**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Дигоксин, таблетки**  **Дигоксин, таблетки** | **ФС** |
| ***Digoxini* *tabulettaе*** | **Взамен ВФС 42-3224-98, ФС 42-2487-87** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Дигоксина таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % дигоксина С41Н64О14 от заявленного количества.

**Описание*.*** Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

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

**Растворение**. Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) дигоксина С41Н64О14. В соответствии с требованиями ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофлуориметрии.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка» |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М |
| Объем среды растворения: | 500 мл |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С |
| Скорость вращения: | 120 об/мин |
| Время растворения: | 60 мин |

*Раствор аскорбиновой кислоты 0,4 %.* 100,0 мг аскорбиновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл метанола, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор водорода пероксида 0,024 %.* 2,0 мл водорода пероксида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора метанолом до метки и перемешивают. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объём раствора метанолом до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор*. Каждую корзинку, в которую помещают одну таблетку, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 60 мин отбирают пробу и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. 3,0 мл фильтрата переносят в колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 0,5 мл раствора аскорбиновой кислоты 0,4 %, 0,5 мл раствора водорода пероксида 0,024 %, 6,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают.

*Раствор стандартного образца (СО) дигоксина.* Около 25,0 мг (точная навеска) СО дигоксина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл этанола 80 %, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки и перемешивают. 3,0 мл полученного раствора помещают в колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 0,5 мл раствора аскорбиновой кислоты 0,4 %, 0,5 мл раствора водорода пероксида 0,024 %, 6,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают.

*Раствор сравнения.* 3,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М помещают в колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 0,5 мл раствора аскорбиновой кислоты 0,4 %, 0,5 мл раствора водорода пероксида 0,024 %, 6,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают.

После приготовления испытуемый раствор, раствор СО дигоксина и раствор сравнения выдерживают в защищенном от света месте в течение 1 ч.

Интенсивность флуоресценции испытуемого раствора и раствора СО дигоксина измеряют на флуориметре при длине волны возбуждения 360 нм и длине волны эмиссии 490 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения.

Количество дигоксина, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *I* | – | интенсивность флуоресценции испытуемого раствора; |
|  | *I0* | – | интенсивность флуоресценции раствора СО дигоксина; |
|  | *а0* | – | навеска СО дигоксина, мг; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в СО дигоксина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество дигоксина в одной таблетке, мг. |

*Примечание.* Порядок проведения измерений должен совпадать с порядком приготовления растворов. Таким образом, время выдерживания вызывает меньше ошибок. В ходе проведения измерений следует избегать попадания флуоресцирующих загрязнений в измеряемые растворы и прикосновения металлическими или резиновыми поверхностями. Стеклянные сосуды промывают и тщательно высушивают за день до проведения измерений.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

*Приготовление растворов*

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 10 мг дигоксина, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 10 мл метанола, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 5-10 мин, встряхивают на шейкере в течение 30 мин, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают. Полученный раствор центрифугируют со скоростью 4000 об/мин в течение 10 мин, надосадочную жидкость при необходимости фильтруют через фильтр с размером пор 0,2 мкм.

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

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

*Раствор для идентификации пиков.* 5,0 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 метанолом до метки и перемешивают.

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

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* 1,0 мл раствора А СО дигоксинапомещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объём 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

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм |
| Температура колонки, оС | 25 |
| Подвижная фаза А (ПФА) | вода-ацетонитрил (90:10) |
| Подвижная фаза Б (ПФБ) | ацетонитрил-вода (90:10) |
| 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 |
| 15–16 | 30→78 | 70→22 |
| 16–22 | 78 | 22 |

*Относительные времена удерживания примесей*: дигоксин – 1 (около 5 мин); примесь С – около 0,3; примесь D - 0,4; примесь Е – около 0,5; примесь F – около 0,6; примесь G – около 0,8; примесь Н - 0,9; примесь L – около 1,3; примесь К – около 1,5; примесь В – около 1,8; примесь А – около 2,2.

*Проверка пригодности хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- *разрешение* *(RS)* между пиками ланатозида Ц (примеси Н) и дигоксина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должно быть не менее 1,5;

- *фактор асимметрии (AS)* пикаланатозида Ц (примеси Н) на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должен быть не более 0,8 и не менее 1,5;

- *относительное стандартное отклонение (RSD)* площади пика дигоксина на хроматограмме раствора А СО дигоксина должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика дигоксина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы должно быть не менее 10;

- *эффективность хроматографической колонки (N*), рассчитанная по пику ланатозида Ц (примеси Н) на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S* | – | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *Sо* | – | площадь пика дигоксина на хроматограмме раствора А СО дигоксина; |
|  | *a* | – | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *aо* | – | навеска СО дигоксина, мг; |
|  | *Р* | – | содержание основного вещества в СО дигоксина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество дигоксина, мг; |
|  | *G* | – | средняя масса таблетки, мг. |
|  |  |  |  |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь F - не более 2,5 %

- примесь С - не более 1,0 %

- примесь Е - не более 1,0 %

- примесь К - не более 1,0 %

- примесь G - не более 0,8 %

- примесь А - не более 0,5 %

- примесь В - не более 0,5 %

- единичная примесь - не более 0,5 %

- сумма примесей - не более 5,0 %

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади пика дигоксина на хроматограмме для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Однородность дозирования.** Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования» (способ 1), в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

*Приготовление растворов.*

*Испытуемый раствор.* Одну таблеткупомещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 1  мл воды, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 2 мин до полного распада таблетки. К полученному раствору прибавляют 5 мл метанола, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, затем встряхивают на шейкере в течение 30 мин, доводят объем раствора до метки метанолом и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через фильтр с размером пор 0,2 мкм.

Содержание дигоксина С41Н64О14 в таблетке в процентах () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | площадь пика дигоксина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика дигоксина на хроматограмме раствора Б СО дигоксина; |
|  | *а0* | − | навеска СО дигоксина, мг; |
|  | *L* | − | заявленное содержание дигоксина в таблетке, мг; |
|  | *Р* | − | содержание основного вещества в СО дигоксина, %. |

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Растворитель.* Вода-метанол (10:90).

*Раствор стандартного образца (СО) дигоксина.* Около 25 мг (точная навеска) СО дигоксина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют в 25 мл метанола, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор Б СО дигоксина.* 1,0 мл раствора СО дигоксина помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объём раствора растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Около 5 мг (точная навеска) ланатозида Ц помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл метанола, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл раствора СО дигоксина помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 2,5 мг дигоксина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл воды, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 2 мин. Прибавляют 50 мл метанола, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, встряхивают на шейкере в течение 30 мин, доводят объем раствора до метки метанолом и перемешивают. Полученный раствор центрифугируют со скоростью 4000 об/мин в течение 10 мин, надосадочную жидкость при необходимости фильтруют через фильтр с размером пор 0,2 мкм.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм |
| Температура колонки, оС | 25 |
| Подвижная фаза А (ПФА) | вода-ацетонитрил (90:10) |
| Подвижная фаза Б (ПФБ) | ацетонитрил-вода (90:10) |
| 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 |
| 15–16 | 30→78 | 70→22 |
| 16–22 | 78 | 22 |

*Относительные времена удерживания:* дигоксин – 1 (около 5 мин); ланатозид Ц – около 0,9.

*Проверка пригодности хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- *разрешение* *(RS)* между пиками ланатозида Ц и дигоксина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должно быть не менее 1,5;

- *фактор асимметрии (AS)* пиковланатозида Ц и дигоксина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должен быть не более 0,8 и не менее 1,5;

- *относительное стандартное отклонение (RSD)* площади пика дигоксина на хроматограмме раствора Б СО дигоксина должно быть не более 3,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N*), рассчитанная по пику дигоксина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание дигоксина С41Н64О14 в процентах от заявленного количества () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | площадь пика дигоксина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика дигоксина на хроматограмме раствора Б СО дигоксина; |
|  | *a* | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *а0* | − | навеска СО дигоксина, мг; |
|  | *L* | − | заявленное содержание дигоксина в таблетке, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса таблетки, мг. |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в СО дигоксина, %; |

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