**Бисакодил, таблетки ФС**

**Бисакодил, таблетки**

**Bisacodylum, tabulettae Взамен ФС 42-3248-95**

**ВФС 42-3511-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бисакодил, таблетки (таблетки кишечнорастворимые). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бисакодила C22H19NO4.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

1. ВЭЖХ. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания бисакодила на хроматограмме раствора стандартного образца бисакодила (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция*. К навеске порошка растертых таблеток, содержащей около 50 мг бисакодила, прибавляют 1,0 мл 16 % серной кислоты разведённой; при нагревании должен появиться запах уксусной кислоты.

**Растворение**. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

*Первая стадия (кислотная).*

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты |
| Объем среды растворения: | 500 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения мешалки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 120 мин. |

*Испытуемый раствор А.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку бисакодила. Через 120 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца бисакодила А.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца бисакодила помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в среде растворения, и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Количество бисакодилаC22H19NO4 перешедшее в раствор, в процентах (Х) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика бисакодила на хроматограмме испытуемого раствора А; |
|  | *S0* | – | площадь пика бисакодила на хроматограмме раствора стандартного образца бисакодила А; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца бисакодила, мг; |
|  | *P* | – | содержание бисакодила в стандартном образце бисакодила, %.; |
|  | *L* | – | заявленное количество бисакодила в одной таблетке, мг. |

Через 120 мин в раствор должно перейти не более 5 % (Q) бисакодила C22H19NO4.

*Вторая стадия (щелочная).*

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Фосфатный буфер рН 7,4 |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения мешалки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Фосфатный буфер рН 7,4*. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,56 г натрия гидроксида и 7,80 г натрия дигидрофосфата безводного, растворяют в воде, прибавляют 5,0 г натрия лаурилсульфата, нагревают до растворения, охлаждают, при необходимости доводят значение рН до 7,4±0,05 и доводят объем раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку бисакодила из первой стадии. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца бисакодила Б.* Около 14 мг (точная навеска) стандартного образца бисакодила помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в среде растворения и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Количество бисакодилаC22H19NO4 перешедшее в раствор, в процентах (Х) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика бисакодила на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S0* | – | площадь пика бисакодила на хроматограмме раствора стандартного образца бисакодила Б; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца бисакодила, мг; |
|  | *P* | – | содержание бисакодила в стандартном образце бисакодила, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество бисакодила в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) бисакодила C22H19NO4.

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

*Растворитель.* Уксусная кислота – ацетонитрил – вода 4:30:66.

*0,025 М раствор формиата аммония.* В 800 мл воды растворяют 1,58 г аммония формиата и доводят значение рН 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 (ПФ).* Ацетонитрил – 0,025 М раствор формиата аммония (45:55).

*Испытуемый раствор*. Навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 25 мг бисакодила, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл растворителя, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерной колбе вместимостью 10 мл смешивают содержимое флакона бисакодила раствора для проверки пригодности хроматографической системы с 1,0 мл ацетонитрила и 1,0 мл растворителя.

*Раствор для идентификации пиков.* В 2,5 мл ацетонитрила растворяют 5,0 мг стандартного образца бисакодила для идентификации пиков, и прибавляют 5,0 мл растворителя.

Примечание.

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

примесь В: 2,4'-[(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 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 265 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-кратное от времени удерживания бисакодила |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и раствор для идентификации пиков.

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

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей А, B, С и D используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму прилагаемую к стандартному образцу бисакодила для проверки пригодности хроматографической системы. Для идентификации примеси F используется хроматограмма раствора для идентификации пиков.

*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.

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

Примеси B, E, являются технологическими примесями фармацевтической субстанции бисакодила и к продуктам его деструкции не относятся. Они приводятся для информации и в расчете допустимого содержания примесей не используются.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси A не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– площадь пика примеси C не должна превышать более чем в пять раз площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

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

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

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

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

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

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 20 мг бисакодила, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного фильтрата и доводят объем раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор стандартного образца бисакодила.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца бисакодила, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора смесью растворителей до метки.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца бисакодила *относительное стандартное отклонение* площади пиков бисакодила должно быть не более 2,0 %.

Содержание бисакодила C22H19NO4 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика бисакодила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика бисакодила на хроматограмме раствора стандартного образца бисакодила; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца бисакодила, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бисакодила в стандартном образце бисакодила, %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество бисакодила в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. В сухом, защищенном от света месте.