**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Натеглинид** |  | **ФС** |
| **Натеглинид** |  |  |
| ***Nateglinidum*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

(2*R*)-2-{[(*транс*-4-Изопропилциклогексил)карбонил]амино}-3-фенилпропановая кислота



|  |  |
| --- | --- |
| C19H27NO3 | М.м. 317,42 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % натеглинида C19H27NO3 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белый или почти белый порошок. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в метаноле и метиленхлориде, 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 спектру стандартного образца натеглинида.

Если спектры различаются, субстанцию и стандартный образец натеглинида по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

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

**Температура плавления.** От 135 до 140 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Угол вращения.** От -40 ° до -36,5 ° в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в натрия гидроксида растворе 0,1 М, ОФС «Поляриметрия»).

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

*Допустимое содержание примесей:*

*–* сумма примесей, оцененных каждым из следующих методов, – не более 0,5 %.

***1. Примесь А и единичные неидентифицированные примеси***

*Буферный раствор.* Растворяют 7,8 г натрия дигидрофосфата моногидрата в воде, доводят значение рН до 2,5±0,1 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 60 мг субстанции, растворяют в 1 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 3 мг стандартного образца примеси А, растворяют в 1 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А (Б).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3 мг субстанции, растворяют в 1 мл ацетонитрила, прибавляют 4 мл раствора стандартного образца примеси А (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: *транс*-4-изопропилциклогексанкарбоновая кислота, CAS 06-05-7077.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 50 × 3,9 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика натеглинида. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Натеглинид – 1 (около 7 мин); примесь А – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и натеглинида должно быть не менее5,0.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (Б) (не более 0,2 %);

– площадь пика единичной неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех единичных неидентифицированных примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

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

***2. Примесь В***

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,77 г аммония ацетата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,2 г субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси В, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом 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 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в метаноле, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси В и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание

Примесь В: (2*S*)-2-{[(*транс*-4-изопропилциклогексил)карбонил]амино}-3-фенилпропановая кислота, CAS 105816-05-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, силикагель для хиральной хроматографии, модифицированный производным мочевины, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика натеглинида. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Натеглинид – 1 (около 21 мин); примесь В – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси В и натеглинида должно быть не менее 3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси В не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

***3. Примеси С и D***

*Буферный раствор.* Растворяют 8,5 г динатрия гидрофосфата безводного в воде, доводят значение рН до 7,5±0,1 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 450:550.

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

*Стандартный раствор А.* В мерную колбувместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси С и 5 мг стандартного образца примеси D, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора ПФ 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 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в 10 мл метанола, прибавляют 1,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

Примечание

Примесь С: (2*R*)-2-{[(*цис*-4-изопропилциклогексил)карбонил]амино}-3-фенилпропановая кислота, CAS 105816-06-6.

Примесь D: (2*S*)-2-амино-3-фенилпропановая кислота, CAS 63-91-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 6 мм, полиметакрилатный гидроксилированный гель для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,4-кратное от времени удерживания пика натеглинида. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный раствор Б, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей С и D используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Натеглинид – 1 (около 18 мин); примесь D – около 0,2; примесь С – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси С и натеглинида должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика каждой из примесей С и D не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

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

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %.

*Испытуемый раствор.* В кварцевый или платиновый тигель помещают 1,0 г субстанции, смачивают 1 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают при возможно низкой температуре до обугливания образца. Послеохлаждения к полученной массе прибавляют 2 мл азотной кислоты концентрированной, 5 капель серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают до прекращения выделения белых паров. Затем помещают в муфельную печь и сжигают при температуре от 500 до 600°С до полного выгоранияуглерода, охлаждают, прибавляют 4 мл хлористоводородной кислоты раствора 6 М, закрывают тигель крышкой и выдерживают на водяной бане в течение 15 мин. Открывают и медленно выпаривают на водяной бане досуха. К полученному сухому остатку прибавляют 1каплю хлористоводородной кислоты концентрированной, 10 мл горячей воды и выдерживают в течение 2 мин. Прибавляют по каплям аммиака раствор 6 М до щелочной реакции по лакмусовой бумаге и разводят водой до 25 мл. Доводят значение рН уксусной кислоты раствором 1 М до 3,5±0,5, используя подходящую индикаторную бумагу с узким диапазоном. При необходимости раствор фильтруют и промывают тигель и фильтр 10 мл воды. Фильтрат и промывные воды объединяют в цилиндре Несслера вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до 40 мл.

*Эталонный раствор.* В цилиндр Несслера вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинца-иона (ОФС «Тяжёлые металлы»), разводят водой до 25 мл, доводят значение рН уксусной кислоты раствором 1 М или аммиака раствором 6 М до 3,5±0,5 и доводят объём раствора водой до 40 мл.

К полученным растворам прибавляют по 2 мл ацетатного буферного раствора рН 3,5, перемешивают, прибавляют по 1,2 мл тиоацетамидного реактива, доводят водой до 50 мл, перемешивают и через 2 мин сравнивают окраску растворов окраску при рассеянном дневном свете сверху вдоль вертикальной оси пробирок на матово-белом фоне. Окраска испытуемого раствора не должна превышать окраску эталонного раствора.

**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. Примеси С и D» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца натеглинида.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца натеглинида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца натеглинида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного образца натеглинида *относительное стандартное отклонение* площади пика натеглинида должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание натеглинида C19H27NO3 в субстанции в процентах в пересчёте на сухое вещество (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *S1* | **–** | площадь пика натеглинида на хроматограмме испытуемого раствора; |
| *S0* | **–** | площадь пика натеглинида на хроматограмме раствора стандартного образца натеглинида; |
| *a0* | **–** | навеска стандартного образца натеглинида, мг; |
| *a1* | **–** | навеска субстанции, мг; |
| *W* | **–** | потеря в массе при высушивании, %; |
| *Р* | **–** | содержание натеглинида в стандартном образце натеглинида, %. |

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

\*Приводится для информации.