



Application Note AN-T-210

Gehalt an Kaliumcarbonat und Kaliumbicarbonat

Vollautomatische, zuverlässige und selektive potentiometrische Titrationsmethode gemäß USP<1225>

Kaliumcarbonat und Kaliumbicarbonat sind wichtige Rohstoffe für die pharmazeutische Industrie. Als aktive pharmazeutische Wirkstoffe (API) können beide in Brausetabletten und Pulvern als Nahrungsergänzungsmittel verwendet werden, um Patienten mit niedrigem oder hohem Kaliumspiegel im Blut und entsprechenden Gesundheitsproblemen wie Bluthochdruck oder Nierenerkrankungen zu helfen. Der Kaliumspiegel ist wichtig für den

Stoffwechsel und das Elektrolytgleichgewicht, das bei einem Ungleichgewicht lebensbedrohlich sein kann. Bei beiden Materialien ist die andere Spezies die wichtigste Verunreinigung. Daher ist für den Test eine selektive Methode erforderlich. Eine Trennung der beiden Spezies durch Ionenchromatographie ist nicht möglich, da das Elutionsmittel (mobile Phase) das Verhältnis von Carbonat zu Bicarbonat verändert und damit das Testergebnis verfälscht.

Die pK_b -Werte von Kaliumcarbonat, einer zweibasigen Base, liegen bei etwa 8,3 bzw. 3,69. Diese Werte entsprechen der zweistufigen Reaktion von Protonen mit der Base. Die potentiometrische Titration unter Verwendung einer kombinierten Glaselektrode unterscheidet bei der Titration gegen Salzsäure präzise zwischen Carbonat und Bicarbonat mit zwei unterschiedlichen Äquivalenzpunkten - selbst bei hohen Kaliumkonzentrationen. Daher ist die

Titration die Methode der Wahl für Pharmakopöen wie USP und Ph.Eur.

Diese Application Note beschreibt eine potentiometrische Titrationsmethode ohne spezielle Vorbereitung für eine Kaliumbicarbonat- ($KHCO_3$) und Kaliumcarbonat- (K_2CO_3) Bestimmung. Die Selektivität erfüllt alle USP-Anforderungen an die Methodenvalidierung gemäß USP General Chapter <1225>.

PROBE UND PROBENVORBEREITUNG

Diese Applikation wird mit Kaliumcarbonat (K_2CO_3) und Kaliumbicarbonat ($KHCO_3$) der folgenden Anbieter demonstriert: Spectrum, Sigma Aldrich,

Die Bestimmungen werden mit einem automatisierten System durchgeführt, das aus einem OMNIS Sample Robot S mit Dis-cover (abnehmbare Probenabdeckung), einem OMNIS Dosing Module und einem OMNIS Professional Titrator mit einer dEcotrode Plus besteht (**Abbildung 1**).

Einer angemessenen Menge der Probe wird automatisch karbonatfreies, deionisiertes Wasser zugesetzt, und dann wird die Lösung gerührt, um die Probe aufzulösen. Anschließend wird die Probe mit standardisierter Salzsäure (HCl) titriert, bis der Äquivalenzpunkt erreicht ist.

Die verschiedenen Anforderungen für die Validierung gemäß USP<1225> sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

Chem Cruz, und MP Biomedicals.

Es ist keine Probenvorbereitung erforderlich.



Abbildung 1. OMNIS Sample Robot S mit Dis-Cover-Funktion, Dosiermodul und OMNIS Advanced Titrator mit dEcotrode Plus für die Bestimmung von Kaliumcarbonat und Kaliumbicarbonat.

Tabelle 1. Verfahren für die verschiedenen analytischen Leistungsmerkmale für die Validierung von Kaliumcarbonat und Kaliumbicarbonat.

Leistungsmerkmale	Kaliumcarbonat	Kaliumbicarbonat
Systemeignung	Sechs Replikate mit Trizma®-Base von Sigma-Aldrich	
Spezifität	Die Zugabe von 0,5 g K_2CO_3 führt zu einer zusätzlichen Kurve vor der $KHCO_3$ -Kurve	Die Zugabe von 0,125 g $KHCO_3$ führt zu einem Volumenanstieg beim Endpunkt des zweiten Potentialsprungs
Linearität	Fünf Linearitätsproben von 50–150 %. Je Probengewicht wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt	
Genauigkeit und Präzision	80%, 100% und 120% des Standardgewichts (1,0 g) in dreifacher Ausführung	
Mittlere Genauigkeit und Präzision	Neun Genauigkeits-/Präzisionslösungen wurden an verschiedenen Tagen von verschiedenen Benutzern mit unterschiedlichen Elektroden gegen ein standardisiertes Titriermittel analysiert wurden	
Probenanalyse	Zwei weitere Arzneimittelquellen unter Verwendung eines Standardprobengewichts und Doppelbestimmung; Vergleich mit den Werten laut Zertifikat des Herstellers	

ERGEBNISSE

Die in **Tabelle 1** aufgeführten Elemente der Methodenvalidierung, zu denen Spezifität, Systemeignung, Linearität, Genauigkeit und Präzision, Zwischenpräzision sowie Genauigkeit und Probenanalyse gehören, wurden für Kaliumcarbonat und Kaliumbicarbonat untersucht, und die Ergebnisse

erfüllten die Validierungskriterien. Die Validierungsergebnisse sind in **Tabelle 2** zusammengefasst. Die Assay-Bestimmung gemäß USP<1225> für K_2CO_3 und $KHCO_3$ ist in **Tabelle 3** separat aufgeführt.

Tabelle 2. Ergebnisse der Kaliumcarbonat- und Kaliumbicarbonat-Bestimmung nach USP<1225> für K_2CO_3 und $KHCO_3$.

Probe (n = 9)	Gehalt in %	SD(rel) in %
Kaliumcarbonat	99,58	0,15
Kaliumbicarbonat	100,40	0,43

Die Spezifität wurde durch Zugabe einer bekannten Menge Kaliumcarbonat zu Kaliumbicarbonat und umgekehrt überprüft. Die Bestimmung von Kaliumbicarbonat mit dem daraus resultierenden Äquivalenzpunkt ist in **Abbildung 2** dargestellt.

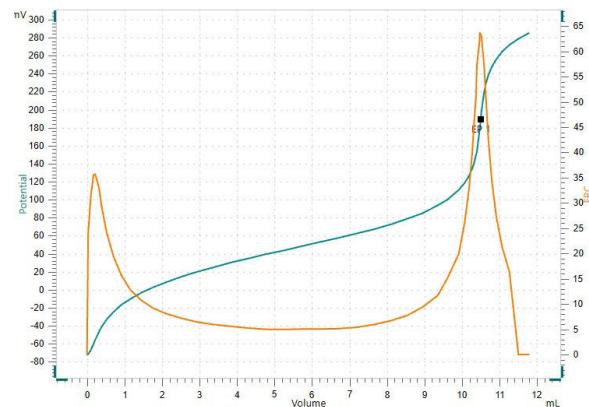


Abbildung 2. Titrationskurve der Probenbestimmung von Kaliumbicarbonat. EP1 entspricht Kaliumbicarbonat.

ERGEBNISSE

Das Verhalten einer Kaliumbicarbonat-Probe, angereichert mit einer bekannten Menge an Kaliumcarbonat, bei Titration mit einer eingestellten Salzsäure, ist in **Abbildung 3** dargestellt.

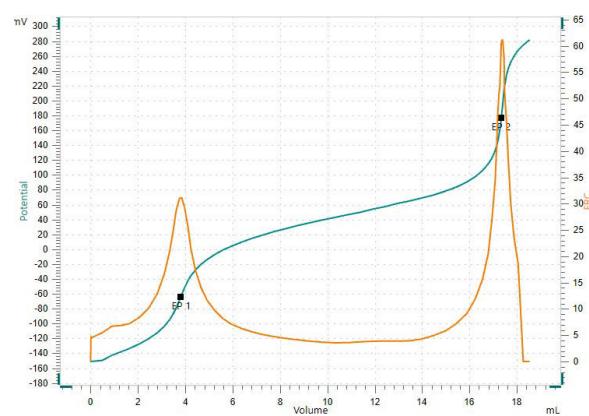


Abbildung 3. Titrationskurve der Probenbestimmung von Kaliumbicarbonat mit eingestellter Salzsäure, angereichert mit Kaliumcarbonat. EP1 entspricht Kaliumcarbonat als Verunreinigung und EP2 Kaliumbicarbonat.

Legt man die Titrationskurven von Kaliumbicarbonat und einer zusätzlich mit Kaliumcarbonat angereicherten Probe übereinander, erkennt man deutlich die Verschiebung des zweiten Äquivalenzpunktes (**Abbildung 4**).

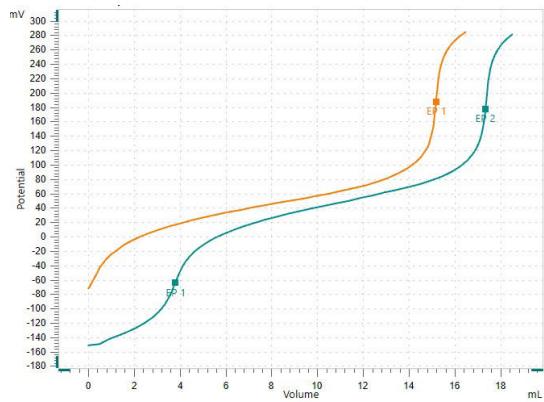


Abbildung 4. Titrationskurve der Gehaltsbestimmung von Kaliumbicarbonat mit eingestellter Salzsäure: orangefarbener Kurvenverlauf). Nur mit Kaliumcarbonat angereichertes Kaliumbicarbonat zeigt zwei Endpunkte (grüne Kurve).

Die Linearität wurde mit fünf Proben im Bereich von 50 % bis 150 % des empfohlenen Probengewichts (1,0 g) überprüft und ein Korrelationskoeffizient (R^2) von 0,9999 ermittelt (**Abbildung 5**).

Insgesamt liefert diese Methode akzeptable Ergebnisse und gut definierte Titrationskurven für die Bestimmung von KHCO_3 und K_2CO_3 .

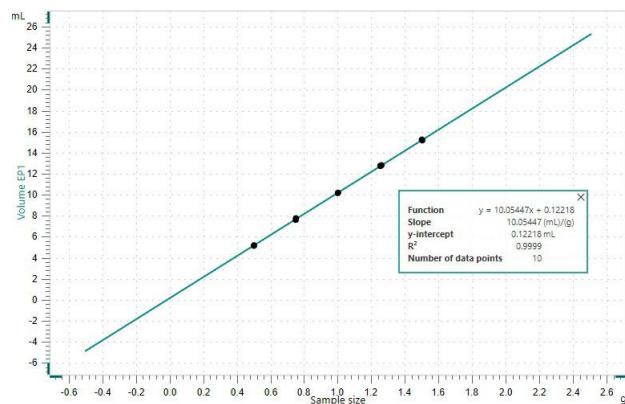


Abbildung 5. Linearität der Probenbestimmung von Kaliumbicarbonat. Potentiometrische Titration (als Doppelbestimmung) mit Probengröße 0,5 g, 0,75 g, 1,00 g, 1,25 g und 1,50 g.

Tabelle 3. Akzeptanzkriterien und Ergebnisse für die Validierung von Kaliumcarbonat und Kalumbicarbonat.

Leistungsmerkmale	Akzeptanzkriterien	Ergebnisse
Systemeignung	RSD $\leq 0,5\%$	SD(abs) = 0,0016 SD(rel) = 0,16 %
Spezifität	Nicht zutreffend.	Beide Replikate zeigen einen zweiten Potentialsprung vor dem KHCO_3 -Sprung entsprechend der pK_B -Werte. Beide Replikate zeigen einen Anstieg des zweiten Wendepunkts aufgrund von überschüssigem KHCO_3
Linearität	Korrelationskoeffizient (R^2) $\geq 0,999$	$\text{KHCO}_3: R^2 = 0,9999 \text{ K}_2\text{CO}_3: R^2 = 0,99999$
Genauigkeit und Präzision	Das durchschnittliche Analyseergebnis sollte auf jeder Ebene $100 \pm 2,0\%$ des Werts lt. Analysenzertifikat des Herstellers betragen. Die RSD der neun Untersuchungsergebnisse sollte $\leq 1,0\%$ betragen	$\text{KHCO}_3: \text{RSD (n} = 9) = 0,43\% \text{ K}_2\text{CO}_3: \text{RSD (n} = 9) = 0,15\%$ Der Analysenwert soll $100 \pm 2,0\%$ des vom Hersteller zertifizierten Wertes betragen.
Mittlere Genauigkeit und Präzision	Das durchschnittliche Analyseergebnis sollte auf jeder Ebene $100 \pm 2,0\%$ des CoA-Werts des Herstellers betragen. Die RSD der neun Analyseergebnisse sollte $\leq 1,0\%$ betragen. Die von 2 Mitarbeitern unabhängig voneinander erzielten Durchschnittsergebnisse unterscheiden sich um $\leq 2,0\%$. Geben Sie den %RSD der 18 Testergebnisse an.	$\text{KHCO}_3: \text{RSD (n} = 9) = 0,43\%; \text{RSD (n} = 18) = 0,42\% \text{ K}_2\text{CO}_3: \text{RSD (n} = 9) = 0,05\%; \text{RSD (n} = 18) = 0,41\%$ Analyse innerhalb von $100 \pm 2,0\%$ des CoA-Werts des Herstellers
Probenanalyse	Berichten Sie das Durchschnittsergebnis und vergleichen Sie es mit der Monographiespezifikation von 99,5–100,5 % und dem Wert des Analysenzertifikats des Herstellers	$\text{KHCO}_3: \text{Chem Cruz-zertifiziert: 99,8\%; Gefunden: 100,03\% MP Biomedicals-zertifiziert: 100,39\%; Gefunden: 100,34\% K}_2\text{CO}_3: \text{Chem Cruz}^{\text{TM}}\text{-zertifiziert: 99,1\%; Gefunden: 99,42\% Sigma Aldrich-zertifiziert: 99,8\%; Gefunden: 99,81\%}$

FAZIT

Die Bestimmung des Kaliumgehalts mit Hilfe der potentiometrischen Titration ist im Vergleich zu chromatographischen Verfahren schneller und einfacher und kann leicht automatisiert werden, um einen hohen Durchsatz zu erzielen.

Der Einsatz der vollautomatischen potentiometrischen Titration anstelle der manuellen Titration erhöht die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Ergebnisse. Die vollautomatische Titration in Kombination mit geeigneten Detektionsmethoden für den Äquivalenzpunkt eliminiert nicht nur manuelle Fehler, sondern erfüllt auch die Anforderungen an die Datenintegrität und nach FDA 21 CFR Part 11, was

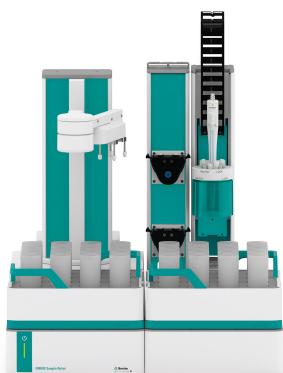
den pharmazeutischen QA/QC-Workflow vereinfacht. Der Einsatz eines OMNIS Sample Robot mit Dis-Cover-Funktionalität ermöglicht die vollautomatische Bestimmung von bis zu vier Proben parallel, wodurch wertvolle Zeit des Bedieners eingespart und die Produktivität im Labor gesteigert wird. Darüber hinaus wird sichergestellt, dass wichtige Anforderungen von Richtlinien zur Einhaltung von Vorschriften, wie z. B. die Datenintegrität, erfüllt werden. Das OMNIS-System bietet die Möglichkeit, das System an Ihre Bedürfnisse anzupassen und es für andere erforderliche Titrationsanwendungen für Arzneimittel zu erweitern.

CONTACT

Metrohm Schweiz AG
Industriestrasse 13
4800 Zofingen

info@metrohm.ch

KONFIGURATION



OMNIS Sample Robot S Pick and Place

OMNIS Sample Robot S mit einem Pumpenmodul "Peristaltik" (2-Kanal) und einem Pick&Place-Modul sowie umfangreichem Zubehör für den direkten Einstieg in die voll automatisierte Titration. Das System bietet in zwei Probenracks Platz für 32 Probenbecher à 120 mL. Dieses modulare System wird komplett montiert geliefert und kann somit in kürzester Zeit in Betrieb genommen werden.

Auf Wunsch kann das System mit noch zwei Peristaltikpumpen sowie einem weiteren Pick&Place-Modul ausgebaut werden und somit den Durchsatz verdoppeln. Sollten weitere Arbeitsstationen benötigt werden kann bereits dieser Sample Robot bis zu einem OMNIS Sample Robot der Grösse L ausgebaut werden, so dass Proben von sieben Racks an bis zu vier Pick&Place-Modulen parallel bearbeitet werden können und den Probendurchsatz vervierfachen.



OMNIS Dosing Module ohne Rührer

Dosiermodul zum Anschluss an einen OMNIS Titrator zur Erweiterung um eine zusätzliche Bürette für Titration/Dosierung. Erweiterbar mit einem Magnet- oder Stabührer zur Verwendung als separater Triererstand. Frei wählbare Zylindereinheit mit 5, 10, 20 oder 50 mL.



OMNIS Advanced Titrator ohne Rührer

Innovativer, modularer potentiometrischer OMNIS Titrator für die Endpunkt- und Äquivalenzpunkt titration (monoton/dynamisch). Dank 3S-Liquid-Adapter-Technologie ist der Umgang mit Chemikalien so sicher wie nie. Der Titrator kann mit Messmodulen und Zylindereinheiten frei konfiguriert werden und bei Bedarf um einen Rührer erweitert werden. Bei Bedarf kann der OMNIS Advanced Titrator über eine entsprechende Software-Funktionslizenz für parallele Titration aufgerüstet werden.

- Ansteuerung via PC oder lokales Netzwerk
- Anschlussmöglichkeit für bis zu vier weitere Titrier- oder Dosiermodule für weitere Applikationen oder Hilfslösungen
- Erweiterbar mit Magnet- und/oder Stabrührer
- Verschiedene Zylindergrößen verfügbar: 5, 10, 20 oder 50 mL
- Liquid Adapter mit 3S-Technologie: Sicherer Umgang mit Chemikalien, automatischer Transfer der originalen Reagenzdaten des Herstellers

Messmodi und Software-Optionen:

- Endpunkt titration: Funktionslizenz „Basic“
- Endpunkt- und Äquivalenzpunkt titration (monoton/dynamisch): Funktionslizenz „Advanced“
- Endpunkt- und Äquivalenzpunkt titration (monoton/dynamisch) mit paralleler Titration: Funktionslizenz „Professional“



dEcotrode Plus

Digitale, kombinierte pH-Elektrode für OMNIS. Die Elektrode eignet sich für wässrige Säure/Base-Titrationen.

Das Festschliffdiaphragma ist gegen Verschmutzung unempfindlich.

Referenzelektrolyt: $c(KCl) = 3 \text{ mol/L}$, Aufbewahrung in Aufbewahrungslösung.

dTrodes können an OMNIS Titratoren verwendet werden.