



Application Note AN-S-398

Phosphat in Natrium- und Kaliumphosphat-Compound-Injektionen

IC-Assay-Methodenvalidierungen durchgeführt nach USP

EINFÜHRUNG

Compound-Injektionen aus Natrium- oder Kaliumphosphaten sind sterile Lösungen, die aus einer Mischung aus mono- und dibasischen Phosphaten in Wasser für Injektionszwecken bestehen.[1]. Diese Lösungen dienen als Phosphatquelle zur Vorbeugung oder Korrektur einer Hypophosphatämie (d. h. eines ungewöhnlich

niedrigen Phosphatspiegels im Blut) bei Patienten mit eingeschränkter oder fehlender oraler Aufnahme. Nach Verdünnung können sie intravenös als Elektrolytauffüller verabreicht werden. Sie sind auch als Zusatzstoffe für die Herstellung spezifischer intravenöser Flüssigkeitsformeln nützlich.

Ein ionenchromatographischer (IC) Assay mit

suppressierter Leitfähigkeitsdetektion ist die standardisierte Methode zur quantitativen Bestimmung von Phosphat in Phosphat-Compound-Injektionen [2–3]. Im Rahmen eines standardisierten Validierungsverfahrens [4] wurde in Zusammenarbeit mit der U.S. Pharmacopoeia (USP) die Metrosep A

Für die Äquivalenzuntersuchung der Metrosep A Supp 17 - 150/4.0 Säule wurden aus den jeweiligen mono- und dibasischen Natrium- oder Kaliumphosphatsalzen zusammengesetzte Injektionen hergestellt. Es wurden wasserfreie Salze verschiedener Hersteller verwendet.

Die Probenstammlösungen der Natriumphosphat-Compound-Injektion wurden aus 24 g Natriumdihydrogenphosphat und 14,2 g Dinatriumhydrogenphosphat in 100 ml sterilem Wasser für Injektionszwecken hergestellt. Für die Kaliumphosphat-Compound-Injektion wurden 22,4 g

Supp 17 Säule als eine geeignete Alternativsäule etabliert. Diese Säule garantiert eine zuverlässige Trennung, und das Metrohm Suppressor Module (MSM) sorgt für ein geringes Hintergrundrauschen und eine robuste Langzeitleistung.

Kaliumdihydrogenphosphat und 23,6 g Dinatriumhydrogenphosphat in 100 ml sterilem Wasser für Injektionszwecken gelöst.

Die Probenstammlösungen wurden manuell mit Reinstwasser (1250-fach) auf eine Nennkonzentration von 0,23 mg/ml Phosphat verdünnt. Alle Proben wurden als einzelne Duplikate vorbereitet.

Für die Auswertung wurde eine Ein-Punkt-Kalibrierung mit 0,230 mg/ml Phosphat, hergestellt aus Dikaliumhydrogenphosphat in Wasser, verwendet.

VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Die Proben wurden direkt in den Ionenchromatographen injiziert (Abbildung 1) und mit den in der jeweiligen USP-Monographie angegebenen Methodenparametern (Tabelle 1) analysiert.

Die Anionen wurden isokratisch auf einer Metrosep A Supp 17 - 150/4.0 Säule, die das alternative Packungsmaterial L91 enthält, getrennt. Das Leitfähigkeitssignal wurde nach sequenzieller Suppression detektiert. Für die Säulenäquivalenz wurden Parameter zur Systemeignung (z. B. Wiederholbarkeit, Tailing-Faktoren) und die Wiederfindungsraten der Proben untersucht (Tabelle 2).



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

ERGEBNISSE

Es wurden Natrium- und Kaliumphosphat-Compound-Injektionsproben, hergestellt aus Phosphatsalzen verschiedener Hersteller, auf ihren Phosphatgehalt analysiert (Abbildung 2). Die ionenchromatographische Bestimmung des Phosphats in Natrium- und Kaliumphosphat-Compound-Injektionen wurde gemäß USP General Chapter <621>, Chromatography [4] durchgeführt. Dabei wurden alle Eignungs- und Akzeptanzkriterien erfüllt. Die Wiederfindungsraten für Phosphat liegen im Bereich von 98-99%. Phosphat eluierte nach etwa 6 Minuten als symmetrischer Peak (Tailing-Faktor 1,59 und 1,60) und die Peakfläche war sehr gut reproduzierbar (<0,3% RSD, Tabelle 2).

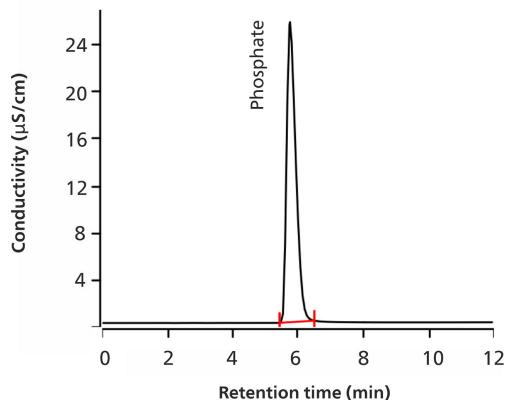


Abbildung 2. Chromatogramm einer Natriumphosphat-Compound-Injektion mit 0,226 mg/ml Phosphat (98% Wiederfindung).

Tabelle 1. IC-Methodenparameter gemäß den USP-Monographien «Sodium Phosphates Compounded Injection» [2] und «Potassium Phosphates Compounded Injection» [3].

Säule mit L91-Packung	Metrosep A Supp 17 - 150/4.0
Eluent	40 mmol/L Natronlauge
Fluss	1.0 mL/min
Säulentemperatur	30 °C
Injektionsvolumen	10 µL
Detektion	Leitfähigkeit mit sequenzieller Suppression

FAZIT

Die vorgestellte IC-Methode mit der Metrosep A Supp 17-Säule, die das alternative Packungsmaterial L91 enthält, ist eine robuste, zuverlässige und validierte Methode, die sich für die quantitative Bestimmung

von Phosphat in Natrium- und Kaliumphosphat-Compound-Injektionen gemäß USP-Anforderungen eignet.

Tabelle 2. Ausgewählte Leistungsmerkmale.

Leistungsmerkmale	Abnahmebedingungen	Resultate
Tailing_Faktor	Tailing-Faktor (Asymmetrie) für den Phosphatpeak ist NMT 2,0	1.59–1.60
Reproduzierbarkeit	Die relative Standardabweichung für die Phosphatpeakfläche in der Standardlösung beträgt NMT 2,0% für fünf Wiederholungsmessungen.	0.2–0.3 %
Genaugkeit	Die durchschnittliche prozentuale Wiederfindung sollte 95,0–105,0 % des CoA-Wertes des Herstellers betragen	98–99 %

[1] Sodium Phosphates Injection USP.
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=e6169d3b-39d2-47f9-8d5bb53ec069a722&type=display> (accessed 2022-07-15).
[2] Sodium Phosphates Compounded Injection.

https://doi.org/10.31003/USPNF_M10964_06_01.
[3] Potassium Phosphates Compounded Injection.
https://doi.org/10.31003/USPNF_M10962_05_01.
[4] 6 2 1 Chromatographie.
https://doi.org/10.31003/USPNF_M99380_01_01.

Internal references: AW IC AE6-0121-092021; AW IC AE6-0122-092020

CONTACT

Metrohm Inula
Shuttleworthstraße 25
1210 Wien

office@metrohm.at

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.

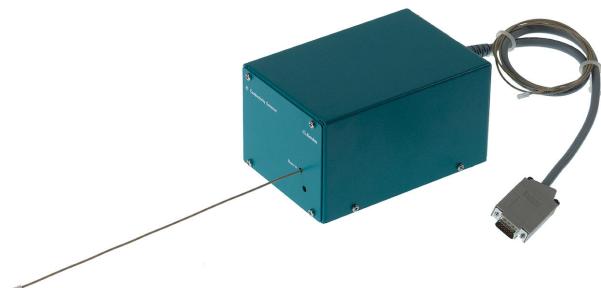
Typische Anwendungsgebiete:

- 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

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.