МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Терифлуномид, таблетки ФС**

**Терифлуномид, таблетки**

**Teriflunomidi tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат терифлуномид, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 94,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества терифлуномида C12H9F3N2O2.

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

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца терифлуномида в области длин волн от 190 до 340 нм должны иметь максимумы, минимумы и плечи при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика терифлуномида на хроматограмме раствора стандартного образца терифлуномида (раздел «Родственные примеси»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество терифлуномида, перешедшего в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | фосфатный буферный раствор рН 6,8 (1); |
| Объем среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 100±2 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации терифлуномида 0,007 мг/мл.

*Раствор стандартного образца терифлуномида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 35 мг (точная навеска) стандартного образца терифлуномида, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца терифлуномида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 292 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество терифлуномида, перешедшее в раствор в процентах (*Х*), вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙1000∙F∙a\_{0}∙1∙P }{A\_{0}∙L∙100∙50}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{A\_{0}∙L∙5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A* 0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца терифлуномида; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца терифлуномида, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | – | заявленное количество терифлуномида в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | − | содержание терифлуномида в стандартном образце терифлуномида, %. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) терифлуномида C12H9F3N2O2.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 2,74 г калия дигидрофосфата, прибавляют 550 мл воды и 350 мл ацетонитрила, перемешивают, доводят значение рН фосфорной кислотой до 3,50±0,05 потенциометрически. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 40 мг терифлуномида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл ПФ, растворяют, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца терифлуномида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 40 мг (точная навеска) терифлуномида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного 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 основного вещества. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца терифлуномида и испытуемый раствор.

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

*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 20,0;

– *фактор асимметрии* пика(*AS*) терифлуномида должен быть не менее 0,9 и не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* отношений площади пика терифлуномида и примеси А 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*

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙25∙20∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙500∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каждой из примесей терифлуномида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S* 0 | − | площадь пика терифлуномида на хроматограмме раствора стандартного образца терифлуномида; |
|  | *a*1 | – | навеска порошка таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца терифлуномида, мг; |
|  | *P* | − | содержание терифлуномида в стандартном образце терифлуномида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество терифлуномида в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей*

- лефлуномид – не более 0,3 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей (кроме лефлуномида) – не более 0,8 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают одну таблетку, растворяют в растворителе на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора этим же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, при необходимости отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят растворителем до ожидаемой концентрации терифлуномида 5,6 мкг/мл.

Содержание тирифлуномида C12H9F3N2O2 в одной таблетке в процентах от номинального значения (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙F∙a\_{0}∙P ∙50}{A\_{0}∙L∙50∙50}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{A\_{0}∙L∙50},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A* 0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца терифлуномида; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца терифлуномида, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | – | заявленное количество терифлуномида в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | − | содержание терифлуномида в стандартном образце терифлуномида, %. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Растворитель.* Фосфатный буферный раствор рН 6,8 (1).

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 14 мг терифлуномида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца терифлуномида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 28 мг (точная навеска) стандартного образца терифлуномида, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца терифлуномида на спектрофотометре в максимуме поглощения 292 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения фосфатный буферный раствор (1).

Содержание терифлуномида C12H9F3N2O2, в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*), вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙50∙50∙P∙G }{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙50}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{A\_{0}∙a\_{1}∙2∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A* 0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца терифлуномида; |
|  | *a*1 | – | навеска порошка таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца терифлуномида, мг; |
|  | *P* | − | содержание терифлуномида в стандартном образце терифлуномида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество терифлуномида в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Особые указания отсутствуют.