

BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg

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: 375,00 mg (356,25 – 393,75) 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) 10,00 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: 4,0 – 23,0 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 extension de la bandeja de aluminio de la balanza hasta peso constante. Utilizar a balanza de infrarrojo hasta la temperatura de 95°C .

Especificaciones: Máximo 10,0 %

9. Valoración de Batahistina

Técnica: HPLC

Observación: utilizar material de vidrio y vial tipo ámbar y proteger las muestras y estándares de la luz. Reservar las soluciones para las pruebas de uniformidad de contenido y sustancias relacionadas. (solución A, solución de hexilamina y fase móvil).

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 homogenizar.

BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg

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 0,45µm y degasificar.

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 0,45µm.

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 0,45µm.

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 el matraz con fase móvil.

Homogeneizar y filtrar en membrana 0,45µm.

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 del matraz con fase móvil y homogeneizar. Centrifugar y filtrar en membrana 0,45µm.

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

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 a través 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 $\leq 2,0\%$.

BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg

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
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)

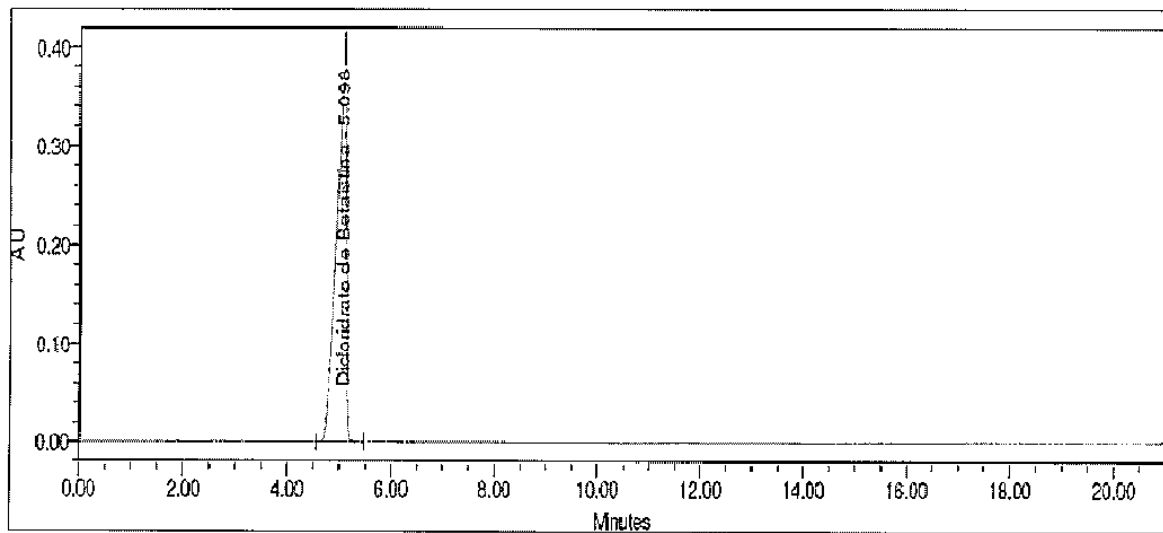
$$\frac{AP2 \times mP1 \times 100}{AP1 \times mP2}$$

Donde:

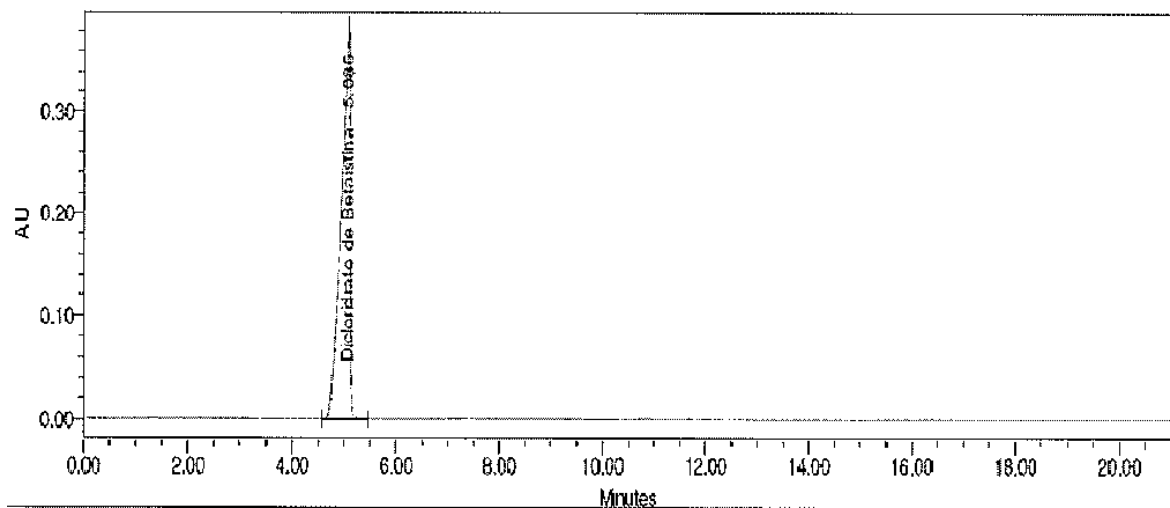
AP1: área del pico de betahistina diclorhidrato del estándar de calibración (P1)
AP2: área del pico de betahistina diclorhidrato del estándar de confirmación (P2)
mP1: masa del estándar de calibración (P1) de betahistina diclorhidrato en mg
mP2: masa del estándar de confirmación (P2) de betahistina diclorhidrato en mg
100: conversión a porcentaje

9.13 Cromatograma del estándar

BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg

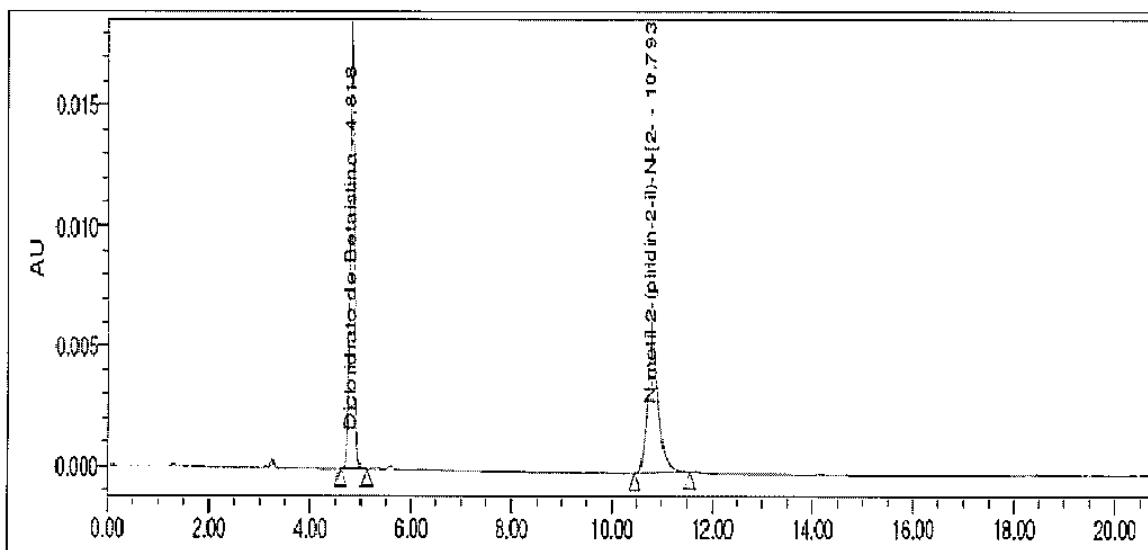


9.14 Cromatograma de la muestra



9.15 Cromatograma de la solución de adecuación del sistema

BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg



10. Uniformidad de dosis unitarias (uniformidad de contenido)

Determinar individualmente en 10 comprimidos.

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

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

-solución A (ítem 9.1)

-solución de hexilamina (ítem 6.2)

-Fase móvil (ítem 6.3)

-solución de adecuación del sistema (ítem 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

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. Pipetear volumetricamente 7mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10mL y completar a volumen con fase móvil. Centrifugar y filtrar en membrana 0.45µm.

Concentración aprox. de la muestra: 0.33 mg de Betahistina diclorhidrato/mL

10.4. Condiciones cromatográficas: Utilizar las mismas condiciones cromatográficas descritas en 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 (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%.

BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg

10.7. Procedimiento

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

10.8.1. Cálculos – Betahistina diclorhidrato mg/comprimido

$$\frac{AA \times mP \times Pot \times 50 \times 10 \times 100}{AP \times 100 \times 1(cp) \times 7 \times 24} = \% \text{ de Betahistina diclorhidrato mg/comprimido}$$

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

$$Fx = \frac{50 \times 10 \times 100}{1(cp) \times 7 \times 24}$$

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
100	=	Disolución del estandar
50, 7, 10	=	Disolución de la muestra
100	=	Conversión a %
24	=	Valor teórico de betahistina diclorhidrato en mg por comprimido

10.9. Calculo de recuperación de estandar de confirmacion (P2)

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

Donde:

AP1: área del pico de betahistina diclorhidrato del estandar de calibracion (P1)
AP2: área del pico de betahistina diclorhidrato del estandar de calibracion (P2)
mP1: masa del estandar de calibracion (P1) de betahistina diclorhidrato en mg
mP2: masa del estandar de calibracion (P2) de betahistina diclorhidrato en mg
100: conversion para porcentaje

10.10. Criterios de aceptación de uniformidad

VA ≤ 15
Criterios según USP

11. Disolucion

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.

BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg

Las muestras son filtradas em filtro full flow 35um. Em ausência de este se puede utilizar el filtro full flow 70um.

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 disolucion	=	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 amônio y transferir a un vaso de 1000mL. Adicionar cerca de 900mL de agua ultrapurificada y ajustar a pH 4.7 (± 0.1) con acido 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 sódio 95%. Homogeneizar, filtrar por membrana 0,45um 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 a volumen con fase móvil y homogeneizar. Pipetear volumetricamente 3mL de esta solución y transferir a um matraz volumétrico de 20mL y completar a volumen com médio de disolución.

Homogeneizar y filtrar en membrana de 0,45 um.

Concentración aproximada (P1) = 0,0384 mg de Betahistina diclorhidrato/mL

Concentración aproximada (P2) = 0,0576 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 em item 11.2.

Una vez cumplidos los 30 minutos, retirar una alícuota (+/-3mL) e filtrar através de filtro full flow.

Concentraci3n aproximada = 0,048 mg de Betahistina diclorhidrato / mL

11.7. Condiciones cromatográficas

Columna	=	Gemini C18 (150 x 4.6mm; 5um)
Precolumna	=	Gemini C18 (4.0 x 3.0)
Detección	=	254 nm
Flujo	=	1,5 mL/minuto
Volumen de Iny.	=	10µL
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.

BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg

Verificar estabilidad através de la linea 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 fator de correlacion deberá ser, mínimo, 0,99.

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

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

11.11. Cálculos

$$\frac{AA \times mP \times Pot \times 3 \times 500 \times 100}{AP \times 100 \times 20 \times 1 (cp) \times 24} = \% \text{ de Betahistina diclorhidrato}$$

11.11.1. Cálculo de la concentracion del estandar (Cp)

$$\frac{mP \times Pot \times 3}{100 \times 20}$$

11.11.2. Cálculo del factor de multiplicacion de la muestra (Fx)

$$Fx = \frac{500 \times 100}{1 (cp) \times 24}$$

Donde:

AA	=	Área del pico de betahistina en cromatograma de la muestra
AP	=	Área promedio del pico de betahistina en cromatograma del estandar
mP	=	Masa del estándar de betahistina en mg
Pot	=	Potencia del estándar de betahistina en decimal
100-3-20	=	Disolución del estandar
500	=	Volumen del medio de disolución
100	=	Conversión a %
24	=	Valor teórico de betahistina en mg por comprimido
1 (Cp)	=	1 comprimido

11.12. Criterio de evaluación de la disolución

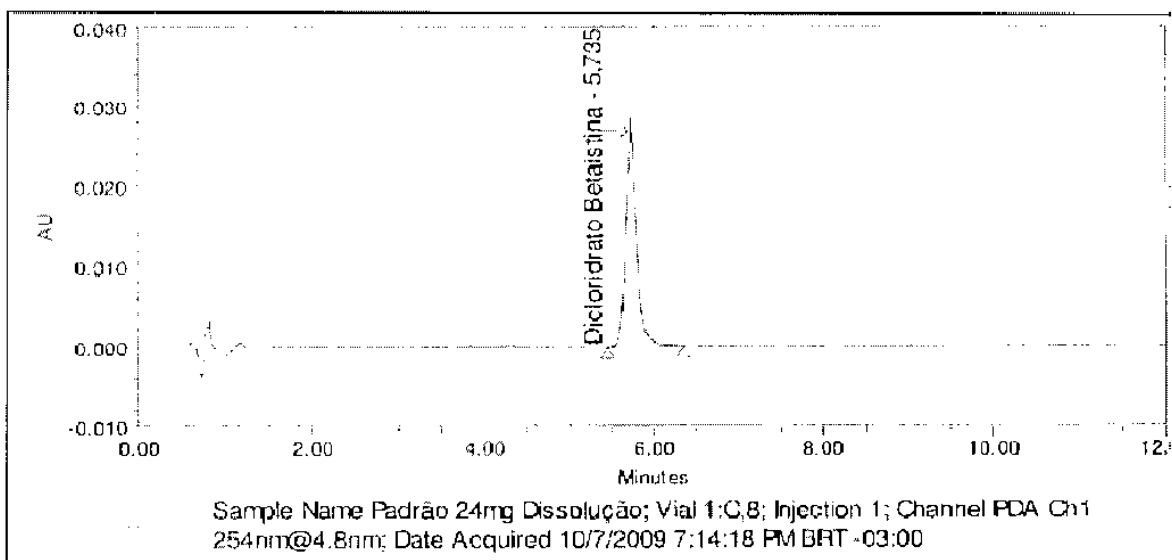
Q = 80,0 % en 30 minutos

6/6 cp = Mínimo 80% en 30 minutos

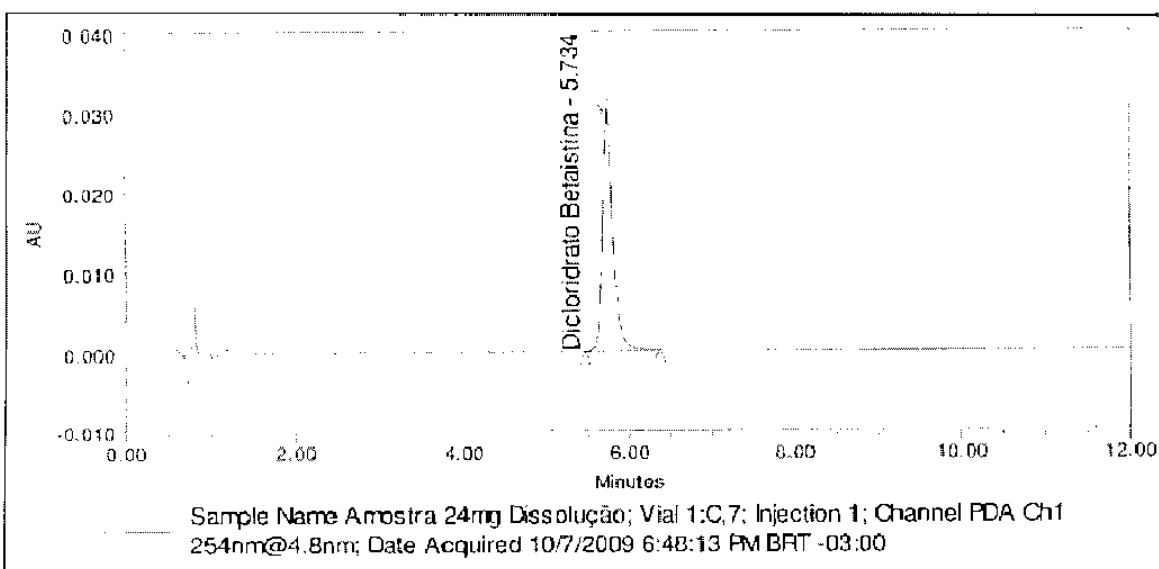
Cumple criterio USP

11.13. Cromatograma del estándar

BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg



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 en 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 y homogeneizar.

BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg

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 en membrana 0,45µm 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 un matraz volumétrico de 100mL. Adicionar 50mL de fase móvil agitar por 10 minutos y completar a volumen con fase móvil.

Centrifugar y utilizar el líquido sobrenadante como muestra.

Homogeneizar y filtrar en membrana 0,45µm.

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 en membrana 0,45µm.

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

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 volumétricamente 1mL de esta solución a un matraz volumétrico de 20mL y completar a volumen con fase móvil. Homogeneizar y filtrar en membrana 0.45µm.

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 volumétricamente 1mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100mL y completar a volumen con acetonitrilo y homogeneizar. Transferir volumétricamente 2mL de esta solución a un matraz volumétrico de 40mL y completar a volumen con acetonitrilo. Homogeneizar y filtrar en membrana 0.45µm.

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 volumétricamente 1mL de esta solución a un matraz volumétrico de 20mL y completar a volumen con fase móvil. Homogeneizar y filtrar en membrana 0.45µm.

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; 5µm)
Detección	=	254 nm
Flujo	=	2,0 mL/minuto
Volumen	de	20µL
Inyección		
Temperatura:	=	30°C
Elución	=	Isocrática
Tiempo de retención	=	Aproximadamente 5,0 minutos
Tiempo de corrida	=	4 veces el tiempo de retención de Betahistina diclorhidrato

BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg

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.

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)

$$\frac{A_i \times mP \times Pot \times 1 \times 100 \times 100 \times PM}{AP \times 100 \times 20 \times mA \times 24}$$

Donde:

A_i =	área del pico de N-metil-2-(piridin-2-il)-N-(2-(piridina-2-il)etil) etanamina del cromatograma de la muestra.
AP =	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
24 =	contenido teórico de Betahistina em mg/comp
100 =	conversión %
100, 1, 20 =	diluciones del estándar
100 =	dilución de la muestra

12.13.2. % de 2-vinilpiridina (solución 4)

$$\frac{A_i \times mP \times Pot \times 1 \times 2 \times 100 \times 100 \times PM}{AP \times 25 \times 100 \times 40 \times mA \times 24}$$

Donde:

BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg

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
24= 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)

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

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 = fator de dilución

12.13.4. % Total de impurezas (solución 2)

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

Donde:

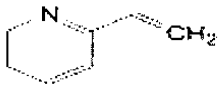
$\sum Ai$ = suma de las áreas de los picos de N-metil-2-(piridin-2-il)-N-(2-(piridina-2-il)etil) etanamina, 2-vinilpiridina y las impurezas desconocidas del cromatograma de la muestra.
AP = área promedio del pico de betahistina en el cromatograma del estándar
5 = fator de dilución

12.14. Limites

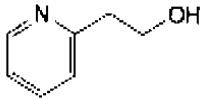
a) N-metil-bis(B-(2-piridil)etil)amina	a) Máximo 2,0 %
b) 2-vinilpiridina	b) Máximo 0,2 %
c) Impurezas desconocidas	c) Máximo 0,2 %
d) Impurezas totales	d) Máximo 2,0 %

12.15. Impurezas

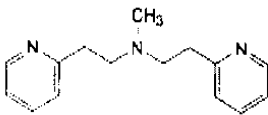
BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg



2-ethenylpyridine (2-vinylpyridine)

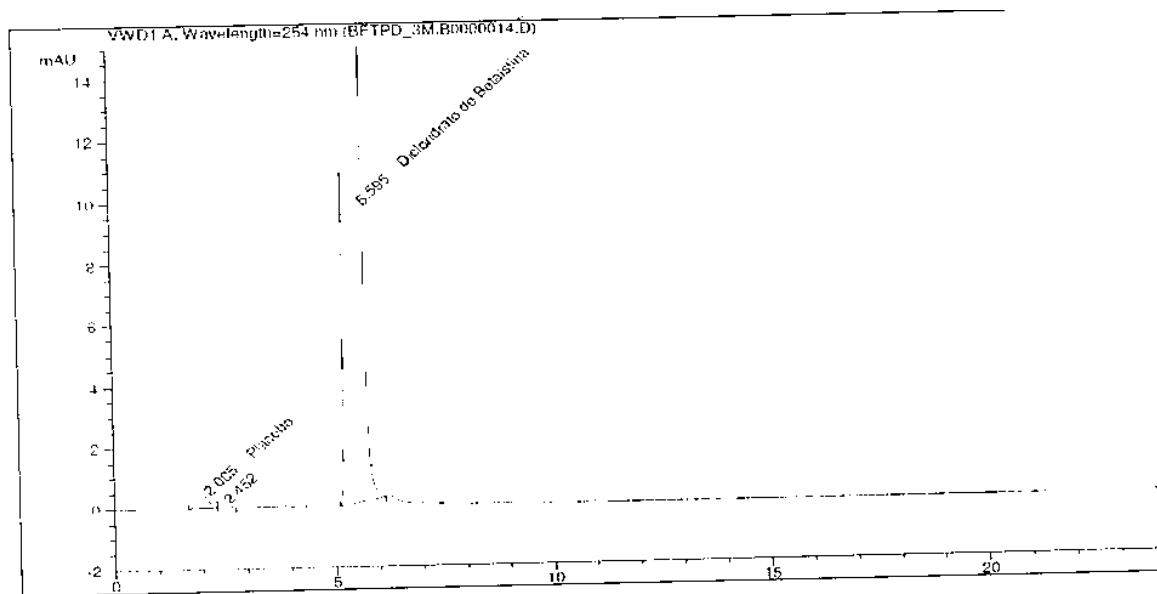


2-(pyridin-2-yl)ethanol



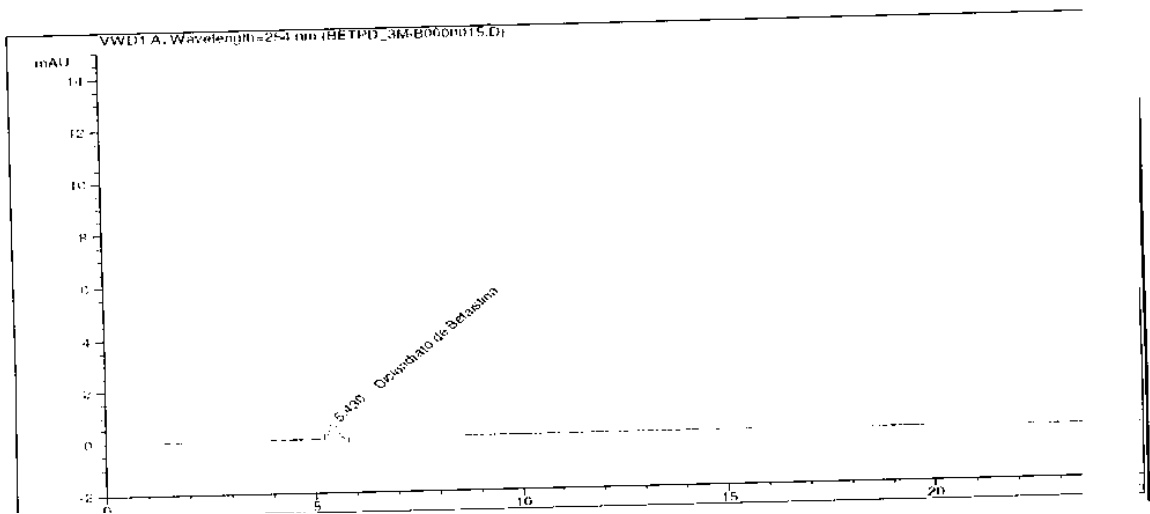
N-methyl-2-(pyridin-2-yl)-*N*-[2-(pyridin-2-yl)ethyl]ethanamine

12.16. Cromatogramas de la solución 1 (muestra)

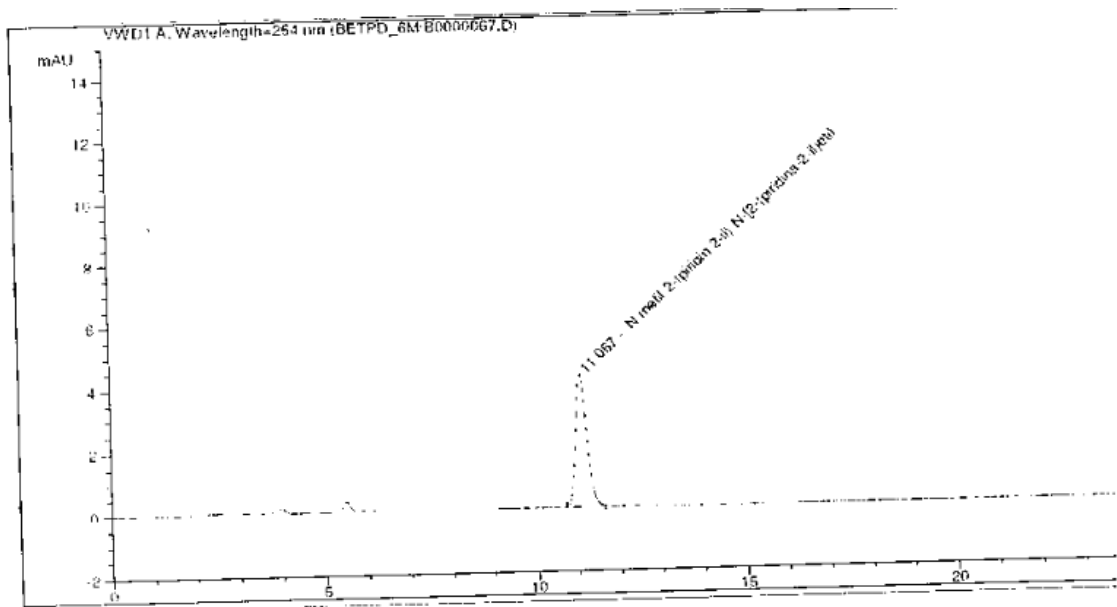


12.17. Cromatograma de la solución 2 (muestra diluída)

BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg

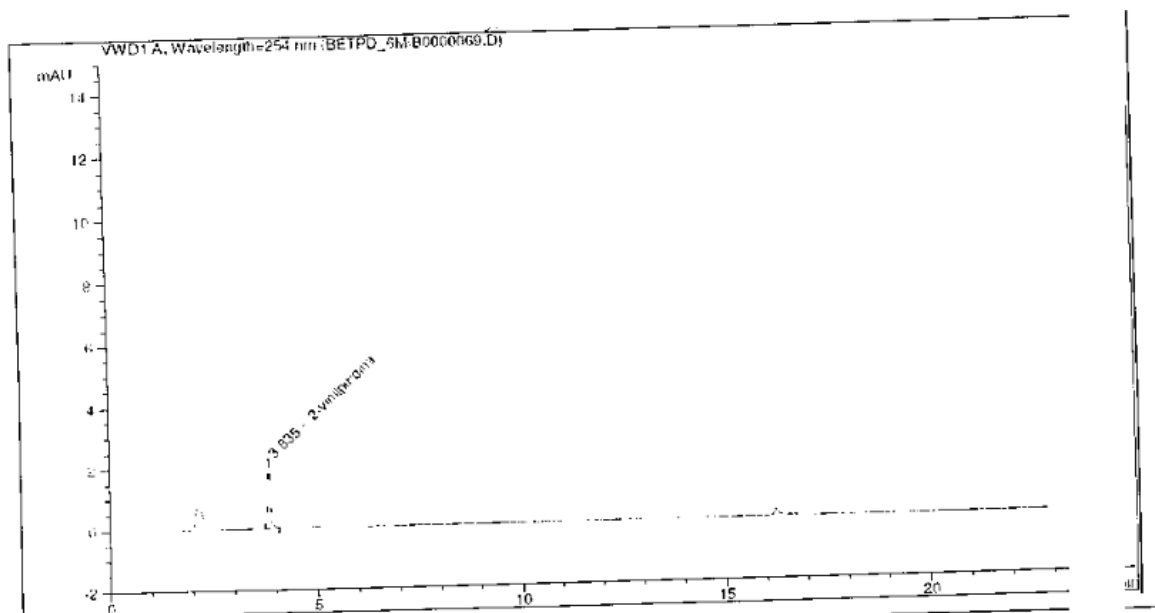


12.18. Cromatograma de solución 3

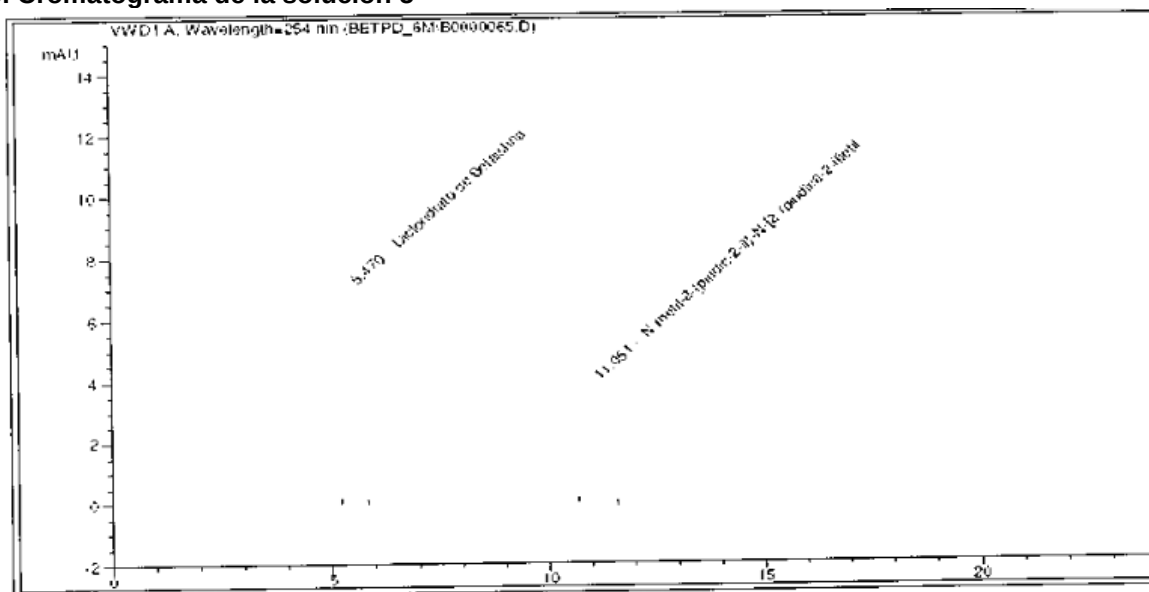


12.19. Cromatograma de la solución A

BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg

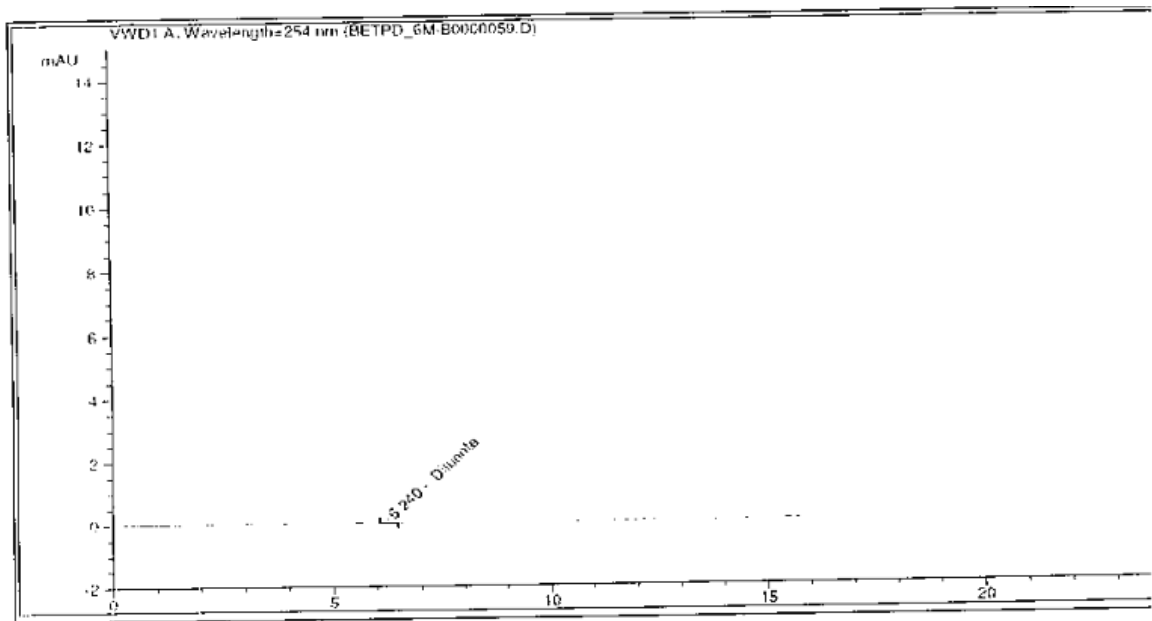


12.20. Cromatograma de la solución 5

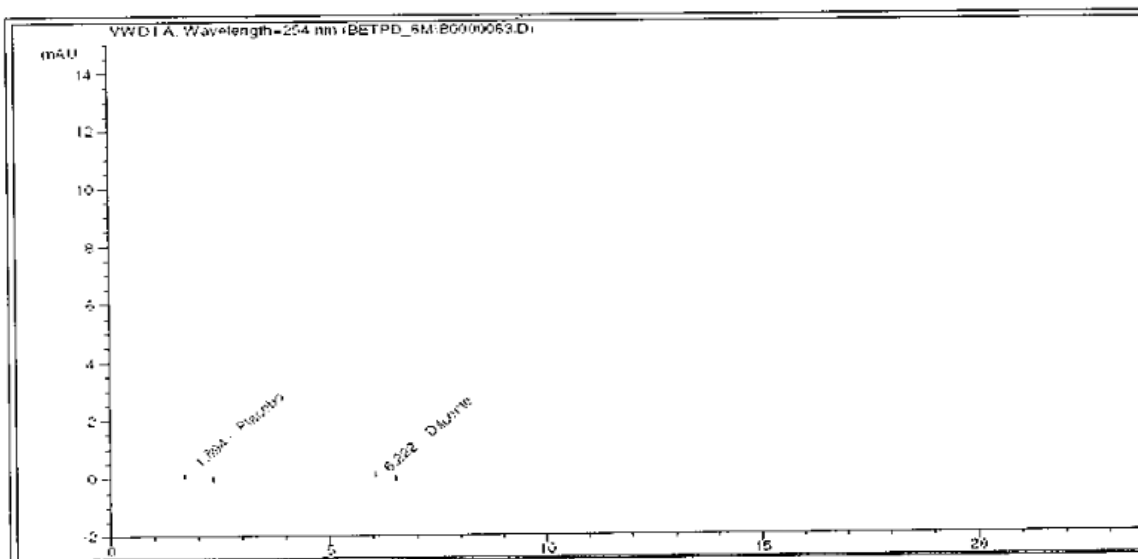


12.21. Cromatograma del diluyente

BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg



12.22. Cromatograma del placebo



12.23. Criterios de aceptación

e) N-metil-bis(B-(2-piridil)etil)amina	a) Máximo 2,0 %
--	-----------------

BETAHISTINA DICLORHIDRATO COMPRIMIDOS 24 mg

f) 2-vinilpiridina	b) Máximo 0,2 %
g) Impurezas desconocidas	c) Máximo 0,2 %
h) Impurezas totales	d) Máximo 2,0 %