

## ÖAB Report

ÖAB-Exp.Gr.  
z.H. Mag. R. Macas

**Datum:** 03.03.2014  
**Kontakt:** Dr. Andreas Mayrhofer  
**Telefon:** +43 (0) 505 55-36910 **Fax:** -36909  
**E-Mail:** andreas.mayrhofer@ages.at  
**Unser Zeichen:** -  
**Ihr Zeichen:** -

**Betreff:** ÖAB-Monographie Sulfadiazin-Na  
Revision des Tests „verwandte Substanzen“

Liebe KollegInnen,

Im Folgenden finden Sie unsere Ergebnisse zur Entwicklung der ggstdl. Monographie.

Mit freundlichen Grüßen

(Andreas Mayrhofer)

Anlage:

- Monographie-Entwurf
- Prüfbericht
- 3 repräsentative HPLC-Chromatogramme
  - Blindwert
  - Ref. (a) (SST)
  - Testlösung

## Monographie-Entwurf Sulfadiazin-Natrium

### VORWORT

Sulfadiazin-Natrium wird in der Veterinärmedizin als Fütterungsarzneimittel verwendet. Die Basis-Monographie Sulfadiazin ist in der Ph. Eur. enthalten und wurde kürzlich 2 x revidiert. Bei der 1. Revision wurde der Test auf verwandte Substanzen von DC auf die wesentlich empfindlichere HPLC umgestellt (s. Suppl. 7.5); erst dadurch konnten für sämtliche Verunreinigungs-Limits die Anforderungen der allgemeinen Monographie „Wirkstoffe“ erfüllt werden. Diese wesentliche Verbesserung wurde mit dem ggstdl. Entwurf für das Natriumsalz umgesetzt.

Darüber hinaus wurde im Juni 2013 in der Ph.Eur.-Kommission eine Revision des Tests für Schwermetalle beschlossen (s. PA/PH/Exp. 7/T (12) 68 PUB). Diese Änderung ist beim Natriumsalz nicht nötig, da hier der Revisionsgrund (schlechte Löslichkeit) nicht zutrifft.

A. Mayrhofer, 03.03.2014

-----

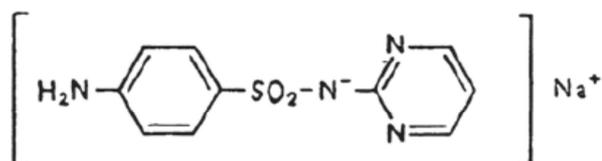
ÖAB 2015/\*

### Sulfadiazin-Natrium

Sulfadiazinum natricum

*Sulfadiazini Natrium*

$C_{10}H_9N_4NaO_2S$



$M_r$  272,3

#### Definition

4-Amino-*N*-pyrimidin-2-ylbenzolsulfonamid, 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 Sulfadiazin-Natrium

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

## Prüfung der 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 *Natriumhydroxyd R*, *Acetonitril R*, *Wasser R* (2:20:60 V/V/V).

*Untersuchungslösung:* 50,0 mg Substanz werden im Lösungsmittelgemisch gelöst und mit Wasser R auf 100,0ml verdünnt.

*Referenzlösung (a):* 5,0 mg *Sulfadiazin Verunreinigung A CRS* und 5,0 mg *Sulfanilsäure RV* (Verunreinigung B) werden im Lösungsmittelgemisch gelöst und mit *Wasser R* auf 10,0 ml verdünnt. 1,0 ml dieser Lösung werden mit mobiler Phase auf 100,0 ml verdünnt. 3,0 ml dieser Lösung werden mit mobiler Phase auf 10,0 ml verdünnt.

*Referenzlösung (b):* 1,0 ml der Untersuchungslösung werden mit mobiler Phase auf 100,0 ml verdünnt. 1,0 ml dieser Lösung werden mit mobiler Phase auf 10,0 ml verdünnt.

*Referenzlösung (c):* Der gesamte Inhalt einer Phiole *Acetylsulfadiazin CRS* (Verunreinigung E) wird in 1 ml mobiler Phase gelöst.

*Referenzlösung (d):* 5 mg *Sulfadiazin zur Identifizierung von Nebensubstanz F CRS* werden im Lösungsmittelgemisch gelöst und mit *Wasser R* auf 10,0 ml aufgefüllt.

*Säule:*

- *Größe:*  $l = 0,25 \text{ m}$ ,  $\varnothing = 4,6 \text{ mm}$
- *Stationäre Phase:* *Octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R* (5 $\mu\text{m}$ )

*Mobile Phase:* *Acetonitril R*, 2,8g/L Lösung von *Phosphorsäure R* (10:90 V/V)

*Durchflussrate:* 1,2 ml  $\cdot$  min<sup>-1</sup>

*Detektion:* Spektrophotometer bei 260 nm

*Einspritzen:* 20  $\mu\text{l}$

*Laufzeit:* 7-fache Retentionszeit von Sulfadiazin

*Identifizierung der Verunreinigungen:* Die Verunreinigungen A und B werden mit Hilfe des Chromatogramms der Referenzlösung (a), die Verunreinigung E mit Hilfe des

Chromatogramms der Referenzlösung (c) und die Verunreinigung F mit Hilfe des Chromatogramms der Referenzlösung (d) identifiziert.

*Relative Retentionszeiten* im Vergleich zu Sulfadiazin (Retentionszeit etwa 6,2 Minuten): Verunreinigung A etwa 0,33; Verunreinigung B etwa 0,37; Verunreinigung E etwa 1,6; Verunreinigung F etwa 4,1.

*Eignungsprüfung* (Referenzlösung a):

- *Auflösung*: mindestens 2,0 zwischen den Peaks der Verunreinigungen A und B.

*Grenzwerte*:

- *Korrekturfaktor*: Für die Berechnung des Gehaltes wird die Fläche der Verunreinigung E mit 0,7 multipliziert.

- *Verunreinigungen A, B*: jeweils nicht größer als die Fläche des entsprechenden Peaks im Chromatogramm der Referenzlösung (a) (0,3 Prozent).

- *Verunreinigung E*: nicht größer als die doppelte Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung (b) (0,2 Prozent).

- *Verunreinigung F*: nicht größer als die 1,5-fache Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung (b) (0,15 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 5-fache Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung (b) (0,5%).

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

**Trockenverlust (2.2.32)**: maximal 0,5% 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  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (Natriumsulfid 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

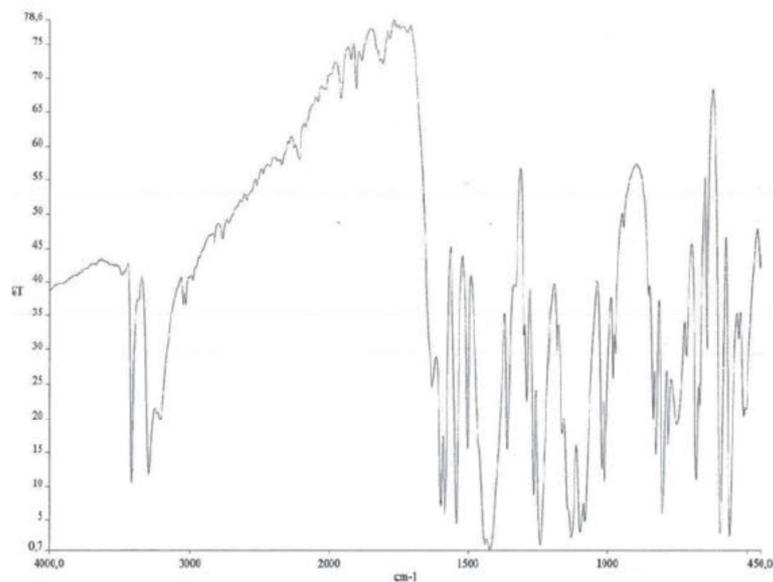
0,250 g Substanz werden in einer Mischung von 20 ml verdünnter Salzsäure R und 50 ml Wasser R gelöst. Nach dem Erkalten in einer Eis-Wasser-Mischung wird die Bestimmung nach „Stickstoff in primären aromatischen Aminen“ (2.5.8) durchgeführt. Der Endpunkt wird elektrometrisch bestimmt.

1 ml 0,1 mol/l Natriumnitritlösung entspricht 27,23 mg  $C_{10}H_9N_4NaO_2S$ .

### Lagerung

Dicht verschlossen, vor Licht geschützt.

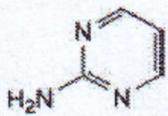
IR-Spektrum Sulfadiazin-Natrium



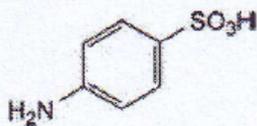
### Verunreinigungen

*Spezifizierte Verunreinigungen: A, B, E, F.*

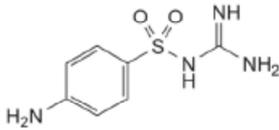
*Andere bestimmbare Verunreinigungen: C, D.*



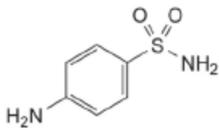
A. pyrimidin-2-amine,



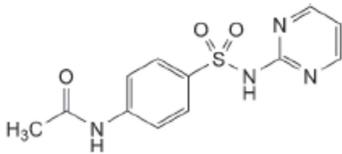
B. 4-aminobenzenesulfonic acid (sulfanilic acid),



C. [(4-aminophenyl)sulfonyl]guanidine (sulfaguanidine),



D. 4-aminobenzenesulfonamide (sulfanilamide),



E. *N*-[4-(pyrimidin-2-ylsulfamoyl)phenyl]acetamide (acetylsulfadiazine),

F. unknown structure.

-----  
 Vom Rapporteur verwendete Chromatographie-Säule:  
 Gemini C18 5μ, 250 x 4,6 mm