

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

**Дигоксина
раствор для внутривенного введения**

ФС.3.4.0025.22

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 $C_{41}H_{64}O_{14}$ 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 60-70°C досуха. Сухой остаток растворяют в 1 мл железа(III) хлорида в 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 объем 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 объем 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 объём 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 объём 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 А, В, С, Е, F, G и К, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл доводят объём 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 объём раствора смесью метанол-вода (80:20) до метки и перемешивают.

Примечание.

Примесь А: 3β -[(О-2,6-Дидезокси- β -D-рибо-гексопиранозил-(1 \rightarrow 4))-О-2,6-дидезокси- β -D-рибо-гексопиранозил-(1 \rightarrow 4))-О-2,6-дидезокси--D-рибо-

гексопиранозил)-окси]-14-дигидрокси-5 β -кард-20(22)-енолид (дигитоксин), CAS 71-63-6.

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

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

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

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

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

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

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

Условия хроматографирования

Колонка	150 \times 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 \rightarrow 30	22 \rightarrow 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 (R_s)* между пиками ланатозида Ц (примеси Н) и дигоксина должно быть не менее 2,0;

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

$$X = \frac{S_0 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 1 \cdot P \cdot 100}{S \cdot 20 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_0 \cdot a_0 \cdot P}{S \cdot 4000},$$

где S - площадь пика примеси (кроме дигоксигенина) на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь пика дигоксина на хроматограмме раствора СО дигоксина;

a_0 - навеска СО дигоксина, мг;

P - содержание основного вещества в СО дигоксина, %;

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

$$X = \frac{S_0 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 1 \cdot P \cdot 100}{S \cdot 5 \cdot 50 \cdot 20 \cdot 100} = \frac{S_0 \cdot a_0 \cdot P}{S \cdot 5000},$$

где S - площадь пика примеси дигоксигенина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь пика дигоксигенина на хроматограмме раствора СО дигоксигенина;

a_0 - 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 А) выполняются следующие условия:

- *фактор асимметрии пика (A_s)* 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 $C_{41}H_{64}O_{14}$ в мг 1 в мл препарата (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_0 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot P \cdot 100}{S \cdot 20 \cdot 10 \cdot 100} = \frac{S_0 \cdot a_0 \cdot P}{S \cdot 40}$$

где S - площадь пика дигоксина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь пика дигоксина на хроматограмме раствора СО дигоксина А;

a_0 - навеска СО дигоксина, мг;

P - содержание основного вещества в СО дигоксина, %;

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