

CICLOSPORINUM

Ciklosporin



C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂
[59865-13-3]

M_r 1203

DEFINÍCIÓ

Ciklo[[*(2S,3R,4R,6E)*-3-hidroxi-4-metil-2-(metilamino)okt-6-enoil]-L-2-aminobutanoil-*N*-metilglicil-*N*-metil-L-leucil-L-valil-*N*-metil-L-leucil-L-alanil-D-alanil-*N*-metil-L-leucil-*N*-metil-L-leucil-*N*-metil-L-valil].

A ciklosporin a *Beauveria nivea* (*Tolyptocladium inflatum* Gams) által termelt anyag, de más úton is előállítható.

Tartalom: 97,0–102,0% (szárított anyagra).

SAJÁTSÁGOK

Küllem: fehér vagy csaknem fehér por.

Oldékonyság: vízben gyakorlatilag nem oldódik; etanolban és diklórmétánban bőségesen oldódik.

AZONOSÍTÁS

A. Infravörös abszorpciós spektrofotometria (2.2.24).

Összehasonlítás: CRS ciklosporinnal.

B. A „Tartalmi meghatározás” során nyert kromatogramokat értékeljük.

Követelmények: a vizsgálati oldat kromatogramján megjelenő főcsúcs retenciós ideje egyezzen meg az a) összehasonlító oldat kromatogramján megjelenő főcsúcs retenciós idejével.

VIZSGÁLATOK

Az oldat külleme. 1,5 g anyagot *R etanol*lal 15 ml-re oldunk. Az oldat tiszta legyen (2.2.1). Színe nem lehet erősebb, mint az S₅, BS₅ vagy a P₇ szín-mértékoldaté (2.2.2, II. módszer).

Fajlagos optikai forgatóképesség (2.2.7): –185 és –193 között (szárított anyagra).

A vizsgálathoz 0,125 g anyagot *R metanol*lal 25,0 ml-re oldunk.

Rokon vegyületek. Folyadékkromatográfia (2.2.29).

Oldószerlevegő: R acetonitril – R víz (50+50 V/V).

Vizsgálati oldat. 30,0 mg vizsgálandó anyagot az oldószerleggyel 25,0 ml-re oldunk.

Összehasonlító oldat (a). 30,0 mg CRS ciklosporint az oldószerleggyel 25,0 ml-re oldunk.

Összehasonlító oldat (b). Az a) összehasonlító oldat 2,0 ml-ét az oldószerleggyel 200,0 ml-re hígítjuk.

Összehasonlító oldat (c). CRS rendszeralkalmassági vizsgálatra szánt ciklosporint tartalmazó üvegcse tartalmát a mozgófázis 5,0 ml-ében oldjuk.

Oszlop:

- *méretei:* $l=25$ m, $\varnothing = 4$ mm;
- *állófázis:* R kromatográfias célra szánt oktadecilszililezett szilikagél (3–5 μm);
- *hőmérséklet:* 80 °C.

Az oszlop az injektálás helyéhez egy kb. 1 m hosszú és 0,25 mm belső átmérőjű acél kapillárisal csatlakozik. A kapilláris hőmérsékletét 80 °C-on tartjuk.

Mozgófázis R tömény foszforsav – R *terc-butil-metil-éter* – R acetonitril – R víz (1+50+430+520 V/V).

Áramlási sebesség: 1,5 ml/perc.

Detektálás: spektrofotométerrel 210 nm-en.

Injektálás: 20 μl a vizsgálati oldatból, valamint a b) és c) összehasonlító oldatból.

Kromatografálási idő: a ciklosporin retenciós idejének 1,7-szereséig.

Rendszeralkalmasság: c) összehasonlító oldat:

- *retenciós idő:* ciklosporin kb. 25–30 perc; szükség esetén a mozgófázisban az acetonitril – víz arányt módosítjuk.
- *hegy-völgy arány:* legalább 1,4, ahol H_p a ciklosporin U csúcsának megfelelő csúcs alapvonalától mért magassága, és H_v az ugyanezen csúcstól a ciklosporin csúcsától elválasztó görbeszakasz minimumának alapvonalától mért magassága; szükség esetén a *terc-butil-metil-éter* – acetonitril arányt módosítjuk.

Követelmények:

- *szennyezők egyenként:* egy csúcs területe sem lehet nagyobb, mint a b) összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területének 0,7-szerese (0,7%);
- *szennyezők összesen:* csúcsterületük összege nem lehet nagyobb, mint a b) összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területének 1,5-szerese (1,5%);
- *elhanyagolási határ:* a b) összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területének 0,05-szorosa (0,05%).

Nehézfémek (2.4.8/C): legfeljebb 20 ppm. A „Szárítási veszteség” vizsgálatban nyert maradékot vizsgáljuk. Az összehasonlító oldatot 2 ml R ólom–mértékoldattal (10 ppm Pb) készítjük.

Szárítási veszteség (2.2.32): legfeljebb 2,0%. 1,000 g anyagot 60 °C-on, 15 Pa-t meg nem haladó nyomáson, 3 órán keresztül szárítunk.

Bakteriális endotoxinok (2.6.14): kevesebb, mint 0,84 NE/mg. A parenterális gyógyszerkészítmények előállítására szánt anyag – abban az esetben, ha a készítmény előállítása során nem alkalmaznak a bakteriális endotoxinok eltávolítására alkalmas eljárást – feleljen meg e vizsgálat követelményének is. A vizsgálatához 50 mg vizsgálandó anyagot 280 mg R etanol (96%) és 650 mg R polietoxilezett ricinusolaj elegyében oldunk, majd az oldatot BET-vízzel a szükséges koncentrációjúra hígítjuk.

TARTALMI MEGHATÁROZÁS

Folyadékromatográfiás vizsgálatot végzünk (2.2.29). a „Rokon vegyületek” pontban leírtak szerint a következő módosításokkal.

Injektálás: vizsgálati oldat és *a)* összehasonlító oldat.

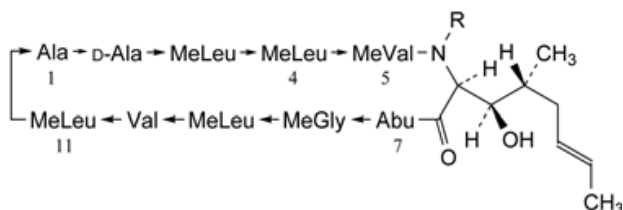
Rendszeralkalmasság: *a)* összehasonlító oldat:

- *ismételhetőség:* a 6 injektálásból számított relatív szórás legfeljebb 1,0% lehet.

ELTARTÁS

Légmentesen záró tartályban, fénytől védve. Ha az anyag steril, légmentesen záró, garanciazáras, steril tartályban.

SZENNYEZŐK



- A. különböző ciklosporinok [eltérések a ciklosporintól (R = CH₃: ciklosporin A)]; ciklosporin B [7-L-Ala]; ciklosporin C [7-L-Thr]; ciklosporin D [7-L-Val]; ciklosporin E [5-L-Val]; ciklosporin G [7-(L-2-aminopentanoil)]; ciklosporin H [5-D-MeVal]; ciklosporin L [R = H]; ciklosporin T [4-L-Leu]; ciklosporin U [11-L-Leu]; ciklosporin V [1-L-Abu],



- B. [6-[(2*S*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-2-(metilamino)oktánsav]]ciklosporin A,
C. izociklosporin A.