



Application Note AN-C-184

Bestimmung von Kalium- und Natriumhydrogencarbonat und Zitronensäure in Brausetabletten

Methodenvalidierung gemäß der U.S. Pharmacopoeia

Kalium- und Natriumbicarbonate- und Zitronensäure-Brausetabletten werden zur Vorbeugung von Hypokaliämie (niedriger Kaliumspiegel im Blut) eingesetzt [1]. Arzneimittelhersteller und Labore sind verpflichtet, die Prüfung der Arzneimittel und Formulierungen gemäß den USP-Monographien durchzuführen.

Als Alternative zur Flammenphotometrie wurde von der USP die Ionenchromatographie mit direkter Leitfähigkeitsdetektion als validierte Methode zur Quantifizierung des Kalium- und Natriumgehalts in

Kalium- und Natriumbicarbonaten und Zitronensäure-Brausetabletten zugelassen [2].

Die erforderliche Trennung von Natrium, Ammonium und Kalium erfolgt auf der Metrosep C 6 - 150/4.0 Säule. Alle Akzeptanzkriterien der USP-Monographie „Potassium and Sodium Bicarbonates and Citric Acid Effervescent Tablets for Oral Solution“ sind erfüllt [2]. Die vorliegende IC-Methode wurde gemäß „USP General Chapter <621> Chromatography, system suitability“ validiert [3].

PROBE UND PROBENVORBEREITUNG

Probenlösungen werden aus handelsüblichen Zitronensäure-Brausetabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen hergestellt.

VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Die Stammlösung der Probe wird durch Zugabe von pulverisierten Zitronensäure-Brausetabletten in Reinstwasser hergestellt. Hierfür werden ungefähr 20 Zitronensäure-Brausetabletten fein gemahlen. 27,6 g des entstandenen Pulvers werden in einem 1000-ml-Messkolben in 200 mL Reinstwasser gelöst. Nachdem das Sprudeln aufgehört hat, wird der Messkolben bis zur Markierung aufgefüllt. Diese Stammlösung enthält nominell 1343,44 mg/L Kalium und 2873,38 mg/L Natrium. Ein 1,740-ml-Aliquot der Probenstammlösung wird in einen 500-ml-Messkolben überführt und mit Reinstwasser bis zur

Standardanalysen werden mit einer Lösung aus hochreinem Kaliumbicarbonat durchgeführt. Es ist keine zusätzliche Probenvorbereitung erforderlich.

Marke verdünnt. Diese endgültige Probenlösung enthält nominell 4,68 µg/ml Kalium und 10,0 µg/ml Natrium.

Die Arbeitsstandardlösung mit 4,5 µg/ml Kaliumchlorid und 10,0 µg/ml Natriumchlorid wird aus USP RS-Referenzstandards hergestellt.

Proben und Standardlösungen werden mit einem 858 Professional Sample Processor direkt in den Ionenchromatographen injiziert (**Abbildung 1**). Mit Hilfe der Metrosep C 6 -150/4,0 Säule wird Kalium von den anderen Kationen getrennt.

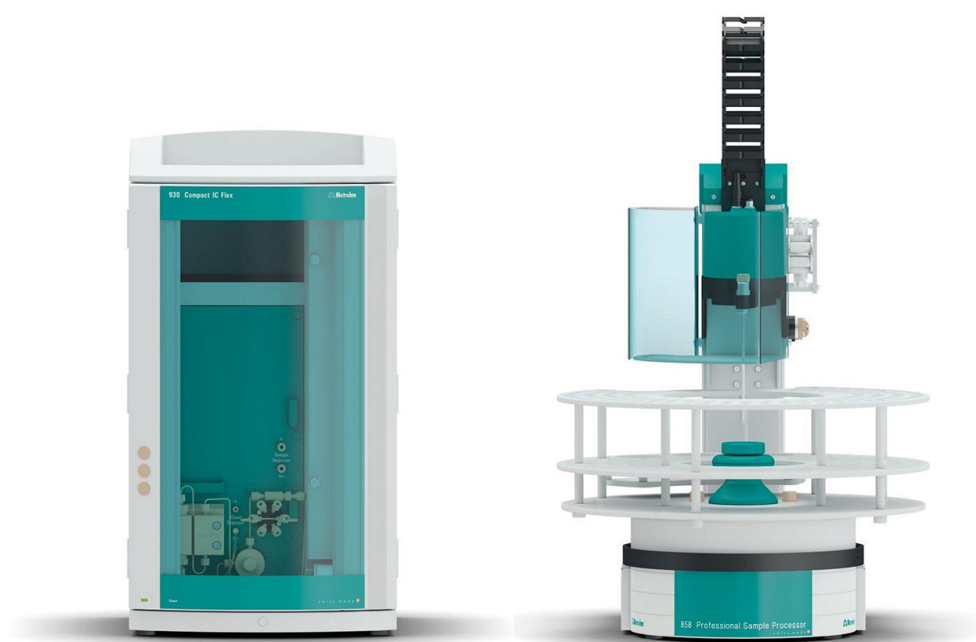


Abbildung 1. Instrumenteller Aufbau einschließlich eines 930 Compact IC Flex Oven und eines 858 Professional Sample Processor.

Es wird eine lineare 6-Punkt-Kalibrierung in den Konzentrationsbereichen 1,1–6,75 µg/ml für Kalium

und 2,5–15 µg/ml für Natrium erstellt. Anschließend wird die Probe doppelt analysiert.

Tabelle 1. Anforderungen an die IC-Methode gemäß USP-Monographie „Potassium and Sodium Bicarbonates and Citric Acid Effervescent Tablets for Oral Solution“ [2].

Säule mit L76-Packung	Metrosep C 6 - 150/4.0
Eluent	4 mmol/L Salpetersäure
Flussrate	0,9 mL/min
Temperatur	30 °C
Injektionsvolumen	20 µL
Detektion	Direkte Leitfähigkeit

ERGEBNISSE

Die IC-Bestimmungen der Kalium- und Natriumgehalte wurden gemäß der USP-Monographie „Potassium and Sodium Bicarbonates and Citric Acid Effervescent Tablets for Oral Solution“

validiert [2]. Die Wiederfindung der Bestimmungen wurde mit 101 % für Kalium und 106 % für Natrium berechnet (Tabelle 2 und Abbildung 2).

Tabelle 2. Erforderliche Akzeptanzkriterien laut USP-Monographie „Potassium and Sodium Bicarbonates and Citric Acid Effervescent Tablets for Oral Solution“ [2] (Abkürzungen: Na⁺, Natrium; K⁺, Kalium; NH₄⁺, Ammonium).

Parameter	Ist- K ⁺ /N / A ⁺	USP-Anforderung	Status
% RSD	0.27/0.08	NMT 2.0	Bestanden
Tailing-Faktor	1.24/1.0	NMT 2.0	Bestanden
Wiederfindungsrate	101/106%	90–110%	Bestanden
Auflösung Na ⁺ /NH ₄ ⁺	2.59	NLT 2.0	Bestanden

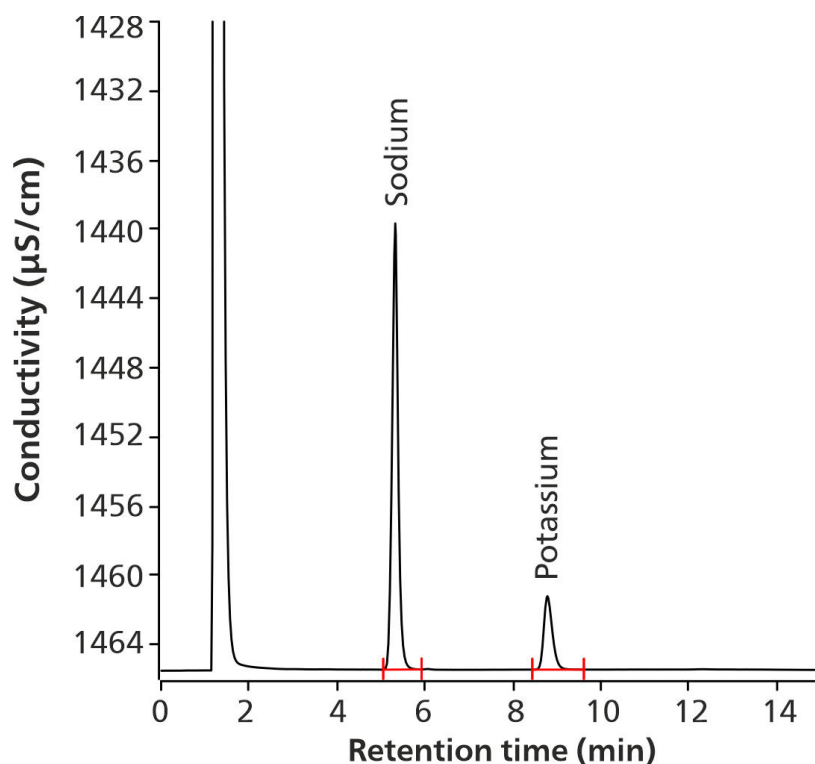


Abbildung 2. Chromatogramm der Probenlösung (101 % bzw. 106 % Wiederfindung der Nominalkonzentration für Kalium bzw. Natrium). Die Auflösung zwischen Natrium und Kalium betrug 11,7.

Alle Akzeptanzkriterien wurden erfüllt, z. B. betrugen die Korrelationskoeffizienten für Kalium und Natrium 0,99996 bzw. 0,99999 und die relative

Standardabweichung der Standardlösungen betrug <0,3 % (n = 6) (**Tabelle 2**).

FAZIT

Die vorgestellte IC-Methode zur Bestimmung des Kalium- und Natriumgehalts in Kalium- und Natriumbicarbonaten und Zitronensäure-Brausetabletten mit der Metrosep C 6-Säule (Packungsmaterial L76) wurde offiziell in die USP aufgenommen [2]. Die Robustheit und Zuverlässigkeit der Methode wurde gemäß den Richtlinien des USP

General Chapter <621> nachgewiesen [3]. Der vorgestellte Aufbau eignet sich zur Quantifizierung von Kalium und Natrium gemäß den USP-Anforderungen. Weitere USP-Methoden sind im Flyer zusammengefasst «Bringen Sie Ihre USP-Methoden auf den neuesten Stand!» [4].

REFERENZEN

1. Kardalas, E.; Paschou, S. A.; Anagnostis, P.; et al. Hypokaliämie: Ein klinisches Update. *Endocr Connect* **2018**, 7 (4), R135–R146. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0109>.
2. *Potassium and Sodium Bicarbonates and Citric Acid Effervescent Tablets for Oral Solution*; Monographie; UNS Pharmakopöe/National Formulary: Rockville, MD. https://doi.org/10.31003/USPNF_M67260_04_01.
3. <621> *Chromatography, General Chapter*, UNS Pharmakopöe/National Formulary: Rockville, MD. <https://www.uspnf.com/notices-gc-621-nitr-20220826>.
4. Metrohm AG. Bringen Sie Ihre USP-Methoden auf den neuesten Stand!, 2023 [8.000.5436DE](https://www.metrohm.com/de/de/08005436DE)

Internal reference: AW IC IN6-1889-052018

CONTACT

Metrohm Inula
Shuttleworthstraße 25
1210 Wien

office@metrohm.at

KONFIGURATION



Metrosep C 6 - 150/4.0

Das hochkapazitive C-6-Material macht die Trennsäule Metrosep C 6 - 150/4.0 zur optimalen Lösung für die Trennung von Standardkationen mit hohen Konzentrationsunterschieden bei vernünftiger Retentionszeiten. Trinkwässer mit tiefen Ammoniumgehalten lassen sich mit dieser Säule bestimmen.



Metrosep C 6 Guard/4.0

Die Metrosep C 6 Guard/4.0 enthält das C-6-Säulenmaterial und dient dem Schutz vor Partikel und Verunreinigungen. Damit wird die Lebensdauer der analytischen Trennsäule deutlich verlängert. Die Metrosep C 6 Guard/4.0 funktioniert nach dem «On Column Guard System» und wird nahezu ohne Totvolumen direkt auf die jeweilige Trennsäule montiert.