

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA

FAX 5411-4340-0853

BISACODILO

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 117034)

Diacetato de 4,4'-(2-piridilmetileno)bisfenol.

$C_{22}H_{19}NO_4$

P. Mol.: 361,4

Descripción: polvo blanco cristalino.

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

Equipo: espectrómetro FT-IR Perkin Elmer, modelo Spectrum Two.

Disco de KBr.

(Ver espectro adjunto).

Pérdida por secado: 0,05 % (determinaciones efectuadas: 6; desviación estándar: 0,04).

Temperatura: 105 °C.

Tiempo: 2 horas.

Rango de fusión: 133,2 – 134,4 °C (promedio de 6 determinaciones).

Realizado sobre sustancia previamente secada al vacío sobre gel de sílice, durante 24 horas a temperatura ambiente.

Capilar colocado a 121 °C, con velocidad de calentamiento de 1 °C/minuto.

Equipo: Stanford Research Systems, OptiMelt, modelo MPA 100.

Espectro de absorción ultravioleta:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Concentración de la solución: 0,038 mg/ml.

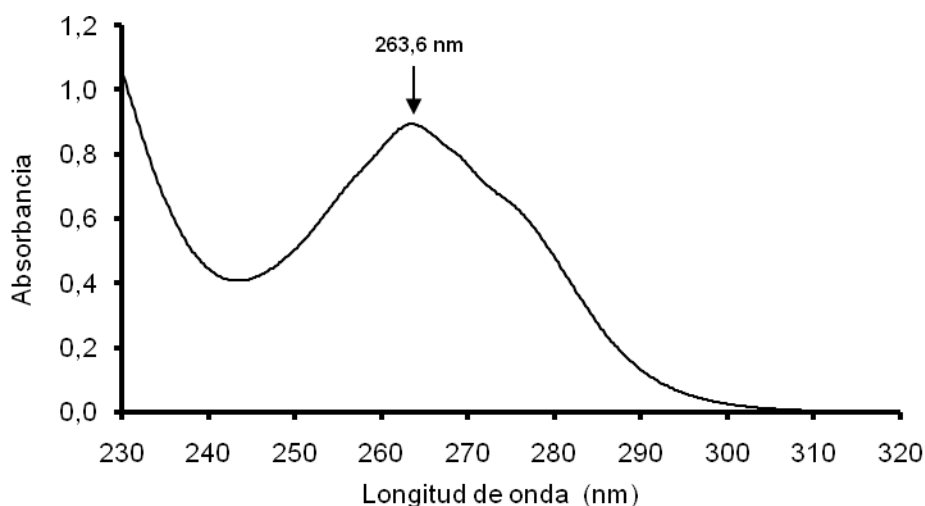
Disolvente: solución de ácido clorhídrico 0,05 M.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 0,5.

Barrido UV entre 230 y 320 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV 2700.



Absorbancia:

Concentración de la solución, disolvente, cubetas, slit, equipo y precauciones: ídem "Espectro de absorción ultravioleta".

λ : 263,6 nm.

$A = 0,885$ (determinaciones efectuadas: 10; desviación estándar: 0,002).

Nota: la lectura de cada solución se realizó dentro de los 15 minutos luego de su preparación.

Estimación de impurezas presentes por cromatografía líquida de alta eficacia:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Equipo: cromatógrafo líquido de alta eficacia Shimadzu, modelo LC-20A, con procesador de datos LabSolutions.

Columna: Shimadzu SHIM-pack GIST C18; longitud: 25,0 cm; diámetro interno: 4,6 mm, diámetro de partícula: 3 μm .

Longitud de onda: 265 nm.

Temperatura: 30 °C.

Fase móvil: solución de formiato de pH 5,0 - acetonitrilo (55:45).

Preparación de la solución de formiato de pH 5,0: disolver 1,58 g de formiato de amonio en 1 litro de agua bidestilada y homogeneizar. Ajustar a pH 5,0 con ácido fórmico anhidro y homogeneizar.

Flujo: 1,5 ml/minuto.

Disolventes de la muestra y de los testigos:

Disolvente 1: acetonitrilo

Disolvente 2: ácido acético glacial – acetonitrilo – agua bidestilada, (4:30:66)

Muestra: Bisacodilo.

Concentración: ~ 1 mg/ml.

Preparación de la solución muestra: pesar exactamente alrededor de 50 mg de Bisacodilo, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en 25 ml de disolvente 1, completar a volumen con disolvente 2 y homogeneizar.

Solución de referencia: solución diluida de Bisacodilo.

Concentración: ~ 0,001 mg/ml.

Preparación de la solución de referencia: pesar exactamente alrededor de 2,5 mg de Bisacodilo, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en 1,25 ml de disolvente 1, completar a volumen con disolvente 2 y homogeneizar. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz de 50 ml, completar a volumen con disolvente 2 y homogeneizar.

Testigos: - Bisacodilo para aptitud del sistema CRS, Farmacopea Europea Lote 2.0, (contiene impurezas A, B, C, D y E)

- A: 4,4'-(piridin-2-ilmetil)en)difenol
- B: 2-[(RS)-(4-hidroxifenil)(piridin-2-il)metil]fenol
- C: acetato de 4-[(RS)-(4-hidroxifenil)(piridin-2-il)metil]fenilo
- D: estructura desconocida
- E: acetato de 2-[(RS)-[4-(acetiloxi)-fenil](piridin-2-il)metil]fenilo

Preparación de la solución: pesar exactamente alrededor de 2 mg de Bisacodilo para aptitud del sistema CRS y disolver en 1 ml de disolvente 1, completar a 2 ml con disolvente 2 y homogeneizar.

- Bisacodilo para identificación de pico CRS Farmacopea Europea, Lote 1,2 (contiene impureza F).

- F: estructura desconocida

Preparación de la solución: pesar exactamente alrededor de 2,5 mg de Bisacodilo para identificación de pico CRS y disolver en 1,25 ml de disolvente 1, completar a 2,5 ml con disolvente 2 y homogeneizar.

Volumen inyectado de todas las soluciones: 20 µl.

Cantidad de soluciones de muestras independientes inyectadas: 6.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 6.

Resultado: se detecta la presencia de 14 impurezas.

	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto de la solución de referencia
Impureza A	3,6	0,003
Impureza desconocida	5,0	0,005
Impureza C	7,1	0,286
Impureza desconocida	13,5	0,005
Impureza D	13,9	0,018
Impureza E	14,7	0,173
Bisacodilo	16,3	pico principal
Impureza desconocida	20,5	0,020
Impureza desconocida	26,6	0,015
Impureza desconocida	27,2	0,004
Impureza desconocida	27,7	0,098
Impureza desconocida	28,6	0,045
Impureza F	44,0	nd
Impureza desconocida	45,7	0,040
Impureza desconocida	47,5	0,034
Impureza desconocida	49,4	0,014

nd: no detectada.

Impurezas totales estimadas: 0,76 %.

Análisis térmico: la pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido, sobre sustancia tal cual, fue de 99,42 moles % (determinaciones efectuadas: 6, coeficiente de variación: 0,06 %).

Equipo: termoanalizador Mettler Toledo, modelo DSC 821^e.

Se emplearon crisoles de aluminio de 40 µl cerrados, con tapa perforada y con atmósfera de nitrógeno (caudal: 155 ml/min).

Temperatura inicial: 120 °C.

Velocidad de calentamiento: 2 °C/minuto.

Temperatura de fusión de los últimos cristales: 133,7 °C (determinaciones efectuadas: 6).

Valoración: 100,0 %; expresada sobre la sustancia secada (determinaciones efectuadas: 11; coeficiente de variación: 0,14 %).

Método: titulación potenciométrica en medio no acuoso con solución de ácido perclórico 0,05 N.

Patrón primario: biftalato de potasio.

Disolvente de la muestra y del patrón primario: 50 ml de ácido acético glacial.

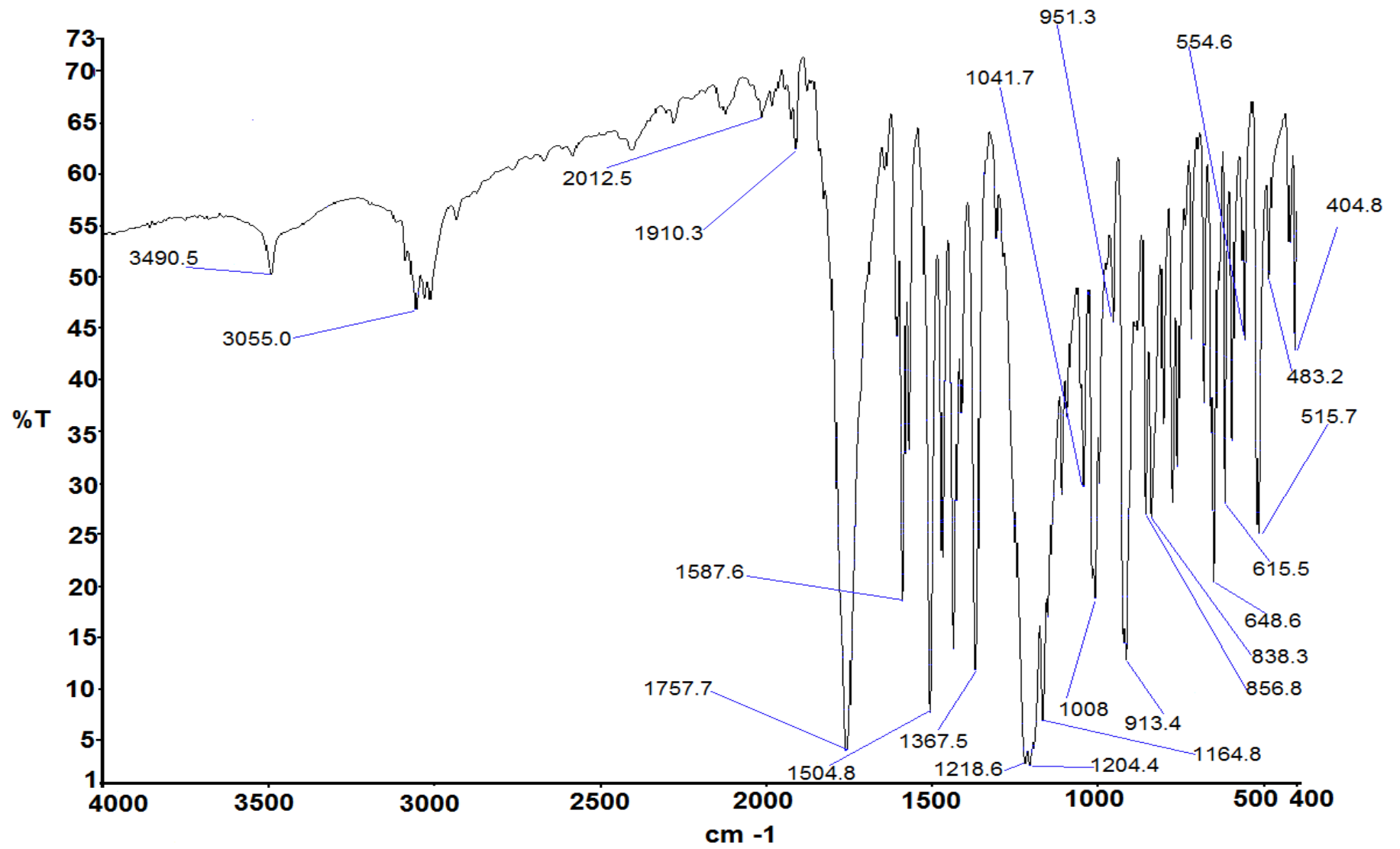
Equipo: titulador automático Metrohm, modelo Titrando 904.

Electrodo combinado: solvotrode, Metrohm 6.0229.100.

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Conservación: esta Sustancia de Referencia debe conservarse al abrigo de la luz, en envase herméticamente cerrado, a $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ y en ambiente de baja humedad.

Uso: la Sustancia de Referencia Bisacodilo está destinada exclusivamente a ser usada en ensayos físico-químicos y no debe ser utilizada para consumo humano o animal. El riesgo y las eventuales consecuencias de su uso con propósitos diferentes al previsto será exclusiva responsabilidad del usuario.



Bisacodilo – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina