**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Азелаиновая кислота ФС**

**Азелаиновая кислота**

**Acidum azelaicum Вводится впервые**

Нонандиовая кислота



|  |  |
| --- | --- |
| C9H16O4 | М.м.188,22 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % азелаиновой кислоты C9H16O4 в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим или растворим в метаноле и спирте 96 %, растворим в ацетоне, очень мало растворим в воде.

**Подлинность.** *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 азелаиновой кислоты.

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

**Температура плавления.** От 106 до 109 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1, предварительно подсушивают в вакууме при температуре 40 °С в течение 2 ч).

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции 1 % в метаноле должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,3 г аммония дигидрофосфата, растворяют в воде, доводят значение рН до 3,0±0,1 фосфорной кислотой концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 55:945.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—буферный раствор 1:1.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,2 г субстанции, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком в течение не более 1 мин, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают по 25 мг себациновой кислоты, ундекандиовой кислоты, адипиновой кислоты и пеларгоновой кислоты, растворяют в 10 мл растворителя, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 209 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 5 | 100 | 0 |
| 5 – 35 | 100 → 53 | 0 → 47 |
| 35 – 45 | 53 | 47 |
| 45 – 46 | 53 → 100 | 47 → 0 |
| 46 – 55 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Азелаиновая кислота – 1 (около 19 мин); адипиновая кислота – около 0,3; себациновая кислота – около 1,2; ундекандиовая кислота – около 1,35; пеларгоновая кислота – около 1,9.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

− *разрешение (RS)* между пиками себациновой кислоты и ундекандиовой кислоты должно быть не менее 12.

− *коэффициент емкости* *(k′)* по адипиновой кислоте должен быть не менее 2,3.

На хроматограмме раствора сравнения:

– *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* азелаиновой кислоты должен быть от 0,8 до 1,5;

‒ *относительное стандартное отклонение* площади пика азелаиновой кислоты должно быть не более 5,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика азелаиновой кислоты должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать четырехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, 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 сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл смеси спирт 96 %—вода 1:1 и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до перехода окраски в розовый (индикатор – 0,2 мл фенолфталеина раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 9,411 мг азелаиновой кислоты C9H16O4.

**Хранение.** В защищенном от света месте.