**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Бисакодил ФС**

**Бисакодил**

**Bisacodylum Взамен ФС 42-3252-95**

[4,4'-(Пиридин-2-илметилен)дифенил]диацетат



|  |  |
| --- | --- |
| C22H19NO4 | М.м. 361,39 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % бисакодила в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Растворим в ацетоне, мало растворим в эфире, практически нерастворим в воде.

**Подлинность.** *1. ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бисакодила. Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах хлороформа, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2.* *Спектрофотометрия*. Cпектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 0,05 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 230 до 290 нм должен иметь максимум при 263 нм, минимум при 243 нм и плечо в интервале от 273 до 277 нм.

*3. Качественная реакция*. К 50 мг субстанции прибавляют 0,5 мл 16 % разведённой серной кислоты; при нагревании должен появиться запах уксусной кислоты*.*

*4. Качественная реакция.* 10 мг субстанции растворяют в 3 мл концентрированной серной кислоты. Прибавляют 1 каплю 0,1 М раствора калия дихромата. Раствор должен окраситься в красно-фиолетовый цвет, переходящий при нагревании в тёмно-фиолетовый.

**Температура плавления.** От 131 до 135 °C (ОФС «Температура плавления»).

**Кислотность или щёлочность.** К 1,0 г субстанции прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, взбалтывают, нагревают до кипения, охлаждают и фильтруют. Прибавляют 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида и 0,1 мл 0,05 % раствора метилового красного. Окраска раствора должна быть жёлтой. Для изменения окраски на красную должно потребоваться не более 0,4 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ. Все растворы используют свежеприготовленными.

*Смесь растворителей.* Уксусная кислота – ацетонитрил – вода 4:30:66.

*Буферный раствор.* 1,58 г аммония формиатапомещают в градуированный химический стакан вместимостью 1 л, растворяют в 800 мл воды и доводят рН раствора муравьиной кислотой до 5,0±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза.* Ацетонитрил – буферный раствор 45:55.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл ацетонитрила и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор сравнения А.* 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора смесью растворителей до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор сравнения Б.* 2,0 мг стандартного образца бисакодила для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А, В, С, D и E, растворяют в 1,0 мл ацетонитрила и смешивают с 1,0 мл смеси растворителей.

*Раствор сравнения В.* 5,0 мг стандартного образца бисакодила для идентификкации пиков, содержащего примесь F, растворяют в 2,5 мл ацетонитрила и смешивают с 2,5 мл смеси растворителей.

Примечание.

Примесь А: 4,4'-(Пиридин-2-илметилен)дифенол, CAS 603-41-8;

примесь В: 4,4'-[(*RS*)-Пиридин-2-илметилен]дифенол, CAS 16985-05-0;

примесь С: {4-[(4-Гидроксифенил)(пиридин-2-ил)метил]фенил}ацетат, CAS 72901-16-7;

примесь D: неизвестная структура;

примесь Е: [2,4'-(Пиридин-2-илметилен)дифенил]диацетат, CAS 111664-35-8;

примесь F: неизвестная структура.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 оС; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 265 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют испытуемый раствор А и растворы сравнения А, Б и В.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С и D используются хроматограммы раствора сравнения Б и прилагаемая к стандартному образцу бисакодила для проверки пригодности хроматографической системы. Для идентификации примеси F используется хроматограмма раствора сравнения В.

*Относительные времена удерживания соединений.* Бисакодил – 1 (около 13 мин), примесь А – около 0,2, примесь В – около 0,4, примесь С - около 0,45, примесь D – около 0,8, примесь Е – около 0,9, примесь F – около 2,6.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения Б *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси Е и бисакодила должно быть не менее 1,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножается на 0,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А:

- площади пиков каждой из примесей A и B не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- площади пиков каждой из примесей C и Е не должны более чем в пять раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси D не должна более чем в два раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси F не должна более чем в три раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

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

- суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более десятикратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее половины площади основного пика на хроматограмме растворасравнения А (менее 0,05 %).

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

**Сульфаты.** Не более 0,05 %(ОФС «Сульфаты», метод 1)**.** 0,5 г субстанции встряхивают в течение 5 мин с 25 мл воды и фильтруют**.** Для определения используют 10 мл полученного фильтрата.

**Хлориды.** Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»).5 мл фильтрата, полученного в испытании «Сульфаты», смешивают с 5 мл воды.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл безводной уксусной кислоты и титруют 0,1 Мраствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (1 капля 0,1 % раствора кристаллического фиолетового) до перехода окраски в голубовато-зелёную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 36,14 мг бисакодилаC22H19NO4.

**Хранение**. В защищённом от света месте.