**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Дигоксин****Дигоксин** | **ФС** |
| ***Digoxinum*** | **Взамен ФС 42-1537-98** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на дигоксин 3β-[(О-2,6-Дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-О-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-О-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил)-окси]12β,14β-дигидрокси-5β -кард-20(22)-енолид, получаемый из собранных на первом году жизни в фазе развитой листовой розетки или на втором году жизни до цветения высушенных листьев травянистого культивируемого растения наперстянки шерстистой – *Digitalis lanata* Ehrh., сем. норичниковых – *Scrophulariaceae* и применяемую для производства лекарственных препаратов.



|  |  |
| --- | --- |
| С41Н64О14 | М.м. 780,94 |

Cодержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % дигоксина С41Н64О14 в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Растворим в смеси равных объемов метанола и метиленхлорида, мало растворим в спирте 96 %, 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 дигоксина. В соответствии с требованиями ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»*.*

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика дигоксина на хроматограмме раствора СО дигоксина, полученной для количественного определения.

**Удельное вращение.** От +13,9 до +15,9 в пересчете на безводное вещество. В соответствии с требованиями ОФС «Поляриметрия» (2 % раствор субстанции в смеси метанол − метиленхлорид (1:1)).

**Прозрачность раствора.** 0,5 % раствор субстанции в смеси метанол − метиленхлорид (1:1) должен быть прозрачным. В соответствии с требованиями ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей».

**Цветность раствора.** 0,5 % раствор субстанции в смеси метанол − метиленхлорид (1:1) должен быть бесцветным В соответствии с требованиями ОФС «Степень окраски жидкости».

**Родственные примеси.**

Определение проводят методом ВЭЖХ. В соответствии с требованиями ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода-ацетонитрил (90:10).

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил-вода (90:10).

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор стандартного образца (СО) дигоксина.* 10,0 мг СО дигоксина помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в метаноле, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор стандартного образца (СО) дигоксигенина.* 2,5 мг СО дигоксигенина (примесь С) помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в метаноле, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают.

*Раствор для идентификации пиков.* 5,0 мг стандартного образца (СО) дигоксина для идентификации пиков, содержащего примеси A, B, C, E, F, G и K, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения.* 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора метанолом до метки и перемешивают.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* 50,0 мг ланатозида Ц (примесь Н) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяют в метаноле, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Примечание.

Примесь A: 3β-[(О-2,6-Дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-О-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-О-2,6-дидезокси--D-*рибо*-гексопиранозил)-окси]-14-дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (дигитоксин), CAS 71-63-6.

Примесь В: 3β-[(О-2,6-Дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-О-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-О-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил)-окси]-14,16β-дигидрокси-5ß-кард-20(22)-енолид (гитоксин), CAS 4562-36-1.

Примесь Е: 3β-[(О-2,6-Дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-О-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-О-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил)-окси]-12β,14,16β-тригидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (дигинатин), CAS 52589-12-5.

Примесь Н: 3β-[(ß-D-глюкопиранозил-(1→4)-3-О-ацетил-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-ß-D-*рибо*-гексопиранозил)окси]-12 β,14,дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (ланатозид Ц), CAS 17575-22-3.

Примесь I: 3β-[(3-О-ацетил-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил)окси]-12β,14,дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид(α-ацетилдигоксин), CAS 5511-98-8.

Примесь J: 3β-[(4-О-ацетил-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил)окси]-12β,14,дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид(β-ацетилдигоксин), CAS 5355-48-6.

Примесь K: 3β-[(2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил)окси]-12 β,14,дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (дигоксигенина тетракисдигитоксозид), CAS 31539-05-6.

Примесь С: 3β,12β,14,тригидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (дигоксигенин), CAS 1672-46-4.

Примесь D: 3β-(2,6-дидезокси-β-D-*рибо-*гексопиранозилокси)-12 β,14,дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (дигоксигенина монодигитоксозид), CAS 5352-63-6.

Примесь F: 3β-(2,6-дидезокси-β-D-*рибо-*гексопиранозил)-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил)окси]12β,14,дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (дигоксигенина бисдигитоксозид), CAS 5297-05-2.

Примесь G: 3 β-(2,6-дидезокси-β-D-*арабино-*гексопиранозил)-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил)окси]12β,14,дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (неодигоксин).

Примесь L: неизвестная структура

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Скорость потока, мл/мин | 1,5 |
| Детектор | спектрофотометрический |
| Длина волны, нм | 220 |
| Объём пробы, мкл | 10 |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 78 | 22 |
| 5–15 | 78→30 | 22→70 |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор СО дигоксигенина, раствор для идентификации пиков, раствор сравнения, получая не менее 3 хроматограмм и раствор для проверки пригодности хроматографической системы, получая не менее 5 хроматограмм.

*Относительное время удерживания примесей*. Дигоксин – 1 (около 4,3 мин); примесь С – около 0,3; примесь Е – около 0,5; примесь F – около 0,6; примесь G – около 0,8; примесь L – около 1,4; примесь К – около 1,6; примесь В – около 2,2; примесь А – около 2,6.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы

- *разрешение (RS)* между пиками ланатозида Ц (примеси Н) и дигоксина должно быть не менее 1,5;

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) ланатозида Ц (примеси Н) должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дигоксина должно быть не более 2,0 %;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ланатозида Ц (примеси Н), должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси F не должна превышать 2,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,5 %);

– площадь пика примеси С должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора СО дигоксигенина (не более 1,0 %);

– площади пиков каждой из примеси Е, К не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– площадь пика примеси G не должна превышать 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %);

– площади пиков каждой из примеси А, В не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси L не должна превышать 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков примесей, кроме примесей A, B, C, E, F, G, K, L не должна превышать 0,7 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,7 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 3,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,5 %);

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 %. В соответствии с требованиями ОФС «Потеря в массе при высушивании» (способ 1 из навески субстанции 0,500 г, высушивают при температуре около 100-105 оC до постоянной массы).

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. %. В соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигании 0,5 г субстанции).

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

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 200 ЕЭ на 1 мг дигоксина. В соответствии с требованиями ОФС «Бактериальные эндотоксины».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных для определения родственных примесей.

Хроматографируют 10 мкл раствора СО дигоксина, получая не менее 5 хроматограмм, и 10 мкл испытуемого раствора, получая не менее 3 хроматограмм.

*Пригодность хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если для хроматограммы раствора СО дигоксина выполняются следующие условия:

- фактор асимметрии пика должен быть не более 2,0;

- относительное стандартное отклонение площади пика должно быть не более 2,0 %;

- эффективность хроматографической колонки должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок

Содержание дигоксина С41Н64О14 в субстанции в пересчете на сухое вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S∙aₒ∙100∙P∙100∙100}{Sₒ∙a∙20∙100∙(100-W)}=\frac{S∙aₒ∙P∙500}{Sₒ∙a∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | площадь пика дигоксина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика дигоксина на хроматограмме раствора СО дигоксина; |
|  | *a* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | − | навеска СО дигоксина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в СО дигоксина, %; |
|  | *W* | **–** | потеря в массе при высушивании, %. |

**Хранение**. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

\*Контроль проводится в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.