

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: 3β -[(β -D-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 4)-3-O-ацетил-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.

Примесь I: 3β -[(3-O-ацетил-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(α -ацетилдигоксин), CAS 5511-98-8.

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

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

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

Примесь F: 3β -(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 G: 3β -(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 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».