

Application Note AN-S-397

IC-Assay von Natriumchlorid in Natriumchloridtabletten

Methodenvalidierungen nach der U.S. Pharmacopoeia

Natriumchlorid-Tabletten werden zur Behandlung niedriger Natriumwerte oder zur Auffüllung des Elektrolythaushalts zur Vorbeugung von Hitzeerkrankungen eingesetzt [1]. Die Qualität dieser Tabletten muss strengen Anforderungen, wie sie in der USP Pharmacopoeia (USP) angegeben sind, entsprechen, um ihre Sicherheit und die Einhaltung der zulässigen Inhaltsstoffe zu gewährleisten. <USP29> schreibt für Natriumchloridtabletten vor, dass der NaCl-Gehalt zwischen 95 und 105% der angegebenen Menge liegen muss.

Die USP hat eine globale Initiative gestartet, um viele ihrer bestehenden Monographien zu modernisieren.

PROBE UND PROBENVORBEREITUNG

Für die Qualifizierung wurden Natriumchloridtabletten zum Einnehmen oder zur Lösung (100 Tabletten, von Consolidated Midland Corporation, Brewster, New York 10509 USA) mit einer gekennzeichneten Menge von 1 g NaCl verwendet. Eine Probenstammlösung von nominell 5 mg/ml NaCl wurde wie folgt hergestellt. Mindestens 30 Tabletten wurden zu einem Pulver vermahlen. Etwa 5 g des Pulvers wurden in einen 1000-ml-Messkolben überführt und in etwa 50% des Endvolumens in Reinstwasser (UPW) gelöst und anschließend mit UPW bis zur Marke gefüllt.

Aus der Stammlösung wurden die Probenlösungen mit einer Nennkonzentration von 100 µg/ml NaCl durch Verdünnung mit UPW hergestellt. Dazu wurden 10 mL der Probenstammlösung in einen 500-ml-Messkolben überführt, bis zur Markierung aufgefüllt und gut gemischt. Es wurde eine Ein-Punkt-Kalibrierung mit 100 µg/ml USP Natriumchlorid RS in Reinstwasser verwendet.

Als Alternative zur Titration wurde die Ionenchromatographie (IC) mit suppressierter Leitfähigkeitsdetektion von der USP als validierte Methode zur Quantifizierung des Chloridgehalts in NaCl-Tabletten zur Lösung oder zum Einnehmen zugelassen [2]. Die Metrosep A Supp 17 - 150/4.0 Säule garantiert eine zuverlässige Trennung von Chlorid und der potenziellen Nitritverunreinigung, während das Metrohm Suppressor Modul (MSM) das Hintergrundrauschen verringert. Die vorgestellte IC-Methode wurde in Anlehnung an das USP General Chapter <1225>, Validation of Compendial Procedures [3] validiert.



Abbildung 1. Systemaufbau mit einem 940 Professional IC Vario mit binärem Hochdruckgradienten- und Leitfähigkeitsdetektion nach chemischer Suppression (L) und einem 889 IC Sample Center – cool (R). Eine Kühlung kann die Probenstabilität verlängern.

Die Proben wurden ohne weitere Probenvorbereitung direkt in den IC injiziert (**Abbildung 1**) und gemäß den in der USP-Monographie (**Tabelle 1**) festgelegten Parametern analysiert. Chlorid wurde von allen anderen Komponenten (**Abbildung 2**) mittels eines Kaliumhydroxidgradienten (**Tabelle 2**) auf einer

Metrosep A Supp 17 - 150/4.0 Säule mit Packungsmaterial L91, einer zertifizierten Alternativsäule für diese Methode, getrennt (**Tabelle 1**).

Die Leitfähigkeit wurde nach chemischer Suppression detektiert.

Tabelle 1. Anforderungen an die IC-Methode gemäß USP-Monographie «Sodium Chloride Tablets for Solution» [2].

Säule mit L91-Packung	Metrosep A Supp 17 - 150/4.0
Fluss	1.2 mL/min
Säulentemperatur	35 °C
Injektionsvolumen	10 µL
Detektion	Leitfähigkeit mit Suppression

Tabelle 2. Gradientenprofil gemäß USP-Monographie «Sodium Chloride Tablets for Solution». Lösung A: 100 mmol/L KOH und Lösung B: UPW [2].

Zeit (min)	Eluent A (%)	Eluent B (%)
0	5	95
12	70	30
15	5	95
24	5	95

ERGEBNISSE

Der IC-Assay für den Natriumchloridgehalt in Natriumchloridtabletten wurde gemäß USP General Chapter <1225>, Validation of Compendial Procedures [3] validiert. Die Natriumchloridtabletten, USP («normal salt tablets for solution or oral use 1 gram»), wurden auf ihren Chlorid- und Nitritgehalt analysiert, und es wurde eine Wiederfindung von 101 % für die Natriumchloridbestimmung berechnet (Abbildung 2).

Es wurde eine Auflösung von >2 bei der Trennung des Chlorid- und Nitritpeaks erreicht. Dies entspricht den Anforderungen der USP (Abbildung 3). Alle Akzeptanzkriterien wurden erfüllt, z. B. lagen die Tailing-Faktoren (Asymmetrie) der Chlorid- und Nitritpeaks bei <2 und die relative Standardabweichung der Standardlösungen betrug $<2,0\%$ ($n = 6$) (Tabelle 3).

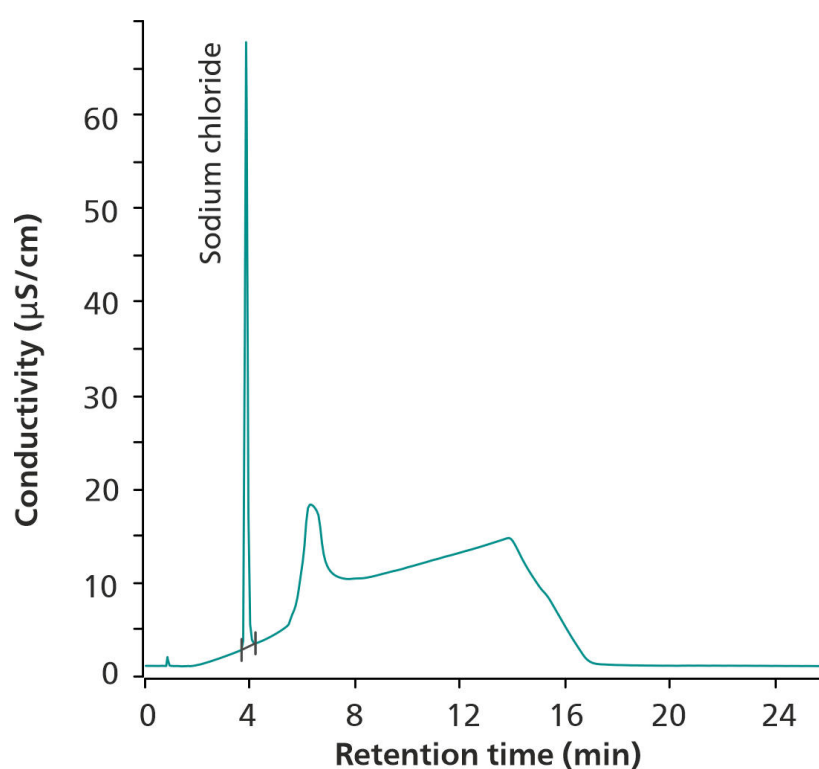


Abbildung 2. Chloridchromatogramm für Natriumchloridtabletten, USP («normal salt tablets for solution or oral use 1 gram») mit 101,35 µg/ml Natriumchlorid (101% Wiederfindung der Nennkonzentration).

ERGEBNISSE

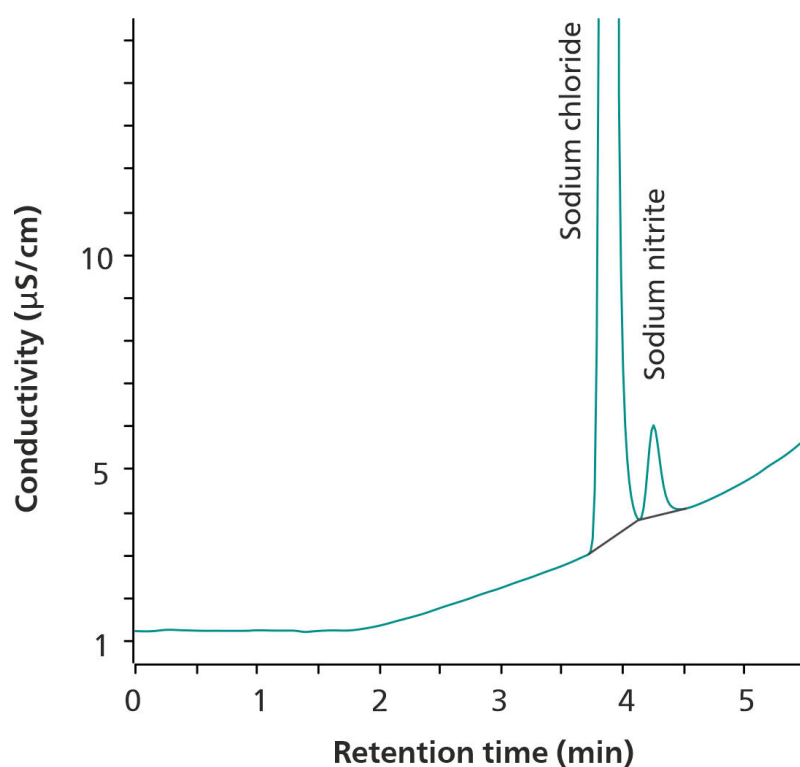


Abbildung 3. Chromatogramm einer Systemeignungslösung des USP-Referenzstandards Natriumchlorid (Kat.-Nr. 1613804) und Natriumnitrit (Kat.-Nr. 1614454) mit 100 µg/ml Natriumchlorid und 8,0 µg/ml Natriumnitrit.

Tabelle 3. Ausgewählte Leistungsmerkmale.

Leistungsmerkmale	Akzeptanzkriterien	Befund
Auflösung	Die Auflösung des Chlorids zum Nitrit ist größer als 2,0	2.07
Tailing-Faktor	Tailing-Faktoren (Asymmetrie) der Chlorid- und Nitritpeaks sind kleiner als 2,0	1.25 bzw. 1.35
Wiederholbarkeit	Die relative Standardabweichung des Chloridpeaks in der Standardlösung ist kleiner als 2,0% für sechs Replikate.	0.039%
Wiederfindung	Die durchschnittliche prozentuale Wiederfindung sollte 95,0–105,0 % des CoA-Wertes des Herstellers betragen	101%

FAZIT

Die ionenchromatographische Analyse von Natriumchlorid unter Verwendung der Metrosep A Supp 17-Trennsäule hat sich als USP-validierter Ansatz für die Quantifizierung von Natriumchlorid in Natriumchloridtabletten zur Lösung oder zum Einnehmen qualifiziert. Die Metrosep A Supp 17 Säule

enthält das alternative Packungsmaterial L91, das für die USP-Monographie «Sodium Chloride in Sodium Chloride Tablets for Solution or Oral Use» zugelassen ist. Neben dem Chloridgehalt können in derselben Analyse auch Nitritverunreinigungen genau bestimmt werden.

REFERENZEN

[1] Anastasiou, C. A.; Kavouras, S. A.; Arnaoutis, G.; et al. Sodium Replacement and Plasma Sodium Drop During Exercise in the Heat When Fluid Intake Matches Fluid Loss. *Journal of Athletic Training* **2009**, 44 (2), 117–123. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-44.2.117>.

[2] *Sodium Chloride Tablets for Solution*; Monograph;

U.S. Pharmacopeia/National Formulary: Rockville, MD. https://doi.org/10.31003/USPNF_M76140_02_01.

[3] 1225 *Validation of Compendial Procedures; General Chapter*; U.S. Pharmacopeia/National Formulary: Rockville, MD. https://doi.org/10.31003/USPNF_M99945_04_01.

Internal reference: AW IC IN6-2039-102020

CONTACT

Metrohm Deutschland
In den Birken 3
70794 Filderstadt

info@metrohm.de

KONFIGURATION



940 Professional IC Vario ONE/ChS/PP/HPG

Der 940 Professional IC Vario ONE/ChS/PP/HPG ist das intelligente IC-Gerät mit **chemischer Suppression**, **Peristaltikpumpe** zur Suppressorregeneration und **binärem Hochdruckgradient**. Es kann mit 942 Extension Modulen bis zu einem quaternären Gradientensystem ausgebaut werden. Das Gerät kann mit beliebigen Trenn- und Detektionsmethoden eingesetzt werden.

Typische Anwendungsgebiete:

- Gradientenanwendungen zur Anionenbestimmungen mit chemischer Suppression



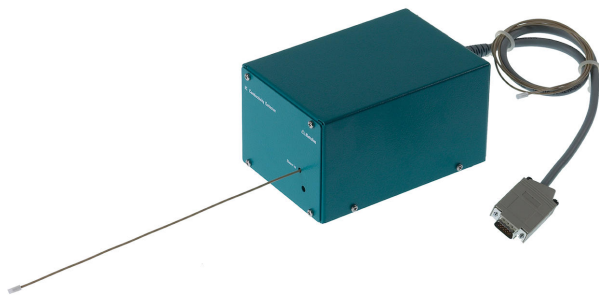
889 IC Sample Center – cool

Das 889 IC Sample Center – cool ist die geeignete Automationslösung, wenn Sie nur über sehr wenig Probe verfügen. Er verfügt gegenüber dem 889 IC Sample Center zusätzlich über eine Kühlfunktion und ist damit der ideale Probenwechsler für biochemisch relevante oder thermisch instabile Proben.



Metrosep A Supp 17 - 150/4.0

Die Trennsäule Metrosep A Supp 17 - 150/4.0 ist die Säule der Wahl für Anionenbestimmungen, die eine gute Trennleistung und kurze Trennzeiten bei Raumtemperatur erfordern. Die maximale Flussrate von 1.4 mL/min bietet hierzu die Möglichkeit zur Optimierung der Bestimmung. Die Metrosep A-Supp-17-Säulen überzeugen durch ein gutes Preis/Leistungsverhältnis.



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.



MSM-HC Rotor A

Suppressor-Rotor für alle IC-Geräte mit MSM-HC (Metrohm Suppressor Modul mit hoher Kapazität)