МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лефлуномид** |  | **ФС.2.1.0446** |
| **Лефлуномид** |  |  |
| **Leflunomidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C12H9F3N2O2 | М.м. 270,21 |
| [75706-12-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

**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.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней 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 фармакопейного стандартного образца лефлуномида. Субстанцию и фармакопейный стандартный образец предварительно высушивают при температуре 130 °С в течении 10 мин.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика лефлуномида на хроматограмме раствора стандартного образца лефлуномида (раздел «Количественное определение»).

ИСПЫТАНИЯ

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

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все испытания выполняют в месте, защищённом от прямого света, используя свежеприготовленные растворы.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 5 мл триэтиламина, растворяют в 650 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой до 3,4.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 350:650.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 5 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 125 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 5 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 12,5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в 5 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*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 фармакопейного 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 [455-14-1].

 Примесь В: (2*Z*)-3-Гидрокси-*N*-[4-(трифторметил)фенил]-2-цианобут-3-енамид [163451-81-8].

Примесь С: 5-Метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-оксазол-4-карбоксамид [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 стандартного образца примеси А, раствор сравнения, испытуемый раствор А и испытуемый раствор Б.

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу лефлуномида и хроматограмму раствора для проверки пригодности системы для идентификации пиков примесей В и С.

*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 пика лефлуномида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей, кроме примеси В, не должна превышать двукратную площадь пика лефлуномида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

На хроматограмме испытуемого раствора Б. Площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика лефлуномида на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (не более 0,01 %).

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

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

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца лефлуномида, 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 пересчёте на сухое вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 фармакопейного стандартного образца лефлуномида, мг; |
|  | *P* | – | содержание лефлуномида в фармакопейном стандартном образце лефлуномида, %; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.