



Application Note AN-CS-021

Natrium in Natriumbicarbonat- und Natriumphosphat-Compound-Injektionen

Validierung der IC-Assay-Methode gemäß USP

Patienten sind aus verschiedenen Gründen möglicherweise nicht in der Lage, rezeptfreie Arzneimittel zu verwenden, und benötigen daher spezielle Compound-Formulierungen [1]. Compound-Natriumbicarbonat-Injektionen sind sterile Lösungen zur Behandlung einer metabolischen Azidose und anderen Beschwerden, die eine systemische Alkalisierung erfordern [2]. Compound-Injektionen aus Natriumphosphaten (eine Mischung aus monobasischen und dibasischen Phosphaten [3]) dienen als Phosphatquelle zur Vorbeugung oder

Korrektur einer Hypophosphatämie bei Patienten mit eingeschränkter oraler Aufnahme. Nachdem sie verdünnt wurden, können diese Injektionen als Elektrolytergänzung intravenös verabreicht werden. Ionenchromatographie (IC) mit supprimierter Leitfähigkeitsdetektion ist die standardisierte Methode zur genauen Quantifizierung von Natrium in diesen Lösungen [4,5]. Die Metrosep C Supp 2 Säule wurde in Zusammenarbeit mit der U.S. Pharmacopoeia (USP) als alternative Säule evaluiert [6,7].

PROBEN UND NORMEN

Für den Äquivalenztest der Metrosep C Supp 2 - 250/4.0 Säule wurden Compound-Injektionen aus

den jeweiligen Natriumsalzen hergestellt. Es wurden wasserfreie Salze verschiedener Hersteller verwendet.



Abbildung 1 Geräteaufbau bestehend aus einem 930 Compact IC Flex mit dem IC Conductivity Detector MB (L) und dem 919 IC Autosampler plus (R).

Für die **Compound-Injektionen aus Natriumbicarbonat** wurden 8,4 g Natriumbicarbonat in 100 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke gelöst [4]. Um eine nominale Konzentration von 0,23 mg/ml zu erreichen, wurde eine weitere manuelle Verdünnung (100-fache Verdünnung) mit Reinstwasser durchgeführt. Für die Probe (Stammlösung) der **Natriumphosphat Compound-Injektionen** wurden 24 g monobasisches Natriumphosphat und 14,2 g dibasisches

Natriumphosphat in je 100 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke gelöst. Beide Lösungen wurden zusätzlich mit Reinstwasser (100-fach) verdünnt auf eine nominale Konzentration von 0,92 mg/ml Natrium. Alle Proben wurden als einzelne Duplikate hergestellt.

Es wurde eine Einpunktkalibrierung mit 0,250 mg/ml Natrium, hergestellt aus Natriumchlorid in Reinstwasser, verwendet.

DURCHFÜHRUNG

Die Proben wurden direkt in den Ionenchromatographen injiziert (**Abbildung 1**) und mit den in der jeweiligen USP-Monographie aufgeführten Methodenparameter analysiert

(**Tabelle 1**). Die Kationen wurden isokratisch auf einer Metrosep C Supp 2 - 250/4.0 Säule die das alternative Packungsmaterial L97 enthält, getrennt (**Abbildung 2**).

Tabelle 1. IC-Methodenparameter gemäß USP-Monographie «Sodium Bicarbonate Compounded Injection» [4] und «Sodium Phosphates Compounded Injection» [5].

Säule mit L97-Packung	Metrosep C Supp 2 - 250/4.0
Eluent	8 mmol/L Methansulfonsäure (MSA)
Flussrate	1.0 mL/min
Säulentemp.	30 °C
Injektionsvolumen	10 L
Erkennung	Leitfähigkeit mit sequentieller Suppression

Zur Reduzierung des Hintergrundrauschens in den Chromatogrammen wurde ein Metrohm-Suppressor-Modul zur Kationensuppression verwendet, das mit einer Lösung aus Natriumcarbonat und Natriumbicarbonat (jeweils 70 mmol/L) regeneriert

wurde. Das Leitfähigkeitssignal wurde nach sequentieller Suppression detektiert. Für die Säulenäquivalenzstudie wurden die Systemeignung (z. B. Wiederholbarkeit, Tailing-Faktoren) und Probenwiederfindungen bewertet (**Tabelle 2**).

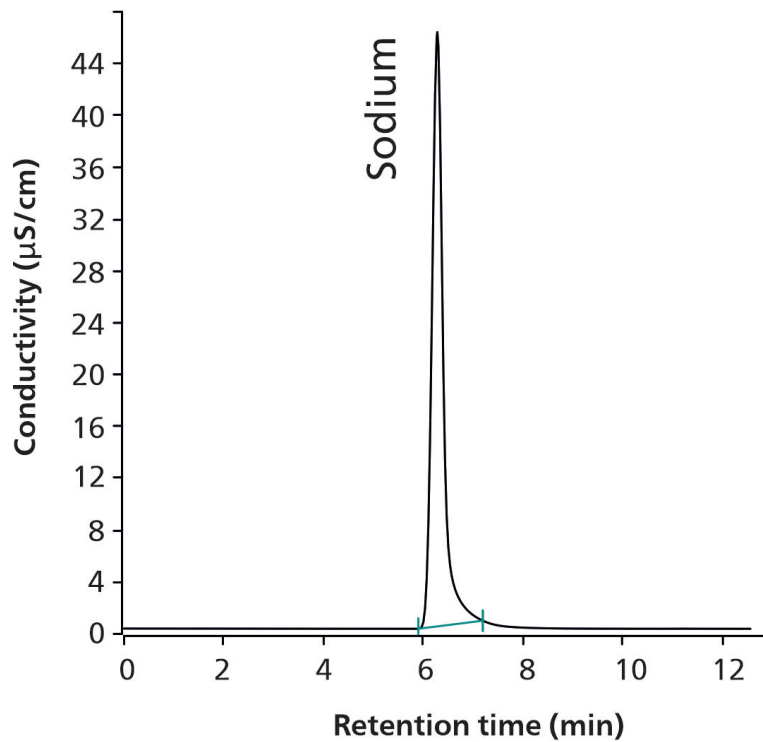


Abbildung 2 Chromatogramm für Natrium in einer Natriumbicarbonat-Compound-Injektion, die 0,231 mg/ml Natrium enthält (100 % Wiederfindung).

ERGEBNISSE

Die Natriumbicarbonat- und Natriumphosphat-Compound-Injektionen, die aus Natriumsalzen verschiedener Hersteller hergestellt wurden, wurden in weniger als 12 Minuten auf ihren Natriumgehalt analysiert (**Abbildung 2**). Der IC-Assay für Natrium wurde gemäß USP General Chapter <621>, Chromatography [6] durchgeführt und erfüllte alle Eignungs- und Akzeptanzkriterien. Nach etwa sechs

Minuten eluierte Natrium als symmetrischer Peak (Tailing-Faktor $< 1,8$). Die Peakfläche war reproduzierbar ($< 1,4$ % RSD für fünf Wiederholungen, Tabelle 2).

Die Wiederfindungsraten des Natriumgehalts liegen bei 98-102 % und entsprechen somit den Akzeptanzkriterien der USP.

Tabelle 2. Ausgewählte Leistungsmerkmale.

Leistungsmerkmale	Abnahmebedingungen	Resultate
Tailing-Faktor	Tailing-Faktoren (Asymmetrie) für den Natriumpeak sind NMT 2,0	1.39–1.79
Reproduzierbarkeit	Die relative Standardabweichung für die Natriumpeakfläche in der Standardlösung beträgt NMT 2,0 % für fünf Wiederholungen	0.3–1.3%
Genauigkeit	Die durchschnittliche prozentuale Wiederfindung sollte 95,0–105,0 % des CoA-Werts des Herstellers betragen	98–100 % Natrium in Natriumbicarbonat 98–102 % Natrium in Natriumphosphaten

FAZIT

Die vorgestellte IC-Methode mit der **Metrosep C Supp 2-Säule**, die das **alternative Packungsmaterial L97** enthält, ist eine robuste, zuverlässige und validierte Methode, die sich für die

Quantifizierung von Natrium sowohl in **Natriumbicarbonat- als auch in Natriumphosphat-Compound-Injektionen** gemäß den USP-Anforderungen eignet.

REFERENZEN

1. USP General Chapter <797>. <https://www.usp.org/compounding/general-chapter-797> (Zugriff 2023-03-27).
2. Exela Pharma Sciences, LLC. *Sodium Bicarbonate Injection, USP*. [dailymed](#). (Zugriff 2023-01-16).
3. Fresenius Kabi USA, LLC. *Sodium Phosphates Injection USP*. [dailymed](#). (Zugriff 2022-07-15).
4. U.S. Pharmacopeia. USP-NF Sodium Bicarbonate Compounded Injection. *Monograph*. https://doi.org/10.31003/USPNF_M10963_04_01.
5. *Sodium Phosphates Compounded Injection*. https://doi.org/10.31003/USPNF_M10964_06_01.
6. *621 Chromatography*. https://doi.org/10.31003/USPNF_M99380_01_01.
7. *1225 Validation of Compendial Procedures; General Chapter*; U.S. Pharmacopeia/National Formulary: Rockville, MD. https://doi.org/10.31003/USPNF_M99945_04_01.

Internal references: AW IC AE6-0110-032020; AW

IC AE6-0131-122020

CONTACT

Metrohm Deutschland
In den Birken 3
70794 Filderstadt

info@metrohm.de

KONFIGURATION



930 Compact IC Flex Oven/SeS/PP/Deg

Der 930 Compact IC Flex Oven/SeS/PP/Deg ist das intelligente Compact-IC-Gerät mit **Säulenofen**, **sequenzieller Suppression** und **Peristaltikpumpe** zur Suppressorregeneration, sowie eingebautem **Degasser**. Das Gerät kann mit beliebigen Trenn- und Detektionsmethoden eingesetzt werden.

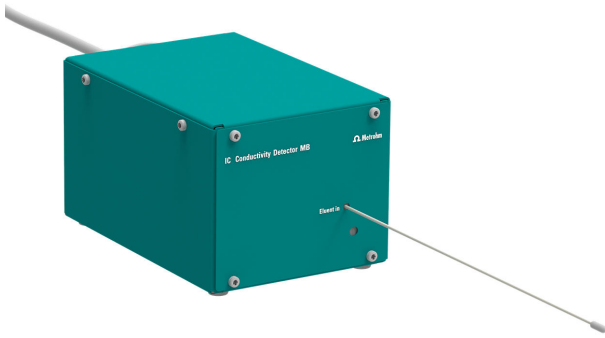
Typische Anwendungsgebiete:

- Anionen- oder Kationenbestimmungen mit sequenzieller Suppression und Leitfähigkeitsdetektion



919 IC Autosampler plus

Der 919 IC Autosampler plus erfüllt die Anforderungen von Laboren mit mittlerem Probenaufkommen. Mit ihm lassen sich die verschiedensten Ionenchromatographen des Metrohm-Sortiments automatisieren.



IC Conductivity Detector MB

Kompakter und intelligenter Hochleistungs-Leitfähigkeits-Detektor zu den intelligenten IC Geräten. Optimiert für Microboresäulen. 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.

Typische Anwendungsgebiete:

- Anionen- oder Kationenbestimmungen mit chemischer Suppression, sequenzieller Suppression oder ohne Suppression und Leitfähigkeitsdetektion
- Optimiert für Microbore (2mm) Applikationen, ideal geeignet für Kupplungstechniken (IC-MS or IC-ICP/MS)

Spezifikation auf einen Blick:

- 0 ... 15000 $\mu\text{S}/\text{cm}$ ohne Bereichsumschaltung
- Zellvolumen: 0.3 μL
- Ringförmige Elektroden aus Edelstahl X2CrNiMo17-12-2 (316 L), kompatibel mit MSA
- Maximaler Betriebsdruck: 10.0 MPa (100 bar)
- Zelltemperatur: 20 ... 50 °C in Schritten von 5 °C
- Temperaturstabilität: 0.001 °C
- Basislinienrauschen: 0.2 nS/cm typisch für sequenzielle Suppression
- Kapillaren: ID 0.18 mm

Unterstützt mit MagIC Net 4.1 und höher