**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Дигоксина** **раствор для внутривенного введения** | **ФС** |
| ***Digoxini solutio pro injectione intravenosa*** | **Взамен ВФС 42-1371-98** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на Дигоксин, раствор для внутривенного введения, применяемый в качестве лекарственного препарата.

Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 0,225 мг и не более 0,275 мг дигоксина С41Н64О14 в 1 мл препарата.

**Описание**. Бесцветная прозрачная жидкость.

**Подлинность**

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

***Качественная реакция.***

*Приготовление железа (III) хлорида раствора в уксусной кислоте 0,01 %.* Растворяют 1 мг железа(III) хлорида в 10,0 мл уксусной кислоты ледяной.

Объем препарата, содержащий около 5 мг дигоксина, помещают в делительную воронку, прибавляют 20 мл воды, экстрагируют 20 мл смесью хлороформ-метанол (9:1) в течение 3 мин. После полного разделения фаз нижний слой переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора смесью хлороформ-метанол (9:1) до метки и перемешивают. 20 мл полученного раствора помещают в круглодонную колбу, упаривают на роторном испарителе при 60-70ºС досуха. Сухой остаток растворяют в 1 мл железа(III) хлорида растворе в уксусной кислоте 0,01 %. Полученный раствор осторожно по стенке вливают в пробирку, содержащую 1 мл серной кислоты концентрированной. На границе двух слоев должно появиться коричневое кольцо без красного окрашивания (дигоксигенин), верхний слой постепенно окрашивается в синий цвет (дигитоксоза).

**Прозрачность**. Препарат должен быть прозрачным. В соответствии с требованиями ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей».

**Цветность**. Препарат должен быть бесцветным. В соответствии с требованиями ОФС «Степень окраски жидкостей».

**pH**. От 6,2 до 6,9. В соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия» (метод 3).

**Механические включения**

*Видимые частицы*. В соответствии с требованиями ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с требованиями ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

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

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

*Испытуемый раствор.* Препарат.

*Раствор стандартного образца (СО) дигоксина.* 10,0 мг (точная навеска) СО дигоксина помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 15 мл метанола, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (0,5 мг/мл). 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10,0 мл, доводят объём раствора метанолом до метки и перемешивают (0,25 мг/мл) (раствор А). 1,0 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора смесью метанол-вода (80:20) до метки и перемешивают (0,0025 мг/мл).

*Раствор стандартного образца (СО) дигоксигенина.* 2,5 мг (точная навеска) СО дигоксигенина помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в 3 мл метанола, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (0,5 мг/мл). 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора смесью метанол-вода (80:20) до метки и перемешивают (0,01 мг/мл) . 1,0 мл раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объем раствора смесью метанол-вода (80:20) до метки и перемешивают (0,0005 мг/мл).

*Раствор для идентификации пиков.* 2,5 мг 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 смесью метанол-вода (80:20) до метки и перемешивают.

*Раствор для оценки чувствительности хроматографической системы.* 1,0 мл раствора СО дигоксина помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объём раствора смесью метанол-вода (80:20) до метки и перемешивают (0,000125 мг/мл).

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* 25,0 мг ланатозида Ц (примесь Н) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяют в 50 мл метанола, 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 раствора СО дигоксина (раствор А), доводят объем раствора смесью метанол-вода (80:20) 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 С: 3β,12β,14,тригидрокси-5β-кард-20(22)-енолид (дигоксигенин), CAS 1672-46-4.

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 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 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 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 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.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Скорость потока, мл/мин | 2,0 |
| Детектор | спектрофотометрический |
| Длина волны, нм | 220 |
| Объём пробы, мкл | 20 |

*Режим хроматографирования*

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

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

*Пригодность хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы выполняются следующие условия:

- *разрешение (RS)* между пиками ланатозида Ц (примеси Н) и дигоксина должно быть не менее 2,0;

Содержание примеси (кроме дигоксигенина) в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

Х= $\frac{S\_{0} ∙ a\_{0 } ∙ 5 ∙ 1 ∙ P ∙ 100}{S ∙ 20 ∙ 10 ∙ 100 ∙ 100}= \frac{S\_{0} ∙ a\_{0 } ∙ P}{S ∙ 4000},$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | - | площадь пика примеси (кроме дигоксигенина) на хроматограмме испытуемого раствора; |
|   | *S0* | - | площадь пика дигоксина на хроматограмме раствора СО дигоксина; |
|   | *а0* | - | навеска СО дигоксина, мг; |
|   | *P* | **-** | содержание основного вещества в СО дигоксина, %; |

Содержание примеси дигоксигенина в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

Х= $\frac{S\_{0} ∙ a\_{0 } ∙ 1 ∙ 1 ∙ P ∙ 100}{S ∙ 5 ∙ 50 ∙ 20 ∙ 100}$=$\frac{S\_{0} ∙ a\_{0 } ∙ P }{S ∙ 5000 }$,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | - | площадь пика примеси дигоксигенина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|   | *S0* | - | площадь пика дигоксигенина на хроматограмме раствора СО дигоксигенина; |
|   | *а0* | - | навеска СО дигоксигенина, мг; |
|   | *P* | **-** | содержание основного вещества в СО дигоксигенина, %; |

*Допустимое содержание примесей:*

– примеси F должно быть не более 2,5 %;

– примеси С должно быть не более 1,0 %;

– примеси Е должно быть не более 1,0 %;

– примеси К должно быть не более 1,0 %;

– примеси G должно быть не более 0,8 %;

– примеси А должно быть не более 0,5 %;

– примеси В должно быть не более 0,5 %;

– любой другой примеси должно быть не более 0,5 %;

– суммы примесей должно быть не более 5,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади пика дигоксина на хроматограмме для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Извлекаемый объем**. Не менее номинального. В соответствии с требованиями ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения».

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 50 ЕЭ/мл. В соответствии с требованиями ОФС «Бактериальные эндотоксины».

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным. В соответствии с требованиями ОФС «Стерильность».

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных для определения родственных примесей, со следующими изменениями: в качестве раствора СО дигоксина используется раствор А.

Хроматографируют 20 мкл раствора СО дигоксина раствор А, получая не менее 5 хроматограмм, и 20 мкл испытуемого раствора, получая не менее 3 хроматограмм.

*Пригодность хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора СО дигоксина (раствор A) выполняются следующие условия:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)* должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание дигоксина С41Н64О14 в мг 1 в мл препарата ($X$) вычисляют по формуле:

Х= $\frac{S\_{0} ∙ a\_{0 }∙ 5 ∙ P ∙ 100}{S ∙ 20 ∙ 10 ∙ 100}$=$\frac{S\_{0} ∙ a\_{0 } ∙ P }{S ∙ 40}$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | - | площадь пика дигоксина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|   | *S0* | - | площадь пика дигоксина на хроматограмме раствора СО дигоксина А; |
|   | *а0* | - | навеска СО дигоксина, мг; |
|   | *P* | **-** | содержание основного вещества в СО дигоксина, %; |

**Хранение**. В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств».