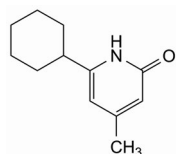


B. 6-cyclohexyl-4-méthyl-2H-pyran-2-one,

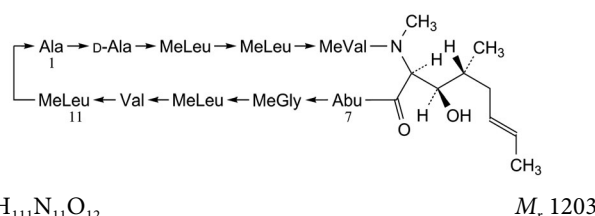


C. 6-cyclohexyl-4-méthylpyridin-2(1H)-one.



CICLOSPORINE

Ciclosporinum



$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$
[59865-13-3]

M_r 1203

DÉFINITION

1,11-Anhydro[L-alanyl-D-alanyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-valyl-(2S,3R,4R,6E)-3-hydroxy-4-méthyl-2-(méthylamino)oct-6-énoyl-(2S)-2-aminobutanoyl-N-méthylglycyl-N-méthyl-L-leucyl-L-valyl-N-méthyl-L-leucine] (ciclosporine A).

Substance produite par *Beauveria nivea* (O.Rostr.) Arx (*Tolyocladium inflatum* W.Gams) ou d'autres espèces apparentées.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : ciclosporine SCR.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J₅, JB₅ ou R₇ (2.2.2, Procédé II).

Dissolvez 1,5 g de ciclosporine dans de l'éthanol anhydre R et complétez à 15 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (2.2.7) : – 193 à – 185 (substance desséchée).

Dissolvez 0,125 g de ciclosporine dans du méthanol R et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Mélange de solvants : acétonitrile R, eau R (50:50 V/V).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de ciclosporine dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 30,0 mg de ciclosporine SCR dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 200,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de ciclosporine pour conformité du système A SCR (contenant les impuretés B, D, E et G) dans 1 mL de phase mobile.

Colonne :

- dimensions : $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,
- phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R (3 μ m),
- température : 80 °C,
- chauffage précolonne : 80 °C ; alternativement, la colonne est reliée à l'injecteur par un tube capillaire d'acier d'une longueur d'environ 1 m et d'un diamètre intérieur de 0,25 mm, maintenu à 80 °C,
- refroidissement post-colonne : 25 °C.

Phase mobile : acide phosphorique R, (1,1-diméthyléthyl)méthyléthyle R, acétonitrile R1, eau pour chromatographie R (0,1:5:43:52 V/V/V/V).

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 μ L de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 1,7 fois le temps de rétention de la ciclosporine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la ciclosporine pour conformité du système A SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés B + E, D et G.

Rétention relative par rapport à la ciclosporine (temps de rétention = environ 26 min) : impureté D = environ 0,9 ; impuretés B et E = environ 1,3 ; impureté G = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- temps de rétention : ciclosporine = 25 min à 30 min ; si nécessaire, ajustez le rapport des teneurs en acétonitrile et en eau dans la phase mobile ;
- rapport pic/vallée : au minimum 2,0 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la ciclosporine ; si nécessaire, ajustez le rapport des teneurs en (1,1-diméthyléthyl)méthyléthyle et en acétonitrile dans la phase mobile.

Calcul des teneurs pour cent :

- pour chaque impureté, utilisez la concentration de la ciclosporine dans la solution témoin (b).

Limites :

- somme des impuretés B et E : au maximum 0,5 pour cent,
- impureté G : au maximum 0,4 pour cent,
- toute autre impureté : pour chaque impureté, au maximum 0,3 pour cent,
- total : au maximum 1,5 pour cent,
- seuil de déclaration : 0,05 pour cent.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,6 kPa pendant 3 h sur 1,000 g de ciclosporine.

Endotoxines bactériennes (2.6.14) : moins de 0,84 UI/mg, si la ciclosporine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes. Dissolvez 50 mg de ciclosporine dans un mélange de 280 mg d'éthanol à 96 pour cent R et de 650 mg d'huile de ricin polyoxyéthylée R. Complétez à la concentration requise avec de l'eau EEB.

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29) selon l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

– **répétabilité** : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ en tenant compte de la teneur assignée de la ciclosporine SCR.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, le récipient est, de plus, stérile et à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, E, G.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. *Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : C, D, F.



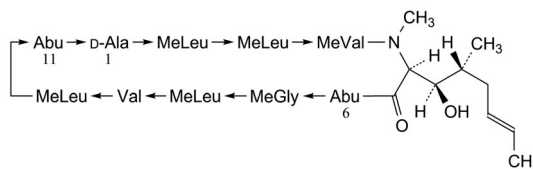
B. 1,11-anhydro[L-alanyl-D-alanyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-valyl-(2S,3R,4R)-3-hydroxy-4-méthyl-2-(méthylamino)octanoyl-(2S)-2-aminobutanoyl-N-méthylglycyl-N-méthyl-L-leucyl-L-valyl-N-méthyl-L-leucine] (dihydrociclosporine A),



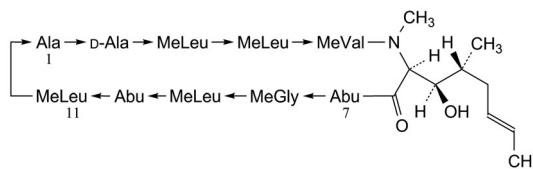
C. O^3 -1,11-anhydro[(2S,3R,4R,6E)-3-hydroxy-4-méthyl-2-(méthylamino)oct-6-énoyl-(2S)-2-aminobutanoyl-N-méthylglycyl-N-méthyl-L-leucyl-L-valyl-N-méthyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-valine] (isociclosporine A),



D. 1,11-anhydro[L-alanyl-D-alanyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-valyl-(2S,3R,4R,6E)-3-hydroxy-4-méthyl-2-(méthylamino)oct-6-énoyl-(2S)-2-aminobutanoyl-N-méthylglycyl-N-méthyl-L-leucyl-L-valyl-L-leucine] ([Leu¹¹]ciclosporine A, ciclosporine U),



E. 1,11-anhydro[acide D-alanyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-valyl-(2S,3R,4R,6E)-3-hydroxy-4-méthyl-2-(méthylamino)oct-6-énoyl-(2S)-2-aminobutanoyl-N-méthylglycyl-N-méthyl-L-leucyl-L-valyl-N-méthyl-L-leucyl-(2S)-2-aminobutanoïque] ([Abu¹⁰]ciclosporine A, ciclosporine V),



F. 1,11-anhydro[L-alanyl-D-alanyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-valyl-(2S,3R,4R,6E)-3-hydroxy-4-méthyl-2-(méthylamino)oct-6-énoyl-(2S)-2-aminobutanoyl-N-méthylglycyl-N-méthyl-L-leucyl-(2S)-2-aminobutanoyl-N-méthyl-L-leucine] ([Abu¹⁰]ciclosporine A),



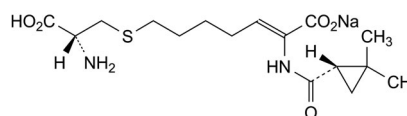
G. 1,11-anhydro[L-alanyl-D-alanyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-valyl-(2S,3R,4R,6E)-3-hydroxy-4-méthyl-2-(méthylamino)oct-6-énoyl-L-valyl-N-méthylglycyl-N-méthyl-L-leucyl-L-valyl-N-méthyl-L-leucine] ([Val⁷]ciclosporine A, ciclosporine D).

01/2017:1408
corrigé 10.0



CILASTATINE SODIQUE

Cilastatinum natricum



$C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$
[81129-83-1]

M_r 380,4

DÉFINITION

(Z)-7-[[[(2R)-2-Amino-2-carboxéthyl]sulfanyl]-2-[[[(1S)-2,2-diméthylcyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-énoate de sodium.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, blanche ou jaune pâle, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau et dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol anhydre, très peu soluble dans le diméthylsulfoxyde, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.