ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

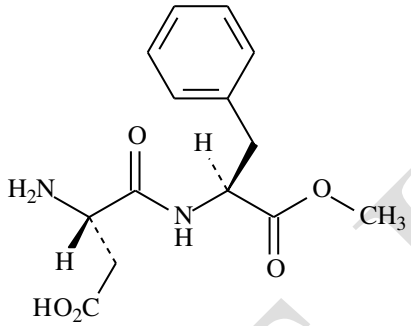
ФС.0.0.0000

Вводится впервые

АСПАРТАМ

Aspartamum

Aspartame



$C_{14}H_{18}N_2O_5$ M_r 294,3

[22839-47-0]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(3*S*)-3-Амино-4-[[(2*S*)-1-метокси-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]амино]-4-оксобутановая кислота (метил α-L-аспартил-L-фенилаланинат).

Содержание: от 98,0 % до 102,0 % в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

***Описание*:** белый или почти белый кристаллический порошок, слегка гигроскопичный.

***Растворимость*:** умеренно растворима или мало растворима в воде и этаноле (96 %), практически нерастворима в гексане и метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: Б.

Вторая идентификация: А, В, Г.

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

ПРОЕКТ

Испытуемый раствор. 0,1 г испытуемого образца растворяют в *этаноле (96 %) Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

Спектральный диапазон: 230–300 нм.

Максимумы поглощения: 247 нм; 252 нм, 258 нм и 264 нм.

Б. **ИК-спектрометрия** (*ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»*).

Приготовление: диски.

Образец сравнения: фармакопейный стандартный образец *аспартама*.

В. **Тонкослойная хроматография** (*ОФС «Тонкослойная хроматография»*).

Испытуемый раствор. 15 мг испытуемого образца растворяют в 2,5 мл *воды Р* и доводят объём раствора *уксусной кислотой Р* до 10 мл.

Раствор сравнения. 15 мг фармакопейного стандартного образца *аспартама* растворяют в 2,5 мл *воды Р* и доводят объём раствора *уксусной кислотой Р* до 10 мл.

Условия хроматографирования:

– *ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р*;

– *подвижная фаза: вода Р–муравьиная кислота, безводная Р–метанол Р–метиленхлорид Р* (2:4:30:64 *об/об/об/об*);

– *объём наносимой пробы*: 20 мкл;

– *пробег фронта подвижной фазы*: более 15 см;

– *высушивание*: на воздухе;

– *детектирование*: опрыскивают *нингидрина раствором Р* и нагревают при температуре 100–105 °С в течение 15 мин.

Требование: на хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться основная зона адсорбции на уровне основной зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения, соответствующая ей по величине и окраске.

Г. Около 20 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл *метанола Р*, прибавляют 1 мл *гидроксиламина раствора щелочного Р1* и нагревают на

ПРОЕКТ

водяной бане в течение 15 мин. Полученный раствор охлаждают и доводят pH раствором *хлороводородной кислоты разбавленной Р* до около 2 и прибавляют 0,1 мл *железа(III) хлорида раствора Р1*; окраска раствора должна измениться на коричневато-красную.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,8 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (*ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»*). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (*ОФС «Степень окраски жидкостей», метод II*). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения GY_6.

Электропроводность (*ОФС «Удельная электропроводность»*). Не более 30 мкСм·см$^{-1}$.

0,80 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида Р* приготовленной из *воды дистиллированной Р*, и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. Измеряют электропроводность раствора (C_1) при осторожном перемешивании магнитной мешалкой, и электропроводность воды (C_2), используемой для приготовления раствора.

Показания должны быть стабильными в пределах 1 % в течение 30 с. Рассчитывают электропроводность раствора испытуемого образца по формуле:

$$C_1 - 0{,}992 \cdot C_2.$$

Удельное оптическое вращение (*ОФС «Оптическое вращение»*). От +14,5 до +16,5 в пересчёте на сухое вещество.

2,00 г испытуемого образца растворяют в растворе 690 г/л *муравьиной кислоты, безводной Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до

ПРОЕКТ

50,0 мл. Измерение проводят в течение 30 мин после приготовления раствора.

Родственные примеси. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

Испытуемый раствор. 0,60 г испытуемого образца растворяют в смеси 1,5 объёмов *уксусной кислоты ледяной Р* и 98,5 объёмов *воды Р* и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 100,0 мл.

Раствор сравнения (а). 4,5 мг фармакопейного стандартного образца *аспартама примеси А* растворяют в смеси 1,5 объёмов *уксусной кислоты ледяной Р* и 98,5 объёмов *воды Р* и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 50,0 мл.

Раствор сравнения (б). 30,0 мг *фенилаланина Р* (примесь С) растворяют в смеси 15 объёмов *уксусной кислоты ледяной Р* и 85 объёмов *воды Р* и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объёма 10,0 мл.

Раствор сравнения (в). 5,0 мл испытуемого раствора доводят водой Р до объёма 10,0 мл. 3,0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объёма 100,0 мл.

Раствор сравнения (г). 30,0 мг *L-аспартила-L-фенилаланина Р* (примесь В) растворяют в смеси 15 объёмов *уксусной кислоты ледяной Р* и 85 объёмов *воды Р* и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объёма 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора смешивают с 1,0 мл раствора сравнения (б).

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм; заполненная с*иликагелем для хроматографии, октадецилсилильным Р* с размером частиц 5-10 мкм;

– *подвижная фаза*: смешивают 10 объёмов *ацетонитрила Р* и 90 объёмов 6,8 г/л раствора *калия дигидрофосфата Р*, pH которого предварительно доводят *фосфорной кислотой Р* до 3,7.

ПРОЕКТ

– *скорость потока*: 1 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 220 нм;

– *объём вводимой пробы*: 20 мкл;

– *время хроматографирования*: должно в 2 раза превышать время удерживания аспартама.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (г)):

– *разрешение*: не менее 3,5 между пиками примесей B и C.

Пределы содержания примесей:

– *примесь A*: не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (1,5 %);

– *примесь C*: не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,5 %);

– *сумма примесей, кроме примесей A и C*: не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (в) (1,5 %);

– *неучитываемый предел*: не учитывают любые пики, принадлежащие растворителю.

Потеря в массе при высушивании (*ОФС «Потеря в массе при высушивании»*). Не более 4,5 %.

1,000 г испытуемого образца высушивают в сушильном шкафу при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (*ОФС «Сульфатная зола»*). Не более 0,2 %.

Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в 1,5 мл *муравьиной кислоты безводной Р* и 60 мл *уксусной кислоты безводной Р* и немедленно титруют *0,1 М раствором хлорной кислоты*, определяя конечную точку титрования потенциометрически (*ОФС «Потенциометрическое титрование»*).

1 мл *0,1 М раствор хлорной кислоты* соответствует 29,43 мг $C_{14}H_{18}N_2O_5$.

ПРОЕКТ

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, C.

Другие обнаруживаемые примеси (могут быть обнаружены в одном или нескольких испытаниях, указанных в фармакопейной статье; содержание таких примесей ограничено пределом, установленным для неспецифицированных примесей, поэтому их идентификация не требуется): *B.*

A. 2-[(2*S*,5*S*)-5-бензил-3,6-диоксопиперазин-2-ил]уксусная кислота,

B. (3*S*)-3-амино-4-[[(1*S*)-1-карбокси-2-фенилэтил]амино]-4-оксобутановая кислота (α-L-аспартил-L-фенилаланин),

C. (2*S*)-2-амино-3-фенилпропановая кислота (L-фенилаланин).

ПРОЕКТ