



Application Note AN-C-183

Bestimmung von Kalium in Brausetabletten mit Kaliumhydrogencarbonat für eine Suspension zur oralen Einnahme nach USP

Methodenvalidierung gemäß der U.S. Pharmacopoeia

Kaliumbicarbonat-Brausetabletten werden verwendet, um niedrige Kaliumspiegel im Blut zu verhindern [1]. Pharmahersteller und Labore sind verpflichtet, zur Prüfung von Arzneimitteln und Formulierungen die Monographien der United States Pharmacopeia (USP) und des National Formulary (NF) zu verwenden.

Die USP hat eine globale Initiative gestartet, um viele ihrer bestehenden Monographien zu modernisieren. Als Alternative zur Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) wurde die Ionenchromatographie (IC) mit nicht

unterdrückter Leitfähigkeitsdetektion von der USP als validierte Methode zur Quantifizierung des Kaliumgehalts in Kaliumbicarbonat-Brausetabletten zur oralen Lösung zugelassen [2].

Die Säule Metrosep C 6 - 150/4.0 (L76) sorgt für die erforderliche Trennung von Kalium. Alle Akzeptanzkriterien aus der USP-Monographie «Potassium Bicarbonate Effervescent Tablets for Oral Solution» werden erfüllt. Die vorliegende IC-Methode wurde gemäß USP General Chapter <621> Chromatography validiert [3].

PROBE UND PROBENVORBEREITUNG

Kaliumbicarbonat-Brausetabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (Effer-K 25 mEq, Kalium 978 mg, nicht aromatisiert) aus zwei verschiedenen Chargen wurden in dieser Anwendungsstudie bewertet.

Aus mindestens 20 fein gepulverten Tabletten wurden Probestammlösungen mit nominell 4890 mg/L Kalium hergestellt. Eine kleine Menge (47,2 mg) des resultierenden Pulvers wurde in einen 2000-ml-Meßkolben überführt. 200 ml ultrareines Wasser

wurden zugegeben und der Kolben wurde geschwenkt, bis das Sprudeln aufhörte. Dann wurde die Lösung mit ultrareinem Wasser auf das Volumen verdünnt und gut gemischt.

Probenlösungen mit nominell 15,0 mg/L Kalium wurden hergestellt, indem 1,533 ml der Probestammlösung in einen 500-ml-Messkolben überführt, dann mit Reinstwasser auf das Volumen verdünnt und gut gemischt wurden.

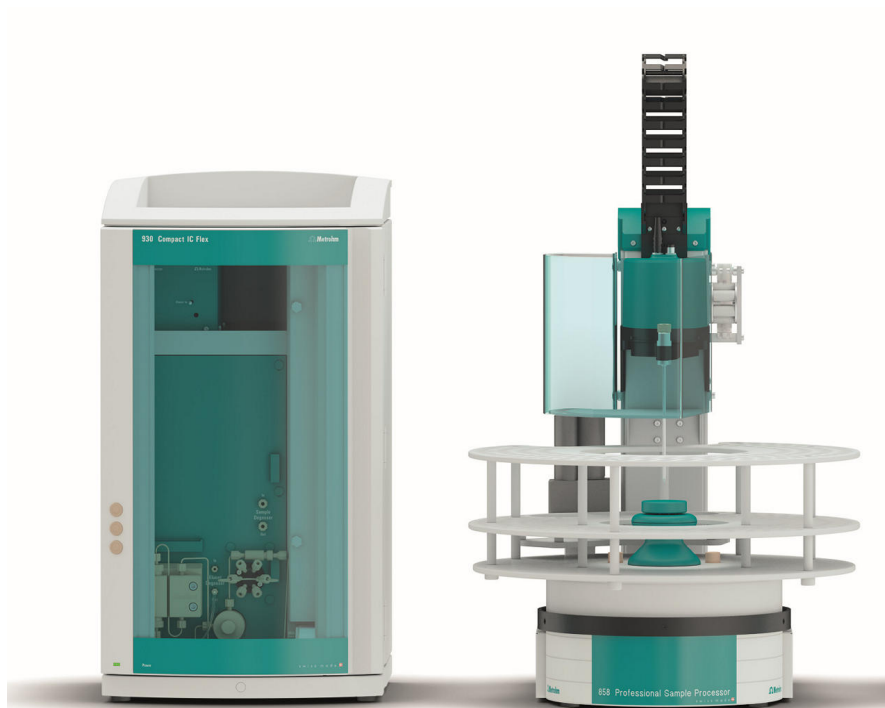


Abbildung 1. Geräteaufbau mit einem 930 Compact IC Flex Oven/Deg und einem 858 Professional Sample Processor.

EXPERIMENTAL

Die Arbeitsstandardlösung mit 15 µg/ml Kalium wurde aus einem zertifizierten 1000 µg/ml Kalium USP-Referenzstandard hergestellt.

Proben und Standardlösungen wurden mit einem 858 Professional Sample Processor (**Abbildung 1**). Kalium wurde mit einer Metrosep C 6 - 150/4.0 Säule

(L76) von allen anderen Kationen getrennt und das Signal mit einem Leitfähigkeitsdetektor aufgezeichnet.

Die Kalibrierung wurde mit einem einzelnen Standard bei 15 µg/ml durchgeführt, der sechsmal injiziert wurde. Die Proben wurden doppelt analysiert.

Tabelle 1. IC-Methodenparameter gemäss USP-Monographie «Potassium Bicarbonate 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
Erkennung	Direkte Leitfähigkeit

RESULTS

Der IC-Assay für den Kaliumgehalt wurde gemäß der USP-Monographie «Potassium Bicarbonate Effervescent Tablets for Oral Solution» validiert [2]. Die Genauigkeit der Kaliumbestimmung wurde mit 100 % berechnet (Figur 2).

Alle Akzeptanzkriterien wurden erfüllt, z. B. Asymmetrie (Tailing-Faktoren) für den Kaliumpeak < 2 oder die relative Standardabweichung (% RSD) der Standardlösungen < 0,5 % (n = 6) (Tabelle 2).

Tabelle 2. Erforderliche Akzeptanzkriterien gemäss USP-Monographie «Potassium Bicarbonate Effervescent Tablets for Oral Solution» [2].

Parameter	Aktuell	USP-Anforderung	Status
% RSD Standardlösung (n=6)	0.05	NMT 0,5	Bestanden
Tailing-Faktor	1.5	NMT 2.0	Bestanden
Auflösung	3.89	NLT 3.0	Bestanden
Lösungsstabilität	0.08%	NMT 1,0 %	Bestanden
Assay-Wiederherstellung	100.0%	90–110%	Bestanden
% RSD-Assay (n=6)	0.15%	NMT 1,0 %	Bestanden

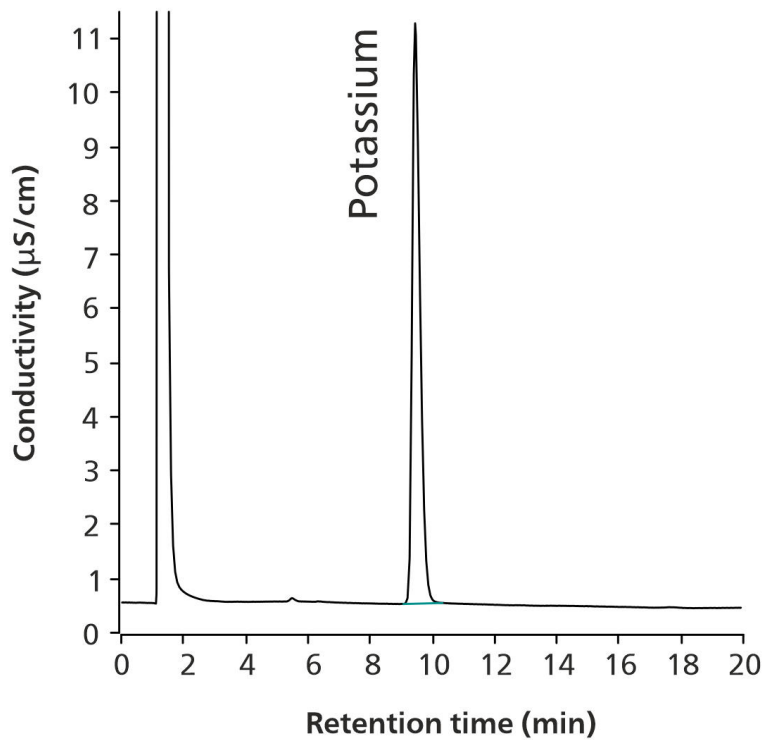


Figure 2. Chromatogramm von 15,0 $\mu\text{g/mL}$ Kalium in Probenlösung (100,0 % Wiederfindung der Nennkonzentration).

CONCLUSION

Die vorgestellte IC-Methode für Kalium in Kaliumbicarbonat-Brausetabletten zur oralen Lösung mit der Metrosep C 6-Säule (Packungsmaterial L76) wird offiziell in die USP aufgenommen. 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 nach USP-Anforderungen.

REFERENCES

1. Kardalas, E.; Paschou, SS; Anagnostis, P.; et al. Hypokaliämie: ein klinisches Update. *Endokrine Verbindungen* **2018**, 7 (4), R135–R146.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5881435/>
2. UNS Arzneibuch. USP-NF Kaliumbicarbonat-Brausetabletten zur oralen Lösung. *Monographie*.
https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M67194_02_01.html
3. <621> Chromatographie.
https://doi.org/10.31003/USPNF_M99380_01_01

Internal references: AW IC IN6-1888-062018

CONTACT

Metrohm Deutschland
In den Birken 3
70794 Filderstadt

info@metrohm.de

KONFIGURATION

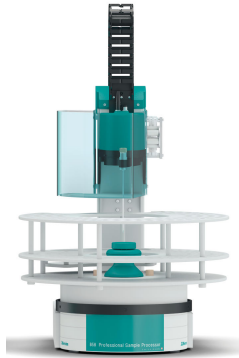


930 Compact IC Flex Oven/Deg

Der 930 Compact IC Flex Oven/Deg ist das intelligente Compact-IC-Gerät mit **Säulenofen, ohne Suppression** und mit eingebautem **Degasser**. Das Gerät kann mit beliebigen Trenn- und Detektionsmethoden eingesetzt werden.

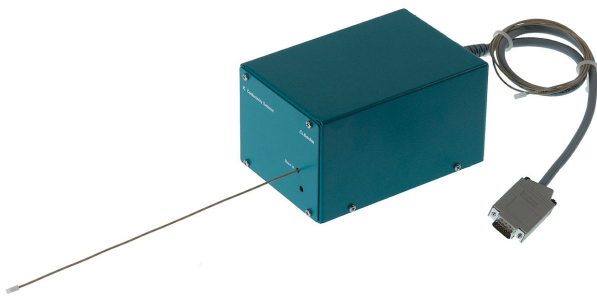
Typische Anwendungsgebiete:

- Anionen- und Kationenbestimmungen ohne Suppression mit Leitfähigkeitsdetektion
- Einfache Anwendungen mit UV/VIS- oder amperometrischer Detektion



858 Professional Sample Processor – Pump

Der 858 Professional Sample Processor – Pump verarbeitet Proben von 500 µL bis 500 mL. Der Probentransfer erfolgt entweder mit der eingebauten bidirektionalen Zweikanal-Peristaltikpumpe oder mittels eines 800 Dosino.



IC Conductivity Detector

Kompakter und intelligenter Hochleistungs-Leitfähigkeits-Detektor zu den intelligenten IC Geräten. Hervorragende Temperaturkonstanz, die gesamte Signalverarbeitung innerhalb des geschützten Detektorblocks und DSP – Digital Signal Processing – der letzten Generation garantieren höchste Präzision der Messung. Dank dem dynamischen Arbeitsbereich sind keine (auch nicht automatische) Bereichswechsel notwendig.