МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Азелаиновая кислота** |  | **ФС** |
| **Азелаиновая кислота** |  |  |
| **Acidum azelaicum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C9H16O4 | М.м. 188,22 |
| [123-99-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Нонандиовая кислота.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % азелаиновой кислоты C9H16O4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый мелкокристаллический порошок.

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

Примечание – При проведении испытания субстанцию предварительно не растирают.

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 азелаиновой кислоты.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 106 до 109 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1). Субстанцию используют после потери в массе при высушивании.

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции 1 % в метаноле должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (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.* Растворяют 2,3 г аммония дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,0. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл 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 (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком в течение не более 1 мин, и доводят объём раствора растворителем до метки. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*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. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*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 1,4; 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.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика азелаиновой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать четырёхкратную площадь пика азелаиновой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают (в вакууме) 1 г (точная навеска) субстанции до постоянной массы 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 сОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции 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 защищённом от света месте.