



Application Note AN-T-210

Dosaggio del carbonato di potassio e del bicarbonato di potassio

Metodo di analisi di titolazione potenziometrica completamente automatizzato, affidabile e selettivo secondo USP<1225>

Il carbonato di potassio e il bicarbonato di potassio sono materie prime importanti per l'industria farmaceutica. Come principi attivi farmaceutici (API), entrambi possono essere utilizzati in compresse effervescenti e polveri come integratori alimentari per aiutare i pazienti con bassi o alti livelli di potassio nel sangue e conseguenti problemi di salute come ipertensione o malattie renali. Il livello di potassio è importante per il metabolismo e l'equilibrio

eletrolitico, che possono essere pericolosi per la vita se sbilanciati.

Per entrambi i materiali, l'altra specie rappresenta l'impurità più importante. È quindi necessario un metodo selettivo per il test. La separazione delle due specie mediante cromatografia ionica non è possibile perché l'eluente (fase mobile) modifica il rapporto tra carbonato e bicarbonato, falsificando il risultato del test.

I valori di pK_b del carbonato di potassio, una base diacida, sono rispettivamente circa 8,3 e 3,69. Questi valori corrispondono all'aggiunta di protoni successivi alla base. La titolazione potenziometrica con un elettrodo a vetro combinato distingue facilmente tra carbonato e bicarbonato quando si titola contro acido cloridrico con due punti di equivalenza distinti, anche in caso di elevate concentrazioni di potassio. Pertanto, la titolazione è il metodo di scelta per farmacopee

come USP e Ph.Eur.

Questa nota applicativa descrive un metodo di titolazione potenziometrica, senza alcuna preparazione speciale, per un test del bicarbonato di potassio ($KHCO_3$) e del carbonato di potassio (K_2CO_3) che fornisce selettività e soddisfa tutti i requisiti di convalida del metodo USP ai sensi del capitolo generale USP<1225>.

CAMPIONE E PREPARAZIONE DEL CAMPIONE

Questa applicazione è dimostrata su carbonato di potassio (K_2CO_3) e bicarbonato di potassio ($KHCO_3$) dei seguenti fornitori: Spectrum, Sigma Aldrich, Chem

Cruz e MP Biomedicals.

Non è richiesta alcuna preparazione del campione.

ANALISI

Le determinazioni vengono eseguite su un sistema automatizzato costituito da un OMNIS Sample Robot S dotato di Dis-cover, OMNIS Dosing Module e un OMNIS Professional Titrator dotato di dEcotrode Plus (Figura 1).

Acqua deionizzata priva di carbonati viene aggiunta automaticamente a una quantità ragionevole di campione, quindi la soluzione viene agitata per sciogliere il campione. Successivamente, il campione viene titolato con acido cloridrico standardizzato (HCl) fino al raggiungimento del punto di equivalenza.

I diversi requisiti per la convalida secondo USP<1225> sono elencati in Tabella 1.



Figure 1. OMNIS Sample Robot S con funzionalità Dis-Cover, modulo di dosaggio e titolatore avanzato OMNIS dotato di dEcotrode Plus per la determinazione di carbonato di potassio e bicarbonato di potassio.

Tabella 1. Procedure per le diverse caratteristiche di prestazione analitica per la convalida del carbonato di potassio e del bicarbonato di potassio.

Caratteristiche prestazionali	Carbonato di potassio	Bicarbonato di potassio
Idoneità del sistema	Sei repliche utilizzando Sigma-Aldrich, base Trizma	
Specificità	L'aggiunta di 0,5 g di K_2CO_3 determina un'ulteriore inflessione prima dell'inflessione di $KHCO_3$	L'aggiunta di 0,125 g di $KHCO_3$ determina un aumento del volume della seconda inflessione
Linearità	Cinque campioni di linearità dal 50 al 150%. Analisi duplicata per peso del campione.	
Accuratezza e precisione	Livello 80%, 100% e 120% del peso standard (1,0 g) in triplicato	
Precisione e accuratezza intermedie	Nove soluzioni di accuratezza/precisione analizzate rispetto a un titolante standardizzato utilizzando un elettrodo diverso in un giorno diverso da un utente diverso	
Analisi del campione	Altre due fonti di sostanza farmacologica utilizzando il peso del campione standard e analizzate in duplice, confrontate con i valori CoA del produttore	

RISULTATI

Gli elementi di validazione del metodo riportati nella **Tabella 1**, che includono specificità, idoneità del sistema, linearità, accuratezza e precisione, precisione intermedia e accuratezza, nonché analisi del campione, sono stati esaminati per il carbonato di potassio e il bicarbonato di potassio e i risultati hanno

soddisfatto i criteri di validazione. I risultati della validazione sono riassunti nella **Tabella 2**. La determinazione del saggio secondo USP<1225> per K_2CO_3 and $KHCO_3$ è mostrata separatamente nella **Tabella 3**.

Tabella 2. Risultati per il test del carbonato di potassio e la determinazione del test del bicarbonato di potassio secondo USP<1225> per K_2CO_3 e $KHCO_3$.

Campione (n = 9)	Assay in %	SD(rel) in %
Carbonato di potassio	99.58	0.15
Bicarbonato di potassio	100.40	0.43

La specificità è stata verificata aggiungendo al bicarbonato di potassio una quantità nota di carbonato di potassio e viceversa. La determinazione del bicarbonato di potassio con il punto di equivalenza risultante è mostrata in **Figura 2**.

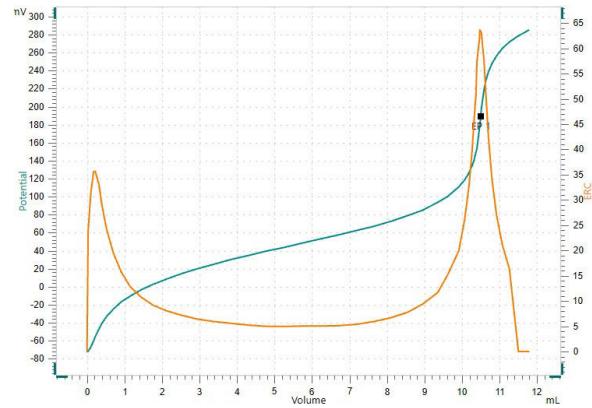


Figura 2. Curva di titolazione per la determinazione del bicarbonato di potassio. EP1 corrisponde al bicarbonato di potassio.

Un campione arricchito (ovvero bicarbonato di potassio arricchito con una quantità nota di carbonato di potassio) è mostrato nella **Figura 3**.

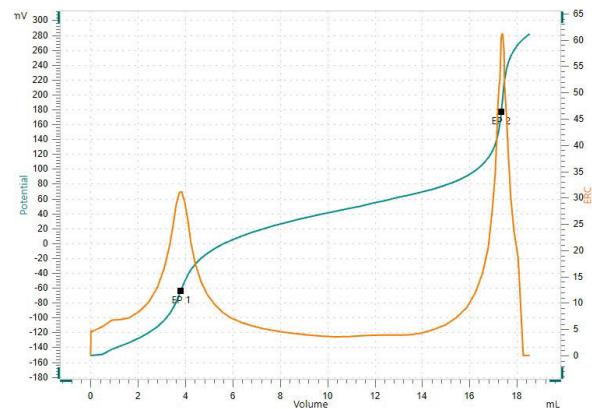


Figura 3. Curva di titolazione per la determinazione del saggio di bicarbonato di potassio addizionato di carbonato di potassio. EP1 corrisponde al carbonato di potassio e EP2 al bicarbonato di potassio.

Se si sovrappongono le curve di titolazione del bicarbonato di potassio e di un campione arricchito, si nota chiaramente lo spostamento del secondo punto di equivalenza (**Figura 4**).

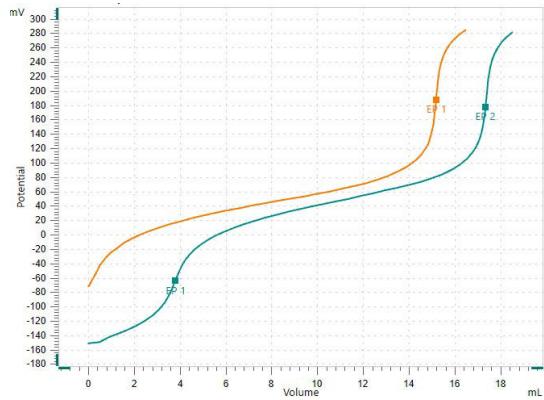


Figure 4. Sovrapposizione della curva della determinazione del test. Solo il bicarbonato di potassio addizionato con carbonato di potassio mostra due EP.

La linearità è stata verificata con cinque campioni che vanno dal 50% al 150% del peso del campione raccomandato (1,0 g) ed è stato ottenuto un coefficiente di correlazione (R^2) di 0,9999 (**Figura 5**).

Nel complesso, questo metodo fornisce risultati accettabili e curve di titolazione ben definite per la determinazione di KHCO_3 e K_2CO_3 .

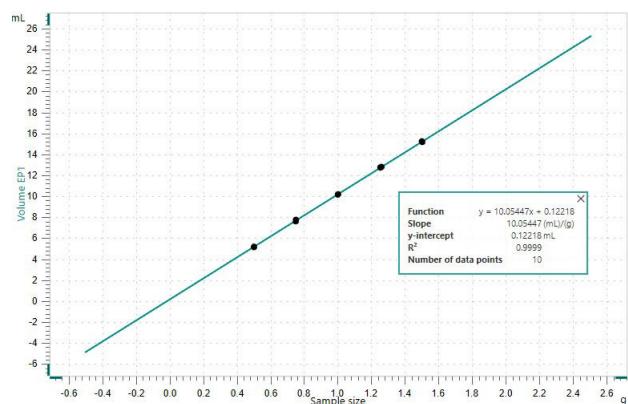


Figure 5. Linearità della determinazione del bicarbonato di potassio. Titolazione potenziometrica in duplice con campioni di 0,5 g, 0,75 g, 1,00 g, 1,25 g e 1,50 g.

Tabella 3. Criteri di accettazione e risultati per la validazione del carbonato di potassio e del bicarbonato di potassio.

Caratteristiche per le prestazioni li	Criteri di accettazione	Risultati
Idoneità del sistema	RSD $\leq 0.5\%$	SD(abs) = 0.0016 SD(rel) = 0.16%
Specificità	Non applicabile	Entrambe le repliche mostrano una seconda inflessione prima dell'inflessione del KHCO_3 corrispondente ai valori di pK_b . Entrambe le repliche mostrano un aumento del secondo punto di inflessione dovuto all'eccesso di KHCO_3
Linearità	Coefficiente di correlazione ($R^2 \geq 0.999$)	$\text{KHCO}_3: R^2 = 0.9999 \quad \text{K}_2\text{CO}_3: R^2 = 0.99999$
Accuratezza e precisione	Il risultato medio del test a ciascun livello dovrebbe essere pari al $100 \pm 2,0\%$ del valore di CoA indicato dal produttore. La deviazione standard (RSD) dei nove risultati del test dovrebbe essere $\leq 1,0\%$.	$\text{KHCO}_3: \text{RSD} (n = 9) = 0.43\% \quad \text{K}_2\text{CO}_3: \text{RSD} (n = 9) = 0.15\%$ Analisi entro il $100 \pm 2,0\%$ del valore CoA del produttore
Precisione e accuratezza intermedie	Il risultato medio del test a ciascun livello dovrebbe essere pari al $100 \pm 2,0\%$ del valore di CoA indicato dal produttore. L'RSD dei nove risultati del test dovrebbe essere $\leq 1,0\%$. I due risultati medi per il primo e il secondo scienziato differiscono di $\leq 2,0\%$. Riportare la %RSD dei 18 risultati del test.	$\text{KHCO}_3: \text{RSD} (n = 9) = 0.43\%; \text{RSD} (n = 18) = 0.42\% \quad \text{K}_2\text{CO}_3: \text{RSD} (n = 9) = 0.05\%; \text{RSD} (n = 18) = 0.41\%$ Analisi entro il $100 \pm 2,0\%$ del valore CoA del produttore
Analisi del campione	Riportare il risultato medio e confrontarlo con le specifiche monografiche del 99,5-100,5% e il CoA del produttore	$\text{KHCO}_3:$ Chem Cruz Certified: 99.8%; Found: 100.03% MP Biomedicals Certified: 100.39%; Found: 100.34% $\text{K}_2\text{CO}_3:$ Chem Cruz Certified: 99.1%; Found: 99.42% Sigma Aldrich Certified: 99.8%; Found: 99.81%

La determinazione del potassio basata sulla titolazione potenziometrica è più rapida e semplice da utilizzare rispetto alle tecniche cromatografiche e può essere facilmente automatizzata per soddisfare esigenze di elevata produttività.

L'utilizzo della titolazione potenziometrica completamente automatizzata al posto della titolazione manuale aumenta l'accuratezza e l'affidabilità dei risultati. La titolazione completamente automatizzata, combinata con appropriati metodi di rilevamento del punto di equivalenza, non solo elimina gli errori manuali, ma soddisfa anche i requisiti di integrità dei dati e quelli del 21 CFR 11, semplificando il flusso di lavoro QA/QC

farmaceutico.

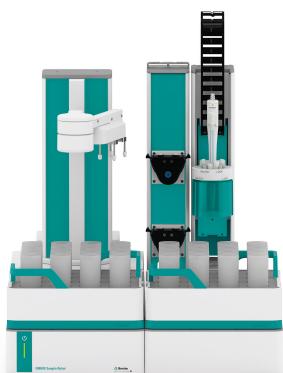
L'utilizzo di OMNIS Sample Robot con funzionalità Dis-Cover consente la determinazione completamente automatizzata di un massimo di quattro campioni in parallelo, risparmiando tempo prezioso all'operatore e aumentando così la produttività in laboratorio. Inoltre, garantisce il rispetto dei requisiti chiave delle linee guida di conformità normativa, come l'integrità dei dati. Il sistema OMNIS offre la possibilità di personalizzare il sistema in base alle proprie esigenze ed espanderlo per altre applicazioni di titolazione richieste su prodotti farmaceutici.

CONTACT

Metrohm Italiana Srl
Via G. Di Vittorio, 5
21040 Origgio (VA)

info@metrohm.it

CONFIGURAZIONE



OMNIS Sample Robot S Pick and Place

OMNIS Sample Robot S con un modulo pompa "peristaltico" (2 canali) e un modulo Pick&Place nonché numerosi accessori per accedere direttamente alla titolazione completamente automatizzata. Il sistema, in due rack dei campioni, offre spazio per 32 beaker per campioni da 120 mL. Questo sistema modulare viene fornito completamente montato e può pertanto essere messo in esercizio in tempi brevissimi.

Su richiesta il sistema può essere ampliato con ulteriori due pompe peristaltiche nonché con un'ulteriore modulo Pick&Place e raddoppiare così il passaggio. Se dovessero essere necessarie ulteriori stazioni di lavoro, questo Sample Robot può essere ampliato fino a un OMNIS Sample Robot della dimensione L, in modo che i campioni da sette rack su max. quattro moduli Pick&Place possano essere lavorati parallelamente quadruplicando il passaggio dei campioni.



OMNIS Dosing Module senza agitatore

Modulo di dosaggio per il collegamento a un titolatore OMNIS per l'ampliamento di un'ulteriore buretta per titolazione/dosaggio. Ampliabile con un agitatore magnetico o a elica per l'utilizzo come stand di titolazione separato. Unità cilindriche a scelta libera da 5, 10, 20 o 50 mL.



OMNIS Advanced Titrator senza agitatore

Titolatore OMNIS potenziometrico, innovativo e modulare per la titolazione a punto finale e la titolazione dinamica a punto di equivalenza (monotonica/dinamica). Grazie a Liquid-Adapter con tecnologia 3S, la gestione delle sostanze chimiche è più sicura che mai. Il titolatore è configurabile liberamente con moduli di misura e unità cilindriche e, in caso di necessità, può essere ampliato con un agitatore. All'occorrenza, è possibile dotare OMNIS Advanced Titrator della relativa licenza di funzionamento del software per la titolazione parallela.

- Comando tramite PC o rete locale
- Possibilità di collegare fino ad altri quattro moduli di dosaggio e titolazione per ulteriori applicazioni o soluzioni ausiliarie
- Ampliabile con agitatore magnetico e/o a elica
- Disponibili varie grandezze del cilindro: 5, 10, 20 o 50 mL
- Liquid Adapter con tecnologia 3S: gestione sicura delle sostanze chimiche, trasferimento automatico dei dati del reagente originale del produttore

Modalità di misura e opzioni del software:

- Titolazione a punto finale: licenza di funzionamento "Basic"
- Titolazione a punto finale e titolazione dinamica a punto di equivalenza (monotonica/dinamica): licenza di funzionamento "Advanced"
- Titolazione a punto finale e titolazione dinamica a punto di equivalenza (monotonica/dinamica) con titolazione parallela: licenza di funzionamento "Professional"



dEcotrode Plus

Elettrodo per pH combinato digitale per OMNIS.

L'elettrodo è adatto a titolazioni acido/basiche acquose.

Il diaframma fisso a smeriglio è insensibile alle impurità.

Elettrolita di riferimento: $c(KCl) = 3 \text{ mol/L}$, conservazione in una soluzione di conservazione.

Gli elettrodi dTrode possono essere utilizzati con i titolatori OMNIS.