МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Терифлуномид ФС**

**Терифлуномид**

**Teriflunomidum Вводится впервые**

(2*Z*)-3-Гидрокси-*N*-[4-(трифторметил)фенил]-2-цианобут-2-енамид



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

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % терифлуномида C12H9F3N2O2 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белый или почти белый мелкокристаллический порошок.

**Растворимость**. Умеренно растворим в ацетоне, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

 *1. 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 рисунку спектра терифлуномида (Приложение).

*2. Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Спектр поглощения полученного раствора в области длин волн от 220 до 320 нм должен иметь максимумы при 248 нм, 295 нм и минимум при 264 нм.

**Температура плавления**. Температура плавления. От 221 до 226 °С (с разложением ОФС «Температура плавления», метод 1).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В градуированный химический стакан помещают 2,74 г калия дигидрофосфата, прибавляют 550 мл воды и 450 мл ацетонитрила, доводят значение рН фосфорной кислотой до 3,50±0,01. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси А, растворяют в 200 мл ПФ, прибавляют 25 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ по метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ по метки.

Примечание.

Лефлуномид: 5-метил-*N*-[4-(трифторметил)фенил]-1,2-оксазол-4-карбоксамид; CAS 75706-12-6.

Примесь А: 4-(трифторметил)анилин; CAS 455-14-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Терифлуномид – 1 (около 6 мин); примесь А – около 2,0; лефлуномид – около 3,0.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками терифлуномида и примеси А должно быть не менее 5,0;

 – *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика терифлуномида должно быть не менее 40;

–  *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) терифлуномида должен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика терифлуномида должно быть не более 5 % (6 определений);

 – *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику терифлуномида, должна составлять не менее 3500 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика лефлуномида 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 примесей за исключением пика лефлуномида не должна превышать четырёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,025 %).

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

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 250 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл диметилформамида, титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида в смеси метанола и бензола до перехода желтой окраски в синею (индикатор – 1 мл тимолового синего раствор 1 %.)

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 Мраствора натрия гидроксида в смеси метанола и бензола соответствует 27 мг терифлуномида C12H9F3N2O2.

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