

# Schnelle, einfache und zuverlässige Messungen flüssiger Proben mittels Transmissions-FTIR-Spektroskopie

Vergleich des DialPath-Moduls und einer traditionellen Flüssigkeitsmesszelle für die Quantifizierung von Simeticon mit dem Agilent Cary 630 FTIR

## Autoren

Fabian Zieschang  
Wesam Alwan  
Agilent Technologies, Inc.



## Einleitung

Die Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie (FTIR) ist eine in der pharmazeutischen Industrie häufig verwendete Methode. Sie spielt dort eine wichtige Rolle bei der Qualitätskontrolle pharmazeutischer Endprodukte. Das Erzielen genauer und präziser Messungen für flüssige pharmazeutische Proben ist mit der Transmissions-FTIR-Spektroskopie häufig schwierig, wenn zerlegbare Zellen oder Durchflusszellen verwendet werden. Es gibt mehrere Probleme, die die Verwendung dieser Zellen für die Analyse von Flüssigkeiten kompliziert, fehleranfällig und zeitaufwändig machen:

- Die Zellen sind empfindlich und das Zusammenbauen von Abstandshaltern und Fenstern kann schwierig sein
- Aufgrund des Zellendesigns ist es schwierig, eine reproduzierbare Schichtdicke zu erzielen
- Die Zellen neigen zu Leckagen
- Luftblasen stören die Analyse
- Die Reinigung und das Zusammenbauen der Zellen ist zeitaufwändig
- Klebrige und viskose Proben lassen sich nur schwer messen
- Es sind erhebliche Mengen an Probe und an Lösemittel zum Spülen erforderlich

Das einzigartige Agilent DialPath-Probenaufgabemodul für das Agilent Cary 630 FTIR-Spektrometer kommt ohne die Verwendung traditioneller Durchflusszellen oder zerlegbarer Flüssigkeitsmesszellen aus und vereinfacht die Analyse flüssiger Proben. Ein kleiner Tropfen der flüssigen Probe wird zwischen zwei horizontal positionierten Fenstern des DialPath-Moduls platziert, wie in Abbildung 1 (Mitte) und Abbildung 2 gezeigt. Der Abstand zwischen den beiden Fenstern definiert die optische Schichtdicke.



**Abbildung 1:** Drei einfache Schritte ermöglichen die Analyse flüssiger Proben mit einem Agilent Cary 630 FTIR-Spektrometer, das mit dem DialPath-Modul ausgerüstet ist.

Das DialPath-Modul bietet die schnelle Auswahl zwischen drei voreingestellten Schichtdicken, die durch Drehen des Modulkopfs ausgewählt werden können. Das Agilent Tumbler-Modul, das die gleiche Technik wie das DialPath-Modul verwendet, verfügt über nur eine mögliche Schichtdicke und nicht über drei. Beide Module sind permanent ausgerichtet und können einfach an der Vorderseite des Cary 630 FTIR-Spektrometers angebracht werden. Die Agilent MicroLab-Software erkennt automatisch, welches Modul an das Cary 630 FTIR-Spektrometer angebracht ist, und verwendet die richtigen Einstellungen. Dies erlaubt es auch unerfahrenen Anwendern, innerhalb von Sekunden zwischen den Modulen zu wechseln.

In dieser Studie wurde ein Cary 630 FTIR-Spektrometer, das mit einem DialPath-Modul ausgerüstet war, für die Quantifizierung von Simeticon in einem kommerziell erhältlichen Antazidum verwendet. Um die Ergebnisse zu vergleichen, wurden die Daten auch mit einem traditionellen FTIR-Spektrometer mit zerlegbarer Zelle in einem Probenfach für die Transmissionsmessung aufgenommen. Die Quantifizierung von Simeticon wird in der Monographie USP43-NF38 der US-amerikanischen Pharmakopöe auf Seite 4044 beschrieben (1). Gemäß der Monographie wird die Menge an Simeticon in einer Arzneimittelformulierung als prozentuale Konzentration der Probe im Vergleich mit einer Simeticon-Standardlösung, die 2 mg/ml Simeticon enthält, bestimmt. Dabei entsprechen 2 mg/ml Simeticon einer Konzentration von 100 %.

## Experimentelles

### Herstellung der Blindprobe, des Standards und der Referenzprobe

Die Methode USP43-NF38 der US-amerikanischen Pharmakopöe beschreibt die Quantifizierung von Simeticon als prozentuale Konzentration in Bezug auf einen bekannten Simeticon-Standard. Eine Simeticon-Standardlösung, die 2 mg/ml (100 %) Simeticon enthielt, wurde aus einem USP-Referenzstandard für Simeticon hergestellt. Ungefähr 25 mg Simeticon (USP, CAS 8050-81-5) wurden genau gewogen und in ein 50-ml-Zentrifugenröhrchen aus Glas mit Schraubverschluss überführt. 12,5 ml Toluol für die Spektroskopie wurden zugegeben. Danach wurden 25 ml 4,8 M HCl zugegeben. Das Röhrchen wurde 5 Minuten lang von Hand und danach 5 Minuten lang mit einem Vortex-Mischer geschüttelt. Anschließend wurde das Röhrchen 30 Minuten lang bei 1500 U/min zentrifugiert. Ungefähr 5 ml der oberen organischen Phase wurden in ein 50-ml-Zentrifugenröhrchen mit Schraubverschluss überführt, das ungefähr 1 g wasserfreies Natriumsulfat enthielt, um das restliche Wasser aus der organischen Phase zu entfernen. Das Röhrchen wurde eine Minute lang kräftig von Hand geschüttelt und dann 10 Minuten lang zentrifugiert, bis eine klare Schicht erhalten wurde. Eine Blindprobe wurde nach dem gleichen Verfahren hergestellt, aber ohne die Zugabe von Simeticon (USP). Zur Überprüfung der Methode mit Proben im unteren, mittleren und oberen Testbereich wurden auch drei Referenzproben mit 81,2 %, 100,7 % und 114,0 % der Konzentration an Simeticon hergestellt.

### Vorbereitung der Kapseln mit Simeticon

Von einer Apotheke vor Ort wurde ein Typ kommerziell erhältlicher Kapseln mit dem Wirkstoff Simeticon erworben. Laut Angaben des Herstellers enthielt jede Kapsel 100 mg Simeticon. Jede Kapsel wurde in 100 ml 4,8 M HCl und 50 ml Toluol aufgelöst, um eine Lösung mit einer nominellen Konzentration von 2 mg/ml Simeticon (Konzentration von 100 %) zu erhalten. Die Extraktion erfolgte nach dem für die Herstellung der Simeticon-Standardlösung beschriebenen Verfahren.



**Abbildung 2:** Die flüssige Probe wird auf das Probenfenster des DialPath-Moduls, das an einem Agilent Cary 630 FTIR-Spektrometer angebracht ist, aufgegeben.

## Geräte

In dieser Studie wurden zwei Agilent Cary 630 FTIR-Spektrometer verwendet. Das erste Cary 630 FTIR wurde mit einem Transmissionsmodul für herkömmliche zerlegbare Flüssigkeitsmesszellen mit Fenstern aus Calciumfluorid und einem 500-Mikrometer-Abstandshalter (Omni-cell, Specac Ltd., Großbritannien) ausgerüstet. Das zweite Cary 630 FTIR wurde mit einem Agilent DialPath-Modul mit einer Schichtdicke von 500 Mikrometer ausgerüstet (Abbildung 2).

Die Proben wurden für parallele Analysen mit den beiden FTIR-Spektrometern mit Flüssigkeitsmesszelle und DialPath-Modul in zwei Gruppen geteilt. Um Rückstände oder Verschleppung zwischen den Proben zu minimieren, wurde die Flüssigkeitsmesszelle mit viel Toluol gespült. Um die zwei Probenfenster des DialPath-Moduls sauber zu wischen, waren nur wenige Tropfen Isopropanol auf einem Tuch erforderlich. Für die Aufnahme der Daten und die Erstellung einer Methode für die direkte Berechnung der Konzentration der Probe wurde die MicroLab-Software verwendet. Um die Extinktion der Lösemittel der Probe zu kompensieren, wurde in der Flüssigkeitsmesszelle und dem DialPath-Modul jeweils der Hintergrund gegen eine Blindprobe gemessen. Die Parameter der Datenerfassung sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1:** FTIR-Parameter der Datenerfassung für die Quantifizierungsmessungen mit der traditionellen Flüssigkeitsmesszelle und dem DialPath-Modul.

| Parameter                               | Einstellung                |
|---|----------------------------|
| Spektralbereich (cm <sup>-1</sup> )     | 4000 bis 650               |
| Hintergrundscans                        | 64                         |
| Probenscans                             | 64                         |
| Spektrale Auflösung (cm <sup>-1</sup> ) | 2                          |
| Aufnahme des Hintergrunds               | Blindprobe wurde verwendet |
| Schichtdicke (Mikrometer)               | 500*                       |

\*In USP43-NF38 spezifiziert

## Ergebnisse und Diskussion

### Quantitative Analyse: Vergleich von traditioneller zerlegbarer Transmissionsmesszelle und DialPath-Modul

Die quantitative Analyse der Simeticonproben wurde mit zwei Cary 630 FTIR-Spektrometern durchgeführt, wobei eines mit einer traditionellen zerlegbaren Flüssigkeitsmesszelle und eines mit einem DialPath-Modul ausgerüstet war. Für die Quantifizierung wurde die maximale Extinktion der Bande bei ungefähr 1260 cm<sup>-1</sup> verwendet. Gemäß der Monographie USP43-NF38 können die Extinktionswerte für den Standard und die Proben zur Berechnung der prozentualen Konzentration an Simeticon nach Gleichung 1 verwendet werden (1):

Gleichung 1:

$$\text{Prozentuale Konzentration} = \frac{A_U}{A_S} \cdot \frac{C_S}{C_U} \cdot 100\%$$

Ausführlicher:

$$\text{Prozentuale Konzentration} = A_U \cdot \frac{1}{A_S} \cdot \frac{C_S}{C_U} \cdot 100\% \equiv A_U \cdot \left( \frac{1}{A_S} \cdot \frac{C_S}{C_U} \cdot 100\% \right)$$

$\equiv A_U \cdot (\text{Multiplikationsfaktor})$

$A_U$  = Extinktion der Probenlösung

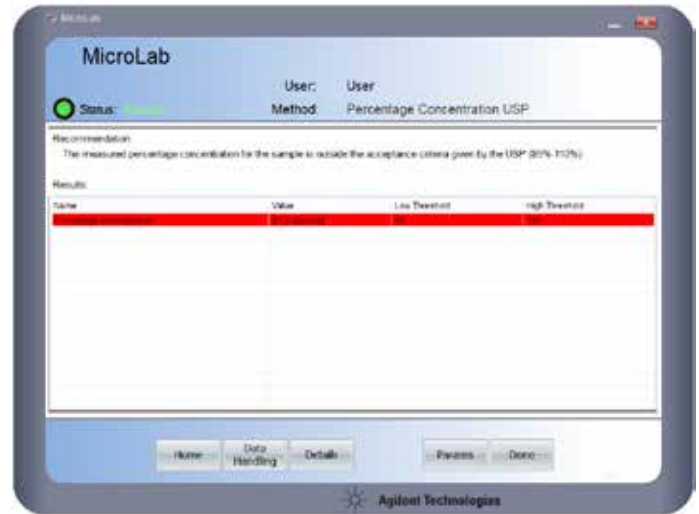
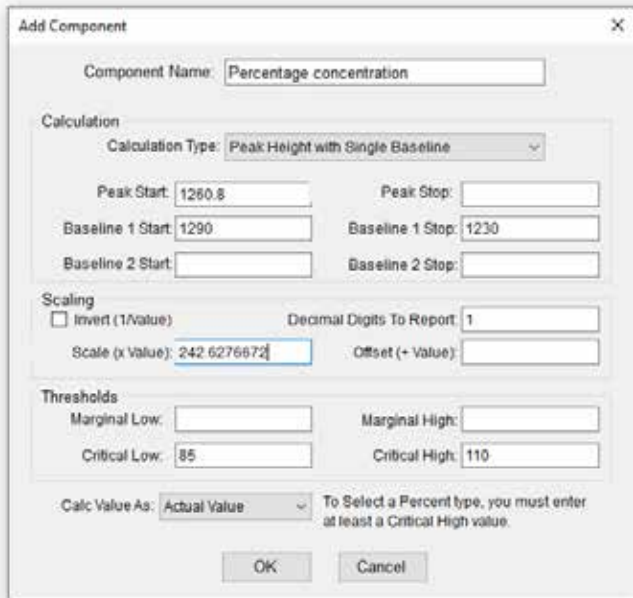
$A_S$  = Extinktion der Standardlösung

$C_S$  = Konzentration von Simeticon in der Standardlösung

$C_U$  = Nominelle Konzentration von Simeticon in der Probenlösung

### Automatisierte Berechnung der prozentualen Konzentration

Die MicroLab-Software führt die Anwender durch den gesamten analytischen Arbeitsablauf. Sie verwendet dabei anleitende Bilder und ein Design, das leicht zu navigieren ist. Beide FTIR-Methoden für die Routineanalyse der Simeticonlösungen mit dem DialPath-Modul und der Flüssigkeitsmesszelle wurden mit der MicroLab-Software erstellt. Die Methoden bestimmen automatisch die maximale Extinktion bei ~1260 cm<sup>-1</sup> (Verwendung der Peakhöhe mit einer Basislinienkomponente) und die Software wendet automatisch Gleichung 1 zur Berechnung an (siehe Abbildung 3).



**Abbildung 4:** Die MicroLab-Software wurde zur Bestimmung der prozentualen Konzentration der Referenzproben und der kommerziell erhältlichen Kapsel verwendet. Belastbare Ergebnisse werden direkt nach der Datenerfassung farbkodiert gemäß des für die Methode festgelegten Schwellenwerts angezeigt.

**Abbildung 3:** In der MicroLab-Software werden „Komponenten“ zur Berechnung der quantitativen Ergebnisse aus den gemessenen Spektren verwendet. Die oben gezeigte Komponente bestimmt automatisch den Extinktionswert ( $A_{\lambda}$ ) beim Maximum der Bande, in diesem Beispiel bei ungefähr  $1260,8 \text{ cm}^{-1}$ . Bei der Skalierung wird dann der Extinktionswert mit einem Multiplikationsfaktor multipliziert; es ergibt sich das Endergebnis: Prozentuale Konzentration = Extinktionswert ( $A_{\lambda}$ )  $\times$  Multiplikationsfaktor – wie in Gleichung 1 dargelegt. In dieser Studie beträgt der Multiplikationsfaktor für das DialPath-Modul 242,6276672.

Die prozentuale Konzentration von Simeticon in einer Probe wird direkt nach der Datenerfassung ausgewiesen. Liegt ein Ergebnis außerhalb des von der USP spezifizierten Akzeptanzbereichs von 85-110 %, wird es wie in Abbildung 4 für die Referenzprobe 1, die 81,2 % Simeticon enthält, gezeigt, rot markiert.

Die zwei Cary 630 FTIR-Methoden wurden verwendet, um die prozentuale Konzentration der Referenzproben 1, 2 und 3 mit der Flüssigkeitsmesszelle und dem DialPath-Modul zu bestimmen. Die Ergebnisse in Tabelle 2 zeigen, dass die genaueren Ergebnisse mit dem DialPath-Modul erzielt wurden und nicht mit der Flüssigkeitsmesszelle.

**Tabelle 2:** Prozentuale Konzentration von Simeticon in den drei Referenzproben, die mit einem Cary 630 FTIR mit DialPath-Modul bzw. mit einem Cary 630 FTIR mit Transmissionsmesszelle untersucht wurden.

| Referenzprobe | Theoretische prozentuale Konzentration von Simeticon (%) | Cary 630 FTIR mit DialPath              |                 | Cary 630 FTIR mit Transmissionsmesszelle |                 |
|---------------|--|---|-----------------|--|-----------------|
|               |  | Gemessene prozentuale Konzentration (%) | Genauigkeit (%) | Gemessene prozentuale Konzentration (%)  | Genauigkeit (%) |
| 1             | 81,2   | 81,2                                    | 100             | 80,3                                     | 98,8            |
| 2             | 114,0  | 113,1                                   | 99,2            | 111,1                                    | 97,4            |
| 3             | 100,7  | 102,6                                   | 98,1            | 103,1                                    | 97,7            |

Die prozentualen Konzentrationen von Simeticon in den kommerziell erhältlichen Kapseln, die mit den beiden Cary 630 FTIR-Spektrometern mit DialPath-Modul bzw. mit der Flüssigkeitsmesszelle untersucht wurden, lagen innerhalb des akzeptierten Bereichs von 85,0-110,0 %, der in der US-amerikanischen Pharmakopöe festgelegt ist (Tabelle 3) (7). Die Ergebnisse legen nahe, dass das DialPath-Modul für die Bestimmung prozentualer Konzentrationen von Simeticon in flüssigen Arzneimittelformulierungen in Übereinstimmung mit den Anforderungen der USP geeignet ist.

**Tabelle 3:** Prozentuale Konzentrationen von kommerziell erhältlichen Simeticon-Kapseln, die mit einem FTIR-Spektrometer mit DialPath-Modul bzw. mit Transmissionsmesszelle ermittelt wurden.

|                      | Mit dem DialPath-Modul gemessene prozentuale Konzentration (%) | Mit der Transmissionsmesszelle gemessene prozentuale Konzentration (%) |
|----------------------|--|--|
| Kommerzielle Probe 1 | 101,3  | 103,8  |
| Kommerzielle Probe 2 | 101,7  | 101,8  |
| Kommerzielle Probe 3 | 102,4  | 102,6  |

Die Leistung des Cary 630 FTIR mit DialPath-Modul wurde in Bezug auf Genauigkeit, Präzision, Linearität und Konzentrationsbereich bewertet.

### Genauigkeit der Messungen

Ein Methodentest, bei dem der jeweiligen Probe eine definierte Standardmenge zugesetzt wird, wurde zur Überprüfung der Genauigkeit der Messungen mit dem DialPath-Modul durchgeführt. Drei Aliquote einer Probe mit einer nominellen prozentualen Konzentration von 97,3 % Simeticon wurden durch Zugabe genauer Volumina einer hochkonzentrierten Simeticon-Standardlösung mit 5, 10 und 15 % Simeticon versetzt. Jede mit Standard versetzte Probe wurde drei Mal gemessen und die mittlere Wiederfindung wurde nach Gleichung 2 berechnet:

$$\text{Gleichung 2: \% Wiederfindung} = (C_1/C_2) \times 100$$

$C_1$  = gemessene prozentuale Konzentration

$C_2$  = berechnete prozentuale Konzentration

Der höchste Wert der Ergebnisse für die Wiederfindung in Tabelle 4 lag bei 100,5 %. Dies weist darauf hin, dass mit dem Cary 630 FTIR mit DialPath-Modul äußerst genaue Messungen erzielt werden können.

**Tabelle 4:** Analyse von Simeticonproben, die mit Simeticon-Standardlösungen in drei verschiedenen Konzentrationen versetzt waren, mit dem Cary 630 FTIR mit DialPath-Modul zur Bestimmung der Genauigkeit der Methode, n=3.

| Prozentuale Konzentration der Probe (%) | Prozentuale Konzentration der versetzten Probe (%) | Berechnete prozentuale Konzentration (%) | Gemessene prozentuale Konzentration (%) | Mittlere Wiederfindung (%) |
|---|--|--|---|----------------------------|
| 97,3                                    | 5,0  | 102,3                                    | 102,4                                   | 100,1 ± 0,2                |
| 97,3                                    | 10,0   | 107,3                                    | 107,8                                   | 100,5 ± 0,4                |
| 97,3                                    | 15,0   | 112,3                                    | 112,7                                   | 100,4 ± 0,1                |

### Präzision der Messungen

Die Präzision der Messungen mit dem Cary 630 FTIR mit DialPath-Modul wurde mit einer Reproduzierbarkeitsstudie untersucht. Eine Simeticonlösung wurde in sechs Teilproben aufgeteilt und jede Teilprobe wurde separat analysiert. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde durch die Berechnung des Durchschnittswerts und der Standardabweichung für die Extinktion und die prozentuale Konzentration von Simeticon ermittelt (Tabelle 5). Das Cary 630 FTIR-Spektrometer mit DialPath-Modul zeigte bei den Messungen eine hervorragende Präzision mit einer Standardabweichung von nur 0,0013 bei der Extinktion und von 0,34 % bei der Konzentration.

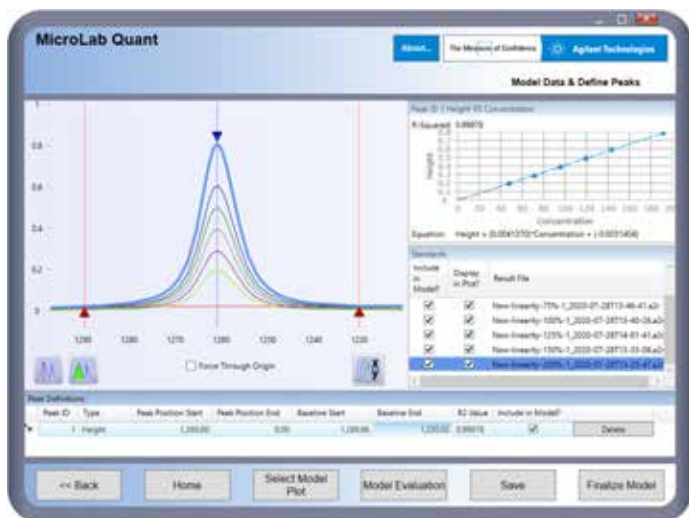
**Tabelle 5:** Reproduzierbarkeitsstudie am Cary 630 FTIR mit DialPath-Modul bei sechs Messungen der gleichen Probe.

|                    | Extinktion | Prozentuale Konzentration der Probe (%) |
|--------------------|------------|---|
| Teilprobe 1        | 0,4154     | 100,8                                   |
| Teilprobe 2        | 0,4144     | 100,5                                   |
| Teilprobe 3        | 0,4137     | 100,4                                   |
| Teilprobe 4        | 0,4167     | 101,1                                   |
| Teilprobe 5        | 0,4158     | 100,9                                   |
| Teilprobe 6        | 0,4178     | 101,4                                   |
| Mittelwert         | 0,4156     | 100,9                                   |
| Standardabweichung | 0,0013     | 0,34                                    |

## Linearität der Kalibrierung und Konzentrationsbereich

Die Linearität der Analytkonzentration in Bezug auf den mit dem DialPath-Modul gemessenen Extinktionswert wurde durch das Erstellen einer Kalibrierungskurve und die Auswertung der Kurve mit einer Regression nach der Methode der kleinsten Quadrate gezeigt. Durch entsprechende Verdünnungen wurden Kalibrierungsstandards für fünf verschiedene Simeticonkonzentrationen im Bereich von 0 bis 190 % prozentualer Konzentration hergestellt. Die Peakhöhe der Bande von Simeticon bei  $1260,8 \text{ cm}^{-1}$  wurde verwendet, um die Linearität der spektralen Response des DialPath-Moduls zu bewerten. Diese Messungen wurden sowohl zur Erstellung der Kalibrierungskurve als auch zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten ( $R^2$ ) aus der Kalibrierungskurve verwendet. Die Erstellung der Kalibrierungskurve und alle statistischen Berechnungen wurden mit der MicroLab Quant-Software durchgeführt.

Der Graph der Peakhöhe der Bande von Simeticon bei  $1260,8 \text{ cm}^{-1}$  als Funktion der Konzentration zeigt, dass die spektrale Response des DialPath-Moduls eine hervorragende Linearität mit einem Korrelationskoeffizienten von  $R^2=0,9997$  aufweist (Abbildung 5).



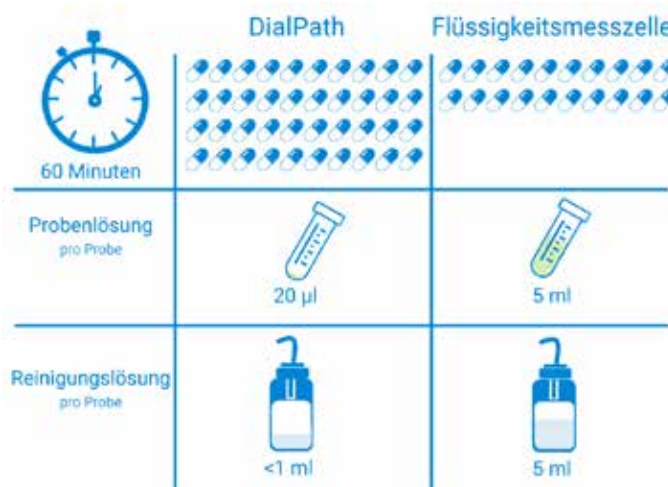
**Abbildung 5:** Bewertung der Linearität des DialPath-Moduls mit der MicroLab Quant-Software. Die Erstellung der Kalibrierungskurve sowie die Berechnung des Korrelationskoeffizienten erfolgte automatisch mit der Software. Zu Dokumentationszwecken können Berichte der erhaltenen Ergebnisse erstellt werden.

## Probendurchsatz und Verbrauch von Ressourcen

Die Quantifizierung von Simeticon mit dem Cary 630 FTIR mit DialPath-Modul ermöglicht einen deutlich höheren Probendurchsatz, minimiert das erforderliche Probenvolumen und reduziert die Lösemittelabfallmenge im Vergleich zur Analyse mit einer Transmissionsmesszelle für flüssige Proben (siehe Abbildung 6).

In einer Analysendauer von einer Stunde ermöglichte das DialPath-Modul die Analyse von 40 Probenextrakten. Das sind zwei Mal so viele Proben wie mit einer Flüssigkeitsmesszelle. Die Datenakquisitionszeit lag für beide Probenerfassungsmethoden bei ungefähr einer Minute. Außerdem benötigt das DialPath-Modul nur  $20 \mu\text{l}$  der Simeticon-Probenlösung, während die Flüssigkeitsmesszelle  $5 \text{ ml}$  jeder Probe benötigt.

Um Verschleppungen zu vermeiden, müssen Flüssigkeitsmesszellen mehrfach gespült werden, bevor die nächste Probe injiziert werden kann. Das DialPath-Modul kann mit einem Tuch und wenigen Tropfen Lösemittel gereinigt werden. Dies führt zu einer Reduzierung der Lösemittelabfallmenge und zu Kosteneinsparungen für Lösemittel- und Abfallentsorgung. Die Messung mit dem DialPath-Modul ist eine einfache und leicht einsetzbare Probenaufgabemethode, die die mit Transmissionsmesszellen für Flüssigkeiten verbundene Komplexität (d. h. Reinigung nach jeder Probenaufgabe, Sicherstellung, dass keine Gasblasen eingeschlossen werden, und richtige Handhabung der Aperturplatten) überwindet. Das DialPath-Modul sorgt für erhebliche Einsparungen bei der Probenmenge, der Arbeitszeit und den Kosten.



**Abbildung 6:** Vergleichende Darstellung der 60-minütigen Analysen von Simeticonextrakten mit dem Cary 630 FTIR mit DialPath-Modul und dem Cary 630 FTIR mit traditioneller Transmissionsmesszelle für Flüssigkeiten.

## Schlussfolgerungen

In dieser Application Note wurde das mit einem äußerst effizienten Probenaufgabe-Zubehör für Transmissionsmessungen (DialPath-Modul) ausgerüstete Cary 630 FTIR-Spektrometer für schnelle quantitative Analysen flüssiger pharmazeutischer Proben verwendet.

Die Leistung, die Geschwindigkeit der Analyse und die innovative Probenerfassung des Agilent Cary 630 FTIR mit DialPath-Modul ermöglichte die schnelle Entwicklung und den Einsatz einer quantitativen Methode zur Messung von Simecicon.

Die Qualität der quantitativen Daten, die vom Cary 630 FTIR mit DialPath-Modul generiert wurden, war vergleichbar oder besser als die Ergebnisse, die mit einem Cary 630 FTIR mit traditioneller Messzelle erzielt wurden. Darüber hinaus ermöglicht die Benutzerfreundlichkeit des DialPath-Moduls beträchtliche Einsparungen bei Zeit und Kosten im Vergleich zur Verwendung von traditionellen Flüssigkeitsmesszellen, die das DialPath-Modul zu einem idealen Zubehör für pharmazeutische Anwendungen macht.

Das Cary 630 FTIR mit DialPath-Modul erzielte eine äußerst lineare Kalibrierung, bis zu 190 % Simecicon, mit einer hervorragenden Reproduzierbarkeit. Die hervorragende Genauigkeit und Präzision der analytischen Daten, die für die Messung von Simecicon erzielt wurden, zeigten die Leistungsfähigkeit des Geräts, der Methode und der analytischen Ergebnisse.

Das Cary 630 FTIR entspricht den Leistungsanforderungen von Pharmakopöen weltweit wie beispielsweise der europäischen, der US-amerikanischen, der indischen und der japanischen Pharmakopöe. Die optionale MicroLab Pharma-Software vereinfacht die Compliance mit den Vorschriften gemäß 21 CFR Part 11, EU-Anhang 11, der US FDA und ähnlicher nationaler Richtlinien in Bezug auf elektronische Aufzeichnungen.

## Literatur

1. Simethicone Emulsion. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP43-NF38-4044). Kennung des Dokuments: GUID-4965A93F-3617-485C-87B4-1DFBDF33EC3F\_4\_en-US.

[www.agilent.com/chem](http://www.agilent.com/chem)

DE44297.9470717593

Änderungen vorbehalten.

© Agilent Technologies, Inc. 2021  
Gedruckt in den USA, 14. April 2021  
5994-3046DEE