

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

Дигоксин, таблетки

ФС.3.4.0024.22

Дигоксин, таблетки

Взамен ВФС 42-3224-98,  
ФС 42-2487-87

*Digoxini tabulettae*

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  $C_{41}H_{64}O_{14}$  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  $C_{41}H_{64}O_{14}$ . 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:

$37 \pm 0,5$  °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 ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{I \cdot a_0 \cdot 500 \cdot 10 \cdot 1 \cdot 3 \cdot 100 \cdot P}{I_0 \cdot 3 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L \cdot 100} = \frac{I \cdot a_0 \cdot P}{I_0 \cdot L \cdot 100}$$

где  $I$  – интенсивность флуоресценции испытуемого раствора;  
 $I_0$  – интенсивность флуоресценции раствора СО дигоксина;  
 $a_0$  – 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 объем 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 объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

*Раствор для идентификации пиков.* 5,0 мг СО дигоксина для идентификации пиков, содержащего примеси А, В, С, Е, F, G и К, 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 объем 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 дигоксина помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

*Примечание.*

Примесь А: 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-5β-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:  $3\beta$ -[( $\beta$ -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-ацетил-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.

Примесь I:  $3\beta$ -[(3-O-ацетил-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( $\alpha$ -ацетилдигоксин), CAS 5511-98-8.

Примесь J:  $3\beta$ -[(4-O-ацетил-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( $\beta$ -ацетилдигоксин), CAS 5355-48-6.

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

Примесь D:  $3\beta$ -(2,6-дидезокси- $\beta$ -D-рибо-гексопиранозилокси)-12 $\beta$ ,14,дигидрокси-5 $\beta$ -кард-20(22)-енолид (дигоксигенина монодигитоксозид), CAS 5352-63-6.

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 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 L: неизвестная структура

#### Условия хроматографирования

Колонка	150 $\times$ 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм
Температура колонки, °С	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 E – около 0,5; примесь F – около 0,6; примесь G – около 0,8; примесь H - 0,9; примесь L – около 1,3; примесь K – около 1,5; примесь B – около 1,8; примесь A – около 2,2.

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

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

- *фактор асимметрии ( $A_s$ )* пика ланатозида Ц (примеси H) 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 H) на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание примеси в таблетке в процентах ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot 20 \cdot 1 \cdot G \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a \cdot 20 \cdot 100 \cdot 100 \cdot L} = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a \cdot L \cdot 100}$$

где:  $S$  – площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого рас-

- твора;
- $S_o$  – площадь пика дигоксина на хроматограмме раствора А СО дигоксина;
- $a$  – навеска порошка растертых таблеток, мг;
- $a_o$  – навеска СО дигоксина, мг;
- $P$  – 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 C - не более 1,0 %
- примесь E - не более 1,0 %
- примесь K - не более 1,0 %
- примесь G - не более 0,8 %
- примесь A - не более 0,5 %
- примесь B - 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 таблетку помещают 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  $C_{41}H_{64}O_{14}$  в таблетке в процентах ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_o \cdot 10 \cdot 1 \cdot 100 \cdot P}{S_o \cdot 1 \cdot 50 \cdot 20 \cdot 100 \cdot L} = \frac{S \cdot a_o \cdot P}{S_o \cdot L \cdot 100}$$

где  $S$  – площадь пика дигоксина на хроматограмме испытуемого раствора;  
 $S_o$  – площадь пика дигоксина на хроматограмме раствора Б СО дигоксина;  
 $a_o$  – навеска СО дигоксина, мг;  
 $L$  – заявленное содержание дигоксина в таблетке, мг;  
 $P$  – 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 объем 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 объем 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 объем 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, °С	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 ( $R_S$ ) между пиками ланатозид Ц и дигоксина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должно быть не менее 1,5;

- фактор асимметрии ( $A_S$ ) пиков ланатозид 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  $C_{41}H_{64}O_{14}$  в процентах от заявленного количества ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot G \cdot 100 \cdot P}{S_0 \cdot a \cdot 50 \cdot 20 \cdot L \cdot 100} = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a \cdot L \cdot 10}$$

- где  $S$  – площадь пика дигоксина на хроматограмме испытуемого раствора;
- $S_0$  – площадь пика дигоксина на хроматограмме раствора Б СО дигоксина;
- $a$  – навеска порошка растертых таблеток, мг;
- $a_0$  – 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».