

**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:  $3\beta$ -[(О-2,6-Дидезокси- $\beta$ -D-рибо-гексопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4))-О-2,6-дидезокси- $\beta$ -D-рибо-гексопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4))-О-2,6-дидезокси--D-рибо-

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

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

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

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

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

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

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

Примесь H: 3 $\beta$ -[( $\beta$ -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-3-О-ацетил-2,6-дидезокси- $\beta$ -D-рибо-гексопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-дидезокси- $\beta$ -D-рибо-гексопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-дидезокси- $\beta$ -D-рибо-гексопиранозил)окси]-12 $\beta$ ,14,дигидрокси-5 $\beta$ -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».