**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Терифлуномид** |  | **ФС.2.1.0588** |
| **Терифлуномид** |  |  |
| **Teriflunomidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C12H9F3N2O2 | М.м. 270,21 |
| [163451-81-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % терифлуномида C12H9F3N2O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Растворим в N,N-диметилформамиде, умеренно растворим в ацетоне, мало или очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца терифлуномида.

*2. Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) 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 испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 320 нм должен иметь максимумы при 248 нм, 295 нм и минимум при 265 нм.

ИСПЫТАНИЯ

**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).* Растворяют 2,74 г калия дигидрофосфата в 550 мл воды, прибавляют 450 мл ацетонитрила и доводят значение рН фосфорной кислотой до 3,5.

*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 фармакопейного стандартного образца терифлуномида примеси А, растворяют в 200 мл ПФ, прибавляют 25 мл испытуемого раствора 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.

Примечание

Примесь А: 4-(трифторметил)анилин [455-14-1].

Примесь В: *N*-[4-(трифторметил)фенил]-2-цианоацетамид [24522-30-3].

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

*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.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пика примеси А используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора сравнения и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу терифлуномида для проверки пригодности хроматографической системы.

*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.

*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 %);

- сумма площадей 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 (менее 0,025 %).

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

**Хлориды.** Не более 0,01 %. (ОФС «Хлориды»). Растворяют 0,2 г субстанции в 10 мл воды.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), 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 титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции в 30 мл диметилформамида, титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида в смеси метанола и бензола до перехода жёлтой окраски в синюю (индикатор – 0,1 мл тимолового синего раствор 1 %.) Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксидав смеси метанола и бензола соответствует 27 мг терифлуномида C12H9F3N2O2.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.