

# Ciclosporin

(Ph. Eur. 10.0)

Ciclosporinum  
Ciclosporin A

---

**Löslichkeit:** Praktisch unlöslich in Wasser, leicht löslich wasserfreiem Ethanol und Dichlormethan.

Zur Prüfung erforderlich:

- ▶ Identität: Ca. 10 mg.
- ▶ Qualitätssicherung: Ca. 2,5 g.

## Identität

---

### 1. Organoleptik

Weißes bis fast weißes Pulver.

---

### 2. Dünnschichtchromatographie (DAC 2020 A1)

**Kieselgel F<sub>254</sub>.**

**Untersuchungslösung:** 10 mg Substanz in 2 ml Methanol lösen.

**Referenzlösung:** 10 mg authentische Substanz in 2 ml Methanol lösen.

**Aufzutragende Menge:** Je 5 µl.

**Fließmittel:** Ethylacetat – Ethylmethylketon (3+2).

**Laufhöhe:** 6 cm.

**Laufzeit:** Ca. 10 min.

- ▶ Fließmittel abdunsten
- ▶ Detektion im UV-Licht (254 nm)

*Der Hauptfleck der Untersuchungslösung entspricht in Lage und Größe dem Fleck der Referenzlösung*

- ▶ Platte mit verd. Dragendorffs Reagenz (RV) besprühen

- ▶ Detektion im Tageslicht.

*Die Flecken färben sich gelb.*

## Einige Untersuchungen zur Qualitätssicherung

---

### 1. Reinheit (Ph. Eur. 10.0)

#### A. Aussehen der Lösung:

- ▶ 1,5 g Substanz in wasserfreiem Ethanol zu 15 ml lösen

- ▶ In Neßler-Zylindern bei Tageslicht in 4 cm Schichtdicke von oben gegen einen dunklen Hintergrund mit wasserfreiem Ethanol vergleichen
- ▶ In gleicher Weise von oben gegen einen weißen Hintergrund mit Farbvergleichslösung G<sub>5</sub>, BG<sub>5</sub> oder R<sub>7</sub> (RV) vergleichen.

*Die Lösung muss klar sein und darf nicht stärker gefärbt sein als die Farbvergleichslösung.*

### B. Trocknungsverlust:

- ▶ Ca. 1,000 g Substanz, genau gewogen, bei 60 °C 3 h lang bei höchstens 0,015 kPa trocknen.

*Der Trocknungsverlust darf höchstens 2,0% betragen.*

## 2. Weitere Prüfungen (Ph. Eur. 10.0)

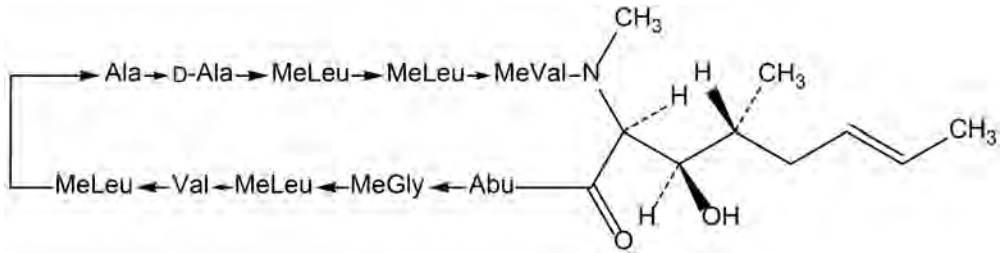
**In der Apotheke durchführbar:** Keine.

**Des Weiteren:** IR-Absorptionsspektrum, Identitätsprüfung (Flüssigchromatographie), Spezifische Drehung, Verwandte Substanzen (Flüssigchromatographie), Gehaltsbestimmung (Flüssigchromatographie).

## Charakterisierung

Ciclosporin, Ciclosporin A

Cyclo[[*(2S,3R,4R,6E)*-3-hydroxy-4-methyl-2-(methylamino)oct-6-enoyl]-L-2-aminobutanoyl-*N*-methylglycyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-valyl]



C<sub>62</sub>H<sub>111</sub>N<sub>11</sub>O<sub>12</sub>

M<sub>r</sub> = 1203

Immunsuppressivum, cyclisches Peptid

# Natriumcyclamat

(Ph. Eur. 10.0)

Natrii cyclamas  
Natrium cyclamicum

---

**Löslichkeit:** Leicht löslich in Wasser; schwer löslich in Ethanol (96% V/V).

Zur Prüfung erforderlich:

- ▶ Identität: Ca. 0,26 g.
- ▶ Qualitätssicherung: 12,5 g.

## Identität

---

### 1. Organoleptik

Weißes bis fast weißes, kristallines Pulver oder weiße Kristalle.

---

### 2. Dünnschichtchromatographie

**Kieselgel F<sub>254</sub>.**

**Untersuchungslösung:** 100 mg Substanz in 1 ml Wasser.

**Referenzlösung (a):** 10 mg authentische Substanz in 1 ml Wasser.

Zur Reinheitsprüfung auf Sulfaminsäure ist zusätzlich die Referenzlösung (b) aufzutragen.

**Referenzlösung (b):** 10 mg Sulfaminsäure in 100 ml Wasser.

**Aufzutragende Menge:** 2 µl

**Fließmittel:** n-Propanol-Ethylacetat-konz. Ammoniak-Lösung (25% m/m) – Wasser (70 + 20 + 10 + 10).

**Laufhöhe:** 12 cm.

**Laufzeit:** Ca. 2 Std.

- ▶ Abdunsten des Fließmittels bei 50 °C im Trockenschrank (15 min) und 5 min lang auf 105 °C erhitzen
- ▶ Besprühen mit Natriumhypochlorit-Lösung (0,5% aktives Chlor) (RV)
- ▶ Mit dem Kaltluftfön das Lösungsmittel abblasen (eine zu lange Behandlung mit kalter Luft ist zu vermeiden)
- ▶ Besprühen mit Kaliumiodid-Stärke-Lösung (RV).

*Blauer Fleck bei Rf ca. 0,6 in Höhe der Vergleichslösung (a).*

### 3. Reaktionen

#### A. (DAC 2019 A1)

- ▶ Eine Spatelspitze Substanz mit Salzsäure (36% m/m) befeuchten
- ▶ Mit einem ausgeglühten Magnesiastäbchen in die nicht leuchtende Bunsenflamme halten.

*Längere Zeit anhaltende gelbe Flammenfärbung durch Natrium.*

#### B. (Ph. Eur. 10.0, DAC 2019 A1)

- ▶ 100 mg Substanz in 5 ml Wasser lösen
- ▶ 2 ml verd. Salzsäure 7,3% (m/V) zusetzen
- ▶ 4 ml Bariumchlorid-Lösung R1 (6,1% m/V) zusetzen
- ▶ 2 ml Natriumnitrit-Lösung (10% m/V) zusetzen.

*Nach Zusatz von Bariumchlorid bleibt die Lösung klar. Mit Natriumnitrit erfolgt Gasentwicklung und weiße Fällung (Freisetzung von Sulfat nach Diazotierung der Amino-Gruppe und Zersetzung des Diazotats).*

#### C. (Ph. Eur. 10.0, DAC 2019 A1)

- ▶ 50 mg Substanz in 1 ml Wasser lösen
- ▶ 1 ml Silbernitrat-Lösung R1 (4,25% m/V) zufügen
- ▶ Umschütteln.

*Weißer, kristalliner Niederschlag von Silbercyclamat.*

## Einige Untersuchungen zur Qualitätssicherung

### 1. Reinheit (Ph. Eur. 10.0)

#### A. pH-Wert:

- ▶ 2,00 g Substanz in aufgekochtem und wieder abgekühltem Wasser zu 20,0 ml lösen
- ▶ Mit Spezialindikatorpapier pH-Wert prüfen.

*pH-Wert 5,5 bis 7,5.*

#### B. Aussehen der Lösung:

- ▶ Lösung nach A. in 4 cm Schichtdicke in Neßler-Zylindern bei Tageslicht gegen einen dunklen Untergrund mit Wasser vergleichen (Trübungsvergleich)
- ▶ Die Proben gegen einen weißen Untergrund mit Wasser vergleichen (Farbvergleich).

*Die Lösung muss klar und farblos sein. Trübungen und Färbungen zeigen Verunreinigungen an.*

#### C. Sulfaminsäure (Verunreinigung A):

##### Dünnschichtchromatographie:

(vgl. Identität).

*In der Untersuchungslösung darf ein Nebenleck in Höhe der Sulfaminsäure ( $R_f$  ca. 0,3) nicht stärker sein als der Fleck der Sulfaminsäure in Referenzlösung (b).*

#### D. Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin (Verunreinigungen C und D) (DAC 79):

##### Kieselgel F<sub>254</sub>

##### Untersuchungslösung:

- ▶ 10 g Substanz in 60,0 ml Wasser lösen
- ▶ Mit 2,0 ml verdünnter Natriumhydroxid-Lösung (8% m/V) versetzen

- ▶ 3mal mit je 15 ml Methylenchlorid ausschütteln
- ▶ Vereinigte organische Phasen über Kaliumcarbonat filtrieren
- ▶ Mit 2 ml einer Mischung von 0,4 ml Salzsäure (36% m/m) und 100 ml Methanol versetzen
- ▶ Organisches Lösungsmittel im Vakuum bei einer Temperatur von höchstens 40 °C abdampfen
- ▶ Rückstand in 1,0 ml Methanol aufnehmen.

**Referenzlösung (a):**

- ▶ 50 mg Cyclohexylamin mit 20 ml Methanol mischen
- ▶ Mit 1,5 ml verdünnter Salzsäure (7,3% m/V) versetzen
- ▶ Mit Methanol zu 100,0 ml verdünnen.

**Referenzlösung (b):**

- ▶ 50 mg Dicyclohexylamin mit 20 ml Methanol mischen
- ▶ Mit Methanol zu 50,0 ml verdünnen
- ▶ 1,00 ml dieser Lösung mit Methanol zu 100,0 ml verdünnen

**Aufzutragende Menge:** Je 100 µl

**Fließmittel:** Dichlormethan-Methanol-Ethylacetat-wasserfreie Essigsäure (99,6% m/m) (75 + 25 + 15 + 5).

**Laufhöhe:** 10 cm.

**Laufzeit:** 35 min

- ▶ Abdunsten des Fließmittels
- ▶ Besprühen mit Ninhydrin-Lösung (RV)
- ▶ Im Trockenschrank mindestens 15 min lang auf 110 °C erhitzen.

*Ein rötlicher Fleck in der Untersuchungslösung bei Rf ca. 0,3 darf nicht stärker sein als der Fleck bei Rf ca. 0,3 in Referenzlösung (a).*

*Andernfalls liegen unzulässige Verunreinigungen durch Cyclohexylamin vor. Ein rötlicher Fleck in der Untersuchungslösung bei Rf ca. 0,6 darf nicht stärker sein als der Fleck bei Rf ca. 0,6 in Referenzlösung (b).*

*Andernfalls liegen unzulässige Verunreinigungen durch Dicyclohexylamin vor.*

**E. Anilin (Verunreinigung B) (DAC 79):**

**Kieselgel F<sub>254</sub>.**

**Untersuchungslösung:** Wie Cyclohexylamin und Dicyclohexylamin (Qualitätssicherung E.).

**Referenzlösung:**

- ▶ 50 mg Anilin mit etwa 20 ml Methanol mischen
- ▶ Mit 1,0 ml verdünnter Salzsäure (7,3% m/V) versetzen
- ▶ Mit Methanol zu 50,0 ml verdünnen
- ▶ 1,00 ml dieser Lösung mit Methanol zu 100,0 ml verdünnen.

**Aufzutragende Menge:** Je 100 µl.

**Fließmittel:** Dichlormethan-Methanol-Ethylacetat-wasserfreie Essigsäure (99,6% m/m) (75 + 25 + 15 + 5).

**Laufhöhe:** 10 cm.

**Laufzeit:** 35 min

- ▶ Besprühen mit einer Lösung aus 0,5 g Natriumnitrit in 30 ml Wasser und 20 ml 3N-Salzsäure (3 mol · l<sup>-1</sup>)
- ▶ 10 min lang bei Raum-Temperatur liegen lassen
- ▶ Besprühen mit einer Lösung von 1 g Naphthylethylendiammoniumchlorid in 50 g Dimethylformamid und 50 ml 3N-Salzsäure (3 mol · l<sup>-1</sup>).

*Ein rotvioletter Fleck im Chromatogramm der Untersuchungslösung darf nicht intensiver sein als der Fleck der Referenzlösung bei gleichem Rf-Wert (ca. 0,9). Ein intensiverer Fleck der Untersuchungslösung zeigt unzulässige Verunreinigungen durch Anilin an.*

**F. Trocknungsverlust:**

Ca. 0,500 g Substanz, genau gewogen, im Trockenschrank bei 105 °C 4 Stunden trocknen. *Der Trocknungsverlust darf höchstens 1,0% betragen.*

---

**2. Weitere Prüfungen** (Ph. Eur. 10.0)

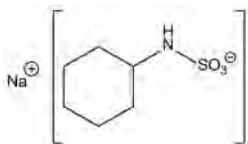
**In der Apotheke durchführbar:** Sulfat.

**Des Weiteren:** IR-Spektrum, UV-Absorption, Anilin-Cyclohexylamin-Dicyclohexylamin (Verunreinigungen B, C, D; durch Gaschromatographie), Gehaltsbestimmung (Potentiometrie).

**Charakterisierung**

Natriumcyclamat

Natrium(*N*-cyclohexylsulfamat)



$C_6H_{12}NNaO_3S$

$M_r = 201,2$

Süßungsmittel

---

# Mittelkettige Triglyceride

(Ph. Eur. 10.0)

Triglycerida media  
Triglycerida saturata media  
Oleum neutrale  
Miglyol

---

**Löslichkeit:** Mischbar mit Ethanol (96% V/V), Dichlormethan, Petrolether und fetten Ölen; praktisch nicht mischbar mit Wasser.

Zur Prüfung erforderlichlich:

- ▶ Identität: Ca. 10 g.
- ▶ Qualitätssicherung: Ca. 12 g.

## Identität

---

### 1. Organoleptik

Klares, farbloses bis schwach gelbliches Öl.

---

### 2. Reaktion

- ▶ 10 ml Substanz mit einem Körnchen Iod erhitzen.

*Die Lösung muss sich erdbeerrot färben (Fette Öle färben sich hellbraun, Paraffine violett).*

---

### 3. Dünnschichtchromatographie

**HPTLC-Fertigplatten RP-18 F<sub>254</sub>**\*

**Untersuchungslösung:** 3 Tropfen Substanz in 1 ml Ethylacetat.

**Referenzlösung:** 3 Tropfen authentische Referenzsubstanz in 1 ml Ethylacetat.

**Aufzutragende Menge:** Je 2 cm aus der Mikrokapillare (3 µl).

**Fließmittel:** Acetonitril – Ethylacetat (1 + 1).

**Laufhöhe:** 8 cm (zweimal)

**Laufzeit:** Zweimal je ca. 15 min

- ▶ Substanz 0,5 cm vom unteren Plattenrand auftragen
- ▶ 1 cm vom unteren Plattenrand mit Bleistift seitliche Markierung anbringen
- ▶ In Ether bis zu dieser Markierung laufen lassen
- ▶ Trocknen
- ▶ Vorgang wiederholen
- ▶ Dann im angegebenen Fließmittel laufen lassen
- ▶ Trocknen
- ▶ Nochmals im gleichen Fließmittel laufen lassen

- ▶ Abdunsten des Fließmittels
- ▶ Mit Molybdätdi-phosphorsäure 10% (RV) besprühen
- ▶ Ca. 10 min lang auf 120 °C erhitzen.

Die Substanz wird durch das mehrfache Entwickeln in Ether zu einer schmalen Startzone konzentriert.

Die Substanz muss ein mit der authentischen Referenzsubstanz übereinstimmendes Chromatogramm ergeben. Hellgelbe Flecke auf gelbgrünem Grund.



## Einige Untersuchungen zur Qualitätssicherung

### 1. Reinheit (Ph. Eur. 10.0)

#### A. Aussehen der Substanz:

- ▶ Substanz in Nessler-Zylindern in 4 cm Schichtdicke von oben bei Tageslicht gegen einen dunklen Untergrund mit Wasser vergleichen (Trübungsvergleich)
- ▶ Die gleiche Probe in gleicher Weise gegen einen weißen Untergrund mit dem gleichen Volumen der Farbvergleichslösung G<sub>3</sub> (RV) vergleichen.

Die Substanz muss klar sein und darf nicht stärker gefärbt sein als die Farbvergleichslösung. Trübungen und stärkere Färbungen zeigen Verunreinigungen an.

#### B. Alkalisch reagierende Substanzen:

- ▶ 2,00 g Substanz in einer Mischung von 1,5 ml Ethanol 96% (V/V) und 3 ml Ether lösen
- ▶ 0,05 ml Bromphenolblau hinzufügen
- ▶ 0,15 ml 0,01 N-Salzsäure (0,01 mol · l<sup>-1</sup>) hinzufügen.

Die Lösung muss nach Zugabe der Salzsäure gelb gefärbt sein, andernfalls liegen alkalische Verunreinigungen vor.



**C. Säurezahl** (Ph. Eur. 10.0, auch Identitätsprüfung)

- ▶ 50 ml eines Gemisches aus gleichen Teilen Ethanol 96% (V/V) und Ether mit 0,5 ml Phenolphthalein-Lösung R1 (RV) versetzen
- ▶ 0,1 N-Kaliumhydroxid-Lösung ( $0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ) bis zur 15 Sek. lang bestehen bleibenden Rosafärbung zusetzen
- ▶ 11,22 g Substanz in diesem Gemisch lösen
- ▶ 0,4 ml 0,1 N-Kaliumhydroxid-Lösung ( $0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ) zusetzen.

*Es muss nach Zugabe der 0,1 N-Kaliumhydroxid-Lösung eine mindestens 15 Sek. lang bestehen bleibende Rosafärbung auftreten. Andernfalls ist die Säurezahl zu hoch (freie Säuren aus verseiftem Öl).*

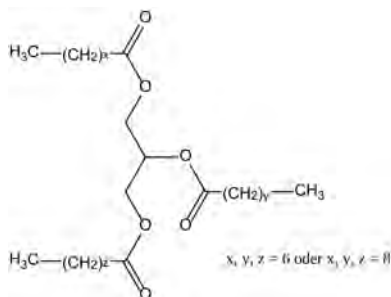
**2. Weitere Prüfungen** (Ph. Eur. 10.0, DAC 2020 A1)

**In der Apotheke durchführbar:** Relative Dichte, Hydroxylzahl, Iodzahl, Verseifungszahl, Peroxidzahl, Sulfatasche, Viskosität.

**Des Weiteren:** Brechungsindex, Wasser (Karl-Fischer-Methode), Zusammensetzung der Fettsäuren (Gaschromatographie).

**Charakterisierung**

Mittelkettige Triglyceride sind ein Gemisch aus Estern des Glycerols mit gesättigten, acyclischen Carbonsäuren, hauptsächlich der Kettenlänge 8 (Caprylsäure) und 10 (Caprinsäure).



Bestandteil von Produkten zur künstlichen Ernährung, in diätetischen Lebensmitteln, Hilfsstoff

