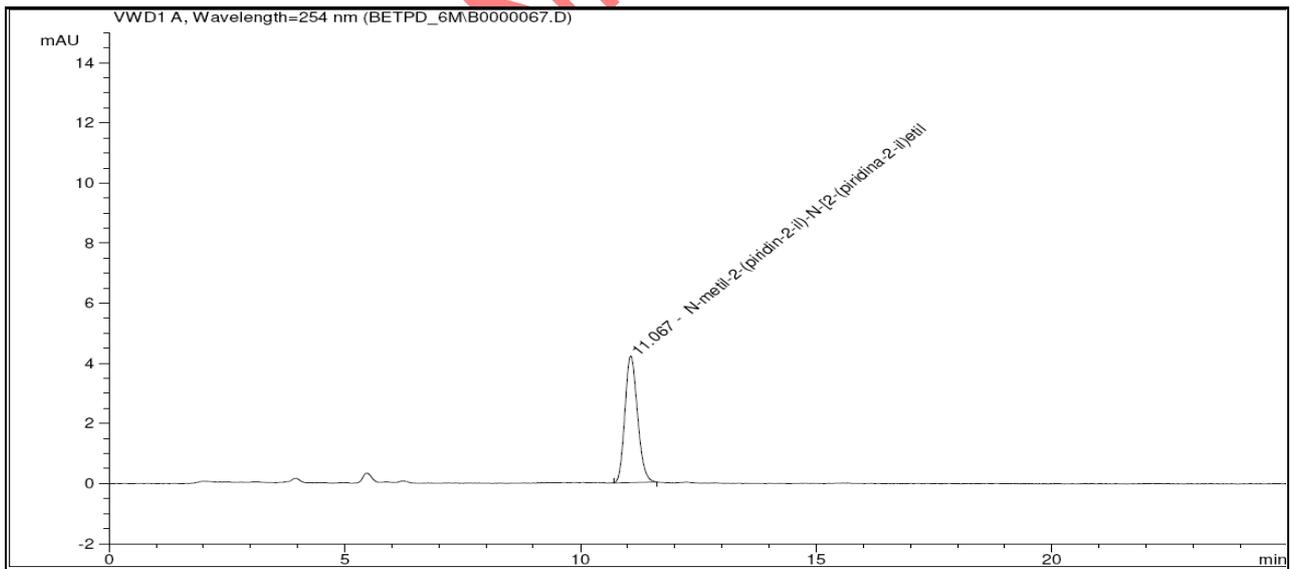


Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

### 16.17 Cromatograma da solução 2 (amostra diluída)

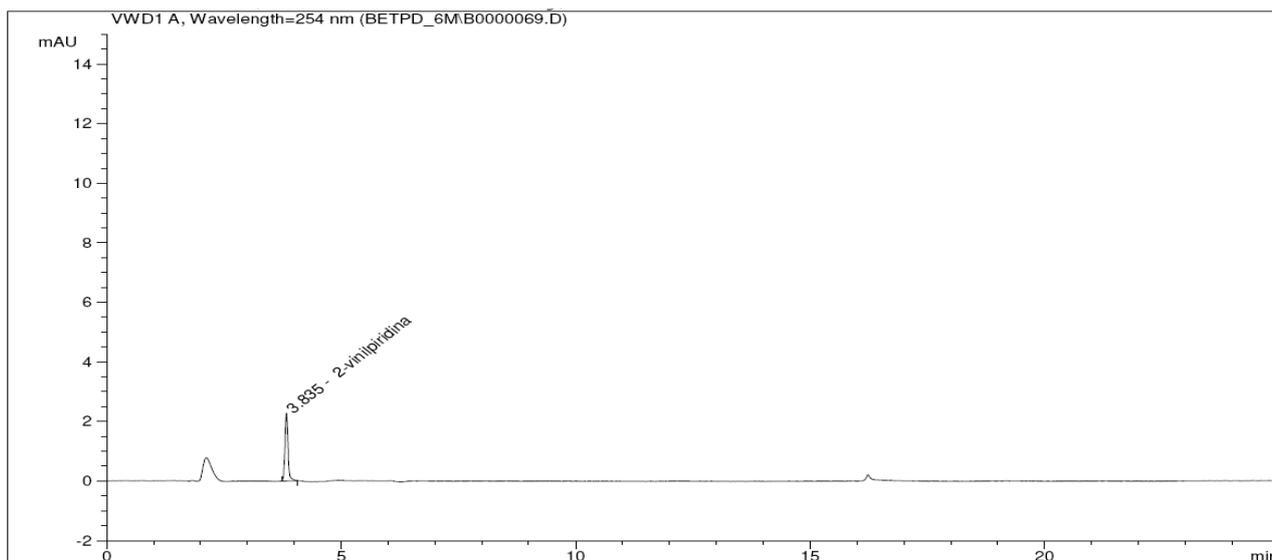


### 16.18 Cromatograma da solução 3

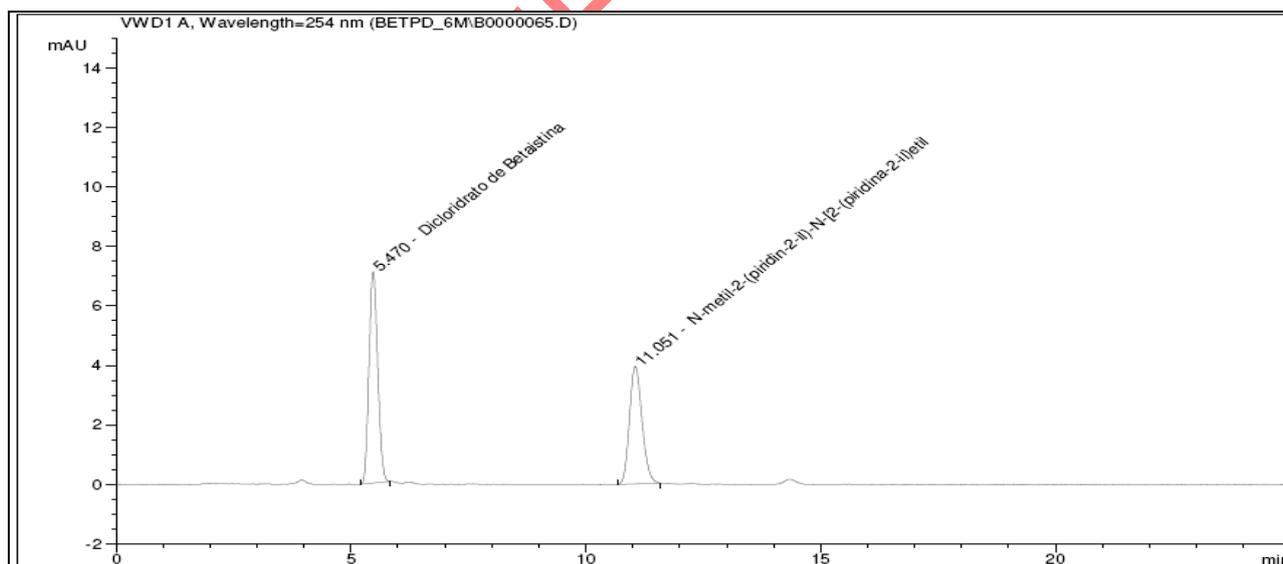


Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

#### 16.19 Cromatograma da solução 4

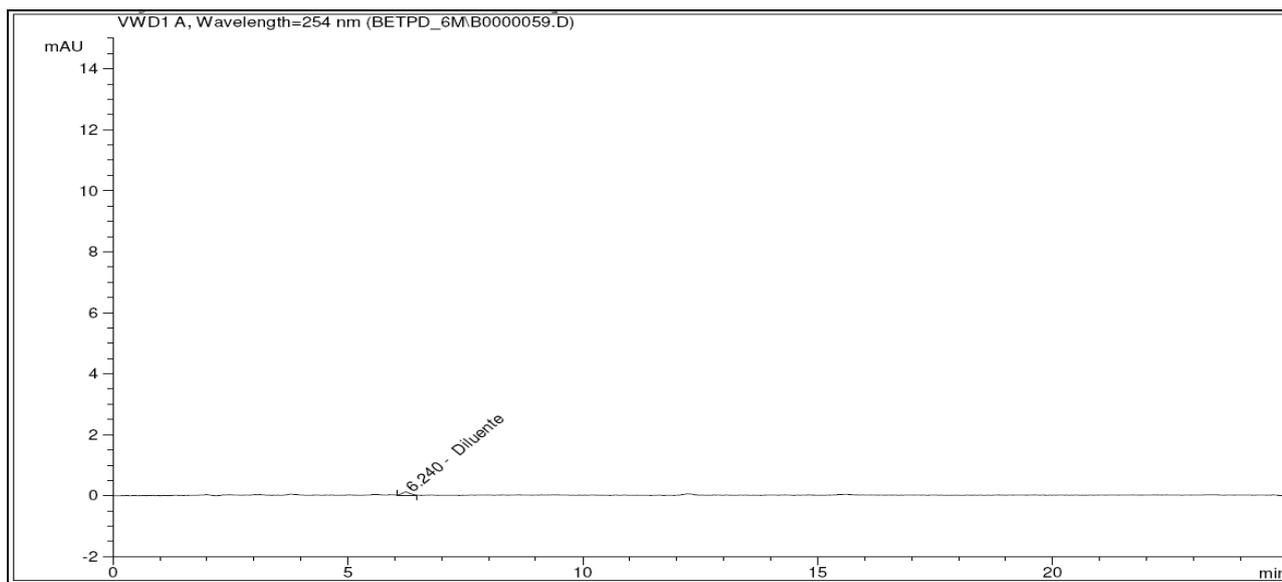


#### 16.20 Cromatograma da solução 5

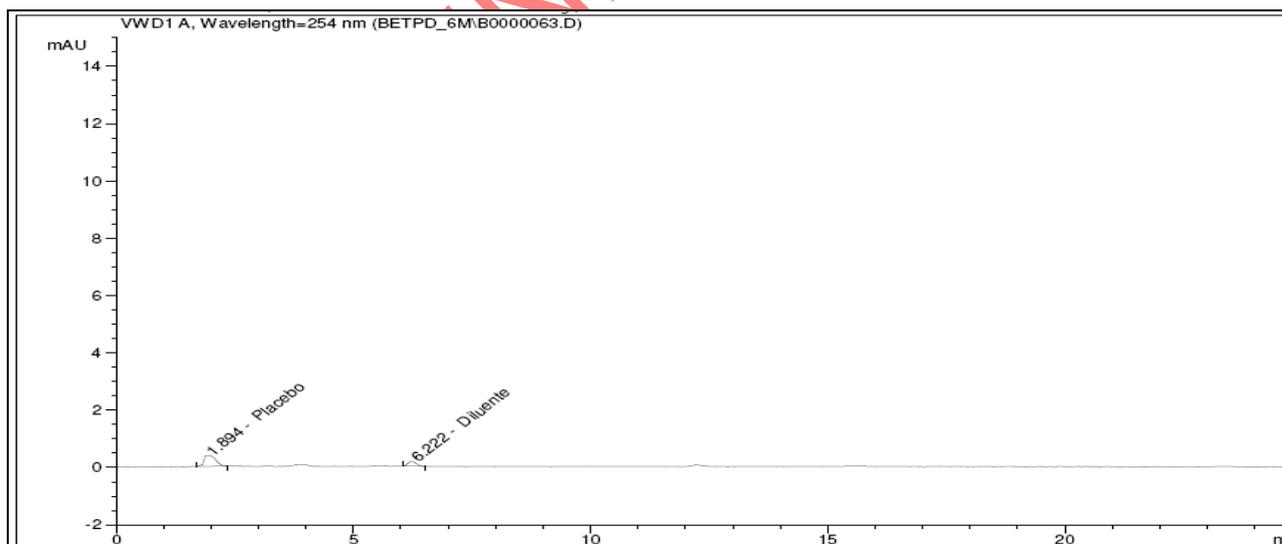


Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

### 16.21 Cromatograma do diluente



### 16.22 Cromatograma do placebo



Produto	Código:	Versão:
<b>BETINA 16MG 60CPR</b>	<b>407892</b>	<b>v1.0</b>
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

**17. Contagem microbiana<sup>4</sup> (referente aos itens 17 e 18 da especificação)**

Prosseguir segundo POP EU VIII CM 008.

**19. Pesquisa de Patógenos<sup>4</sup>**

Prosseguir segundo POP EU VIII CM 008.

**Referências de metodologia**

1. Métodos Gerais de Análise (MGA)
2. Desenvolvimento local – Desenvolvimento de métodos analíticos (DMA)
3. Farmacopéia Britânica 2011 – <Betahistine Dihydrochloride Tablets>
4. POP EU VIII CM 008.
5. Validação de método analítico MA-BET-PA-03/12-02.

CÓPIA INFORMATIVA

## **BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 16 mg**

MA-1

### **METODOLOGIA ANALITICA PRODUCTO TERMINADO**

**1. Descripción:** tomar 10 comprimidos en una capsula petri. Observar el color y apariencia de los comprimidos.

**Especificaciones:** Comprimido circular blanco, biconvexo.

**2. Peso promedio:** pesar individualmente 20 comprimidos y determinar el peso promedio.

**Especificaciones:** 250,00 mg (237,50 – 262,50) mg

**3. Dimensiones:** utilizar pie de metro para determinar las dimensiones. Reportar los valores individuales y los promedios de 10 unidades.

**Especificaciones:**

a) Diámetro	a) 8,00 mm ( $\pm 0,20$ mm)
b) Espesor	b) 4,20 mm ( $\pm 0,20$ mm)

**4. Desintegración:** Determinar en 6 comprimidos usando un aparato de desintegración adecuado. Introducir un comprimido dentro de cada caso con Agua desionizada a  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  y accionar el equipo. Registrar el tiempo utilizado para la desintegración completa de los comprimidos, de acuerdo a la USP.

**Especificaciones:** Máximo 15 minutos

**5. Friabilidad:** Pesar con exactitud un mínimo de 20 comprimidos, introducirlos en el aparato efectuar cien rotaciones en un periodo de cinco minutos; remover cualquier residuo de los comprimidos, pesar nuevamente, y calcular.

**Especificaciones:** Máximo 1,00 %

**6. Dureza:** someter los comprimidos a la acción de un aparato de fuerza y aplicar diametralmente, efectuar la determinación de la dureza en 10 comprimidos y reportar el promedio y/o valor mínimo y/o valor máximo.

**Especificaciones:** 3,0 - 21,0 Kp

**7. Identificación (HPLC):** Los tiempos de retención de los picos principales en el cromatograma de la muestra deberán corresponder a los tiempos de retención de los picos principales en el cromatograma del estandar, obtenido en la determinación de valoración de Betahistina de Diclorhidrato.

**8. Humedad (en origen):** Utilizar cerca de 1 g de muestra y distribuir uniformemente de forma de cubrir toda la extensión de la bandeja de aluminio de la balanza hasta peso constante. Utilizar a balanza de infrarrojo hasta la temperatura de  $95^{\circ}\text{C}$ .

**Especificaciones:** Máximo 10,0 %

## **BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 16 mg**

MA-2

### **9. Valoración de Betahistina**

Técnica: HPLC

**Observación:** utilizar material de vidrio ámbar y proteger las muestras y estándares de la luz. Reservar las soluciones para las pruebas de uniformidad de contenido y sustancias relacionadas.

**9.1 Preparación de la solución A:** Pesar analíticamente cerca de 4,6g de dihidrogenofosfato de sodio monohidratado y 2,7g de lauril sulfato de sodio (100%) y transferir a un vaso de 1000mL. Adicionar cerca de 800mL de agua ultrapurificada, disolver y completar a volumen de 1000mL con agua ultrapurificada y homogeneizar.

**9.2 Preparación de la solución de hexilamina:** Disolver 0,4g de hexilamina en 600mL de solución A y homogeneizar.

#### **9.3 Preparación de la fase móvil**

Preparar una mezcla de solución de hexilamina y acetonitrilo grado HPLC, en la proporción (600:400, v/v) y ajustar a pH 3,5 utilizando ácido fosfórico. Homogeneizar, filtrar en membrana 0,45um y desgasificar.

**9.4 Preparado de solución de adecuación del sistema:** Pesar analíticamente cerca de:

- 12,8mg de N-metil-2-(piridin-2-il)-N-(2-(piridina-2-il)etil) etilamina triclorhidrato
- 12,8mg de Betahistina Diclorhidrato

Y proceder como se indica respectivamente: estándar de referencia (Farmacopea Británica) transferir a un matraz volumétrico de 100mL. Adicionar cerca de 50mL de fase móvil y dejar en baño de ultrasonido hasta completa disolución. Esperar que la solución llegue a temperatura ambiente si es necesario, completar a volumen con la fase móvil y homogeneizar. Pipetear volumétricamente 1mL de esta solución a un matraz volumétrico de 20mL y completar a volumen con la fase móvil. Homogeneizar y filtrar en membrana 0,45um.

Concentración aproximada:

- 0,0064mg de N-metil-2-(piridin-2-il)-N-(2-(piridina-2-il)etil) etanamina triclorhidrato/mL
- 0,0064mg de Betahistina Diclorhidrato/mL

**9.5 Preparación de estándar de calibración (P1):** Pesar analíticamente cerca de 32mg de Betahistina Diclorhidrato estándar de referencia y transferir a un matraz volumétrico de 100mL. Adicionar 70mL de fase móvil, agitar hasta completa solubilización y completar a volumen del matraz con fase móvil.

Homogeneizar y filtrar en membrana 0,45um.

Concentración aprox. (P1): 0,32 mg de Betahistina Diclorhidrato/mL

**9.6 Preparación del estándar de confirmación (P2):** Pesar analíticamente cerca de 32mg de Betahistina Diclorhidrato estándar de referencia y transferir a un matraz volumétrico de 100mL. Adicionar 70mL de fase móvil, agitar hasta completa solubilización. Completar a volumen con fase móvil.

Homogeneizar y filtrar en membrana 0,45um.

Concentración aprox. (P2): 0,32mg de Betahistina Diclorhidrato/mL

**9.7 Preparación de la muestra (en duplicado):** Triturar 20 comprimidos hasta obtener un polvo fino. Pesar analíticamente cerca de 500mg de muestra (equivalente a 32mg de Betahistina Diclorhidrato) y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL. Adicionar 50 mL de fase móvil, agitar por 10 minutos, completar a volumen con fase móvil y homogeneizar. Centrifugar y filtrar en membrana 0,45um.

Concentración aprox.: 0.32 mg de Betahistina Diclorhidrato/ mL.

## **BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 16 mg**

MA-3

### **9.8 Condiciones cromatográficas**

Columna	=	Zorbax XDB Eclipse C18 (250 x 4.6mm; 5µm)
Detección	=	254 nm
Flujo	=	2,0 mL/minuto
Volumen de Iny.	=	20µL
Temperatura:	=	30°C
Elución	=	Isocratica
Tiempo de retención	=	Aproximadamente 5,0 minutos
Tiempo de corrida	=	4 veces el tiempo de retención de Betahistina Diclorhidrato

**9.9 Tiempo de estabilización del sistema:** Condicionar la columna con la fase móvil por aproximadamente 30 minutos.

Verificar estabilidad através de la línea de base.

### **9.10 Adecuación del sistema**

a) Inyectar la solución de adecuación del sistema

la resolución, R, entre los picos N-metil-2-(piridin-2-il)-N-(2-(piridina-2-il)etil) etanamina triclorhidrato y el pico de Betahistina Diclorhidrato debe ser  $\geq 3,0$ .

b) Inyectar el estándar de calibración mínimo 5 veces.

Calcular el DPR (Desvío estándar relativo), para las áreas de las inyecciones repetidas.

El DPR deberá ser  $\leq 2,0\%$ .

c) Inyectar el estándar de confirmación un mínimo 2 veces.

Calcular la recuperación en relación a la curva de calibración.

La recuperación debe ser de 98,0 – 102,0%.

**9.11 Procedimiento:** Inyectar la muestra (mínimo de 2 inyecciones) y registrar las áreas de los picos principales y las áreas de los picos de interés.

### **9.12 Cálculo – Valoración de Betahistina Diclorhidrato / comprimido**

$$\frac{AA \times mP \times Pot \times 100 \times PM}{AP \times 100 \times mA}$$

#### **9.12.1 Cálculo de la concentración del estándar (Cp)**

$$Cp = \frac{mP \times Pot}{100}$$

#### **9.12.2 Cálculo del factor de multiplicación de muestra (Fx)**

$$Fx = \frac{100 \times PM}{mA}$$

#### **Donde:**

AA	=	Área del pico de Betahistina Diclorhidrato en cromatograma de la muestra
AP	=	Área promedio del pico de Betahistina Diclorhidrato en cromatograma del estándar
mP	=	Masa del estándar de Betahistina Diclorhidrato en mg
Pot	=	Potencia del estándar de Betahistina Diclorhidrato en decimal

## BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 16 mg

MA-4

mA	=	Masa de la muestra en mg
PM	=	Peso promedio de los comprimidos en mg
100	=	Disolución del estándar
100	=	Disolución de la muestra

### 9.12.3 Cálculo de recuperación del estándar de confirmación (P2)

$$\frac{AP2 \times mP1 \times 100}{AP1 \times mP2}$$

#### Donde:

AP1: área del pico de Betahistina Diclorhidrato del estándar de calibración (P1)

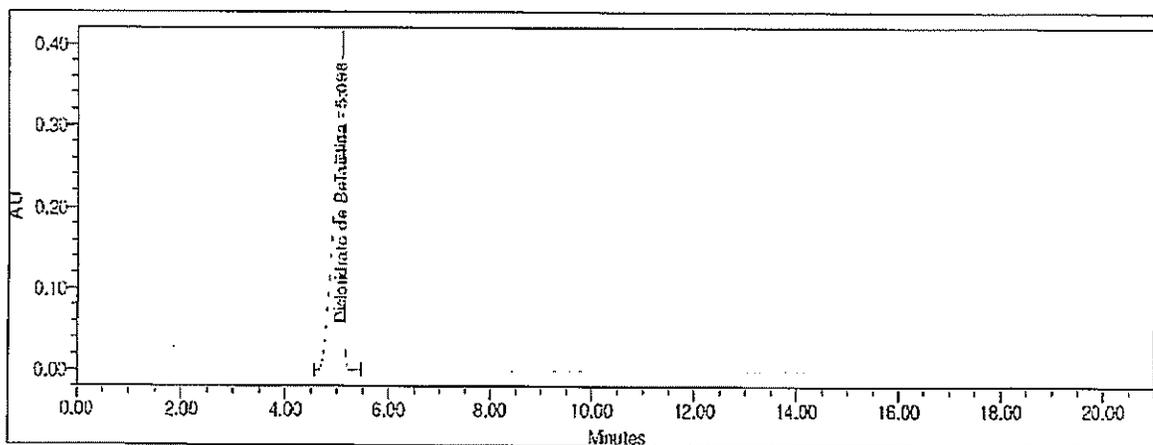
AP2: área del pico de Betahistina Diclorhidrato del estándar de confirmación (P2)

mP1: masa del estándar de calibración (P1) de Betahistina Diclorhidrato en mg

mP2: masa del estándar de confirmación (P2) de Betahistina Diclorhidrato en mg

100: conversión a porcentaje

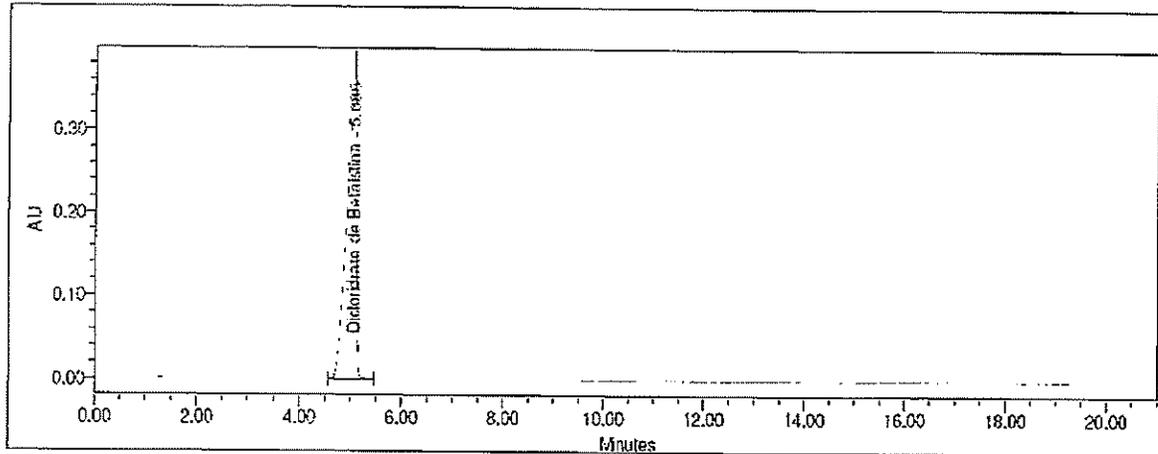
### 9.13 Cromatograma del estándar



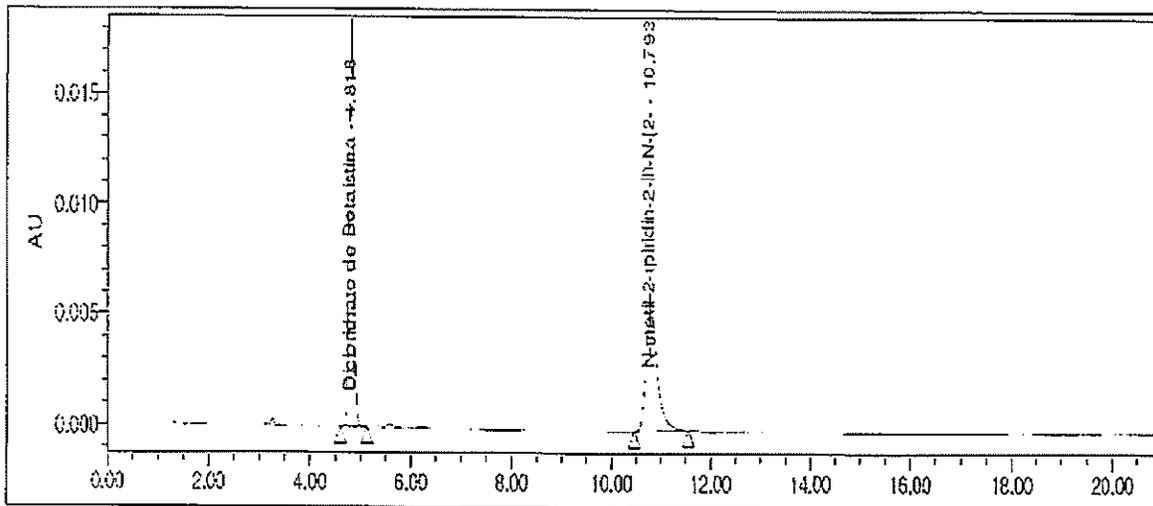
## BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 16 mg

MA-5

### 9.14 Cromatograma de la muestra



### 9.15 Cromatograma de la solución de adecuación del sistema



**10. Uniformidad de dosis unitarias (uniformidad de contenido):** Determinar individualmente en 10 comprimidos.

**Observación:** utilizar vidrio tipo ámbar para proteger las muestras y estándares de la luz.

**10.1. Preparación de las soluciones:** Utilizar las mismas descritas en el test de valoración

-solución A (item 9.1)

-solución de hexilamina (item 6.2)

-Fase móvil (item 6.3)

-solución de adecuación del sistema (item 6.4)

**10.2. Preparación de los estándares (calibración y confirmación):** Utilizar las mismas soluciones descritas en el test de valoración (9.5 y 9.6).

Concentración aprox. (P1): 0.32 mg de Diclorhidrato de Betahistina/mL

## **BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 16 mg**

MA-6

Concentración aprox. (P2): 0.32 mg de Diclorhidrato de Betahistina/mL

**10.3. Preparación de la muestra:** Transferir 1 comprimido a un matraz volumétrico de 50mL. Adicionar 25mL de fase móvil dejar en baño ultrasonido hasta completa disolución (cerca de 20 minutos). Esperar que la solución llegue a temperatura ambiente, completar a volumen el matraz con fase móvil y homogeneizar. Centrifugar y filtrar em membrana 0.45um.

Concentración aprox. de la muestra: 0.32 mg de Betahistina Diclorhidrato/mL

**10.4. Condiciones cromatográficas:** Utilizar las mismas condiciones cromatográficas descritas em test de valoración.

**10.5. Tiempo de estabilización del sistema:** Condicionar la columna con fase móvil por aprox. 30 minutos.

Verificar estabilidad a través de la línea de base.

### **10.6. Adecuación del sistema**

a) Inyectar la solución de adecuación del sistema

la resolución, R. entre los picos N-metil-2-(piridin-2-il)-N-(2-(piridina-2-il)etil) etanamina triclorhidrato y el pico de Betahistina Diclorhidrato debe ser  $\geq 3,0$ .

b) Inyectar el estándar de calibración mínimo 5 veces.

Calcular el DPR (Desvio estándar relativo), para las áreas de las inyecciones repetidas.

El DPR deberá ser  $\leq 2,0\%$ .

c) Inyectar el estándar de confirmación um mínimo 2 veces.

Calcular la recuperación en relación a la curva de calibración.

La recuperación debe ser de 98,0 – 102,0%.

### **10.7. Procedimiento**

Inyectar la muestra y registrar las áreas de los picos principales y las áreas de los picos de interes.

#### **10.8.1. Cálculos – Betahistina Diclorhidrato mg/comprimido**

$$\frac{AA \times mP \times Pot \times 50 \times 100}{AP \times 100 \times 1(cp) \times 16} = \% \text{ de Betahistina Diclorhidrato mg/comprimido}$$

#### **10.8.2. Calculo de la concentracion del estandar (Cp)**

$$Cp = \frac{mP \times Pot}{100}$$

#### **10.8.3. Calculo del factor de multiplicacion (Fx) de la muestra**

$$Fx = \frac{50 \times 100}{1(cp) \times 16}$$

#### **Donde:**

AA	=	Área del pico de Betahistina Diclorhidrato en cromatograma de la muestra
AP	=	Área promedio del pico de Betahistina Diclorhidrato en cromatograma del estandar
mP	=	Masa del estándar de Betahistina Diclorhidrato en mg
Pot	=	Potencia del estándar de Betahistina Diclorhidrato en decimal
mA	=	Masa de la muestra en mg
PM	=	Peso promedio de los comprimidos en mg

## **BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 16 mg**

MA-7

100	=	Disolución del estandar
50	=	Disolución de la muestra
100	=	Conversión a %
16	=	Valor teórico de Betahistina Diclorhidrato en mg por comprimido

### **10.9. Criterios de aceptación de uniformidad**

VA ≤ 15

Cumple criterio USP

### **11. Disolución**

**Técnica:** HPLC***Observación 1:** utilizar vidrio tipo ámbar para proteger las muestras y estándares de la luz.**Las soluciones estándar y muestra son estables por lo menos 25.5 horas a temperatura ambiente.****Observación 2:** los estándares pueden ser filtrados en millex HV- PDF de 0.45µm de diámetro 13mm, descartando 2mL.**Las muestras son filtradas en filtro full flow 35µm. En ausencia de este se puede utilizar el filtro full flow 70µm.*

**11.1. Preparación del medio de disolución (HCl 0.1N):** Disolver 8.5mL de ácido clorhídrico PA en 1000mL de agua ultrapurificada y homogeneizar.

### **11.2. Parámetros de disolución**

Medio de disolución	=	HCl 0.1N
Volumen	=	500mL
Aparato	=	1 (canasta)
Velocidad	=	75 rpm
Tiempo	=	30 minutos
Temperatura	=	37°C (± 0,5°C)
Filtro	=	35 µm

**11.3. Preparación buffer acetato pH 4.7:** Pesar cerca de 0.69g de acetato de amonio y transferir a un vaso de 1000mL. Adicionar cerca de 900mL de agua ultrapurificada y ajustar a pH 4.7 (± 0.1) con ácido acético glacial. Completar a volumen de 1000mL con agua ultrapurificada y homogeneizar.

**11.4. Preparación de la fase móvil:** Preparar una mezcla conteniendo buffer pH 4.7 y acetonitrilo en la proporción (60:40, v/v).

Homogeneizar. Para cada 1000mL de mezcla, adicionar 2,88g de lauril sulfato de sodio 95%. Homogeneizar, filtrar en membrana 0,45µm y desgasificar.

**11.5. Preparación de los estándares (2 niveles de calibración):** Pesar, analíticamente, cerca de:

Estándar (P1) = 25,6 mg

Estándar (P2) = 38,4 mg

Y proceder como sigue, respectivamente: Betahistina Diclorhidrato estándar de referencia y transferir a un matraz volumétrico de 100mL. Adicionar 60mL de móvil y colocar en ultrasonido hasta completar solubilización. Esperar que la solución llegue a temperatura ambiente y completar

## **BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 16 mg**

MA-8

a volumen con fase móvil y homogeneizar. Pipetear volumetricamente 2mL de esta solución y transferir a un matraz volumétrico de 20mL y completar a volumen con medio de disolución.

Homogeneizar y filtrar en membrana de 0,45  $\mu$ m.

Concentración aproximada (P1) = 0,0256 mg de Betahistina Diclorhidrato/mL

Concentración aproximada (P2) = 0,0384 mg de Betahistina Diclorhidrato /mL.

**11.6. Preparación de la muestra:** Colocar simultaneamente, un comprimido en cada vaso de disolución (6 cubetas), conteniendo 500 mL de medio de disolución en las condiciones descritas en ítem 11.2.

Una vez cumplidos los 30 minutos, retirar una alícuota (+/-3mL) e filtrar através de filtro full flow 70 $\mu$ m (Vankel). En seguida filtrar en membrana 0.45 $\mu$ m.

Concentración aproximada = 0,048 mg de Betahistina Diclorhidrato / mL

### **11.7. Condiciones cromatográficas**

Columna	=	Gemini C18 (150 x 4.6mm; 5 $\mu$ m)
Detección	=	254 nm
Flujo	=	1,5 mL/minuto
Volumen de Iny.	=	10 $\mu$ L
Temperatura:	=	40°C
Tiempo de retención	=	Aproximadamente 5,7 minutos
Tiempo de análisis	=	Aproximadamente 10 minutos

**11.8. Tiempo de estabilización del sistema:** Condicionar la columna con la fase móvil por aproximadamente 30 minutos.

Verificar estabilidad através de la línea de base.

**11.9. Adecuación del sistema:** Inyectar cada estandar 3 veces.

Calcular el DPR (Desvio estandar relativo) para los factores de respuesta de las inyecciones repetidas.

El DPR deberá ser  $\leq 2,0$  %. El factor de correlación deberá ser, mínimo, 0,99.

En caso de DPR > 2,0 %, reevaluar las condiciones de equipamiento y/o preparar nueva solución estandar e inyectar nuevamente.

### **11.10. Procedimiento**

Inyectar la solución muestra y registrar las áreas de los picos principales.

### **11.11. Cálculos**

$$\frac{AA \times mP \times Pot \times 2 \times 500 \times 100}{AP \times 100 \times 20 \times 1 (cp) \times 16} = \% \text{ de Betahistina Diclorhidrato}$$

#### **11.11.1. Cálculo de la concentración del estandar (Cp)**

$$Cp = \frac{mP \times Pot \times 2}{100 \times 20}$$

## BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 16 mg

MA-9

### 11.11.2. Cálculo del factor de multiplicación de la muestra (Fx)

$$F_x = \frac{500 \times 100}{1 (cp) \times 16}$$

Donde:

AA	=	Área del pico de betahistina en cromatograma de la muestra
AP	=	Área promedio del pico de betahistina en cromatograma del estándar
mP	=	Masa del estándar de betahistina en mg
Pot	=	Potencia del estándar de betahistina en decimal
100-2-20	=	Disolución del estándar
500	=	Volumen del medio de disolución
100	=	Conversión a %
16	=	Valor teórico de betahistina en mg por comprimido
1 (Cp)	=	1 comprimido

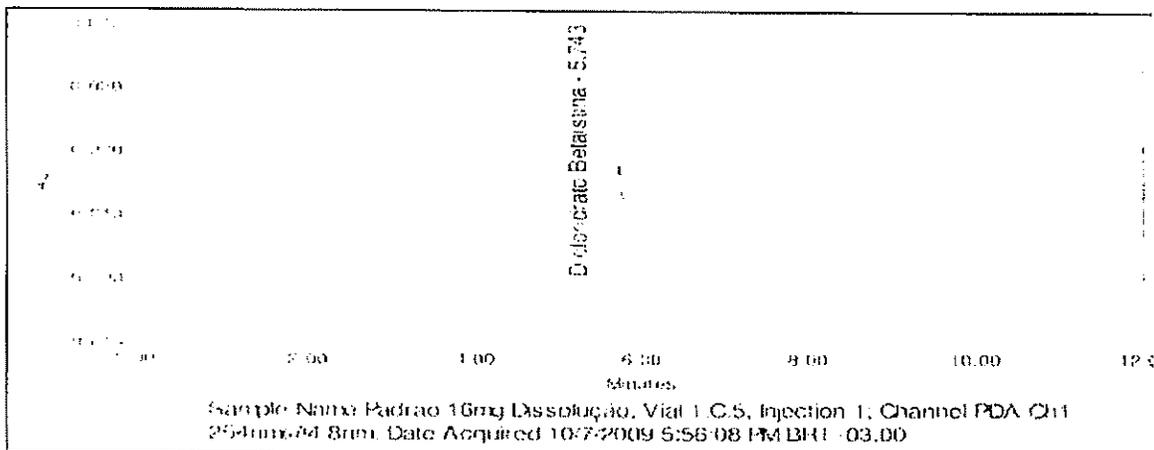
### 11.12. Criterio de evaluación de la disolución

Q = 80,0 % en 30 minutos

6/6 cp = Mínimo 85% en 30 minutos

Cumple criterio USP

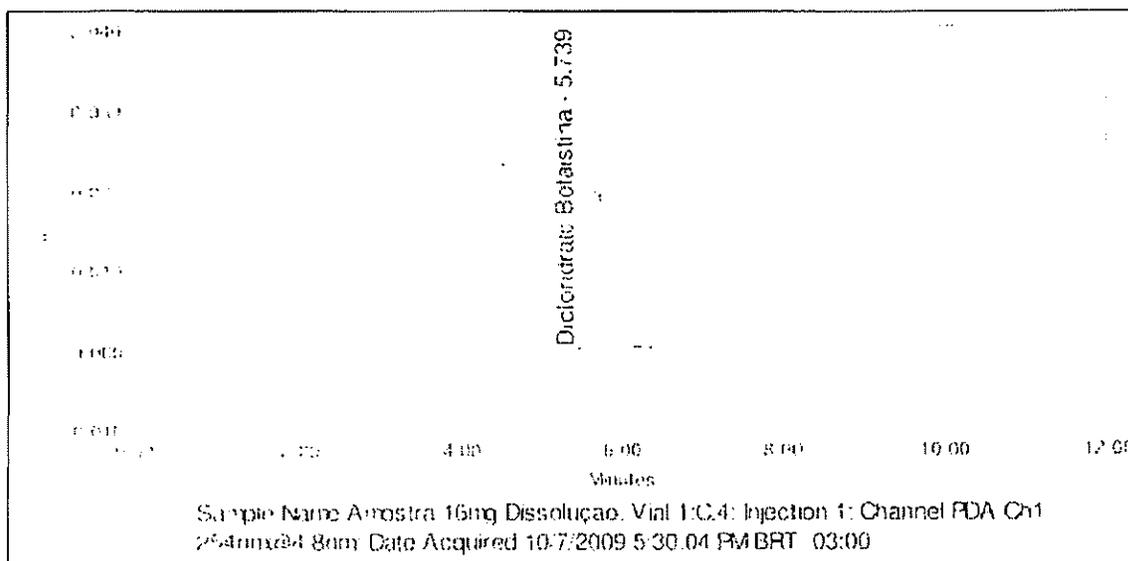
### 11.13. Cromatograma del estándar



## BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 16 mg

MA-10

### 11.14. Cromatograma de muestra



### 12. Productos de degradación

Técnica: HPLC

*Obs.: utilizar material de vidrio tipo âmbar y proteger las muestras y estándares de la luz. La solución A, Solución de hexilamina y fase móvil son las mismas descritas em el test de valoración.*

**12.1. Preparación de la solución A:** Pesar analíticamente cerca de 4,6g de dihidrogenofosfato de sodio monohidrato y 2,7g de lauril sulfato de sodio (100%) y transferir a un vaso de 1000mL. Adicionar cerca de 800mL de agua ultrapurificada, disolver, completar a volumen de 1000mL con agua ultrapurificada, homogeneizar.

**12.2. Preparación de solución de hexilamina:** Disolver 0,4g de hexilamina em 600mL de solución A y homogeneizar.

#### 12.3. Preparación de la fase móvil

Preparación de una mezcla de solución de hexilamina y acetonitrilo (grado HPLC) en la proporción (600:400, v/v) y ajustar a pH 3,5 utilizando ácido fosfórico. Homogeneizar, filtrar em membrana 0,45um y desgasificar.

**12.4. Preparación de la solución 1 (muestra):** Pesar analíticamente cerca de 500mg de muestra (equivalente a 32mg de Betahistina Diclorhidrato) y transferir a um matraz volumétrico de 100mL. Adicionar 50mL de fase móvil agitar por 10 minutos y completar a volumen com fase móvil.

Centrifugar y utilizar el líquido sobrenadante como muestra.

Homogeneizar y filtrar em membrana 0,45um.

Concentración aprox.: 0,32 mg de Betahistina Diclorhidrato/mL

**12.5. Preparación de la solución 2 (muestra diluida):** Pipetear volumétricamente 1mL de solución 1 a un matraz volumétrico de 500mL y completar a volumen con fase móvil. Homogeneizar y filtrar em membrana 0,45um.

Concentración aprox.: 0,00064mg de Betahistina Diclorhidrato/mL (=0,2%)

## **BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 16 mg**

MA-11

**12.6. Preparación de la solución 3 :** Pesar, analíticamente, cerca de 12,8 mg de N-metil-2-8piridina-2-il)-N-(2-(piridina-2-il)etil)etanamina triclorhidrato estándar de referencia y transferir a un matraz volumétrico de 100mL. Adicionar cerca de 50mL de fase móvil, y dejar en baño ultrasonico hasta completa disolución. Esperar que la solución llegue a temperatura ambiente, completar a volumen con la fase móvil y homogeneizar. Pipetear volumetricamente 1mL de esta solución a un matraz volumétrico de 20mL y completar a volumen con fase móvil. Homogeneizar y filtrar en membrana 0.45um.

Concentración aprox.: 0.0064mg de N-metil-2-8piridina-2-il)-N-(2-(piridina-2-il)etil)etanamina triclorhidrato/mL

**12.7. Preparación de la solución 4 (2-vinilpiridina):** Pesar, analíticamente, cerca de 16 mg de 2-vinilpiridina y transferir a un matraz volumétrico de 25mL. Adicionar cerca de 15mL de acetonitrilo, y dejar en baño ultrasonico hasta completa disolución. Esperar que la solución llegue a temperatura ambiente, completar a volumen con acetonitrilo y homogeneizar. Pipetear volumetricamente 1mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100mL y completar a volumen con acetonitrilo. Transferir volumetricamente 2mL de esta solución a un matraz volumétrico de 40mL y completar a volumen con acetonitrilo. Homogeneizar y filtrar en membrana 0.45um.

Concentración aprox.: 0.00032mg de 2-vinilpiridina clorhidrato/mL

**12.8. Preparación de la solución 5:** Pesar, analíticamente, cerca de:

- 12,8 mg de N-metil-2-8piridina-2-il)-N-(2-(piridina-2-il)etil)etanamina triclorhidrato
- 12,8 mg de Betahistina Diclorhidrato

Y proceder como sigue respectivamente: estándar de referencia y transferir a un matraz volumétrico de 100mL. Adicionar cerca de 50mL de fase móvil, y dejar en baño ultrasonico hasta completa disolución. Esperar que la solución llegue a temperatura ambiente, completar a volumen con fase móvil y homogeneizar. Pipetear volumetricamente 1mL de esta solución a un matraz volumétrico de 20mL y completar a volumen con fase móvil. Homogeneizar y filtrar en membrana 0.45um.

Concentración aprox.:

- 0.0064 mg de N-metil-2-8piridina-2-il)-N-(2-(piridina-2-il)etil)etanamina triclorhidrato/mL
- 0.0064 mg de Betahistina Diclorhidrato/mL

### **12.9. Condiciones cromatográficas**

Columna	=	Zorbax XDB Eclipse C18 (250 x 4.6mm; 5um)
Detección	=	254 nm
Flujo	=	2,0 mL/minuto
Volumen de Iny.	=	20µL
Temperatura:	=	30°C
Elución	=	Isocratica
Tiempo de retención	=	Aproximadamente 5,0 minutos
Tiempo de corrida	=	4 veces el tiempo de retención de Betahistina Diclorhidrato

**12.10. Tiempo de estabilización del sistema:** Condicionar la columna con la fase móvil por aprox. 30 minutos.

Verificar estabilidad através de la línea de base.

## **BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 16 mg**

MA-12

### **12.11. Adecuación del sistema**

a) Inyectar el diluyente

No considerar como impureza cromatográfica de la muestra cualquier pico referente al diluyente

b) Inyectar 2 veces la solución 5

Identificar los picos principales (N-metil-2-(piridin-2-il)-N-(2-(piridina-2-il)etil) etanamina triclorhidrato y Betahistina Diclorhidrato)

El test será válido solo si Resolución, R, entre los picos es  $\geq 3,0$

c) Inyectar 2 veces la solución 3

Calcular el contenido de N-metil-2-(piridin-2-il)-N-(2-(piridina-2-il)etil) etanamina triclorhidrato

d) Inyectar 2 veces la solución 4

Calcular el contenido de 2-vinilpiridina.

e) Inyectar la solución 2

Calcular el contenido de las impurezas desconocidas y total de impurezas.

**12.12. Procedimiento:** Inyectar la solución 1 (muestra) y registrar las áreas de los picos de interés.

No considerar como impureza cualquier pico referente al diluyente y placebo (ver cromatogramas)

No considerar cualquier pico con área menor que 0.05% del pico principal obtenido en el cromatograma.

### **12.13. Cálculos**

#### **12.13.1. % de N-metil-2-(piridin-2-il)-N-(2-(piridina-2-il)etil) etanamina (solución 3)**

$$\frac{A_i \times mP \times Pot \times 1 \times 100 \times 100 \times PM}{AP \times 100 \times 20 \times mA \times 16}$$

#### **Donde:**

A<sub>i</sub> = área del pico de N-metil-2-(piridin-2-il)-N-(2-(piridina-2-il)etil) etanamina del cromatograma de la muestra

A<sub>P</sub> = área promedio del pico de N-metil-2-(piridin-2-il)-N-(2-(piridina-2-il)etil) etanamina en el cromatograma del estándar

mP = masa del estándar en mg

Pot = potencia del estándar en decimal

mA = masa de la muestra en mg

PM = peso medio de los comprimidos en mg

16 = contenido teórico de betahistina en mg/comp

100 = conversión %

100, 1, 20 = diluciones del estándar

100 = dilución de la muestra

#### **12.13.2. % de 2-vinilpiridina (solución 4)**

$$\frac{A_i \times mP \times Pot \times 1 \times 2 \times 100 \times 100 \times PM}{AP \times 25 \times 100 \times 40 \times mA \times 16}$$

## BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 16 mg

MA-13

**Donde:**

Ai = área del pico de 2-vinilpiridina del cromatograma de la muestra  
AP = área promedio del pico de 2-vinilpiridina en el cromatograma del estándar  
mP= masa del estándar en mg  
Pot= potencia del estándar en decimal  
mA= masa de la muestra en mg  
PM= peso medio de los comprimidos en mg  
16= contenido teórico de Betahistina en mg/comp  
100= conversión %  
25, 1, 100, 2, 40= diluciones del estándar  
100= dilución de la muestra

**12.13.3. % de impurezas desconocidas (solución 2)**

$$\frac{A_i}{AP \times 5}$$

**Donde:**

Ai = área del pico de la impureza del cromatograma de la muestra  
AP = área promedio del pico de Betahistina en el cromatograma del estándar  
5 = factor de dilución

**12.13.4. % Total de impurezas (solución 2)**

$$\frac{\sum A_i}{AP \times 5}$$

**Donde:**

$\sum A_i$  = suma de las áreas de los picos de N-metil-2-(piridin-2-il)-N-(2-(piridina-2-il)etil)etanamina, 2-vinilpiridina y las impurezas desconocidas del cromatograma de la muestra.  
AP = área promedio del pico de Betahistina en el cromatograma del estándar  
5 = factor de dilución

**12.14. Límites**

a) N-metil-bis(B-(2-piridil)etil)amina	a) Máximo 2,0 %
b) 2-vinilpiridina	b) Máximo 0,2 %
c) Impurezas desconocidas	c) Máximo 0,2 %
d) Impurezas totales	d) Máximo 2,0 %

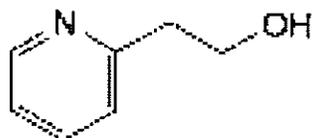
**BETAHISTINA DICLORHIDRATO  
COMPRIMIDOS 16 mg**

MA-14

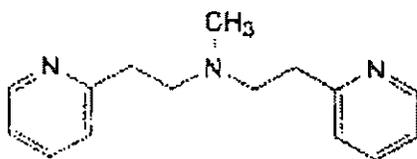
**12.15. Impurezas**



2-ethenylpyridine (2-vinylpyridine)

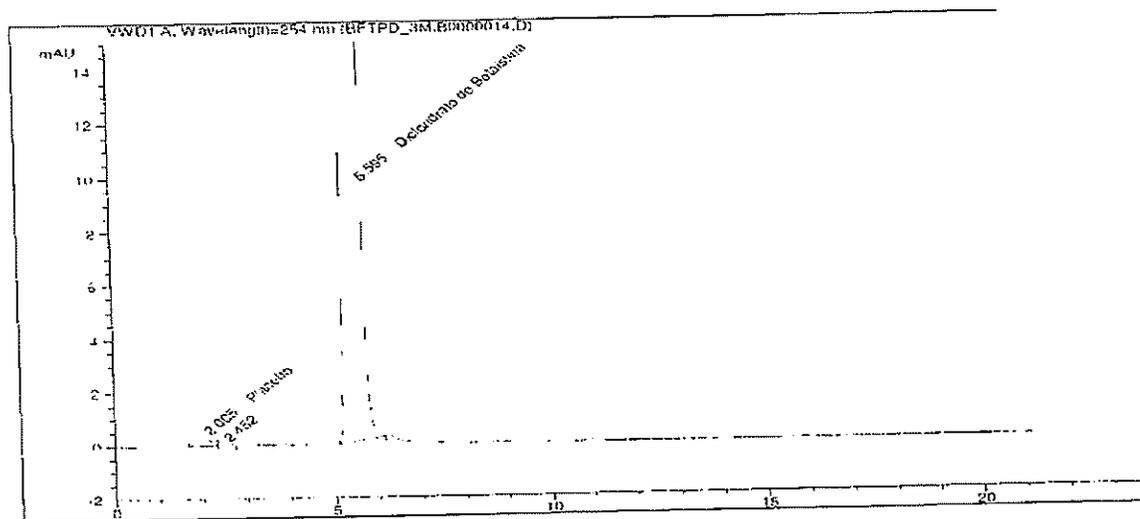


2-(pyridin-2-yl)ethanol



*N*-methyl-2-(pyridin-2-yl)-*N*-[2-(pyridin-2-yl)ethyl]ethanamine

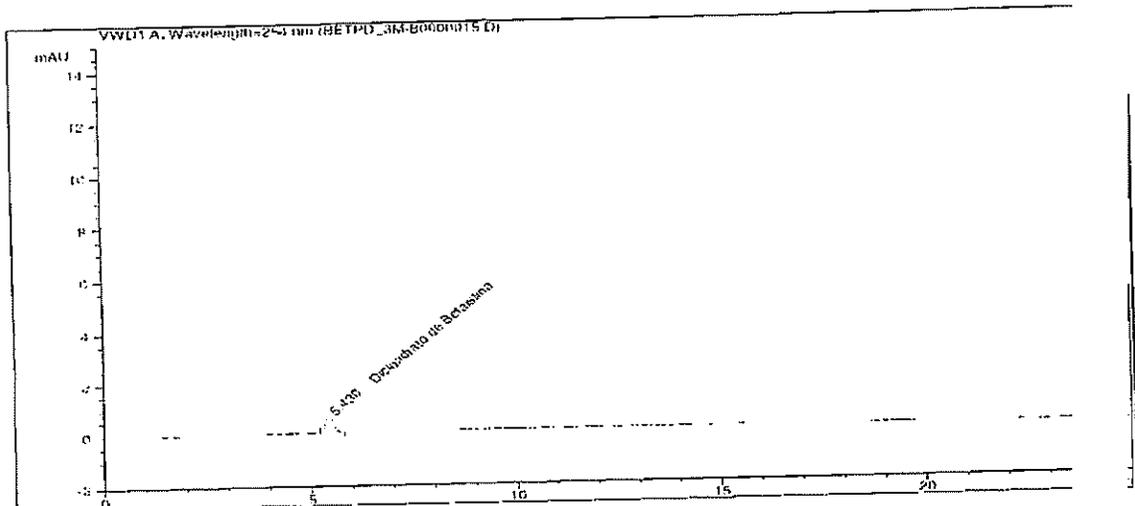
**12.16. Cromatogramas de la solución 1 (muestra)**



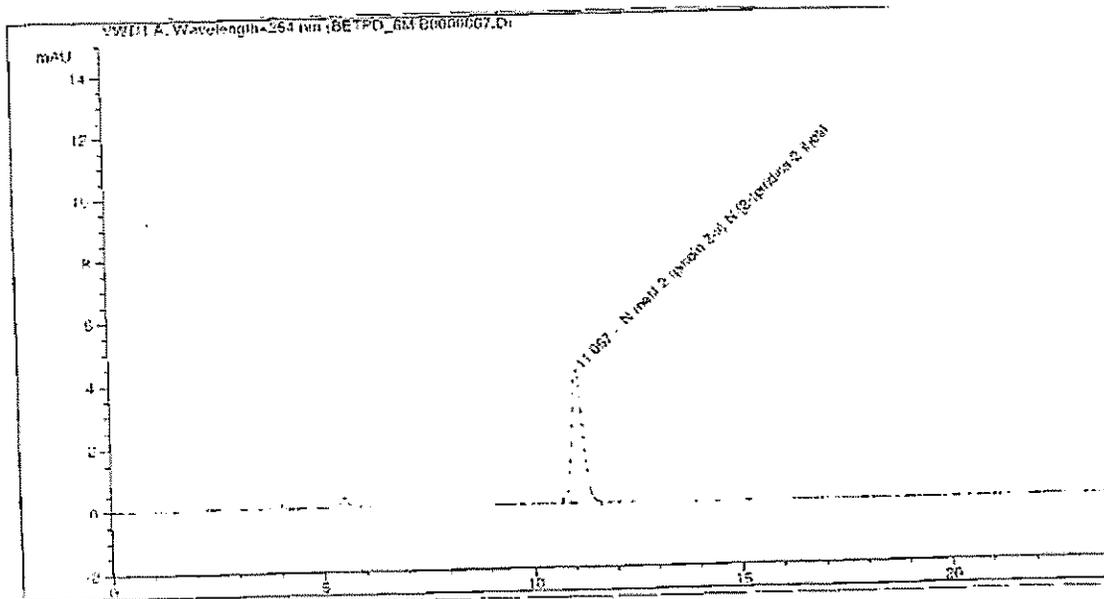
## BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 16 mg

MA-15

### 12.17. Cromatograma de la solución 2 (muestra diluída)



### 12.18. Cromatograma de solución 3

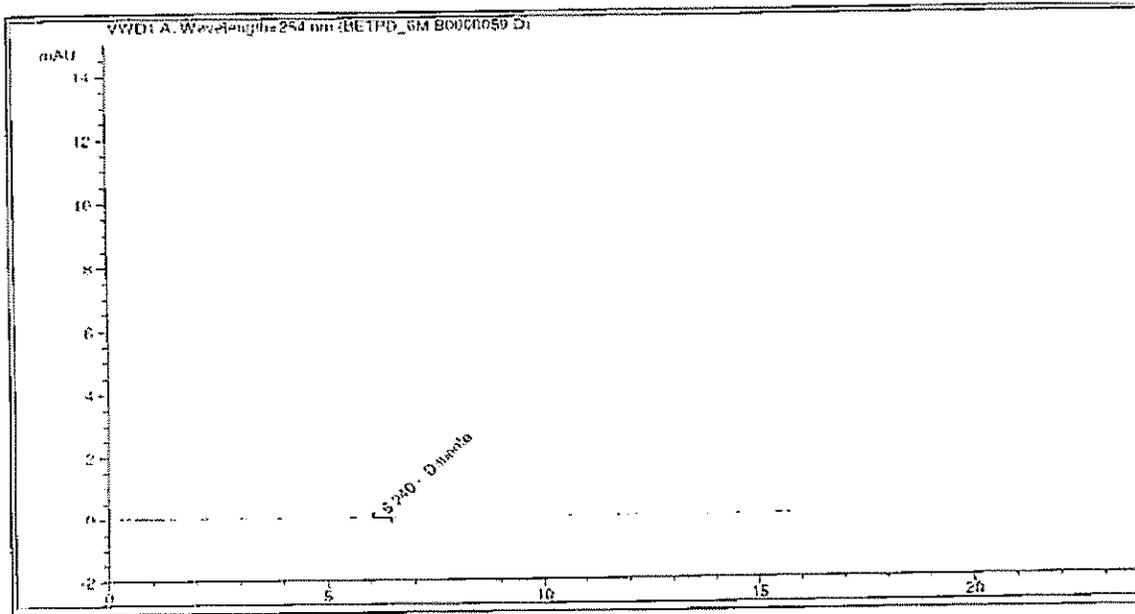




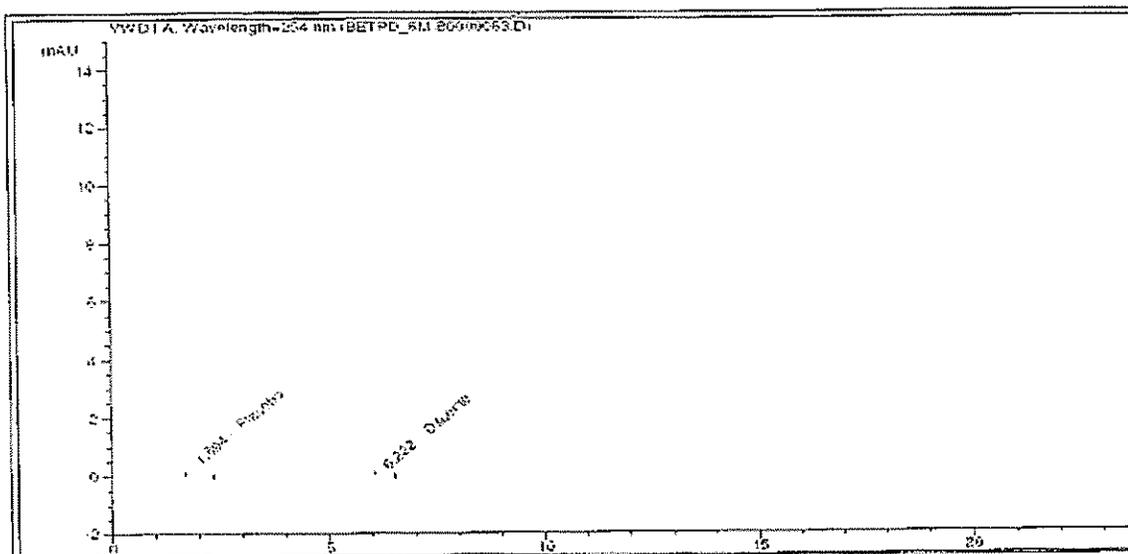
# BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 16 mg

MA-17

## 12.21. Cromatograma del diluyente



## 12.22. Cromatograma del placebo



**BETAHISTINA DICLORHIDRATO  
COMPRIMIDOS 16 mg**

MA-18

**12.23. Criterios de aceptación**

e) N-metil-bis(B-(2-piridil)etil)amina	a) Máximo 2,0 %
f) 2-vinilpiridina	b) Máximo 0,2 %
g) Impurezas desconocidas	c) Máximo 0,2 %
h) Impurezas totales	d) Máximo 2,0 %



Q.F Ximena Pizarro I.  
Asuntos Regulatorios  
Laboratorios Euromed Chile S.A.