МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дигоксин** |  | **ФС.2.1.0690** |
| **Дигоксин** |  |  |
| **Digoxinum** |  | **Взамен ФС 42-1537-98** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| С41Н64О14 | М.м. 780,94 |
| [20830-75-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

12β,14-Дигидрокси-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]окси}-5β-кард-20(22)-енолид.

Cодержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % дигоксина С41Н64О14 в пересчёте на сухое и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Растворим в смеси равных объёмов метанола и метиленхлорида, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца дигоксина.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика дигоксина на хроматограмме раствора стандартного образца дигоксина (раздел «Количественное определение»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +13,9 до +15,9 в пересчёте на сухое и свободное от остаточных органических растворителей вещество (2 % раствор субстанции в смеси метанол—метиленхлорид 1:1). (ОФС «Оптическое вращение»)

Прозрачность раствора. Раствор субстанции 0,5 % в смеси
метанол—метиленхлорид (1:1) должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей».

**Цветность раствора.** Раствор субстанции 0,5 % в
смеси метанол—метиленхлорид (1:1) должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкости»).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—вода 10:90.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Вода—ацетонитрил 10:90.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле, доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

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

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

*Раствор для идентификации пиков.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мг фармакопейного стандартного образца дигоксина для идентификации пиков, содержащего примеси A, B, C, E, F, G и K, доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание

Примесь A: 14-гидрокси-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]окси}-5β-кард-20(22)-енолид (дигитоксин) [71-63-6].

Примесь B: 14,16β-дигидрокси-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]окси}-5β-кард-20(22)-енолид (гитоксин) [4562-36-1].

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

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

Примесь E: 12β,14,16β-тригидрокси-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]окси}-5β-кард-20(22)-енолид (дигинатин) [52589-12-5].

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

Примесь G: 12β,14-дигидрокси-3β-{[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}-5β-кард-20(22)-енолид (неодигоксин) [55576-67-5].

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

Примесь I: 3β-{[3-*O*-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) [5511-98-8].

Примесь J: 3β-{[4-*O*-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) [5355-48-6].

Примесь K: 12β,14-дигидрокси-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}-5β-кард-20(22)-енолид (дигоксигенина тетракисдигитоксозид) [31539-05-6].

Примесь L: неизвестная структура.

*Хроматографические условия*

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

*Режим хроматографирования*

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

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца дигоксигенина, раствор для идентификации пиков, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. 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 – около1,4; примесь К – около 1,6; примесь В – около 2,2; примесь А – около 2,6.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу дигоксина для идентификации пиков, содержащего примеси A, B, C, E, F, G и K.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками ланатозида Ц (примесь Н) и дигоксина должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси F не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь пика дигоксина на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,5 %);

- площадь пика примеси С не должна более чем в 5 раз превышать площадь пика дигоксина на хроматограмме раствора стандартного образца дигоксигенина (не более 1,0 %);

- площадь каждого из пиков примеси Е, K не должна превышать площадь пика дигоксина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

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

- площадь каждого из пиков примеси А, В не должна превышать 0,5 площади пика дигоксина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

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

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

- сумма площадей пиков всех примесей, кроме примесей A, B, C, E, F, G, K, L не должна превышать 0,7 площади пика дигоксина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,7 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 3,5 площади пика дигоксина на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,5 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г (точная навеска) субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

\***Бактериальные эндотоксины.** Менее 200 МЕ/мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных в разделе «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца дигоксина.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образцадигоксина, растворяют в метаноле, доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца дигоксина и испытуемый раствор.

Содержание дигоксина С41Н64О14 в субстанции в пересчёте на сухое и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙aₒ∙100∙P∙100}{Sₒ∙a\_{1}∙20∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика дигоксина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*o | − | площадь пика дигоксина на хроматограмме раствора стандартного образца дигоксина; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*o | − | навеска фармакопейного стандартного образца дигоксина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание дигоксина в фармакопейном стандартном образце дигоксина, %; |
|  | *W* | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.