



Application Note AN-S-373

Chlorid in Kaliumbicarbonat und Kaliumchlorid-Brausetabletten zum Einnehmen

Methodenvalidierung gemäß der U.S. Pharmacopoeia

ZUSAMMENFASSUNG

Kaliumchlorid- und Kaliumbicarbonat-Brausetabletten werden zur Verhinderung eines niedrigen Kaliumspiegels im Blut verwendet [1]. Die Monographien der United States Pharmacopeia and National Formulary (USP-NF) ermöglichen es Pharmaherstellern und Laboren die strengen Qualitätsvorschriften für Arzneimittel und Formulierungen zu erfüllen.

Die USP hat eine globale Initiative zur Modernisierung vieler bestehender Monographien gestartet. Die Monographie "Potassium Bicarbonate and Potassium Chloride Effervescent Tablets for Oral Solution "

umfasst verschiedene Methoden zur Bestimmung von Kalium, Natrium, aber auch Chlorid in diesen Tabletten [2]. Die Ionenchromatographie (IC) mit suppressierter Leitfähigkeitsdetektion wurde von der USP als validierte Methode zur Quantifizierung des Chloridgehalts in Kaliumbicarbonat- und Kaliumchlorid-Brausetabletten zur oralen Suspension zugelassen [2]. Die erforderliche Trennung des Chlorids erfolgt auf einer Metrosep A Supp 16 - 100/4.0 Säule. Die Methode ist nach USP General Chapter <621> „Chromatography, system suitability“ [3] validiert.

Die Analysen der Proben werden mit einer Lösung der jeweiligen Brausetabletten durchgeführt. Eine

zusätzliche Probenvorbereitung ist nicht erforderlich.



Abbildung 1. Instrumenteller Aufbau mit einem 930 Compact IC Flex Oven/SeS/PP und einem 858 Professional Sample Processor.

Es wird eine Probenstammlösung (nominell 4434,52 µg/mL Chlorid) aus 50 g (entspricht dem Gewicht von 10 Tabletten) fein pulverisierten Kaliumbicarbonat- und Kaliumchlorid-Brausetabletten für orale Lösungen hergestellt. Das Pulver wird in einem 2000 mL Messkolben mit 200 mL Reinstwasser (UPW) aufgelöst. Nachdem es aufhört zu sprudeln, wird der Messkolben bis zur Markierung aufgefüllt. Ein geringes Volumen (1,692 mL) dieser Stammlösung wird in einen 500-mL-Messkolben überführt und bis zur Markierung mit UPW aufgefüllt. Diese endgültige Probenlösung enthält nominell 15,0 µg/mL Chlorid. Die Arbeitsstandardlösung von 15 µg/mL wird aus einem USP Kaliumchlorid RS-Standard hergestellt.

Proben und Standardlösungen werden mit einem 858 Professional Sample Processor direkt in den IC injiziert (Abbildung 1). Die Trennung von Chlorid von den anderen Anionen erfolgt mit einer Metrosep A Supp 16 – 100/4,0 Säule. Diese Anionenaustauschersäule, bestehend aus monodispersen, porösen Polystyrol/Divinylbenzol-Perlen mit quaternären Aminen, enthält die USP-Chromatographiesäulenpackung und ist damit für bestimmte USP-Methoden qualifiziert.

Die Kalibrierung erfolgt mit einer linearen 6-Punkt-Kalibrierkurve in einem Konzentrationsbereich von 2,25-22,50 µg/ml Chlorid. Die Probe wird zweimal gemessen.

Tabelle 1. Anforderungen an die IC-Methode zur Chlorid Bestimmung gemäß der USP-Monographie "Potassium Bicarbonate and Potassium Chloride Effervescent Tablets for Oral Solution" [2].

Säule mit L91-Packung	Metrosep A Supp 16 - 100/4,0
Eluent	15 mmol/L Natriumcarbonat, 1,5 mmol/L Natriumhydroxid
Fluss	0,8 ml/min
Temperatur	45 °C
Injektionsvolumen	20 µL
Detektion	Unterdrückte Leitfähigkeit

ERGEBNISSE

Der IC-Assay für den Chloridgehalt wurde gemäß der USP-Monographie "Potassium Bicarbonate and Potassium Chloride Effervescent Tablets for Oral Solution" [2] validiert. Es wurde eine Wiederfindung von 101,2 % Chlorid in der Probe berechnet (Abbildung 2). Dies entspricht den Akzeptanzkriterien.

Die analytischen Qualitätsanforderungen wurden eingehalten, z. B. lag der Korrelationskoeffizient für Chlorid bei 0,9998, und die relative Standardabweichung der Wiederholungsmessungen der Standardlösungen betrug 0,05 % (n = 6) (Tabelle 2).

Tabelle 2. Analytische Qualitätskriterien für die Akzeptanz der Methode gemäß der USP-Monographie "Potassium Bicarbonate and Potassium Chloride Effervescent Tablets for Oral Solution" [2].

Parameter	Ist	USP-Anforderung	Status
% RSD	0.05	NMT 0,5	Erfolgreich
Tailing-Faktor	1.27	NMT 2.0	Erfolgreich
Wiederfindung	101.2%	90–110%	Erfolgreich
Auflösung	2.48	NLT 1.5	Erfolgreich

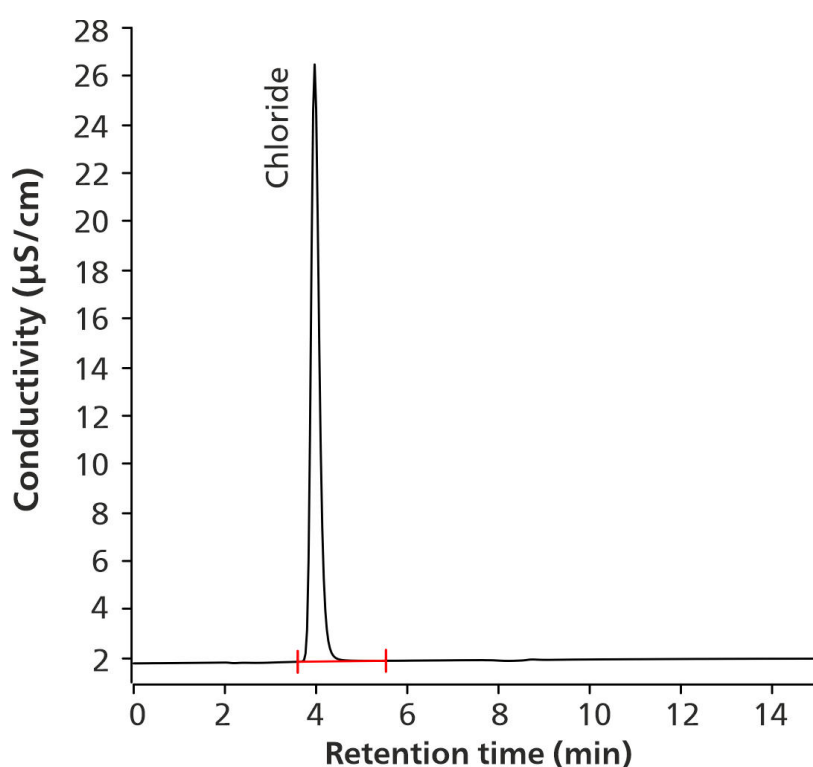


Abbildung 2. Chromatogramm von 15,0 $\mu\text{g/ml}$ Chlorid in der Probenlösung (101,1 % Wiederfindung der Nennkonzentration).

FAZIT

Die vorgestellte IC-Methode für Chlorid in Kaliumbicarbonat- und Kaliumchlorid-Brausetabletten zum Einnehmen ist offiziell in die USP aufgenommen worden [2]. Die Chloridtrennung erfolgt mit einem starken Anionenaustauscher - der Metrosep A Supp 16 - 100/4.0 Säule, die dem Packungsmaterial L91 entspricht. Die Robustheit und Zuverlässigkeit der

Methode wurde gemäß den Richtlinien des USP General Chapter <621> [3] nachgewiesen. Der vorgestellte Aufbau erfüllt die USP-Anforderungen für die Quantifizierung von Chlorid. Weitere USP-Methoden finden Sie im Flyer "[Bringen Sie Ihre USP-Methoden auf den neuesten Stand!](#)" [4].

REFERENZEN

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/de/produkte/analytische-chemie/analytische-chemie-2023/8.000.5436EN)

CONTACT

Metrohm Deutschland
In den Birken 3
70794 Filderstadt

info@metrohm.de

KONFIGURATION



Metrosep A Supp 16 - 100/4.0

Die Metrosep A Supp 16 ist eine hochkapazitive Trennsäule und basiert auf einem oberflächenfunktionalisierten Polystyrol/Divinylbenzol-Copolymer. Die funktionellen Gruppen sind kovalent gebunden. Durch die Morphologie des Anionenaustauschers ergibt sich so eine einzigartige Selektivität. Des Weiteren zeichnet sich dieser Säulentyp durch hohe mechanische und chemische Belastbarkeit aus.

Sehr gut geeignet ist die Säule bei Anwendungen, die eine hohe Ionenbelastung aufweisen, aber nur relativ geringe Auflösung erfordern. Der Einsatz zur Bestimmung von Bromat in Wässern mittels der Triiodid-Methode (EPA 326, DIN EN ISO 11206) ist eine weitere von zahlreichen Anwendungen der Metrosep A Supp 16 - 100/4.0.



Metrosep A Supp 16 Guard/4.0

Die Metrosep A Supp 16 Guard/4.0 schützt die analytischen Trennsäulen Metrosep A Supp 16 wirkungsvoll vor Verunreinigungen. Die Guard-Säule zeichnet sich dank «On Column Guard System» durch sehr einfache Handhabung aus. Die Guardsäule wird einfach auf die analytische Säule geschraubt. Werkzeug wird hierfür nicht benötigt.



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



858 Professional Sample Processor

Der 858 Professional Sample Processor verarbeitet Proben von 500 µL bis 500 mL. Der Probentransfer erfolgt entweder mittels Peristaltikpumpe am 850 Professional IC System oder durch einen 800 Dosino.



Flyer: Bringen Sie Ihre USP-Methoden auf den neuesten Stand!

Dieser Flyer bietet einen Überblick über die kürzlich von der USP aktualisierten Monographien, die nun auch Ionenchromatographie-Methoden für zahlreiche pharmazeutische Analysen von Wirkstoffen, Verunreinigungen und Hilfsstoffen vorschreiben.