



Application Note AN-C-197

クエン酸カリウム・クエン酸経口溶液中のカリウムの定量試験

米国薬局方(USP)に準拠した分析法のバリデーション

クエン酸カリウム・クエン酸経口溶液は、全身性アルカリ化剤として作用し、尿を長期的にアルカリ性に保つことが望まれる病態において有益です。また、ナトリウム塩の投与が禁忌とされる場合にも適しています[1,2]。医薬品に対する厳格な品質基準を満たすためには、製造業者および試験機関が、米国薬局方-国家処方集(USP-NF)に記載されたような検証済みの分析法を用いることが求められます。USPの

近代化イニシアチブの一環として、カリウムに関するモノグラフが改訂され、従来の滴定法による確認試験は、イオンクロマトグラフィー(IC)による分析法へと置き換えられました[3]。品質管理のために、USPでは、L76充填材を用いた陽イオン交換カラムおよびノンサプレッサー型電気伝導度検出器を使用するイオンクロマトグラフィー法により、カリウム含量を定量することを規定しています[3]。

サンプルと前処理

サンプル溶液は、市販されている2種類のクエン酸カリウム・クエン酸経口溶液を用いて調製します。これらの製剤には、5 mL中にクエン酸カリウム一水和物1100 mgおよびクエン酸一水和物334 mgが含まれていると表示されています。サンプル原液(クエン酸カリウム・クエン酸経口溶液に由来するカリウムとして1000 mg/mL)を調製するには、サンプルを1.26 mL正確に量り取り、100 mLのメスフラスコ

に移します。その後、超純水でメスフラスコの標線まで希釈し、よく混合します。さらに、サンプル溶液(カリウムとして公称15.0 μg/mL)を調製するには、上記のサンプル原液を1.5 mL量り取り、100 mLのメスフラスコに移し、超純水で標線まで希釈し、よく混合します。
標準液には、USP標準品であるクエン酸カリウム一水和物を使用します。

測定

858 プロフェッショナルサンプルプロセッサ (ペリスタルティックポンプ付き)を用いて、サンプルまたは標準液を20 μLのループに吸引し、直接注入します(図1を参照)。陽イオンは、硝酸を溶離液とし、Metrosep C 6 - 150/4.0 column(L76)を用いて分離され、ノンサプレッサー型電気伝導度検出器により検出されます(表1を参照)。
濃度の定量は、カリウム濃度 3.0~22.5 μg/mLの範囲において、6点の検量線により実施します。システム適合性試験および溶液の安定性試験は、カリウム濃度15.0 μg/mLの標準液を用いて行います。添加回収試験は3回繰り返して評価し、再現性試験は6回連続注入により実施します。

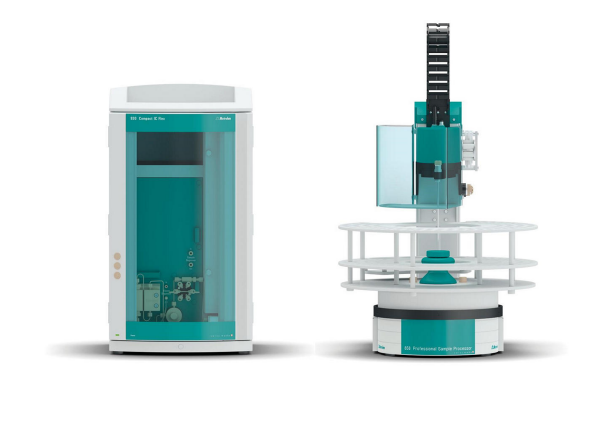


図 1. 装置構成：930 コンパクト IC Flex、オープン／脱気装置および 858 プロフェッショナルサンプルプロセッサ

表 1. USPモノグラフ「クエン酸カリウム・クエン酸経口溶液」[3]に準拠したイオンクロマトグラフィー法のパラメーター

L76充填材を用いたカラム	Metrosep C 6 - 150/4.0
溶離液	4 mmol/L nitric acid
流量	0.9 mL/min
温度	30 ° C
注入量	20 μL
検出器	電気伝導度検出器

測定結果

クエン酸カリウム・クエン酸経口溶液中のカリウム定量に関するイオンクロマトグラフィー(IC)法のバリデーションは、USPモノグラフ「クエン酸カリウム・クエン酸経口溶液」[3]に準拠して実施されます。カリウムのピークは、他の一般的な陽イオンと良好に分離されており、シンメトリー係数(テーリングファクター)は1.3でした。また、3段階の濃度で添加した試料の回収率は99.2%となり、良好な結果が得られました(表2および図2を参照)。

標準液およびサンプルに対する繰り返し試験では、相対標準偏差(RSD)は常に0.4%未満を達成しました。カリウム濃度3~22.5 mg/Lの範囲で調製した6種類の標準液による直線性試験では、相関係数は0.99999を示し、必要条件である0.999を大きく上回りました。室内再現精度は、2台の独立したシステムおよび異なる分析者により評価されました。第1および第2分析者の平均値の差は0.5%以内であり、許容範囲である2%以内に収まりました(表2を参照)。

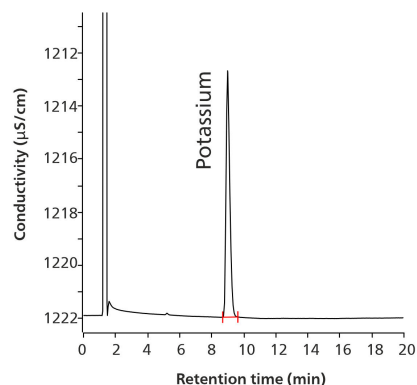


図 2. カリウム濃度19 µg/mLを含有するクエン酸カリウム・クエン酸経口溶液のクロマトグラム

表 2. USP [3] に準拠した、クエン酸カリウム・クエン酸経口溶液中のカリウムに関するイオンクロマトグラフィー法バリデーションの代表的な結果およびUSPの規格要件。

パラメーター	測定結果	USP 要件
シンメトリー係数(テーリングファクター)	1.3	2.0以下
K ⁺ /Mg ²⁺ の分離度	4.6	2.0以上
相対標準偏差 RSD % (n = 6)	<0.4%	0.5%以下
相関係数 R	0.99999	0.999以上
添加回収率	99.2%	100 ± 3%
室内再現精度	0.5%	2%以下

結論

USPモノグラフ「クエン酸カリウム・クエン酸経口溶液」[3]に従い、カリウムの定量はMetrosep C 6 分離カラム(充填剤L76)を用いたイオンクロマトグラフィー(IC)により実施されます。すべてのバリデーション結果はモノグラフの要件を満たし、USP一般

章<621>[4]および<1225>[5]の指針に従っております。今回示したIC法は、クエン酸カリウム・クエン酸経口溶液中のカリウムを定量するのに適した方法であるといえます。

参考文献

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

メトロームジャパン株式会社
143-0006 東京都大田区平和島6-1-1
null 東京流通センター アネックス9階

metrohm.jp@metrohm.jp

装置構成



Metrosep C 6 - 150/4.0

C 6 の材料の容量が大きいため、分離カラム Metrosep C 6 - 150/4.0 は、妥当な保持時間の場合、濃度差の大きな標準陽イオンを分離するのに最も適したソリューションです。アンモニウム含有量の少ない飲料水は、このカラムで測定することができます。



930 Compact IC Flex Oven/Deg

930 コンパクト IC Flex Oven/Deg はカラムオーブンと内蔵式脱気装置を備えたサプレッションの無いインテリジェントコンパクトIC装置です。この装置は任意の分離メソッドおよび検出メソッドによって使用することができます。

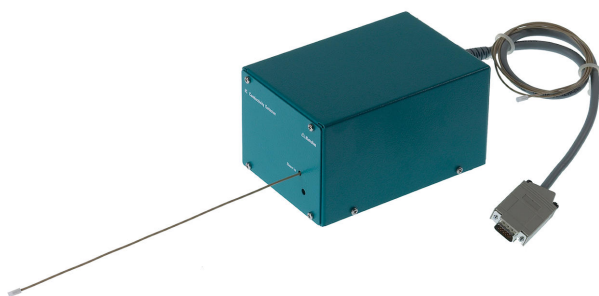
典型的な使用領域:

- 電気伝導度検出器によるサプレッション無しの陰イオンおよび陽イオンの測定
- UV/VIS検出器またはアンペロメトリック検出器によるシンプルな使用



858 Professional Sample Processor – Pump

858 プロフェッショナルサンプルプロセッサ - ポンプは、500 μ Lから500 mLまでのサンプルを処理します。サンプルは内蔵式双方向性の2チャンネルのペリスタリックポンプまたは800 ドジーノ電動ビュレットによって転送されます。



IC Conductivity Detector

インテリジェントIC装置のためのコンパクトかつインテリジェントな高出力電気伝導度検出器。優れた温度安定性、保護された検出器ブロック内の総合的な信号処理、最新版のDSP (Digital Signal Processing) が高精度の測定を保証します。稼動範囲がダイナミックなので測定範囲の変更は(自動のものも含めて)必要ありません。