



Application Note AN-C-197

Dosaggio del potassio nella soluzione orale di citrato di potassio e acido citrico

Validazione del metodo secondo U.S. Pharmacopeia (USP)

Le soluzioni orali di citrato di potassio e acido citrico sono alcalinizzanti sistemici benefici per le condizioni di salute in cui è auspicabile il mantenimento a lungo termine dell'urina alcalina e la somministrazione di sali di sodio è controindicata [1,2]. Per rispettare i rigorosi standard di qualità dei prodotti farmaceutici, i produttori e i laboratori sono obbligati per metodi convalidati come quelli della Farmacopea degli Stati Uniti – National Formulary (USP-NF). Nell'ambito dell'iniziativa di modernizzazione dell'USP, la

monografia del potassio è stata aggiornata, sostituendo la precedente procedura di identificazione della titolazione con l'analisi cromatografica ionica (IC) [3]. Per il controllo di qualità, l'USP specifica la cromatografia ionica utilizzando una colonna a scambio cationico con materiale della colonna L76 e rilevamento della conducibilità non soppressa per quantificare il contenuto di potassio [3].

Il presente metodo IC utilizza la colonna Metrosep C 6

- 150/4.0 (L76) per separare il potassio da altri ioni potenzialmente presenti. Questo metodo è stato convalidato secondo USP General Chapters <621> Chromatography [4] e <1225> Validation of Compendial Procedures [5]. Sono soddisfatti tutti i

criteri di accettazione per il dosaggio del potassio della monografia USP «Potassium Citrate and Citric Acid Oral Solution» [3].

CAMPIONE E PREPARAZIONE DEL CAMPIONE

Le soluzioni campione vengono realizzate utilizzando due distinte soluzioni orali disponibili in commercio di citrato di potassio e acido citrico. Il contenuto etichettato era 1100 mg/334 mg di citrato di potassio monoidrato/acido citrico monoidrato per 5 ml di soluzione. Per una soluzione madre del campione (1000 mg/mL di potassio da soluzioni orali di citrato di potassio e acido citrico), 1,26 mL di campione vengono trasferiti quantitativamente in un matraccio

tarato da 100 mL, quindi diluiti a volume con acqua ultrapura e miscelati bene. Per una soluzione campione (nominalmente 15,0 µg/mL di potassio), 1,5 mL di soluzione madre del campione vengono aggiunti in un matraccio tarato da 100 mL, diluiti a volume con acqua ultrapura e miscelati bene. Lo standard di riferimento USP citrato di potassio monoidrato (Cat#1548225 RS) viene utilizzato come soluzione standard.

ANALISI

Un 858 Professional Sample Processor con pompa peristaltica viene utilizzato per aspirare campioni o soluzioni standard in un loop da 20 µL per l'iniezione diretta (**Figura 1**). cationi vengono separati utilizzando la colonna Metrosep C 6 - 150/4.0 (L76) con un eluente acido nitrico e rilevati con conduttività non soppressa (**Tabella 1**).

Il sistema IC è calibrato con una calibrazione lineare a 6 punti nell'intervallo di concentrazione compreso tra 3,0 e 22,5 µg/mL di potassio. I test di idoneità del sistema e i test di stabilità della soluzione vengono eseguiti con uno standard operativo di 15,0 µg/mL di potassio. I recuperi con picchi vengono valutati come triplicati. Gli studi di ripetibilità vengono eseguiti con un'iniezione di 6 volte.

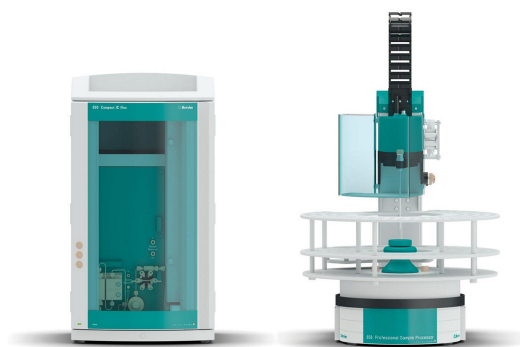


Figure 1. Configurazione strumentale che include un 930 Compact IC Flex Oven/Deg e un 858 Professional Sample Processor.

Tabella 1. Parametri per il metodo IC secondo la monografia USP «Soluzione orale di citrato di potassio e acido citrico» [3].

Column with L76 packing	Metrosep C 6 - 150/4.0
Eluent	4 mmol/L nitric acid
Flow rate	0.9 mL/min
Temperature	30 °C
Injection volume	20 µL
Detection	Direct conductivity

RISULTATI

The IC method validation for the potassium assay in potassium citrate and citric acid oral solution was carried out according to the USP Monograph «Potassium Citrate and Citric Acid Oral Solution» [3]. The potassium peak was well resolved from other typical cations. The tailing factor was 1.3. Recovery results for samples spiked at three different levels were 99.2% (Table 2 and Figure 2). Replicate tests for standards and samples always reached relative standard deviations (RSD) of less than 0.4%. Six standard solutions ranging from 3–22.5 mg/L potassium showed correlation coefficients of 0.99999 with a linear curve fit (only 0.999 was required). Intermediate precision was tested with two independent systems and analysts. The average results for the first and the second analyst did not differ by more than 0.5% (2% deviation was allowed) (Table 2).

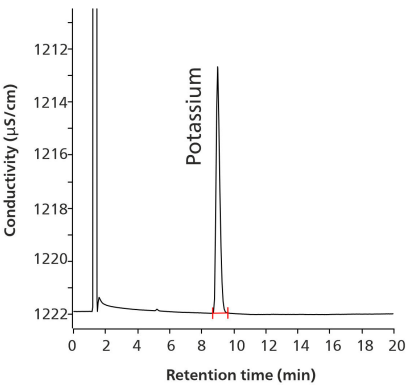


Figure 2. Chromatogram of a potassium citrate and citric acid oral solution containing 19 µg/mL potassium.

Tabella 2. Risultati esemplari e requisiti USP della validazione del metodo IC per il potassio nella soluzione orale di citrato di potassio e acido citrico secondo USP [3].

Parameter	Result	USP requirement
Tailing factor	1.3	NMT 2.0
Resolution K ⁺ /Mg ²⁺	4.6	NLT 2.0
RSD % (n = 6)	<0.4%	NMT 0.5%
Linear correlation coefficient R	0.99999	NLT 0.999
Spiking recovery	99.2%	100 ± 3%
Intermediate precision	0.5%	NMT 2%

CONCLUSIONE

Secondo la USP «Soluzione orale di citrato di potassio e acido citrico» [3], il dosaggio del potassio viene effettuato con un IC utilizzando una colonna di separazione Metrosep C 6 (materiale di imballaggio L76). Tutti i risultati di validazione soddisfacevano i

requisiti della monografia e seguivano le linee guida dei capitoli generali USP <621> [4] e <1225> [5]. Il metodo IC presentato è adatto per quantificare il potassio nelle soluzioni orali di citrato di potassio e acido citrico.

RIFERIMENTI

1.

National Institutes of Health (NIH) (.gov).
Potassium Citrate and Citric Acid Oral Solution USP.
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=ce42122f-8087-471f-b0a3-5524bdbd4526&type=display> (accessed 2024-08-26).

2.

Doizi, S.; Poindexter, J. R.; Pearle, M. S.; et al.
Impact of Potassium Citrate vs Citric Acid on Urinary Stone Risk in Calcium Phosphate Stone Formers. *Journal of Urology* **2018**.
[DOI:10.1016/j.juro.2018.07.039](https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.07.039)

3.

U.S. Pharmacopeia. USP-NF Potassium Citrate and Citric Acid Oral Solution. *Monograph.*
[DOI:10.31003/USPNF_M67530_04_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M67530_04_01)

4.

<621> *Chromatography, General Chapter*, U.S. Pharmacopeia/National Formulary: Rockville, MD.

5.

1225 *Validation of Compendial Procedures*; General Chapter; U.S. Pharmacopeia/National Formulary: Rockville, MD.
[DOI:10.31003/USPNF_M99945_04_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M99945_04_01)

CONTACT

Metrohm Italiana Srl
Via G. Di Vittorio, 5
21040 Origgio (VA)

info@metrohm.it

CONFIGURAZIONE



Metrosep C 6 - 150/4,0

L'alta capacità del materiale C 6 rende la colonna di separazione Metrosep C 6 - 150/4,0 la soluzione ottimale per la separazione di cationi standard con elevate differenze di concentrazione in tempi di reazione ragionevoli. Con questa colonna è possibile determinare le acque potabili a basso contenuto di ammonio.



930 Compact IC Flex Oven/Deg

Il 930 Compact IC Flex Oven/Deg è l'intelligente strumento Compact-IC con **forno della colonna**, **senza soppressione** e con **Degasser** incorporato. Lo strumento può essere impiegato con qualsiasi metodo di separazione e di rilevamento.

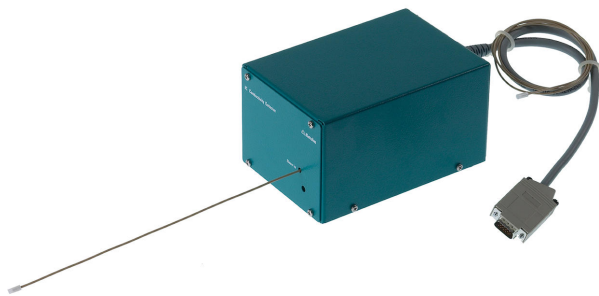
Campi d'impiego tipici:

- Determinazione di anioni e cationi senza soppressione con rilevamento della conduttività
- Applicazioni semplici con rilevamento UV/VIS o amperometrico



858 Professional Sample Processor – Pump

L'858 Professional Sample Processor – Pump per il trattamento di campioni con volumi compresi tra 500 µL e 500 mL. Il trasferimento del campione avviene attraverso la pompa peristaltica bidirezionale a doppio canale integrata o tramite un 800 Dosino.



IC Conductivity Detector

Rilevatore della conducibilità ad alte prestazioni compatto e intelligente per gli strumenti IC intelligenti. Eccellente stabilità di temperatura, la completa elaborazione del segnale all'interno del blocco del rivelatore protetto e DSP – Digital Signal Processing – di ultima generazione garantiscono la massima precisione della misura. Grazie al range dinamico di lavoro non sono necessari cambiamenti (anche non automatici) del range di misura.