



Application Note AN-C-194

Ensayos IC para Calcio y Magnesio según USP

Dos validaciones de métodos según la Farmacopea de EE. UU.

El carbonato de calcio tiene una amplia gama de aplicaciones en la industria farmacéutica como excipiente y también como ingrediente activo, y en la industria alimentaria como un importante suplemento dietético.

La Farmacopea Las monografías de la Farmacopea (USP) para las tabletas de carbonato de calcio y magnesio, así como las tabletas masticables de carbonato de calcio y magnesio, actualmente describen la titulación manual como el procedimiento de ensayo para el calcio y el magnesio. La USP se ha embarcado en una iniciativa global para modernizar muchas de las monografías existentes en todos los

compendios. En respuesta a esta iniciativa, se desarrollaron dos métodos analíticos alternativos para determinar los analitos calcio y magnesio. Esta nota de aplicación presenta procedimientos de cromatografía iónica (IC) que utilizan detección de conductividad que brindan una mejor precisión y especificidad y son adecuados para el propósito previsto.

Estos métodos IC validados ofrecen una mejora significativa a los ensayos existentes porque pueden determinar simultáneamente calcio y magnesio como analitos, ahorrando tiempo y esfuerzo.

ANTECEDENTES

El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo. El 99% del suministro de calcio del cuerpo se almacena en los huesos y dientes, donde apoya su estructura y función. También es necesario para la coagulación de la sangre, la conducción nerviosa y la contracción muscular. Lo mejor es tratar de satisfacer las necesidades corporales de calcio con alimentos. Para aquellos a quienes les resulta difícil lograrlo, los suplementos de calcio son útiles, se venden de forma

independiente y junto con productos de magnesio. Las monografías actuales de la USP para calcio y magnesio sugieren una titulación manual. Los ensayos tienen un historial de poca precisión y exactitud. Si un componente tiene una concentración mucho más alta que el otro, la cuantificación correcta puede ser difícil. Además, la matriz de la muestra podría afectar la determinación del punto final.

EXPERIMENTAL

Para la solución madre de muestra, pesar y pulverizar finamente no menos de 10 tabletas. Transfiera una porción del polvo pesada con precisión (equivalente a aproximadamente 6 mg de calcio) a un matraz volumétrico de 100 mL y agregue 4 mL de una solución de ácido nítrico de 2 mol/L. Diluya al volumen con agua ultrapura, mezcle bien y someta a ultrasonido durante 20 minutos a 50 °C hasta que la

solución esté completamente homogeneizada. Para la solución de muestra, transfiera un volumen adecuado de solución madre de muestra a un matraz volumétrico de 50 ml y dilúyalo con agua ultrapura a volumen. La solución de muestra debe contener nominalmente 15 µg/mL de calcio de la tableta. Esta solución de muestra se inyecta directamente en el IC con un volumen de inyección de 20 µL.

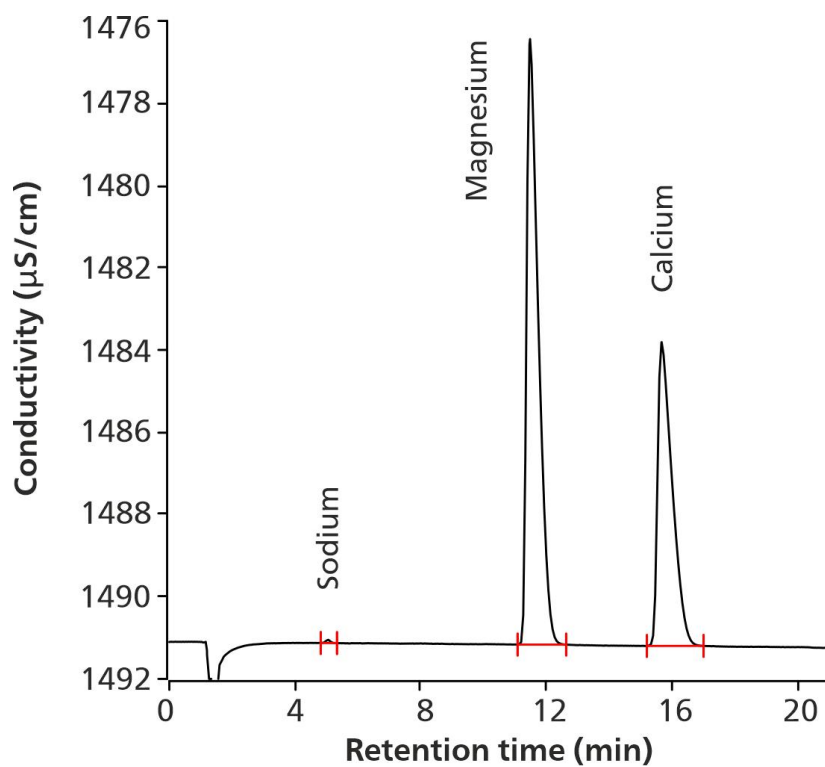


Figure 1. Señal de conductividad de sodio, magnesio y calcio en suplementos dietéticos quelantes de fosfato (16,0 mg/L de magnesio, 15,0 mg/L de calcio, sodio no cuantificado) según la monografía "Calcium and Magnesium Carbonates Tablets" [1].

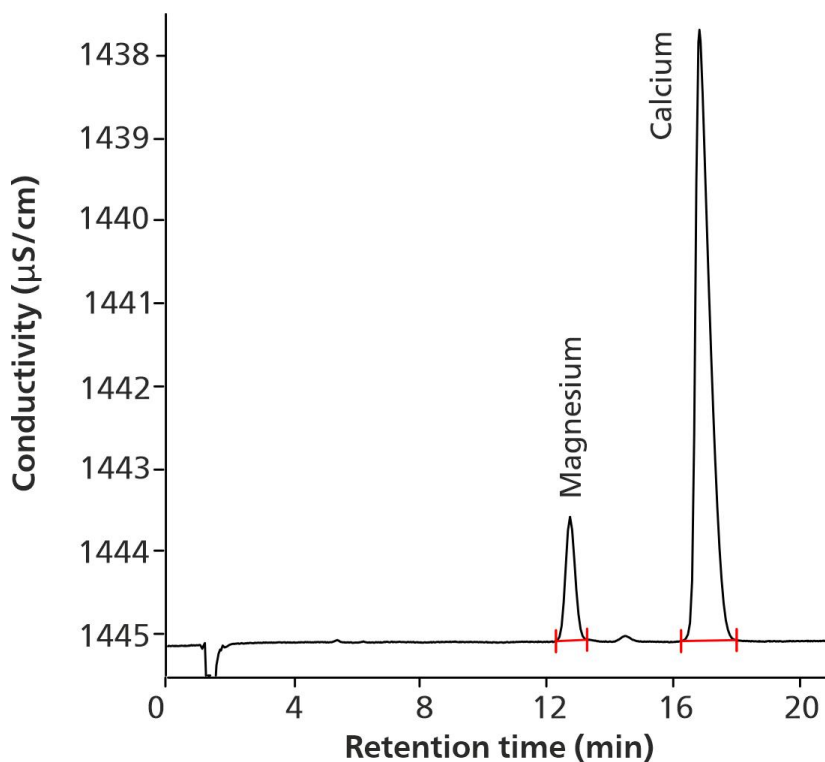


Figure 2. Señal de conductividad de magnesio y calcio en tabletas masticables Calcium 600 + D3 Plus Minerals (1,4 mg/L de magnesio, 15,0 mg/L de calcio) según la monografía "Calcium Carbonate and Magnesia Chewable Tablets" [2].

El calcio, el magnesio y otros componentes catiónicos se separan fácilmente en la columna Metrosep C 6 - 150/4.0 (eluyente: 4 mmol/L de ácido nítrico, velocidad de flujo de 0,9 ml/min, temperatura de la columna de 30 °C) y se detectan con no - conductividad suprimida. Las tabletas de quelantes de fósforo del suplemento dietético (marca: MAGNEBIND® 300) se analizaron de acuerdo con la

monografía "Calcium and Magnesium Carbonates Tablets" [1] (Figura 1). Las tabletas masticables Calcium 600 + D3 Plus Minerals (marca: Good Neighbor Pharmacy) fueron analizadas de acuerdo a la monografía "Calcium Carbonate and Magnesia Chewable Tablets" [2] (Figura 2). Los parámetros del método IC y la preparación de la muestra fueron los mismos para ambas monografías.

RESULTADOS

Se validaron dos tipos de comprimidos de acuerdo con el Capítulo General <1225> de la USP, Validación de Procedimientos Compendiales [3] modernizar las monografías correspondientes de la USP. El calcio y el magnesio se determinaron dentro de un rango de concentración de 3,0 a 22,5 mg/L y de 0,5 a 20 mg/L, respectivamente, que está en el rango lineal del detector de conductividad y muy por encima del límite de cuantificación. Los resultados de ambos

métodos IC desarrollados cumplieron con todos los criterios de aceptación de la USP, como se muestra de manera representativa en **tabla 1** para el ensayo de calcio de las tabletas masticables monográficas de carbonato de calcio y magnesia. El método IC es apropiado para analizar múltiples cationes en una sola corrida, por lo que no solo el calcio y magnesio pero también litio, sodio, amonio, y el potasio se puede cuantificar (si está presente).

Tabla 1. Características de rendimiento seleccionadas para el calcio.

Características de presentación	Criterios de aceptación	Resultados
Estabilidad del sistema	La RSD de 5 áreas de inyección duplicadas debe ser no más de 0,5 %	<0,3%
Estabilidad de la solución	El cambio en el área del pico debe ser no más de 1 % en 24 horas	<0,3%
Linealidad de calibración	Coeficiente de correlación (R) no menos de 0,999 Sesgo de intersección Y: ± 2,0 % de respuesta de nivel de linealidad del 100 %	>0,9999 0,3%
Repetibilidad del ensayo	Resultado del ensayo con 90–110% RSD (desviación estándar relativa) (n = 6) es NMT 2%	99- 102% <0,4%
Exactitud	El % de recuperación promedio debe ser 100 ± 2,0 % del valor CoA del fabricante	100–101 %
Precisión intermedia	Los resultados promedio de un analista diferente en un día diferente y usando un lote diferente de columna es NMT 3%	<1,5%

CONCLUSIÓN

Estos métodos validados describen un ensayo basado en IC para la determinación simultánea de calcio y magnesio en tabletas de carbonato de calcio y magnesio, así como en tabletas masticables de carbonato de calcio y magnesio. Estos ensayos se validaron de acuerdo con las características de rendimiento analítico descritas en el Capítulo General de la USP <1225> [3] y cumplió con los límites correspondientes.

Los dos analitos se separaron fácilmente en una columna Metrosep C 6 de intercambio catiónico y se

detectaron por conductividad no suprimida en 20 minutos. Como método multicomponente, las concentraciones de ambos analitos se determinaron en una sola corrida en comparación con los dos ensayos de titulación que consumen más tiempo en las monografías actuales. Ambos ensayos que utilizan conductividad no suprimida ofrecen una medición fácil, precisa y robusta de los dos analitos combinados con una alta sensibilidad para reemplazar los ensayos de titulación existentes en las monografías de la USP.

REFERENCIAS

1. Tablet as de carbonatos de calcio y magnesio, monografías, EE. UU. Farmacopea/Formulario Nacional: Rockville, MD.
2. Tablet as masticables de carbonato de calcio y magnesio, monografías, EE. UU. Farmacopea/Formulario Nacional: Rockville, MD.
3. Validación de Procedimientos Compendiales, Capítulos Generales <1225> nosotros Farmacopea/Formulario Nacional: Rockville, MD.

Internal references: AW IC CH6-1413-022020; AW IC

CH6-1414-022020

CONTACT

Metrohm Hispania
Calle Aguacate 15
28044 Madrid

mh@metrohm.es

CONFIGURACIÓN

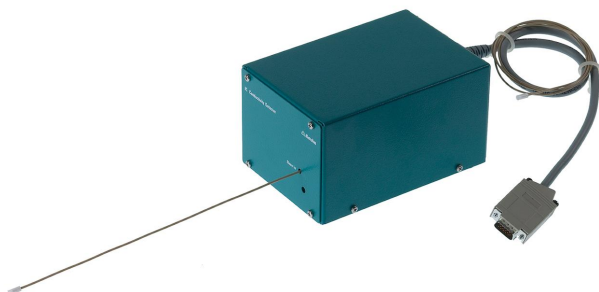


930 Compact IC Flex Oven/Deg

El 930 Compact IC Flex Oven/Deg es un aparato inteligente Compact IC con **horno para columnas, sin supresión** y con un **desgasificador** incorporado. El aparato se puede emplear con cualquier método de separación o de detección.

Ámbitos típicos de aplicación:

- Determinaciones de cationes y aniones sin supresión con detección de conductividad
- Aplicaciones sencillas con detección amperométrica o UV/VIS



IC Conductivity Detector

Detector de conductividad de alto rendimiento, inteligente y compacto para los aparatos CI inteligentes. La extraordinaria constancia de temperatura, el tratamiento completo de la señal dentro del bloque detector protegido y DSP (tratamiento digital de la señal controlado por microprocesador) de última generación garantizan la máxima precisión de la medida. Gracias a la zona de trabajo dinámica no es necesario el cambio de la zona (ni siquiera automático).



Metrosep C 6 - 150/4,0

El material C 6 es de alta capacidad y convierte a la columna de separación Metrosep C 6 - 150/4,0 en la solución óptima para separar cationes estándar con grandes diferencias de concentración en tiempos de retención razonables. Las aguas potables con bajos contenidos de amonio pueden determinarse con esta columna.



858 Professional Sample Processor – Pump

El 858 Professional Sample Processor – Pump procesa muestras de 500 µL a 500 mL. La transferencia de muestras se realiza por medio de la bomba peristáltica de dos canales bidireccional integrada o con un 800 Dosino.

MagIC Net

MagIC Net 4.0 Compact: 1 licencia

Programa profesional de ordenador para el control de un aparato inteligente Compact IC, un detector y un Autosampler o un 771 Compact Interface. El software permite el control, el registro, la evaluación y la monitorización de datos, así como la generación de informes de análisis de cromatografía iónica.

Interfaz de usuario gráfica para las operaciones más frecuentes, amplios programas de base de datos, desarrollo de métodos, configuración y control manual de sistemas; administración de usuarios muy flexible, eficientes operaciones de base de datos, amplias funciones de exportación de datos, generador de informes que se puede configurar de forma individual, control y monitorización de todos los componentes del sistema y de los resultados de la cromatografía.

MagIC Net Compact cumple plenamente con la normativa FDA 21 CFR Part 11 y también con las Prácticas Correctas de Laboratorio.

MagIC Net está disponible en 16 idiomas de diálogo: alemán, inglés, chino, chino tradicional, francés, italiano, español, portugués, búlgaro, checo, húngaro, japonés, coreano, ruso, eslovaco, polaco
1 licencia.

Los archivos de instalación y los documentos se suministran en una memoria USB.