

ÖAB Report

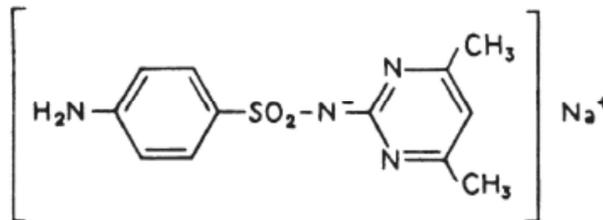
Betreff: Monographie Sulfadimidin-Natrium

VORWORT

Die Basis-Monographie Sulfadimidin ist in der Ph. Eur. enthalten und wurde kürzlich revidiert. Dabei wurde der Test auf verwandte Substanzen von DC auf die wesentlich empfindlichere HPLC umgestellt (s. Suppl. 7.6); erst dadurch konnten für sämtliche Verunreinigungs-Limits die Anforderungen der allgemeinen Monographie „Wirkstoffe“ erfüllt werden. Darüber hinaus wurde im März 2013 der Ph.Eur.-Kommission eine geringfügige Revision – die unidentifizierte Verunreinigung G konnte inzwischen identifiziert werden – vorgelegt. Beide Verbesserungen wurden daher auch bei der ggstdl. Entwicklung umgesetzt. Die Identifizierung mittels DC wurde gestrichen, da wir keine Hinweise auf magistrale Verarbeitung haben.

A. Mayrhofer, 23.05.2013

Sulfadimidin-Natrium
Sulfadimidinum natricum
Sulfadimidini Natrium

 $C_{12}H_{13}N_4NaO_2S$

 $M_r 300,3$

Definition

4-Amino-*N*-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)benzolsulfonamid, Natriumsalz

Gehalt: 99,0–101,0 Prozent (Trockensubstanz)

Eigenschaften

Aussehen: weißes oder nahezu weißes feines Pulver oder Kristalle

Löslichkeit: schwer löslich in Ethanol 96%, leicht löslich in Wasser

Prüfung auf Identität

A. IR-Spektroskopie (2.2.24)

Vergleich: Referenzspektrum Sulfadimidin-Natrium

B. Natrium: Ph.Eur. 2.3.1, a)

Prüfung auf Reinheit

Aussehen der Lösung: 0,5 g Probe werden in 10,0 ml Wasser *R* gelöst.
Die Lösung darf nicht stärker gefärbt sein als G5 (Ph.Eur. 2.2.2 Methode I).

Verwandte Substanzen:

Flüssigchromatographie (2.2.29)

Lösungsmittelgemisch: 40g/l Natriumhydroxid *R*, Acetonitril *R*, Wasser *R* (2,5:25:75 V/V/V)

Untersuchungslösung: 50,0mg Substanz werden in 41 ml Lösungsmittelgemisch gelöst und mit Wasser *R* auf 50,0ml aufgefüllt.

Referenzlösung a: 5mg *Sulfacetamid-Natrium CRS* (Verunreinigung E) und 5mg *Sulfaguanidin CRS* (Verunreinigung C) werden 41 ml Lösungsmittelgemisch gelöst und mit *Wasser R* auf 100,0ml aufgefüllt.

Referenzlösung b: 1,0 ml der Untersuchungslösung werden mit mobiler Phase B auf 100,0 ml aufgefüllt. 1,0ml dieser Lösung werden mit mobiler Phase B auf 10,0 ml aufgefüllt.

Referenzlösung c: 20 mg *Sulfadimidin zur Signalidentifizierung CRS* (enthält Verunreinigung G) werden in 16,4 ml Lösungsmittelgemisch gelöst und mit *Wasser R* auf 20,0 ml aufgefüllt.

Säule:

- Größe: l= 0,25m, \varnothing = 4,6mm
- Stationäre Phase: octylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R (5 μ m), end-capped.
- Temperatur: 35°C

Mobile Phase

- *Mobile Phase A:* 10 Volumteile *Acetonitril R* und 90 Volumteile einer 0,6% (V/V) Lösung von *Essigsäure R*, die zuvor mit einer Lösung von *Ammoniak R* (250g/l) auf einen pH-Wert von 6,5 eingestellt wurde, werden gmischt.
- *Mobile Phase B:* gleiche Volumina von *Acetonitril R* und einer 0,6% (V/V) Lösung von *Essigsäure R*, die zuvor mit einer Lösung von *Ammoniak R* (250g/l) auf einen pH-Wert von 6,5 eingestellt wurde, werden gemischt.

Zeit (min)	Mobile Phase A (% V/V)	Mobile Phase B (% V/V)
0-25	100	0
25-35	100->0	0->100
35-45	0	100

- Durchflussrate:* 1,3 ml . min⁻¹
- Detektion:* Spektrometer bei 241 nm
- Einspritzen:* 20 μ l

Identifizierung der Verunreinigungen: Die Verunreinigung G wird mit Hilfe des Chromatogramms, welches der *Sulfadimidine zur Signalidentifizierung CRS* beigelegt ist und des Chromatograms der Referenzlösung c identifiziert.

Relative Retentionszeiten im Vergleich zu Sulfadiminidin (Retentionszeit etwa 20 Minuten): Verunreinigung E etwa 0,13; Verunreinigung C etwa 0,15; Verunreinigung D etwa 0,2; Verunreinigung G etwa 1,7.

Eignungsprüfung (Referenzlösung a):

- *Auflösung*: mindestens 2,0 zwischen den Peaks der Verunreinigung E und C.

Grenzwerte:

- *Verunreinigungen C, D, G*: jeweils nicht größer als die Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (0,10 Prozent).

- *unspezifizierte Verunreinigungen*: jeweils nicht größer als die Hälfte der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (0,05 Prozent).

- *Summe aller Verunreinigungen*: nicht größer als die fünffache Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (0,5 Prozent).

- *Ohne Berücksichtigung bleiben*: Peaks deren Fläche kleiner ist als das 0,3-fache des Hauptsignals in Referenzlösung b (0,03 Prozent).

Trockenverlust (2.2.32): maximal 2,0% mit 1,000 g Substanz

Schwermetalle: maximal 20 ppm
Die Prüflösung darf nicht stärker gefärbt sein als die Referenzlösung.

Untersuchungslösung: 1,0 g Probe werden in 25 ml Wasser *R* gelöst und mit 5 Tropfen einer Natriumsulfid - lösung versetzt.

Natriumsulfidlösung: 1 g $\text{NaS}_2 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ *R* in 10 ml Wasser *R*.

Referenzlösung: 0,3996 g Blei(II)Nitrat werden in 250 ml Wasser *R* gelöst und 1 : 100 mit Wasser *R* verdünnt. 25 ml dieser Lösung werden mit 5 Tropfen Natriumsulfidlösung vermischt.

Gehaltsbestimmung

0,250 g Substanz werden in einer Mischung von 20 ml verdünnter Salzsäure *R* und 50 ml Wasser *R* gelöst. Nach dem Erkalten in einer Eis-Wasser-Mischung wird die Bestimmung nach „Stickstoff in primären aromatischen Aminen“ (2.5.8) durchgeführt. Der Endpunkt wird elektrometrisch bestimmt.

1 ml 0,1 mol/l Natriumnitritlösung entspricht 30,03 mg $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{NaO}_2\text{S}$.

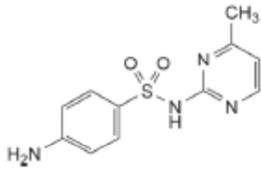
Lagerung

Dicht verschlossen, vor Licht geschützt.

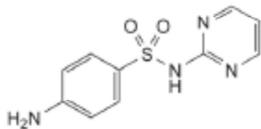
Verunreinigungen

Spezifizierte Verunreinigungen: C, D, G

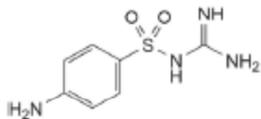
Andere bestimmbare Verunreinigungen: A, B, E, F



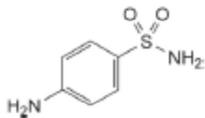
A. 4-amino-*N*-(4-methylpyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide (sulfamerazine),



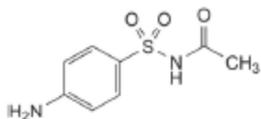
B. 4-amino-*N*-pyrimidin-2-ylbenzenesulfonamide (sulfadiazine),



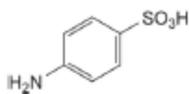
C. (4-aminophenylsulfonyl)guanidine (sulfaguanidine),



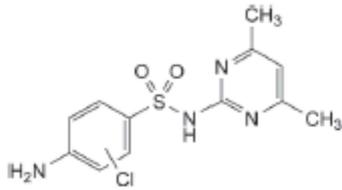
D. 4-aminobenzenesulfonamide (sulfanilamide),



E. *N*-[(4-aminophenyl)sulfonyl]acetamide (sulfacetamide),

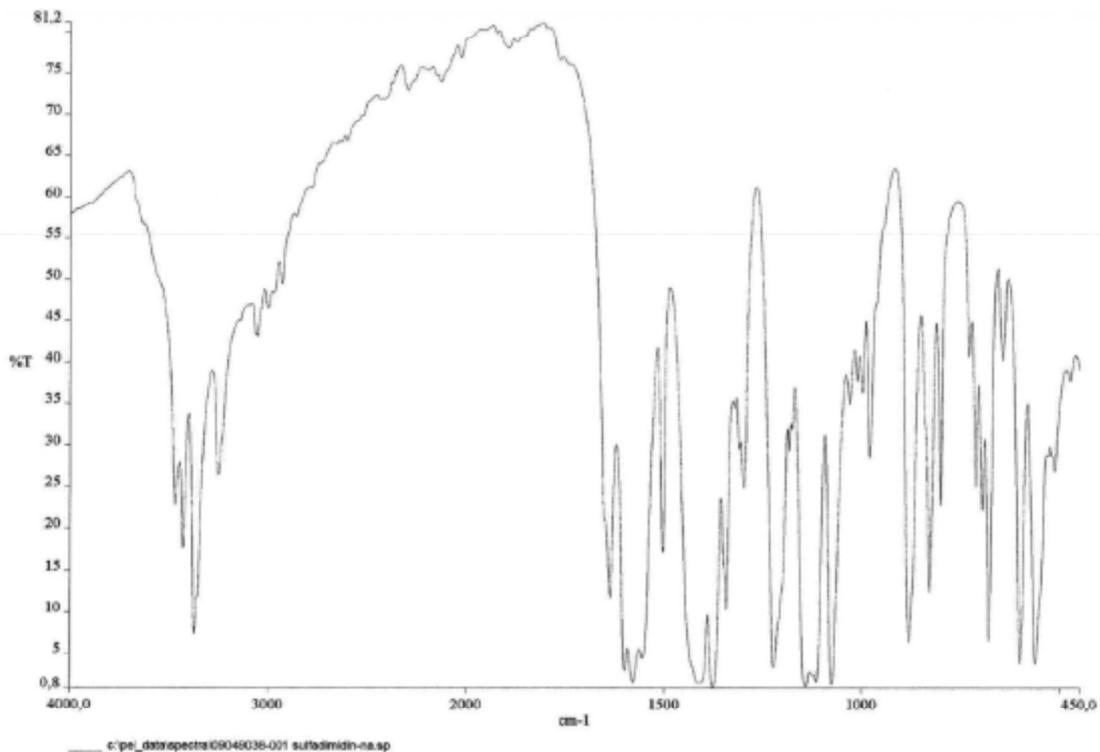


F. 4-aminobenzenesulfonic acid (sulfanilic acid),



G. 4-amino-2-chloro-N-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide or 4-amino-3-chloro-N-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide.

IR-Spektrum Suldadimidin-Natrium



Vom Rapporteur verwendete Chromatographie-Säulen und besondere Reagenzien
(werden im ÖAB nicht publiziert):

- HPLC-Säule: Waters Symmetry C8, 250mm x 4,6