

# Oznaczenie wody

## w produktach farmaceutycznych metodą Karla Fischera z zastosowaniem automatycznej techniki z piecykiem

**STRESZCZENIE** | Metoda Karla Fischera (KF) w połączeniu z techniką wygrzewania próbek w piecyku (KF Oven Method) pozwala na dokładne, precyzyjne i bezpośrednie oznaczenie zawartości wody w produktach farmaceutycznych, dużo lepsze od bezpośredniego miareczkowania KF, które zagrożone jest możliwym występowaniem reakcji ubocznych, powolnym uwalnianiem wody lub obarczone jest koniecznością stosowania podwyższonych temperatur rozpuszczalnika.

**SŁOWA KLUCZOWE** | metoda Karla Fischera, produkty farmaceutyczne, oznaczenie zawartości wody

**SUMMARY** | The Karl Fischer (KF) Oven Method permits the accurate, precise and straightforward determination of the water content of pharmaceuticals that are not amenable to direct KF titration because they either undergo detrimental side reactions with the KF reagent or release their water only slowly or at high temperatures.

**KEY WORDS** | The Karl Fischer Oven Method, pharmaceutical products, water determinations carried



mgr inż. Wojciech Stokarski

LABORATORIUM POLSKA SP. Z O.O.

Jakość i czas przydatności aktywnych składników farmaceutycznych zależą głównie od zawartości wody zaadsorbowanej (na powierzchni) lub związanej (wody krystalizacyjnej). Chociaż 4. Edycja Farmakopei Europejskiej (2002) opisuje metodę bezpośredniego miareczkowania KF jako najważniejszą metodę oznaczania zawartości wody, w niektórych przypadkach, kiedy substancje uczestniczą w reakcjach ubocznych z odczynnikami Karla Fischera lub gdy woda uwalniana jest z próbki tylko w podwyższonej temperaturze, Farmakopea Europejska zaleca wyznaczenie zawartości wody poprzez określenie straty po suszeniu w suszarce lub w ekssikatorze. Jednakże metoda ta nie jest jednak zbyt dokładna, gdyż w podwyższonej temperaturze oprócz oznaczanej wody uwalniane są również inne lotne składniki próbki (np. zanieczyszczenia, produkty rozkładu). Technika KF Oven Method pozwala ominąć ten problem. Zależnie od ilości wody w próbce wykorzystywana jest metoda miareczkowania wolumetrycznego KF dla wyższych zawartości wody lub metoda kulometryczna KF dla niższych zawartości. Biorąc pod uwagę względnie niewielkie ilości wody w próbkach farmaceutycznych, próbki analizowane były metodą kulometryczną.

### APARATURA I PROCEDURA ANALITYCZNA

774 Oven Sample Processor, 756 KF Coulometer z celą KF bez diafragmy, 728 Magnetic Stirrer.

Obliczanie zawartości wody w próbce musi uwzględniać wodę wilgoci zawartej w powietrzu zamykanym w wialce na próbki oraz wody przylegającej do ścianek wialki, septy i kapsla wialki. Wykonano oznaczenia zawartości wody w trzech pustych, lecz zamkniętych wialkach w tych samych warunkach jak przykładowe próbki. Średnia zawartość wody została zapamiętana jako ślepa próba, wykorzystywana następnie automatycznie do wyznaczenia zawartości wody w próbce. Dla każdego

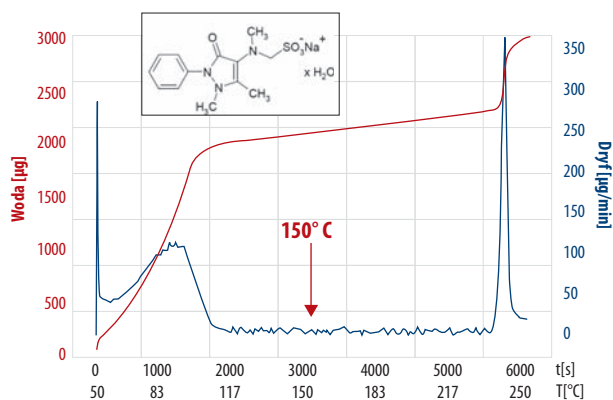
produktu farmaceutycznego analizowano kolejno trzy próbki. Dokładność metody była regularnie sprawdzana na certyfikowanym wzorcu dla techniki KF Method.

### KRZYWA UWALNIANIA WODY DLA METAMIZOLU SODOWEGO

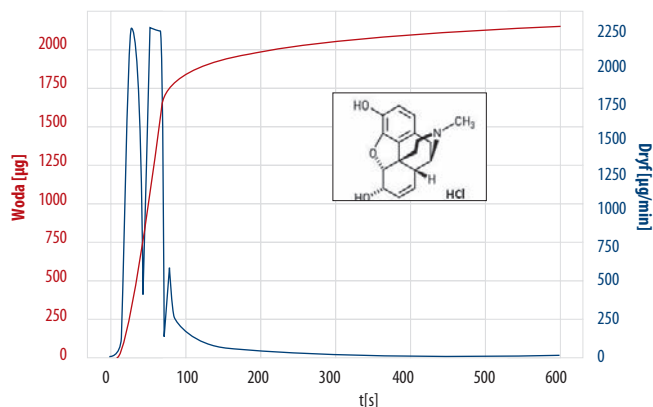
Optymalna temperatura piecyka, w której wygrzewana jest próbka, powinna uwzględnić całkowite uwolnienie wody w rozsądnym czasie bez rozkładu próbki. Oznacza to, iż temperatura piecyka powinna być ustawiona na najwyższą z możliwych, zapewniając szybkie uwalnianie wody, jednakże nadal 20-30°C poniżej temperatury rozkładu próbki. W przypadku nieznannej próbki temperatura piecyka była dobrana na podstawie wyznaczonej dla każdego produktu farmaceutycznego krzywej uwalniania wody w zakresie temperatur od 50 do 250°C. Na przykładzie metamizolu sodu (rys. 1) – farmaceutyku, dla którego nie można zastosować metody bezpośredniego miareczkowania KF – pokazano określenie optymalnej temperatury piecyka. Czerwona krzywa przedstawia **całkowitą ilość uwalnianej wody**, zaś krzywa niebieska odpowiada **powiązanemu dryfowi** w funkcji temperatury. Zarówno woda powierzchniowa, jak i woda krystalizacyjna uwalniane są w ciągu pierwszych 1500 s (50...103°C), po czym dryf (niebieska krzywa) spada do początkowej wartości ok. 10 µg/min i pozostaje stabilny do 3800 s, wzrastając ponownie w 5400 s. W 5400 s (230°C) obie krzywe wskazują na wzrost wody uwalnianej w wyniku rozkładu. Temperatura 150°C zapewnia najszybsze uwalnianie wody z metamizolu sodu bez rozkładu próbki.

### KRZYWA MIARECZKOWANIA DLA CHLOROWODORKU MORFINY

Na rys. 2 przedstawiono całkowitą zawartość wody i dryf w funkcji czasu. Trzy piki na krzywej dryfu wskazują na fakt, iż chlorowodorek morfiny w postaci trójhydratu po 180 s nie ma już wody,



Rys. 1. Krzywa uwalniania wody była rejestrowana dla szybkości narastania temperatury 2°C/min



Rys. 2. Krzywa miareczkowania dla chlorowodoru morfiny

która mogłaby być uwolniona. Powolny wzrost krzywej czerwonej związany jest z dryfem tła.

#### Zalety techniki KF Oven Metod...

- pozwala na precyzyjną analizę produktów farmaceutycznych, niemożliwych do zanalizowania tradycyjnym miareczkowaniem KF,
- zapobiega zanieczyszczeniu piecyka i celi do miareczkowania; brak efektu „pamięci” i zanieczyszczenia krzyżowego,
- wymaga niewielkich ilości próbek 15...30 mg, potencjalnie drogiego farmaceutyku,
- pozwala na rejestrację

krzywej uwalniania wody, dając również informacje nt. kinetyki uwalniania wody.

#### ... w wersji zautomatyzowanej:

- znacznie ogranicza liczbę manualnych czynności przygotowania i podawania próbki,
- zwiększa ilość próbek poddawanych analizie w tym samym czasie,
- umożliwia prowadzenie analiz w jednakowych warunkach, zapewniając najwyższą precyzję uzyskiwanych wyników.

#### PODSUMOWANIE

Przeprowadzone oznaczenie zawartości wody w kilku produktach farmaceutycznych

nych pokazuje, że wyniki otrzymane z zastosowaniem techniki KF Oven Method znajdują się w zakresie przewidzianym przez Farmakopeę Europejską. Co więcej, zautomatyzowana technika KF Oven Method znacząco zwiększa wydajność analiz oraz powtarzalność ich wyników. □

*Artykuł przygotowany na podstawie posteru „Water determination in pharmaceuticals using an automated Karl Fischer Oven Technique”, za wiedzą i zgodą Metrohm AG, Herisau. Oryginał: <http://products.metrohm.com/applications/technical-posters/prod-TP-water-in-pharmaceuticals-kf-oven.aspx>*

reklama



## 885 Compact Oven Sample Changer

Piecyk do wygrzewania próbek do oznaczania zawartości wody metodą Karla Fischera.

- Elastyczność – możliwa współpraca z aparatami do wolumetrycznego i kulometrycznego oznaczania zawartości wody
- Zakres temperatury do 250°C
- Automatyzacja na małej przestrzeni – 18 pozycji na wialki na próbki
- Wialki wielokrotnego użycia
- Łatwość obsługi

[www.metrohm.pl](http://www.metrohm.pl)

3 year  
instrument warranty

**Metrohm**  
Polska