

!!! ÖAB-Monographie Revision !!!

Die folgende revidierte Monographie ist für die Aufnahme in das ÖAB (österreichisches Arzneibuch) vorgesehen. Stellungnahmen dazu sind bis zum 19.11.2012 an folgende Adresse zu schicken (bevorzugt als e-mail):

Min.Rat. Mag.pharm. Yvonne Gaspar  
Bundesministerium für Gesundheit  
Radetzkystr. 2  
A-1031 Wien  
Tel:+43/1/71100-4729  
Fax:+43/1/7134404-1454  
e-mail: yvonne.gaspar@bmg.gv.at

Vorwort:

Die dzt. ÖAB-Monographie entspricht hinsichtlich Spezifikationen und Analysenmethoden nicht mehr dem Stand der pharmazeutischen Wissenschaften. Die wesentlichen Verbesserungen sind die Bestimmung der Konservantien und des Wirkstoffgehaltes mittels HPLC und die Festlegung entsprechender Spezifikationen, angepasst an die dzt. Marktsituation in AT.

R. Macas, BASG/AGES, 19.09.2012

## Sulfoguajacolsirup

### Sirupus Kalii guajacolsulfonici

ÖAB 2013/###

#### Definition

*Gehalt:* 5,2 bis 6,2 Prozent Sulfoguajacol

#### Herstellung

Sulfoguajacol-Hydrat .....	6 g
Bitterorangenfluidextrakt .....	5 g
Bitterorangentinktur .....	9 g
Einfacher Sirup .....	80 g

Das Sulfoguajacol-Hydrat wird bei 50 – 60° C in dem Einfachen Sirup gelöst; nach dem Erkalten werden die übrigen Bestandteile hinzugemischt.

#### Eigenschaften

*Aussehen:* klare oder schwach trübe, orange-bräunlich, niedrig viskose Flüssigkeit

*Geruch:* nach Bitterorangenschalen

#### Prüfung auf Identität

- A. 0,05 ml Zubereitung, 0,5 g Resorcin *R* und 2,6 ml Salzsäure *R1* werden 2 min lang am Wasserbad erhitzt. Es entsteht eine dunkelrote Färbung.
- B. Dünnschichtchromatographie (2.2.27)

*Untersuchungslösung:* 5,0 g Sirup werden mit 5 ml Wasser *R* verdünnt. Eine Kartusche, die etwa 0,5 g octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie *R* enthält, wird 2-mal mit je 2 ml Methanol *R* konditioniert und anschließend mit 5 ml Wasser *R* äquilibriert. 5

ml der Lösung werden auf die Kartusche aufgebracht und 3-mal mit je 3 ml Wasser *R* gewaschen. Anschließend wird 3-mal mit je 0,5 ml Methanol *R* eluiert. Die Eluate werden vereint und in einem schwachen Strom von Stickstoff *R* bei einer Temperatur von höchstens 40 °C zur Trockene eingedampft. Bei einer Temperatur von höchstens 40 °C und verminderten Druck kann auch ein Rotationsverdampfer eingesetzt werden. Der Rückstand wird in 0,5 ml Methanol *R* aufgenommen.

*Referenzlösung:* 1 mg Naringin *R* und 1 mg Rutin *R* werden in Methanol *R* zu 1 ml gelöst.

*Platte:* DC-Platte mit Kieselgel *R* (5 bis 40 µm) [oder DC-Platte mit Kieselgel *R* (2 bis 10 µm)]

*Fließmittel:* Wasser *R*, Wasserfreie Ameisensäure *R*, Wasser *R*, Ethylacetat *R* (10:15:75 V/V/V)

*Auftragen:* 10 µl [oder 5 µl]; bandförmig

*Laufstrecke:* 10 cm [oder 5 cm]

*Trocknen:* 5 min lang bei 110 bis 120 °C

*Detektion:* Die noch heiße Platte wird mit einer Lösung von Diphenylboryloxyethylamin *R* (10 g · l<sup>-1</sup>) in Methanol *R*, danach mit einer Lösung von Macrogol 400 *R* (50 g · l<sup>-1</sup>) in Methanol *R* besprüht. Die Auswertung erfolgt nach 1 h im ultravioletten Licht bei 365 nm.

*Ergebnis:* Die Zonenfolge in den Chromatogrammen von Referenzlösung und Untersuchungslösung ist aus den nachstehenden Angaben ersichtlich.

<b>Oberer Plattenrand</b>	
	eine hellblau fluoreszierende Zone
	eine hellblau fluoreszierende Zone
	eine hellblau fluoreszierende Zone
Naringin: eine schwach grünlich braune fluoreszierende Zone	eine schwach grünlich braune fluoreszierende Zone (Naringin)
	eine intensive rot fluoreszierende Zone (Neoeriocitrin)
Rutin: eine orange gelbe fluoreszierende Zone	eine orangegelbe fluoreszierende Zone (Rutin)
<b>Referenzlösung</b>	<b>Untersuchungslösung</b>



C. Dünnschichtchromatographie (2.2.27)

*Untersuchungslösung:* 170 mg Sirup werden in einer Mischung gleicher Volumenteile Methanol *R* und Wasser *R* zu 5 ml gelöst.

*Referenzlösung:* 10 mg Sulfoguajakol-Hydrat *R* werden in einer Mischung gleicher Volumenteile Methanol *R* und Wasser *R* zu 5 ml gelöst.

*Platte:* DC-Platte mit Kieselgel *R* (5 bis 40 µm) [oder DC-Platte mit Kieselgel *R* (2 bis 10 µm)]

*Fließmittel:* Wasser *R*, Essigsäure 99% *R*, 1-Butanol *R* (17:17:66 V/V/V)

*Auftragen:* 2 µl ; bandförmig

*Laufstrecke:* 6 cm [oder 5 cm]

*Trocknen:* 10 min lang bei 100 bis 105 °C

*Detektion :* im ultravioletten Licht bei 254 nm

*Ergebnis :* Die Zonenfolge in den Chromatogrammen von Referenzlösung und Untersuchungslösung ist aus den nachstehenden Angaben ersichtlich.

<b>Oberer Plattenrand</b>	
-	-
Sulfoguajakol: eine fluoreszenzmindernde Zone	eine fluoreszenzmindernde Zone (Sulfoguajakol)
-	-
-	-
<b>Referenzlösung</b>	<b>Untersuchungslösung</b>

D. Die Zubereitung gibt die Identitätsreaktion b auf Kalium (2.3.1).

E. 1 ml der Zubereitung werden mit 10 ml Wasser *R* und 0,1 ml Eisen(III)-chlorid-Lösung *R 1* versetzt. Es entsteht eine blauviolette Färbung.

## Prüfung auf Reinheit

**Relative Dichte (2.2.5): 1,240 bis 1,270**

**Brechungsindex** (2.2.6): 1,440 bis 1,450

**Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat:** 0,0490 % bis 0,0599 %  
Methyl-4-hydroxybenzoat und 0,0245 % bis 0,0300 % Propyl-4-hydroxybenzoat

Flüssigchromatographie (2.2.29)

*Untersuchungslösung:* 1,500 g der Zubereitung werden in der mobilen Phase zu 50,0 ml gelöst

*Referenzlösung:* 40,0 mg Methyl-4-hydroxybenzoat *CRS* und 20,0 mg Propyl-4-hydroxybenzoat *CRS* werden in der mobilen Phase zu 100,0 ml gelöst. 5,0 ml dieser Lösung werden mit der mobilen Phase zu 100,0 ml verdünnt.

*Säule*

- Größe:  $l = 0,15 \text{ m}$ ,  $\varnothing = 4 \text{ mm}$
- Stationäre Phase: octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie *R* (5  $\mu\text{m}$ )
- Temperatur: 40 °C

*Mobile Phase:* 3,45 g Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat *R* werden in 950 ml Wasser *R* gelöst. Die Lösung wird mit Phosphorsäure 85% auf einen pH-Wert von 3,0 eingestellt und mit Wasser *R* zu 1000 ml verdünnt. 60 Volumenteile der Lösung werden mit 40 Teilen Acetonitril *R* gemischt.

*Durchflussrate:* 1,0 ml  $\cdot$  min<sup>-1</sup>

*Detektion:* Spektrometer bei 254 nm

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

*Eignungsprüfung:* Referenzlösung

- Auflösung: mindestens 2,0 zwischen den Peaks von Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat

Der Prozentgehalt an Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{A_1 \cdot m_2 \cdot p \cdot 2,5}{m_1 \cdot A_2 \cdot 100}$$

$A_1$  = Fläche des Methyl-4-hydroxybenzoat-Peaks bzw. des Propyl-4-hydroxybenzoat-Peaks im Chromatogramm der Untersuchungslösung

$A_2$  = Fläche des Methyl-4-hydroxybenzoat-Peaks bzw. des Propyl-4-hydroxybenzoat-Peaks im Chromatogramm der Referenzlösung

$m_1$  = Einwaage von Sulfogujacolsirup in der Untersuchungslösung in Gramm

$m_2$  = Einwaage von Methyl-4-hydroxybenzoat bzw. Propyl-4-hydroxybenzoat in der Referenzlösung in Gramm

$p$  = Prozentgehalt von Methyl-4-hydroxybenzoat bzw. Propyl-4-hydroxybenzoat

## Gehaltsbestimmung

Flüssigchromatographie (2.2.29)

*Untersuchungslösung:* 1,000 g der Zubereitung werden in der mobilen Phase zu 100,0 ml gelöst. 10 ml dieser Lösung werden mit der mobilen Phase zu 25,0 ml verdünnt.

*Referenzlösung:* 25,0 mg Sulfogujacol-Hydrat *R* werden in der mobilen Phase zu 100,0 ml gelöst.

*Säule*

- Größe:  $l = 0,15$  m,  $\varnothing = 4,6$  mm

- Stationäre Phase: octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie *R* (5  $\mu$ m)

- Temperatur: 30 °C

*Mobile Phase:* 4 ml Triethylamin *R* werden in 950 ml Wasser *R* gelöst. Die Lösung wird mit Phosphorsäure 85% auf einen pH-Wert von 5,0 eingestellt und mit Wasser *R* zu 1000 ml verdünnt. 90 Volumenteile der Lösung werden mit 10 Teilen Methanol *R* gemischt.

*Durchflussrate:* 1,0 ml  $\cdot$  min<sup>-1</sup>

*Detektion:* Spektrometer bei 240 nm

*Einspritzen:* 10  $\mu$ l

*Eignungsprüfung:*

- Auflösung: mind. 2,0 zwischen den Peaks der Isomere von Sulfogujacol

Der Prozentgehalt an Sulfogujacol wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{A_1 \cdot m_2 \cdot \rho \cdot 0,5}{m_1 \cdot A_2}$$

$A_1$  = Fläche des Sulfoguajacol -Peaks im Chromatogramm der Untersuchungslösung  
 $A_2$  = Fläche des Sulfoguajacol -Peaks im Chromatogramm der Referenzlösung  
 $m_1$  = Einwaage von Sulfoguajacolsirup in der Untersuchungslösung in Gramm  
 $m_2$  = Einwaage von Sulfoguajacol in der Referenzlösung in Gramm  
 $\rho$  = Prozentgehalt von Sulfoguajacol

## Lagerung

In dicht verschlossenen, möglichst vollständig gefüllten Behältnissen, bei höchstens 25 °C