**Лефлуномид ФС**

**Лефлуномид**

**Leflunomidum Вводится впервые**

5-Метил-*N*-[4-(трифторметил)фенил]-1,2-оксазол-4-карбоксамид



|  |  |
| --- | --- |
| C12H9F3N2O2 | М.м. 270,21 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % лефлуномида C12H9F3N2O2 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в метаноле, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в метиленхлориде, практически нерастворим в воде.

**Подлинность.** *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца лефлуномида. Субстанцию и стандартный образец предварительно высушивают при 130 °С в течении 10 мин.

**Температура плавления**. От 164 до 168 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от действия света.

*Буферный раствор.* В градуированный химический стакан помещают 5 мл триэтиламина, прибавляют 650 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой до 3,40±0,1.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 327:650.

*Испытуемый раствор А.* Около25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 125 мг субстанции, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* Готовят растворстандартного образца примеси А в ПФ с концентрацией 0,25 мкг/мл.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца лефлуномида для идентификации пиков, содержащего примеси В и С, растворяют в 2 мл ПФ при обработке ультразвуком в течение 10 мин.

Примечание.

Примесь А: 4-(Трифторметил)анилин, CAS 455-14-1;

примесь В: (2*Z*)-3-Гидрокси-*N*-[4-(трифторметил)фенил]-2-цианобут-3-енамид, CAS 163451-81-8;

примесь С: 5-Метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-оксазол-4-карбоксамид; CAS 61643-23-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| |  | | --- | | Время хроматографирования | | 2-кратное от времени удерживания пика лефлуномида. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения, раствор стандартного образца примеси А, испытуемый раствор А и испытуемый раствор Б.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей В и С используют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и прилагаемую к стандартному образцу лефлуномида для идентификации пиков.

*Относительное время удерживания соединений*. Лефлуномид – 1 (около 25 мин); примесь В – около 0,2; примесь А – около 0,4; примесь С – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси С и лефлуномидом должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А:

– площадь пика примеси В не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей, за исключением примеси В, не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

На хроматограмме испытуемого раствора Б:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (не более 0,01 %).

На хроматограмме испытуемого раствора А не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме при температуре 60 °С.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца лефлуномида.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца лефлуномида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 5 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца лефлуномида и испытуемый раствор А.

Содержание лефлуномида C12H9F3N2O2 в субстанции в процентах () в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика лефлуномида на хроматограмме испытуемого раствора А; |
|  | *S*0 | – | площадь пика лефлуномида на хроматограмме раствора стандартного образца лефлуномида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца лефлуномида, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание лефлуномида в стандартном образце лефлуномида, %. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.