



Application Note AN-C-197

Kaliumbestimmung in Kaliumcitrat- und Zitronensäurelösung zum Einnehmen

Methodenvalidierung nach U.S. Pharmacopeia (USP)

ZUSAMMENFASSUNG

Orale Kaliumcitrat- und Zitronensäurelösungen sind systemische Alkalisierungsmittel, die bei Gesundheitszuständen von Vorteil sind, bei denen eine langfristige Aufrechterhaltung des alkalischen Urins wünschenswert ist und die Verabreichung von Natriumsalzen kontraindiziert ist [1,2]. Um die strengen Qualitätsstandards für pharmazeutische Produkte zu erfüllen, sind validierte Methoden wie die der United States Pharmacopeia - National Formulary (USP-NF) für Hersteller und Labors obligatorisch. Im Rahmen der USP-Modernisierungsinitiative wurde die Kaliummonographie aktualisiert und das bisherige Identifizierungsverfahren der Titration durch eine ionenchromatographische (IC) Analyse ersetzt [3]. Für

die Qualitätskontrolle schreibt die USP die Ionenchromatographie unter Verwendung einer Kationenaustauschersäule mit L76-Säulenmaterial und nicht suppressierter Leitfähigkeitsdetektion zur Quantifizierung des Kaliumgehalts vor [3]. Die vorliegende IC-Methode verwendet die Metrosep C 6 - 150/4.0 Säule (L76), um Kalium von anderen potenziell vorhandenen Ionen zu trennen. Diese Methode wurde gemäß den USP General Chapters <621> Chromatography [4] und <1225> Validation of Compendial Procedures [5] validiert. Alle Akzeptanzkriterien für den Kalium-Assay der USP-Monographie "Potassium Citrate and Citric Acid Oral Solution" sind erfüllt [3].

PROBE UND PROBENVORBREITUNG

Die Probelösungen wurden aus zwei verschiedenen handelsüblichen oralen Lösungen von Kaliumcitrat und Zitronensäure hergestellt. Der angegebene Gehalt betrug 1100 mg/334 mg Kaliumcitrat-Monohydrat/Zitronensäure-Monohydrat pro 5 mL Lösung. Für eine Probenstammlösung (1000 mg/mL Kalium aus oralen Kaliumcitrat- und Zitronensäurelösungen) werden 1,26 mL der Probe quantitativ in einen 100-mL-Messkolben überführt,

dann mit Reinstwasser auf das Volumen verdünnt und gut gemischt. Für eine Probenlösung (nominell 15,0 µg/ml Kalium) werden 1,5 ml der Probenstammlösung in einen 100-ml-Messkolben gegeben, mit Reinstwasser auf das Volumen verdünnt und gut gemischt.

Der USP-Referenzstandard Kaliumcitrat-Monohydrat (Kat.-Nr. 1548225 RS) wird als Standardlösung verwendet.

DURCHFÜHRUNG

Mit einem 858 Professional Sample Processor mit Peristaltikpumpe werden Proben oder Standardlösungen in eine 20 µL-Schleife zur direkten Injektion angesaugt (**Abbildung 1**). Kationen werden mit der Metrosep C 6 - 150/4.0-Säule (L76) mit einem Salpetersäure-Eluent getrennt und mittels nicht suppressivierter Leitfähigkeit detektiert (**Tabelle 1**).

Das IC-System wird mit einer linearen 6-Punkt-Kalibrierung im Konzentrationsbereich von 3,0 bis 22,5 µg/mL Kalium kalibriert. Systemeignungstests und Lösungsstabilitätstests werden mit einem Arbeitsstandard von 15,0 µg/ml Kalium durchgeführt. Die Wiederfindungsraten der Aufstockung werden als Dreifachmessungen ausgewertet. Reproduzierbarkeitsuntersuchungen werden mit einer 6-fachen Injektion durchgeführt.



Abbildung 1. Instrumentelle Ausstattung mit einem 930 Compact IC Flex Oven/Deg und einem 858 Professional Sample Processor.

Tabelle 1. Parameter für die IC-Methode gemäß USP-Monographie «Potassium Citrate and Citric Acid Oral Solution» [3].

Säule mit L76-Packung	Metrosep C 6 - 150/4.0
Eluent	4 mmol/L Salpetersäure
Fluss	0,9 ml/min
Temperatur	30 °C
Injektionsvolumen	20 µl
Detektion	Direkte Leitfähigkeit

ERGEBNISSE

Die IC-Methodenvalidierung für die Kaliumbestimmung in Kaliumcitrat und Zitronensäure in oraler Lösung wurde gemäß der USP-Monographie "Potassium Citrate and Citric Acid Oral Solution" [3] durchgeführt. Der Kaliumpeak war gut von anderen gängigen Kationen getrennt. Der Tailing-Faktor betrug 1,3. Die Wiederfindungsrate für Proben, die mit drei verschiedenen Konzentrationen dotiert waren, betrug 99,2 % (**Tabelle 2** und **Abbildung 2**).

Die Wiederholungstests für Standards und Proben erreichten stets relative Standardabweichungen (RSD) von weniger als 0,4 %. Sechs Standardlösungen im Bereich von 3-22,5 mg/L Kalium zeigten Korrelationskoeffizienten von 0,99999 mit einer linearen Kurvenanpassung (nur 0,999 war erforderlich). Die mittlere Präzision wurde mit zwei unabhängigen Systemen und Analytikern getestet. Die durchschnittlichen Ergebnisse des ersten und des zweiten Analytikers wichen um nicht mehr als 0,5 % ab (2 % Abweichung waren zulässig) (**Tabelle 2**).

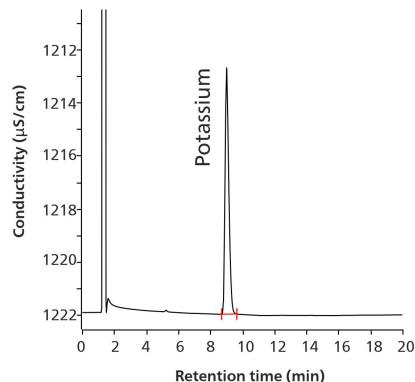


Abbildung 2. Chromatogramm einer oralen Lösung aus Kaliumcitrat und Zitronensäure mit 19 µg/ml Kalium.

Tabelle 2. Beispielhafte Ergebnisse und USP-Anforderungen aus der Validierung der IC-Methode für Kalium in Kaliumcitrat und Citronensäure-Lösung zum Einnehmen gemäß USP [3].

Parameter	Ergebnis	USP-Anforderung
Tailing-Faktor	1,3	NMT 2,0
Auflösung K^+/Mg^{2+}	4,6	NLT 2,0
RSD % (n = 6)	<0,4 %	NMT 0,5 %
Linearer Korrelationskoeffizient R	0,99999	NLT 0,999
Spike-Erhöhung	99,2%	100 ± 3%
Mittlere Präzision	0,5%	NMT 2 %

FAZIT

Gemäß der USP "Potassium Citrate and Citric Acid Oral Solution" [3] wird die Bestimmung von Kalium mit einer IC unter Verwendung einer Metrosep C 6 Trennsäule (Packungsmaterial L76) durchgeführt. Alle Validierungsergebnisse erfüllten die Anforderungen

der Monographie und folgten den Richtlinien der USP General Chapters <621> [4] und <1225> [5]. Die vorgestellte IC-Methode ist für die Quantifizierung von Kalium in oralen Kaliumcitrat- und Zitronensäurelösungen geeignet.

REFERENZEN

1. National Institutes of Health (NIH) (.gov). *Potassium Citrate and Citric Acid Oral Solution USP*. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fädaDrugXsl.cfm?setid=ce42122f-8087-471fb0a3-5524bdbd4526&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 Deutschland
In den Birken 3
70794 Filderstadt

info@metrohm.de

KONFIGURATION



Metrosep C 6 - 150/4.0

Das hochkapazitive C-6-Material macht die Trennsäule Metrosep C 6 - 150/4.0 zur optimalen Lösung für die Trennung von Standardkationen mit hohen Konzentrationsunterschieden bei vernünftiger Retentionszeiten. Trinkwässer mit tiefen Ammoniumgehalten lassen sich mit dieser Säule bestimmen.



930 Compact IC Flex Oven/Deg

Der 930 Compact IC Flex Oven/Deg ist das intelligente Compact-IC-Gerät mit **Säulenofen**, ohne **Suppression** und mit eingebautem **Degasser**. Das Gerät kann mit beliebigen Trenn- und Detektionsmethoden eingesetzt werden.

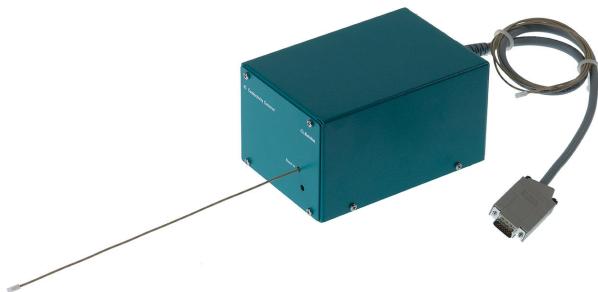
Typische Anwendungsgebiete:

- Anionen- und Kationenbestimmungen ohne Suppression mit Leitfähigkeitsdetektion
- Einfache Anwendungen mit UV/VIS- oder amperometrischer Detektion



858 Professional Sample Processor – Pump

Der 858 Professional Sample Processor – Pump verarbeitet Proben von 500 µL bis 500 mL. Der Probentransfer erfolgt entweder mit der eingebauten bidirektionalen Zweikanal-Peristaltikpumpe oder mittels eines 800 Dosino.



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.