

Konserviertes Wasser DAC (NRF)¹

Aqua conservata

Aqua conservans

Definition

Konserviertes Wasser enthält mindestens 0,024 und höchstens 0,026 Prozent Propyl-4-hydroxybenzoat ($C_{10}H_{12}O_3$; M_r : 180,2) sowie mindestens 0,071 und höchstens 0,079 Prozent Methyl-4-hydroxybenzoat ($C_8H_8O_3$; M_r : 152,1).

Herstellung

1000 g Zubereitung enthalten:

Propyl-4-hydroxybenzoat	0,25g
Methyl-4-hydroxybenzoat	0,75g
Gereinigtes Wasser	zu 1000,00 g

100 g Gereinigtes Wasser wird zum Sieden erhitzt. 0,25 g Propyl-4-hydroxybenzoat und 0,75 g Methyl-4-hydroxybenzoat werden in das siedende Wasser eingerührt, die Mischung wird im schwachen Sieden gehalten und bis zur klaren Lösung gerührt. Die heiße Lösung wird sofort unter Rühren mit Gereinigtem Wasser zu 1000,0 g ergänzt, abgedeckt bis zum Erkalten stehen gelassen und anschließend durch ein Papierfilter filtriert.

Bei der Herstellung können auch andere Methoden angewandt werden, unter der Voraussetzung, dass die gleiche Qualität wie mit der beschriebenen Methode erzielt wird.

Eigenschaften

Aussehen: klare, farblose Flüssigkeit

Geruch: nach Alkyl-4-hydroxybenzoaten.

Prüfung auf Identität

1. B.

2. A.

A. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (DAC-Probe 11).

Untersuchungslösung: 10 ml Zubereitung werden nach Zusatz von 1 ml Salzsäure ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) mit 10 ml Ethylacetat R 3 min lang ausgeschüttelt. Die obere Phase dient als Untersuchungslösung.

Referenzlösung: 5 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) und 15 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) werden in Ethylacetat R zu 20 ml gelöst.

Untersuchungsbedingungen

Stationäre Phase: DC-Platte mit Kieselgel F₂₅₄ R.

Auftragevolumen: je 2 μl , punktförmig.

¹ Diese Monographie entspricht der Publikation Konserviertes Wasser im Deutscher Arzneimittel-Codex® / Neues Rezeptur-Formularium® (DAC/NRF), die mit Zustimmung des Govi-Verlages im ÖAB abgedruckt werden darf.

Fließmittel: Mischung aus 70 Volumteilen Pentan R, 20 Volumteilen Essigsäure 99% R und 10 Volumteilen Dichlormethan R.

Laufstrecke: 6 cm

Detektion und Auswertung

Die Platte wird an der Luft getrocknet und im UV 254 ausgewertet.

In den Chromatogrammen der Untersuchungslösung und der Referenzlösung treten in der unteren Hälfte jeweils zwei Flecke mit den gleichen R_f-Werten und gleichen Intensitäten auf.

- B. In den bei der Durchführung der „Gehaltsbestimmung“ erhaltenen Chromatogrammen der Untersuchungslösung und der Referenzlösung I treten bei den Retentionszeiten des Methyl-4-hydroxybenzoat und des Propyl-4-hydroxybenzoat jeweils Peaks mit vergleichbaren Retentionszeiten und Flächen auf.

Prüfung auf Reinheit

1. Aussehen: Die Zubereitung muss klar (2.2.1) und farblos (2.2.2, Methode II) sein.

2. pH-Wert (2.2.3): Der pH-Wert der Zubereitung muss zwischen 5,0 und 6,5 liegen.

3. 4-Hydroxybenzoesäure: In dem bei der Durchführung der „Gehaltsbestimmung“ erhaltenen Chromatogrammen der Untersuchungslösung darf bei der Retentionszeit der 4-Hydroxybenzoesäure kein Peak auftreten, dessen Fläche größer als die Fläche des Peaks im Chromatogramm der Referenzlösung II (44 ppm, entsprechend einer 5-prozentigen Hydrolyse des Methyl-4-hydroxybenzoat und des Propyl-4-hydroxybenzoat).

Gehaltsbestimmung

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (2.2.29).

Untersuchungslösung: 2,00 g Zubereitung werden mit Wasser R zu 25,0 ml ergänzt. 5,0 ml dieser Lösung werden mit der mobilen Phase zu 50,0 ml ergänzt.

Referenzlösung I: Die Lösung von 20,0 mg Propyl-4-hydroxybenzoat R, 60,0 mg Methyl-4-hydroxybenzoat R und 60,0 mg 4-Hydroxybenzoesäure R in 5 ml Methanol R wird mit Wasser R zu 500,0 ml ergänzt. 5,0 ml dieser Lösung werden mit der mobilen Phase zu 100,0 ml ergänzt.

Referenzlösung II: Die Lösung von 35,0 mg Hydroxybenzoesäure R in 5 ml Methanol R wird mit Wasser R zu 100,0 ml ergänzt. 10,0 ml dieser Lösung werden mit Wasser R zu 100,0 ml ergänzt. 1,0 ml dieser Lösung wird mit der mobilen Phase zu 100,0 ml ergänzt.

Die Chromatographie kann folgendermaßen durchgeführt werden:

Säule

Material: rostfreier Stahl.

Abmessungen: Länge 0,25 m, innerer Durchmesser 4 mm.

Stationäre Phase: nachsilanisierendes octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm).

Elution

Mobile Phase: Mischung aus 60 Volumteilen Methanol R und 40 Volumteilen einer wässrigen Lösung von Kaliumdihydrogenphosphat R (2,72 g · l⁻¹), die zuvor mit Phosphorsäure 10 % R auf den pH-Wert (2.2.3) 3,0 eingestellt wird.

Durchflussrate: 1,0 ml · min⁻¹.

Untersuchungsbedingungen

Detektor: Spektrometer bei einer Wellenlänge von 256 nm.

Aufgabesystem: Probenschleife.

Injektionsvolumen: je 20 µl

Aufzeichnung: Das Chromatogramm der Untersuchungslösung wird für die 1,5fache Dauer der Retentionszeit des Propyl-4-hydroxybenzoat aufgezeichnet.

Eignungsprüfung

Retentionszeiten

4-Hydroxybenzoesäure: etwa 3 min.

Methyl-4-hydroxybenzoat: etwa 4,5 min.

Propyl-4-hydroxybenzoat: etwa 9,5 min.

Auflösung: mindestens 4,0 zwischen den Peaks der 4-Hydroxybenzoesäure und des Methyl-4-hydroxybenzoat im Chromatogramm der Referenzlösung I.

Präzision: Die Referenzlösung I wird 6-mal eingespritzt und die Flächen der Propyl-4-hydroxybenzoat entsprechenden Peaks werden ermittelt. Die Prüfung darf nur ausgewertet werden, wenn die relative Standardabweichung der Einzelwerte vom Mittelwert höchstens 1,0 Prozent beträgt.

Auswertung

Propyl-4-hydroxybenzoat

In den Chromatogrammen der Untersuchungslösung und der Referenzlösung I werden die Flächen der Propyl-4-hydroxybenzoat entsprechenden Peaks ermittelt.

$$\text{Gehalt} = \frac{F_u * e_r * 2,5}{F_r * e_u} \quad \text{Prozent Propyl-4-hydroxybenzoat (C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3)$$

F_u = Peakfläche des Propyl-4-hydroxybenzoat im Chromatogramm der Untersuchungslösung

e_r = Einwaage Propyl-4-hydroxybenzoat in Gramm.

F_r = Peakfläche des Propyl-4-hydroxybenzoat im Chromatogramm der Referenzlösung I.

e_u = Einwaage Zubereitung in Gramm.

Als Wiederholpräzision wurde $s_{\text{rel}} = 0,2$ Prozent ($n = 6$) ermittelt.

Auswertung

Methyl-4-hydroxybenzoat

In den Chromatogrammen der Untersuchungslösung und der Referenzlösung I werden die Flächen der Methyl-4-hydroxybenzoat entsprechenden Peaks ermittelt.

$$\text{Gehalt} = \frac{F_u * e_r * 2,5}{F_r * e_u} \quad \text{Prozent Propyl-4-hydroxybenzoat (C}_8\text{H}_8\text{O}_3)$$

F_u = Peakfläche des Methyl-4-hydroxybenzoat im Chromatogramm der Untersuchungslösung

e_r = Einwaage Methyl-4-hydroxybenzoat in Gramm.

F_r = Peakfläche des Methyl-4-hydroxybenzoat im Chromatogramm der Referenzlösung I.

e_u = Einwaage Zubereitung in Gramm.

Als Wiederholpräzision wurde $s_{\text{rel}} = 0,3$ Prozent ($n = 6$) ermittelt.

Die weitere Auswertung erfolgt nach den Angaben der Prüfung auf Identität B und der Prüfung auf Reinheit „4-Hydroxybenzoesäure“.

Lagerung

Dicht verschlossen, vor Licht geschützt, nicht unter 15 °C.