



Application Note AN-S-373

イオンクロマトグラフによる経口懸濁液のための炭酸水素カリウムおよび塩化カリウム発泡錠中の塩化物の測定

カリウム塩化物と炭酸水素カリウムの泡立つ錠剤は、血液中のカリウムの低レベルを予防するために使用されます[1]。米国薬局方および国家規準(USP-NF)のモノグラフを使用することで、製薬メーカーや研究所は、薬品や製剤の厳格な品質規制を遵守することができます。

米国薬局方は、多くの既存のモノグラフを近代化するためのグローバルイニシアチブに着手しました。モノグラフ「口腔用溶液用カリウム炭酸水素カリウムおよびカリウム塩化物泡立つ錠剤」には、これらの錠剤中のカリウム、ナトリウム、塩化物を決定す

るための異なる方法が含まれています[2]。抑制導電度検出を備えたイオンクロマトグラフィ(IC)は、口腔用懸濁剤としてのカリウム炭酸水素カリウムとカリウム塩化物泡立つ錠剤中の塩化物含量を定量化するための検証された方法として、米国薬局方によって承認されています[2]。Metrosep A Supp 16 - 100/4.0 カラムは、塩化物の必要な分離を提供します。この方法は、米国薬局方一般章<621>クロマトグラフィ、システム適合性[3]に従って検証されています。

SAMPLE AND SAMPLE PREPARATION

Sample analyses are performed with a solution of the respective effervescent tablets. No

additional sample preparation is required.



Figure 1. Instrumental setup including a 930 Compact IC Flex Oven/SeS/PP and an 858 Professional Sample Processor.

EXPERIMENTAL

A sample stock solution (nominally 4434.52 $\mu\text{g/mL}$ chloride) is prepared by adding 50 g (equivalent to 10 tablets weight) of finely powdered potassium bicarbonate and potassium chloride effervescent tablets for oral solution to a 2000 mL volumetric flask. The powder is dissolved in 200 mL ultrapure water (UPW). After effervescence ceases, the volumetric flask is filled up to the mark. A small

volume (1.692 mL) of this stock solution is transferred to a 500 mL volumetric flask and filled up to the mark with UPW. This final sample solution nominally contains 15.0 $\mu\text{g/mL}$ chloride.

The working standard solution of 15 $\mu\text{g/mL}$ is prepared from a USP Potassium Chloride RS standard.

Samples and standard solutions are injected

directly into the IC using an 858 Professional Sample Processor (**Figure 1**). Separation of chloride from other anions is performed using a Metrosep A Supp 16 - 100/4.0 column. This anion-exchange column, consisting of a strong ion exchanger made from monodisperse porous polystyrene/divinyl benzene beads combined with quaternary amines, qualifies for certain USP

methods using the USP chromatographic column packing.

The calibration is performed with a 6-point linear calibration curve using a concentration range of 2.25–22.50 µg/mL chloride. The sample is then analyzed in duplicate.

Table 1. Requirements for the IC method for chloride determination as per USP Monograph «Potassium Bicarbonate and Potassium Chloride Effervescent Tablets for Oral Solution» [2].

Column with L91 packing	Metrosep A Supp 16 - 100/4.0
Eluent	15 mmol/L sodium carbonate, 1.5 mmol/L sodium hydroxide
Flow rate	0.8 mL/min
Temperature	45 ° C
Injection volume	20 µL
Detection	Suppressed conductivity

RESULTS

The IC assay for chloride content was validated according to the USP Monograph «Potassium Bicarbonate and Potassium Chloride Effervescent Tablets for Oral Solution» [2]. The accuracy of the chloride determination in the sample was calculated as 101.2% (**Figure 2**) and

falls into the acceptance criteria. All analytical quality requirements were fulfilled, e.g., the correlation coefficient for chloride was 0.9998, and the relative standard deviation of repeated standard solutions was 0.05% (n = 6) (**Table 2**).

Table 2. Analytical quality criteria for method acceptance according to USP Monograph «Potassium Bicarbonate and Potassium Chloride Effervescent Tablets for Oral Solution» [2].

Parameter	Actual	USP requirement	Status
% RSD	0.05	NMT 0.5	Pass
Tailing factor	1.27	NMT 2.0	Pass
Recovery	101.2%	90–110%	Pass
Resolution	2.48	NLT 1.5	Pass

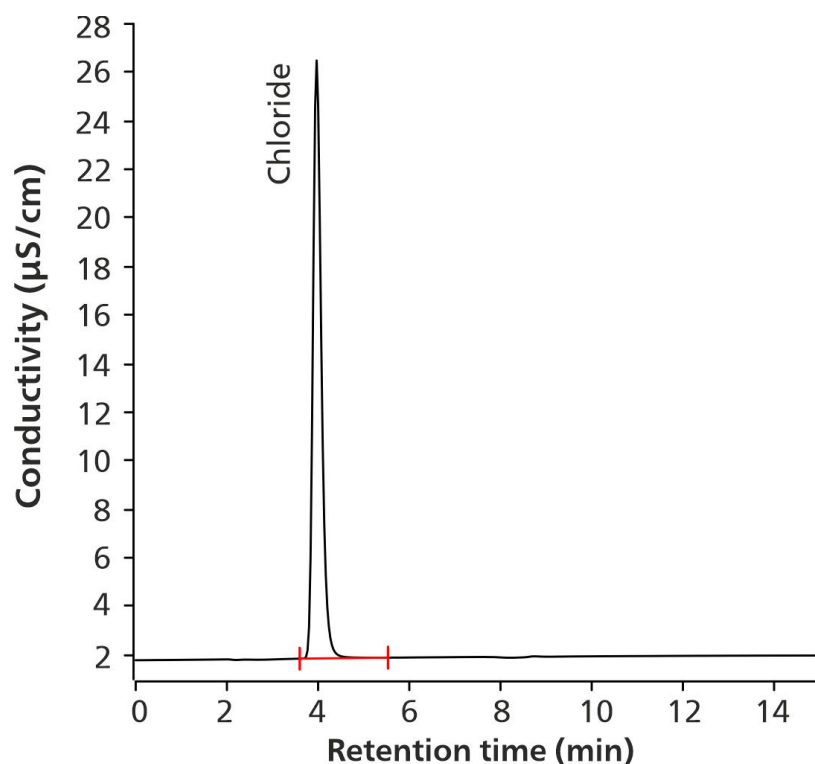


Figure 2. Chromatogram of 15.0 µg/mL chloride in the sample solution (101.1% recovery of the nominal concentration).

CONCLUSION

The presented IC method for chloride in potassium bicarbonate and potassium chloride effervescent tablets for oral solution is officially included into the USP [2]. Chloride separation is performed with a strong anion-exchanger – the Metrosep A Supp 16 - 100/4.0 column, corresponding to packing material L91.

Robustness and reliability of the method was demonstrated following the guidelines of the USP General Chapter <621> [3]. The presented setup is suitable to quantify chloride according to the USP requirements. Further USP methods are summarized in the flyer [«Bring your USP methods up to date!»](#) [4].

REFERENCES

1. Kardalas, E.; Paschou, S. A.; Anagnostis, P.; et al. Hypokalemia: A Clinical Update. *Endocr Connect* **2018**, 7 (4), R135–R146. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0109>.
2. *Potassium Bicarbonate and Potassium Chloride Effervescent Tablets for Oral Solution*; Monograph; U.S. Pharmacopeia/National Formulary: Rockville, MD. https://doi.org/10.31003/USPNF_M67253_02_01.
3. <621> *Chromatography, General Chapter*, U.S. Pharmacopeia/National Formulary: Rockville, MD. <https://www.uspnf.com/notices-gc-621-nitr-20220826>.
4. Metrohm AG. Bring Your USP Methods up to Date!, 2023. [8.000.5436EN](https://www.metrohm.com/asset/documents/8.000.5436EN)

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

CONFIGURATION



Metrosep A Supp 16 - 100/4.0

Metrosep A Supp 16は大容量の分離カラムであり、表面機能化したポリスチレン・ジビニルベンゼン共重合体をベースとしています。官能基は共有結合しています。陰イオン交換体の構造により、このような独特の選択性が生じます。さらにこのカラム型は、高い機械的および化学的耐久性において際立っています。

このカラムは、高いイオン負荷を示すけれども、比較的低い分離度のみが必要となる用途に適しています。Metrosep A Supp 16 - 100/4.0には数多くの用途がありますが、三ヨウ化物方式 (EPA 326, DIN EN ISO 11206) による水に含まれる臭化物の測定のための使用はその1つに数えられます。



Metrosep A Supp 16 Guard/4.0

Metrosep A Supp 16 Guard/4.0は分析用分離カラムMetrosep A Supp 16を効果的に汚れから守ります。この保護カラムは「On Column Guard System」によって取り扱いが大変容易な点においてすぐれています。保護カラムは簡単に分析用カラムに回して取り付けられます。工具は必要ありません。



930 Compact IC Flex Oven/SeS/PP/Deg

930 コンパクト IC Flex Oven/SeS/PP/Deg はカラムオープン、連続サプレッション、サプレッサー再生のためのペリスタリックポンプ、内蔵式脱気装置を備えた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。

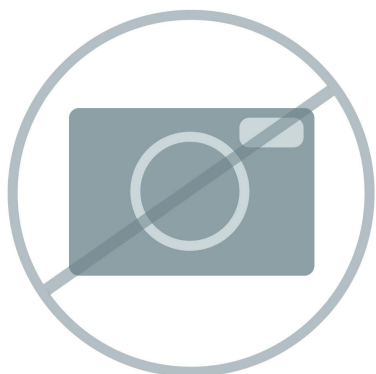
典型的な使用領域:

- 連続サプレッションおよび電気伝導度検出器による陰イオンの測定



858 Professional Sample Processor

858 プロフェッショナルサンプルプロセッサは、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850 プロフェッショナル IC システム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を使用することによって転送されます。



USP

このフライヤーでは、USP によって最近更新された研究論文の概要を紹介しています。USP では現在、API、不純物、添加剤における数多くの製剤分析のためにイオンクロマトグラフィー法の適用を要求しています。