**Лакосамид ФС**

**Лакосамид**

**Lacosamidum Вводится впервые**

(2*R*)-2-Ацетамидо-*N*-бензил-3-метоксипропанамид



|  |  |
| --- | --- |
| C13H18N2O3 | М.м. 250,29 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % лакосамида C13H18N2O3 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или почти белый или светло желтый порошок.

\* Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Умеренно растворим в воде, легко растворим в метаноле, практически нерастворим в гептане.

**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 спектру стандартного образца лакосамида.

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

**Удельное вращение.** От +14 до +18 в пересчёте на безводное вещество (ОФС «Поляриметрия»). Для определения около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

**\*\*Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутность жидкостей»).

**\*\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**Родственные примеси**

***1. Энантиомерная чистота.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Воды—2-пропанол—гептан 3:100:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мг примеси А лакосамида ((2*S*)-2-ацетамидо-*N*-бензил-3-метоксипропанамид; CAS 175481-37-5), растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в ПФ, прибавляют 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 100 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.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)амилозой для хиральной хроматографии, 10 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 1,7-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

Хроматографируют испытуемый раствор, растворы сравнения А и Б.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используется хроматограмма раствора сравнения А.

*Относительное время удерживания соединений.* Лакосамид – 1 (около 25 мин); примесь А – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения А *разрешение (RS)* между пиками примеси А и лакосамида должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание примеси А в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

Примесь А – не более 0,15 %.

Не учитывают пик примеси A, если его площадь менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

***2. Другие примеси.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусной кислоты раствор 0,1 %.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Трифторуксусная кислота—ацетонитрил—метанол 0,3:500:500.

*Растворитель*. Метанол—вода 1:9.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 1,0 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси F.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мг стандартного образца примеси F, растворяют в 2 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 5 мг стандартного образца лакосамида для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси В, C, G и I) в 0,1 мл метанола и доводят объём раствора водой до 1,0 мл.

Примечание

Примесь B: [(2*Ξ*)-2-ацетамидо-3-(бензиламино)-3-оксопропил]ацетат; CAS 1318777-54-6 (*R*);

Примесь С: (2*Ξ*)-*N*-бензил-2-(*N*-метилацетамидо)-3-метоксипропанамид.

Примесь F: (2*Ξ*)-2-ацетамидо-*N*-бензил-3-гидроксипропанамид; CAS 171623-02-2.

Примесь G: *N*-бензилацетамид; CAS 588-46-5.

Примесь I: (2*Ξ*)-*N*-бензил-2-[(бензилкарбамоил)амино]-3-метоксипропанамид.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, экстра плотно связанный, эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 258 нм; |
| Объём пробы |  | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 2 | 89 | 11 |
| 2 – 14,2 | 89 → 69 | 11 → 31 |
| 14,2 – 19,5 | 69 → 23 | 31 → 77 |
| 19,5 – 20 | 23 → 0 | 77 → 100 |
| 20 – 21 | 0 | 100 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси F, раствор сравнения А и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей В, C, G и I используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу для проверки пригодности хроматографической системы. Для идентификации пика примеси F используется хроматограмма раствора стандартного образца примеси F.

*Относительные времена удерживания соединений.* Лакосамид – 1 (около 13 мин); примесь F – около 0,7; примесь G – около 0,9; примесь В – около 1,1; примесь С – около 1,3; примесь I – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

*– разрешение* (*RS*) между пиками примеси G и лакосамида должно быть не менее 2,0;

*– разрешение* (*RS*) между пиками лакосамида и примеси В должно быть не менее 4,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь G – 0,7; примесь I – 0,7.

*Допустимое содержание примесей*

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей B, C, F, G, I не должны превышать 1,5 площади пика лакосамида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика лакосамида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика лакосамида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади пика лакосамида на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 0,2 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,15 г (точная навеска) субстанции.

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

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

**\*\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,75 ЕЭ в 1 мг лакосамида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Раствор стандартного образца лакосамида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца лакосамида, растворяют в 1,0 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца лакосамида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца лакосамида:

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) лакосамида должен быть не более 2,4;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика лакосамида должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание лакосамида C13H18N2O3 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика лакосамида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика лакосамида на хроматограмме раствора стандартного образца лакосамида; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца лакосамида , мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание лакосамида в стандартном образце лакосамида, %. |

**Хранение.** Особые указания отсутствуют.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.