

Produto Acabado BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	Código: 407881	Versão: v.1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Classificação: Antivertiginoso	Data de Vigência: 23/10/2018	
Elaborado por: Livia Akiyama	Revisado por: Margareth Minutti	Aprovado por: Magna Sousa

TESTES**ESPECIFICAÇÕES****1- Descrição - CP (1)****-Descrição****Comprimido circular branco, biconvexo.****2- Peso Médio - CP (1)****-Peso Médio****366,00 a 380,63 mg****3- Dimensões - CP (1)****-Diâmetro****9,80 a 10,20 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****11,0 a 16,0 Kp****7- Descrição - PA (1)****-Descrição****Comprimido circular branco, biconvexo.**

CP - fase controle em processo

PA - fase produto acabado

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura. Essa especificação somente é válida para o dia 13/11/2018.

Produto Acabado BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	Código: 407881	Versão: v.1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Classificação: Antivertiginoso		Data de Vigência: 23/10/2018
Elaborado por: Livia Akiyama	Revisado por: Margareth Minutti	Aprovado por: Magna Sousa

8- Peso Médio - PA (1)

-Peso Médio **356,25 a 393,75 mg**

9- Umidade (IV) - PA (1)

-Umidade (IV) **Máximo 10,0 %**

10- Dureza - PA (1)

-Dureza **4,0 a 23,0 Kp**

11- Desintegração - PA (1)

-Desintegração **Máximo 15 minuto(s)**

12- Identificação - PA (2)

-Ultravioleta **O espectro da amostra deve apresentar máxima absorção em cerca de 256nm e uma absorção máxima bem menos definida em cerca de 265nm.**

-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.**

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

-Teor de Dicloridrato de Betaistina (HPLC) **- Liberação CQ: - Liberação CQ: 22,80 a 25,20 mg/cpr**

CP - fase controle em processo

PA - fase produto acabado

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura. Essa especificação somente é válida para o dia 13/11/2018.

Produto Acabado BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	Código: 407881	Versão: v.1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Classificação: Antivertiginoso		Data de Vigência: 23/10/2018
Elaborado por: Livia Akiyama	Revisado por: Margareth Minutti	Aprovado por: Magna Sousa

-Teor de Dicloridrato de Betaistina (HPLC) em %	- Liberação CQ: - Liberação CQ: 95,0 a 105,0 %
-Teor de Dicloridrato de Betaistina (HPLC)	22,80 a 25,20 mg/cpr
-Teor de Dicloridrato de Betaistina (HPLC) em %	95,0 a 105,0 %
14- Uniformidade de Dose Unitária (Uniformidade de Conteúdo) - PA (2)	
-Valor de Aceitação	0 a 15
15- Dissolução (HPLC) - PA (1)	
-Dissolução	Mínimo 85 %
16- Produto de Degradação - 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)	
-Contagem de Fungos e/ou Leveduras	Máximo 200 UFC/g
19- Pesquisa de E. coli - PA (3)	

CP - fase controle em processo

PA - fase produto acabado

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura. Essa especificação somente é válida para o dia 13/11/2018.

Produto Acabado BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	Código: 407881	Versão: v.1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Classificação: Antivertiginoso	Data de Vigência: 23/10/2018	
Elaborado por: Livia Akiyama	Revisado por: Margareth Minutti	Aprovado por: Magna Sousa

-Pesquisa de E. 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 2016 - <Betahistine Dihydrochloride Tablets>
3. Farmacopeia Brasileira - 5ª Edição.

Histórico:

CP - fase controle em processo

PA - fase produto acabado

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura. Essa especificação somente é válida para o dia 13/11/2018.

Produto Acabado BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	Código: 407881	Versão: v.1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Classificação: Antivertiginoso	Data de Vigência: 23/10/2018	
Elaborado por: Livia Akiyama	Revisado por: Margareth Minutti	Aprovado por: Magna Sousa

Revisão v1.0: 17/12/2012 - Emissão inicial, conforme documento DNP-208 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.

Revisão v1.1: 23/01/2014 - Atualização pela Farmacopéia Britânica 2014, com alteração na metodologia do teste Identificação e substituição do POP EU VIII CM 008 pelo POP EU CM 005, conforme controle de mudança GED 5772.

Revisão v1.2: 06/03/2014 - Na metodologia, correção no comprimento de onda do teste Identificação: Ultravioleta de "260nm" para "267nm", sem alteração na especificação, conforme solicitação do controle de mudanças GED 6179.

Revisão v1.3: 11/08/2014 - Alteração do descritivo do código 407881 de "DICLORIDRATO DE BETAISTINA 24MG 30CPR" para "BETAISTINA DICLOR 24MG 30CPR" e substituição do POP EU VIII CQ 024 pelo POP EU CM 005 na metodologia, sem alteração de conteúdo, conforme controle de mudança GED 7992.

Revisão v1.4: 02/02/2016 – Atualização da especificação e metodologia analítica conforme Farmacopeia Britânica 2016 <Betahistine Dihydrochloride Tablets> com alteração no cálculo da recuperação do padrão de confirmação (P2) na metodologia dos testes "Teor e Uniformidade de conteúdo"; Alteração da nomenclatura do teste "Substâncias Relacionadas" para "Produto de Degradação" e no preparo da solução 3, substituindo a informação "Pesar analiticamente cerca de 12,8mg" para "Pesar exatamente 12,8mg"; Exclusão da potência do padrão no cálculo do teste "Produtos de Degradação"; Detalhamento da especificação nos testes "Identificação UV e Identificação HPLC"; Inclusão do teste "Desintegração" na fase PA com especificação "Máximo 15 minutos" conforme referência Farmacopeia Brasileira 5ª edição e inclusão da referência de Validação de Dissolução RV-MA-126/09, conforme controle de mudanças GED 13019.

Revisão v1.5: 18/05/2016 – Na fase de controle em processo, exclusão do teste de "Umidade". Na metodologia do teste de "Dissolução", retificação do item do Preparo da amostra (item 16.2) e tempo de análise de "10 minutos" para "12 minutos" conforme a nova validação e retificação do número do Relatório de validação para RV-MA-BET-PA-03/12-03. No teste de "Uniformidade de doses unitárias" inclusão da legenda para "1 (cp)" no cálculo, conforme solicitação do controle de mudanças GED 14089.

Revisão v1.6: 07/11/2017 – Versionamento para alteração na especificação dos testes de controle em processo, "Peso Médio – CP" de "363,75 a 386,25mg" para "366,00 a 380,63mg", no teste "Dimensões – Espessura" de "4,20 a 4,60mm" para "4,00 a 4,40mm" e parametrização no teste de "Dissolução", sem alteração no método e conforme controle de mudança CM-000416.

Revisão v1.7: 05/10/2018 - Alteração do descritivo de "BETAISTINA DICLOR 24MG 30CPR" para "BETAISTINA DICL 24MG 30CPR", sem alteração de especificação e metodologia analítica, conforme OCOR-18/001388.

Anexo(s):

407881_1_7.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"

CP - fase controle em processo

PA - fase produto acabado

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura. Essa especificação somente é válida para o dia 13/11/2018.

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

METODOLOGIA ANALÍTICA	
Elaborado por:	Débora Yoshida
Analista DMA:	Roberta Zafalon

MÉTODO DE ANÁLISE

Fase: Controle em processo

1. Descrição ¹

Prosseguir segundo MGA – 001.

2. Peso médio ¹

Prosseguir segundo MGA – 003.

3. Dimensões ²

Utilizar paquímetro para determinação das dimensões.
Reportar os valores individuais e a média de 10 unidades.

4. Desintegração ^{1,2}

Meio: Água deionizada à 37°C.
Prosseguir segundo MGA – 007.

5. Friabilidade ¹

Prosseguir segundo MGA – 006.

6. Dureza ¹

Prosseguir segundo MGA – 005.

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

Fase: Produto Acabado**7. Descrição ¹**

Prosseguir segundo MGA – 001.

8. Peso médio ¹

Prosseguir segundo MGA – 003.

9. Umidade (IV) ²

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.

10. Dureza ¹

Prosseguir segundo MGA – 005.

11. Desintegração ¹

Prosseguir segundo MGA – 007.

12. Identificação ³**12.1 Ultravioleta****12.1.1 Preparo da amostra**

- Triturar 10 comprimidos até a obtenção de um pó fino;
- Pesar analiticamente cerca de 78mg do pó (equivalente a 5mg de dicloridrato de betaistina);
- Transferir para um balão volumétrico de 100mL;
- Adicionar 50mL de água ultrapurificada, dissolver;
- Completar o volume com água ultrapurificada;
- Homogeneizar e filtrar.

Concentração da amostra = 0,05 mg de Betaistina / mL

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

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 267nm e uma absorção máxima, menor, bem definida em cerca de 263nm e ombro a 256nm.

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 14).

13. Teor de Dicloridrato de Betaistina ³

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.

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

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

- 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)

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)
Detecção	=	254 nm
Fluxo	=	2,0 mL/minuto
Volume de Injeção	=	20µL

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

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

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)

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

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
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
- 100 = Diluição da amostra
- PM = Peso médio dos comprimidos em mg

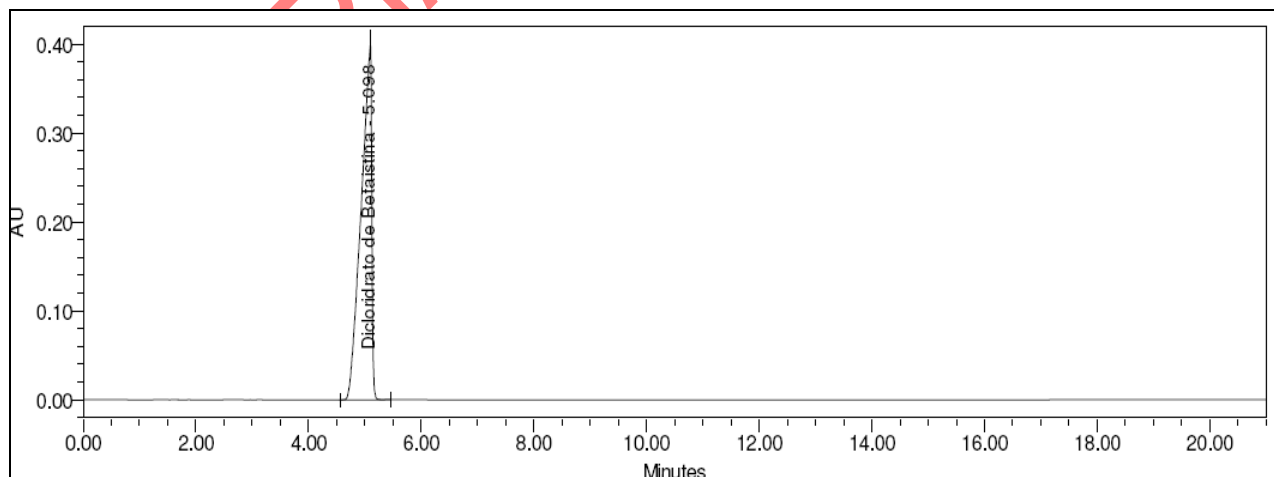
13.12.3 Cálculo da recuperação do padrão de confirmação (P2)

$$\frac{AP2 \times cP1 \times 100}{AP1 \times cP2}$$

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)
- cP1 = Concentração do padrão de calibração (P1) de Dicloridrato de Betaistina em mg/mL
- cP2 = Concentração do padrão de confirmação (P2) de Dicloridrato de Betaistina em mg/mL
- 100 = Conversão para porcentagem

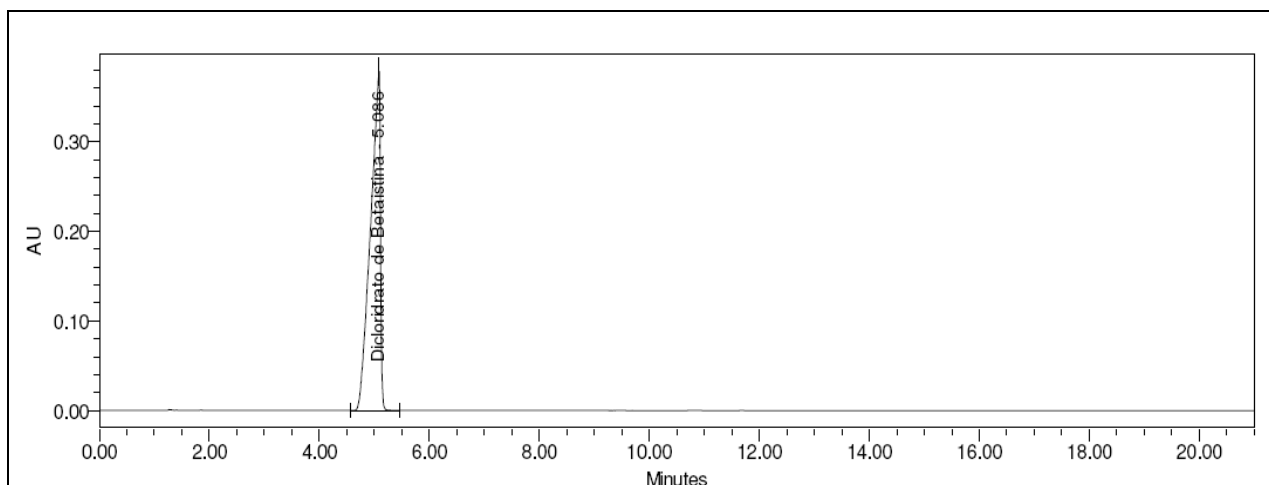
13.13 Cromatograma do padrão



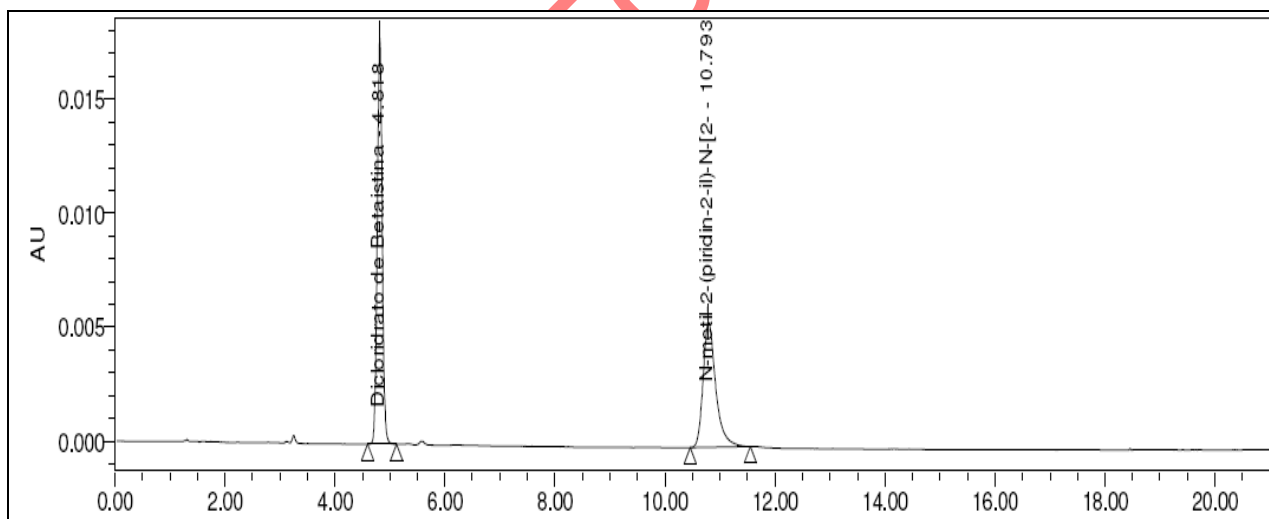
Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DIOL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

13.14 Cromatograma da amostra



13.15 Cromatograma da solução de adequação do sistema



14. Uniformidade de doses unitárias (uniformidade de conteúdo) ³

Determinar individualmente em 10 comprimidos.

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

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. Pipetar volumetricamente 7mL desta solução para um balão volumétrico de 10mL e completar o volume com a fase móvel. Centrifugar e filtrar em membrana 0,45µm.

Concentração aproximada da amostra = 0,33 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)
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

14.5 Tempo de estabilização do sistema

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

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

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

$$\frac{AA \times mP \times Pot \times 50 \times 10 \times 100}{AP \times 100 \times 1 (cp) \times 7 \times 24} = \% \text{ de Dicloridrato de Betaistina / Cp}$$

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)

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

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

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

50, 7, 10	=	Diluição da amostra
24	=	Conteúdo teórico de Dicloridrato de Betaistina (mg/cp)
100	=	Conversão para porcentagem
1 (cp)	=	1 comprimido (tomada de ensaio)

14.7.4 Cálculo da recuperação do padrão de confirmação (P2)

$$\frac{AP2 \times cP1 \times 100}{AP1 \times cP2}$$

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)
cP1	=	Concentração do padrão de calibração (P1) de Dicloridrato de Betaistina em mg/mL
cP2	=	Concentração do padrão de confirmação (P2) de Dicloridrato de Betaistina em mg/mL
100	=	Conversão para porcentagem

14.8 Critério para avaliação de uniformidade

Prosseguir segundo MGA – 041.

15. Dissolução ²

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.*

*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

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

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 1000mL 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 solubilização. Esperar esfriar, se necessário, completar o volume com fase móvel e homogeneizar. Pipetar volumetricamente 3mL desta solução para um balão volumétrico de 20mL e completar o volume meio de dissolução. Homogeneizar e filtrar em membrana 0,45µm.

Concentração aproximada P1 = 0,0384 mg de Dicloridrato de Betaistina / mL

Concentração aproximada P2 = 0,0576 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; 5µm)
--------	---	-------------------------------

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

Pré-coluna	=	Gemini C18 (4,0 x 3,0 mm)
Deteção	=	254 nm
Fluxo	=	1,5 mL/minuto
Volume de Injeção	=	10µL
Temperatura	=	40°C
Tempo de retenção	=	Aproximadamente 5,7 minutos
Tempo de Análise	=	Aproximadamente 12,0 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 os RFs das replicatas das injeções.

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

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

15.10 Procedimento

Injetar a amostra e registrar a área do pico principal.

15.11 Cálculo

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

15.11.1 Cálculo da concentração do padrão (Cp)

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

15.11.2 Cálculo do fator de multiplicação da amostra (Fx)

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

Onde:

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

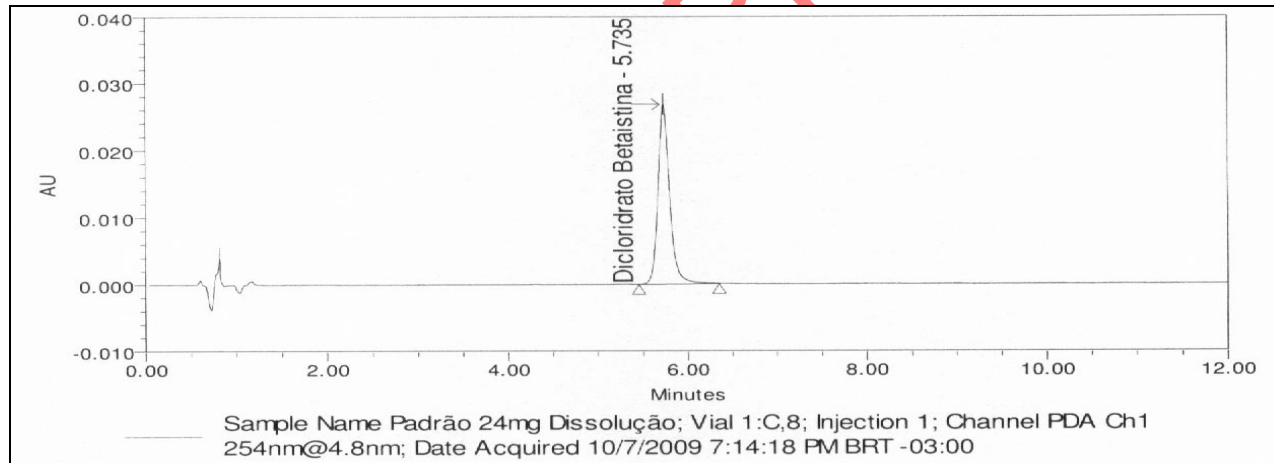
Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

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
mP	=	Massa do padrão de Dicloridrato de Betaistina em mg
100	=	Conversão para %
24	=	Valor teórico de Dicloridrato de Betaistina em mg / comprimido
500	=	Volume do meio de dissolução em mL
1cp	=	1 comprimido (tomada de ensaio da amostra)
100, 3, 20	=	Diluições do padrão

15.12 Critério de avaliação para dissolução

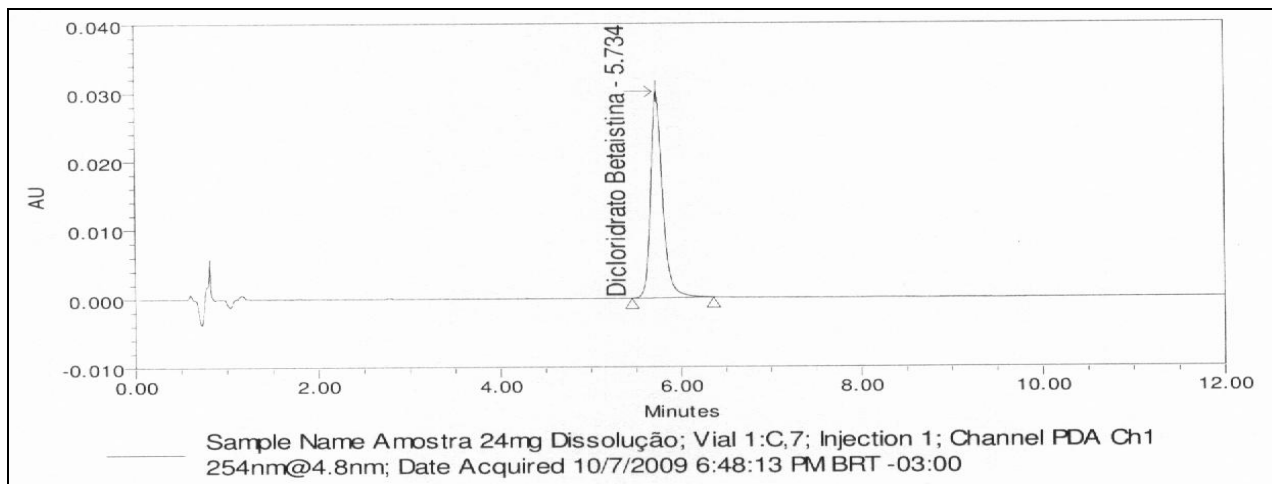
Prosseguir segundo MGA – 008.

15.13 Cromatograma do padrão



15.14 Cromatograma da amostra

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		



16. Produtos de Degradação³

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 desgaseificar.

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.

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

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

Pesar exatamente 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 0,45µm.

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

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.

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 2 vezes 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.

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

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

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

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

Onde:

Ai	=	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
mP	=	Massa do padrão em mg
PM	=	Peso médio em mg / comprimido
24	=	Conteúdo teórico de Betaisitna em mg / comprimido
100	=	Conversão para %
100, 1, 20	=	Diluições do padrão
100	=	Diluição da amostra
mA	=	Massa da Amostra

16.13.2 % de 2-vinilpiridina (solução 4)

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

Onde:

Ai	=	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
24	=	Conteúdo teórico de Betaisitna em mg / comprimido
100	=	Conversão para %
25, 1, 100, 2, 40	=	Diluições do padrão

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

100 = Diluição da amostra
mA = Massa da Amostra

16.13.3 % de Impureza desconhecida (solução 2)

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

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:

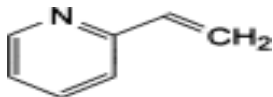
$\sum A_i$ = Soma das áreas dos picos de N-metil-bis[β-(2-piridil)etil]etilamina, 2-vinilpiridina e das impurezas desconhecidas no cromatograma da amostra
AP = Área média do pico de Dicloridrato de betaistina no cromatograma do padrão
5 = Fator de diluição

16.14 Limites

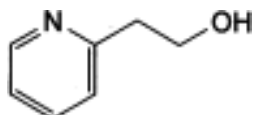
- a) A área do pico referente ao N-metil-bis[β-(2-piridil)etil]etilamina no cromatograma da solução 1 (amostra) deve ser ≤ que a área do pico principal obtido no cromatograma da solução 3 (equivalente a 2,0%).
- b) A área do pico referente ao 2-vinilpiridina no cromatograma da solução 1 (amostra) deve 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 ≤ 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[β-(2-piridil)etil]etilamina, 2-vinilpiridina e qualquer pico secundário (impureza desconhecida), deve ser ≤ 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

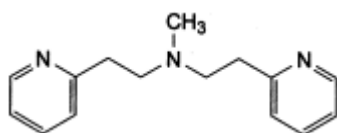
Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		



2-ethenylpyridine (2-vinylpyridine)

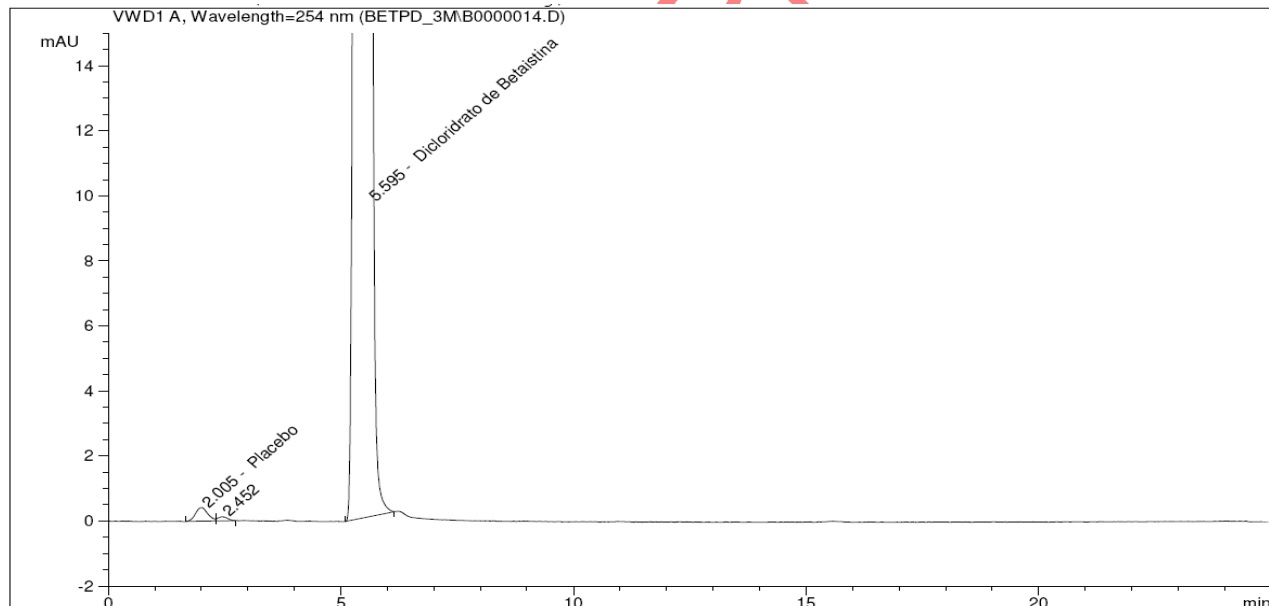


2-(pyridin-2-yl)ethanol



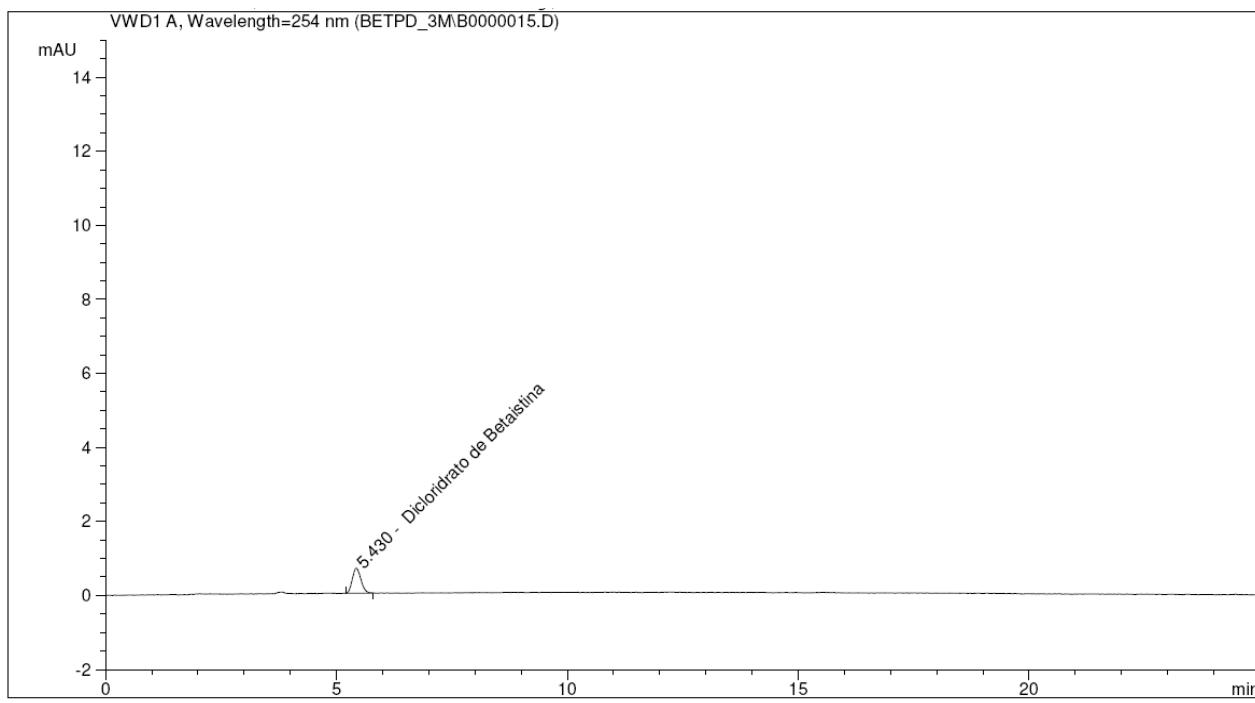
N-methyl-2-(pyridin-2-yl)-N-[2-(pyridin-2-yl)ethyl]ethanamine

16.16 Cromatograma da solução 1 (amostra)

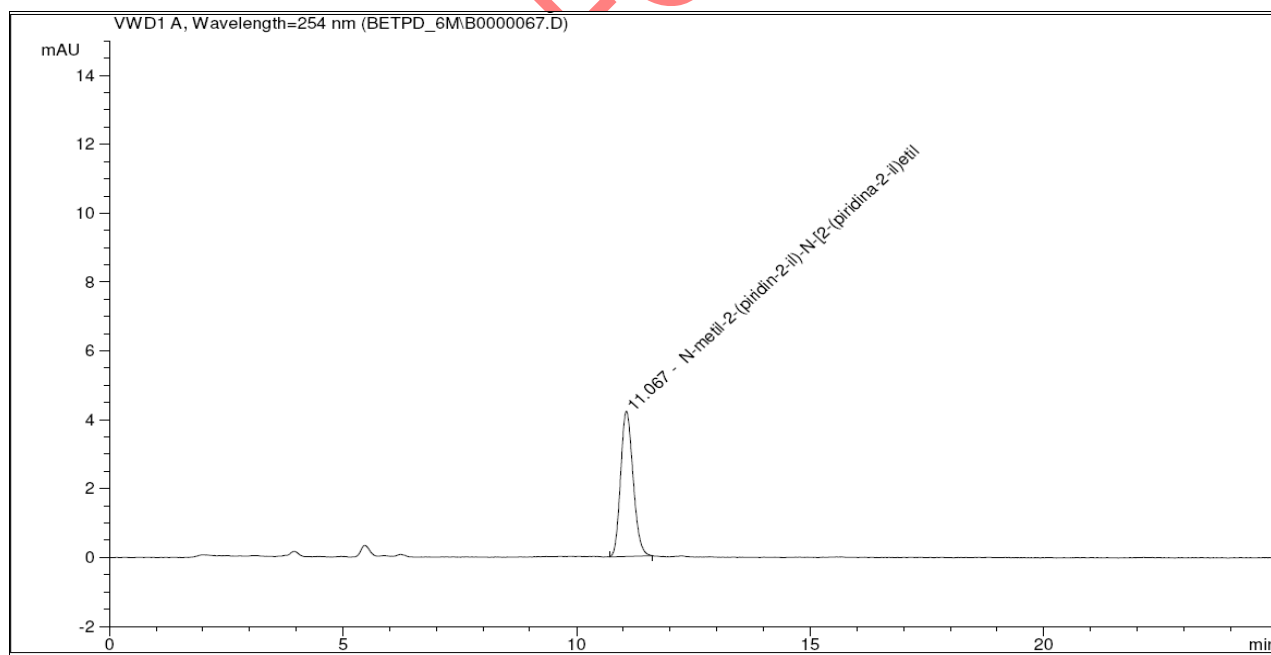


16.17 Cromatograma da solução 2 (amostra diluída)

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		



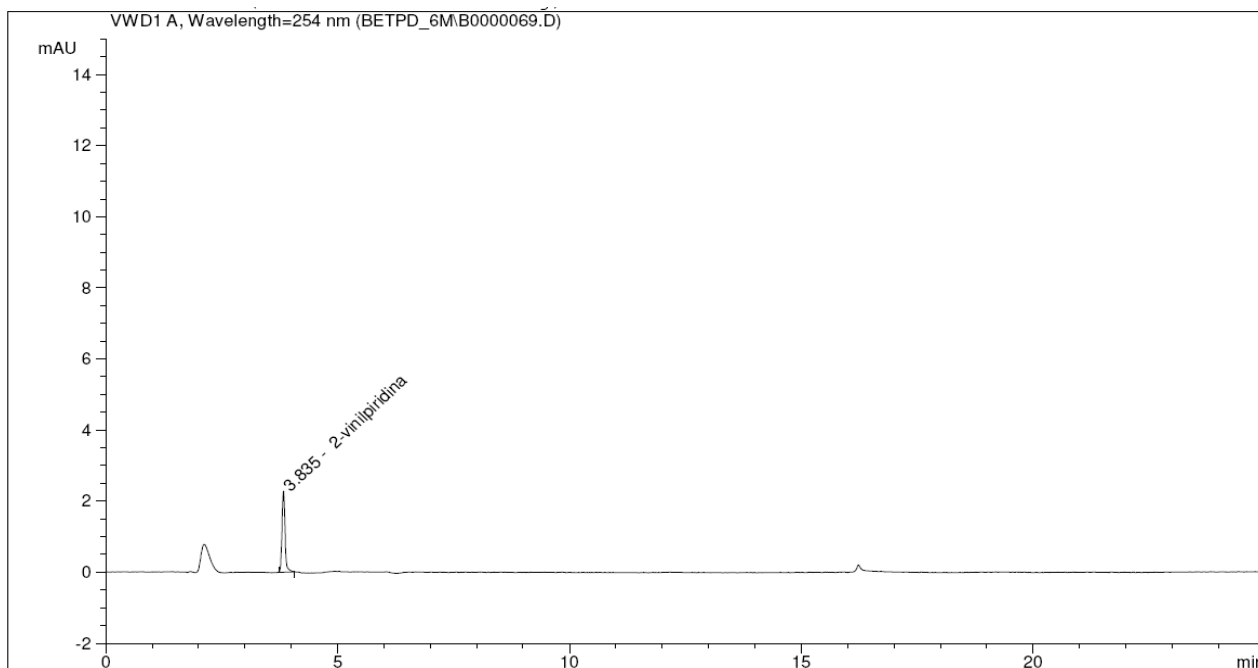
16.18 Cromatograma da solução 3



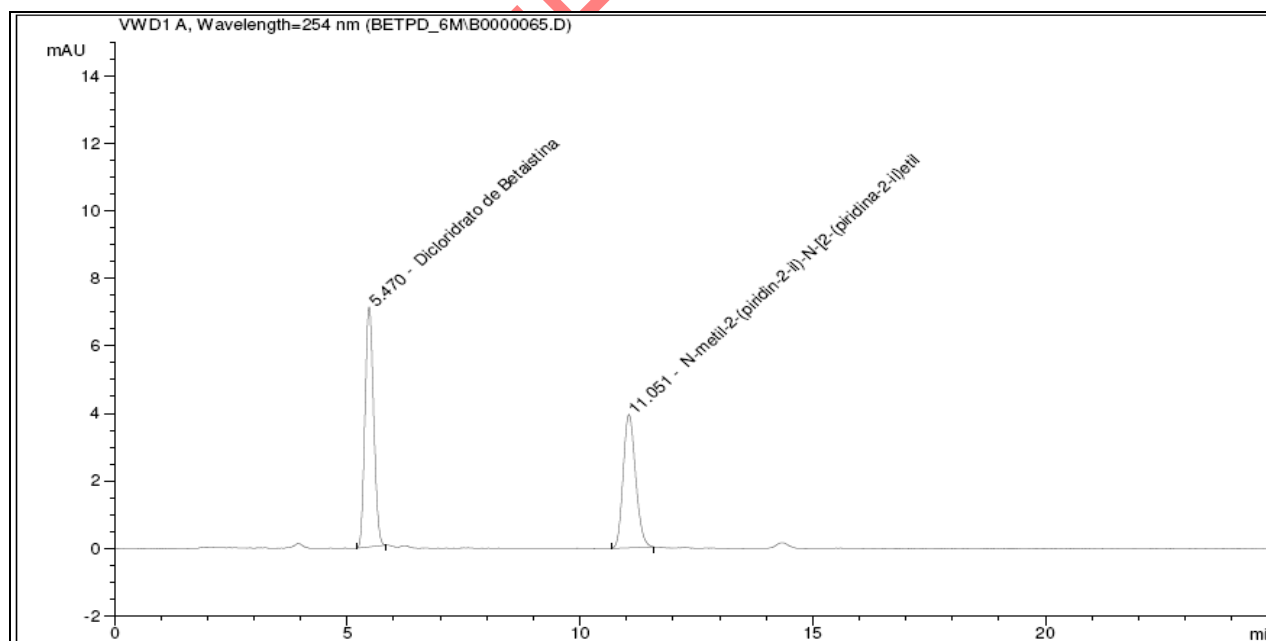
16.19 Cromatograma da solução 4

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		



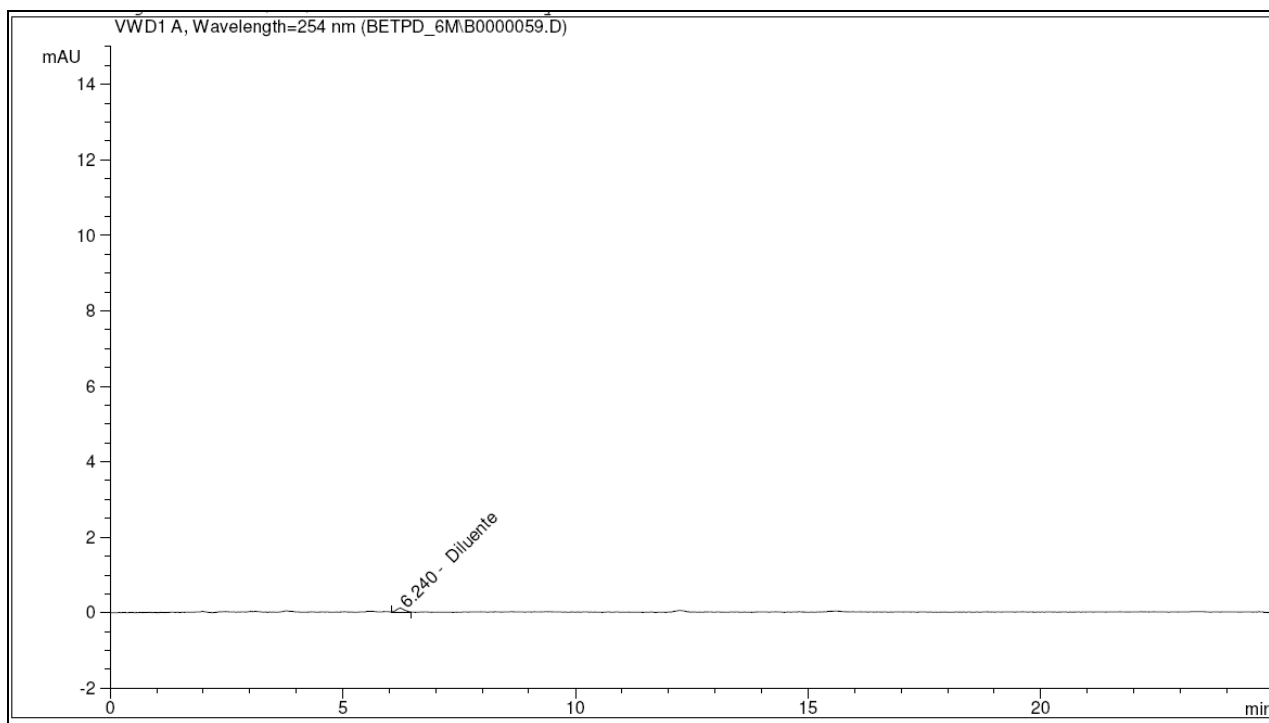
16.20 Cromatograma da solução 5



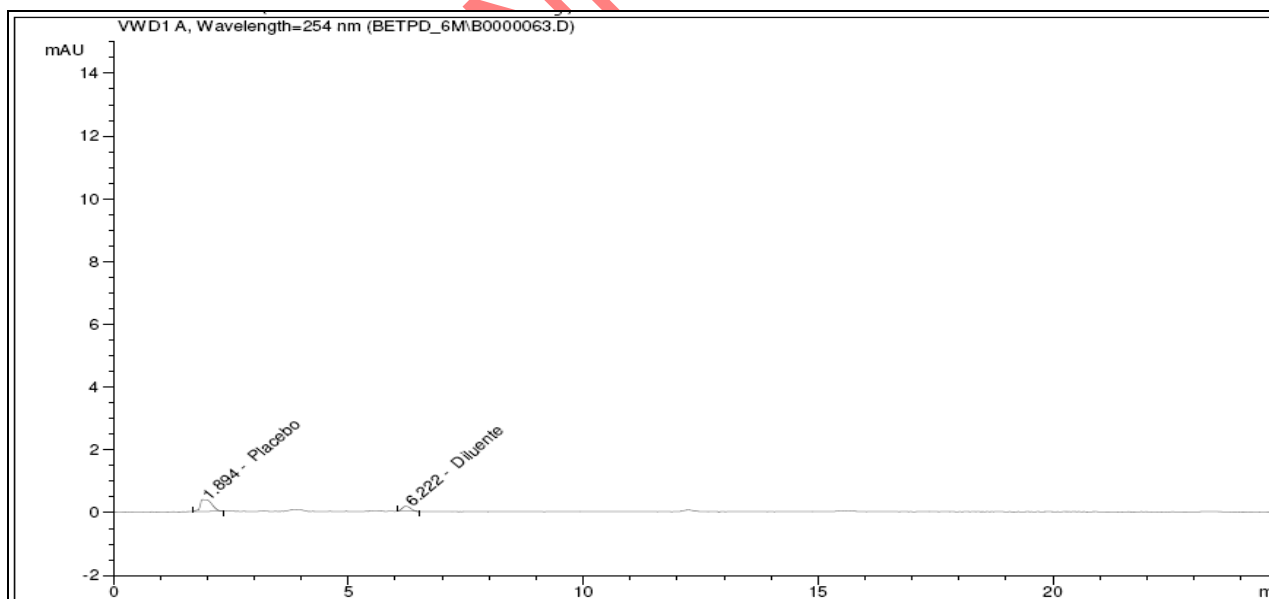
16.21 Cromatograma do diluente

Documento gerado eletronicamente dispensa assinatura

Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		



16.22 Cromatograma do placebo



Produto	Código:	Versão:
BETAISTINA DICL 24MG 30CPR	407881	v1.7
Forma Farmacêutica: Comprimido Simples		

17. Contagem microbiana⁴ (referente aos itens 17 e 18 da especificação)

Prosseguir segundo POP EU CM 005.

19. Pesquisa de Patógenos⁴

Prosseguir segundo POP EU CM 005.

Referências de metodologia

1. Métodos Gerais de Análise (MGA).
2. Desenvolvimento local – Desenvolvimento de métodos analíticos (DMA).
3. Farmacopeia Britânica 2016 – <Betahistine Dihydrochloride Tablets>.
4. POP EU CM 005.

Relatório de validação

Validação de método analítico RV-MA-BET-PA-03/12-03

CÓPIA INFORMATIVA