



Application Note AN-T-210

Xác định hàm lượng kali cacbonat và kali bicacbonat

Phương pháp chuẩn độ điện thế hoàn toàn tự động, đáng tin cậy và có tính chọn lọc theo chuyên USP<1225>

Kali cacbonat và kali bicacbonat là các nguyên liệu quan trọng cho ngành dược phẩm. Là các dược chất (API), cả hai có thể được sử dụng trong viên sủi và bột sủi như thực phẩm bổ sung để hỗ trợ bệnh nhân có nồng độ kali trong máu thấp hoặc cao và các vấn đề sức khỏe liên quan như huyết áp cao hoặc bệnh thận. Nồng độ kali rất quan trọng đối với xét nghiệm chuyển hóa và cân bằng điện giải, tình trạng mất cân

bằng có thể đe dọa tính mạng.

Với cả hai chất này, chất còn lại chính là tạp chất quan trọng nhất. Vì vậy, cần một phương pháp có tính chọn lọc để xác định hàm lượng. Không thể tách hai chất này bằng sắc ký ion vì pha động làm thay đổi tỷ lệ giữa cacbonat và bicacbonat, dẫn đến sai lệch kết quả thử nghiệm.

Giá trị pK_b của kali cacbonat, một bazo hai nấc, lần

lượt khoảng 8,3 và 3,69. Các giá trị này tương ứng với việc nhận lần lượt các proton. Phương pháp chuẩn độ điện thế với điện cực thủy tinh dạng kết hợp có thể dễ dàng phân biệt cacbonat và bicacbonat khi chuẩn độ với axit clohydric, với hai điểm tương đương riêng biệt – ngay cả ở nồng độ kali cao. Do đó, chuẩn độ là phương pháp được lựa chọn trong các dược điển như USP và Ph.Eur.

MẪU VÀ CHUẨN BỊ MẪU

Ứng dụng này được thực hiện trên kali cacbonat (K_2CO_3) và kali bicacbonat ($KHCO_3$) từ các nhà cung cấp sau: Spectrum, Sigma Aldrich, Chem Cruz và MP

THÍ NGHIỆM

Việc xác định được thực hiện trên hệ thống tự động bao gồm OMNIS Sample Robot S với chức năng Discover, OMNIS Dosing Module và OMNIS Professional Titrator được trang bị điện cực dEcotrode Plus (Hình 1).

Nước khử ion không chứa cacbonat được tự động thêm vào một lượng mẫu thích hợp, sau đó dung dịch được khuấy để hòa tan mẫu. Sau đó, mẫu được chuẩn độ bằng axit clohydric (HCl) đã chuẩn hóa cho đến khi vượt qua điểm tương đương.

Các yêu cầu khác nhau cho việc thẩm định theo USP<1225> được liệt kê trong **Bảng 1**.

Tài liệu Ứng dụng này mô tả phương pháp chuẩn độ điện thế, không cần bước chuẩn bị mẫu đặc biệt, để xác định hàm lượng kali bicacbonat ($KHCO_3$) và kali cacbonat (K_2CO_3) với tính đặc hiệu cao và đáp ứng tất cả các yêu cầu thẩm định phương pháp theo Chương chung USP <1225>.

Biomedicals.

Không cần chuẩn bị mẫu.



Hình 1. Hệ thống OMNIS Sample Robot S với chức năng Discover, mô-đun bơm định lượng và thiết bị OMNIS Advanced Titrator trang bị điện cực dEcotrode Plus để xác định kali cacbonat và kali bicacbonat.

Bảng 1. Các quy trình cho các đặc tính hiệu năng phân tích khác nhau để thẩm định kali cacbonat và kali bicarbonat.

Đặc tính hiệu năng	Kali cacbonat	Kali bicarbonat
Tính tương thích hệ thống	Sáu lần lặp lại sử dụng Sigma-Aldrich, Trizma base	
Tính đặc hiệu	Thêm 0,5 g K_2CO_3 tạo thêm một điểm uốn trước điểm uốn của $KHCO_3$	Thêm 0,125 g $KHCO_3$ làm tăng thể tích tại điểm uốn thứ hai
Độ tuyến tính	Năm mẫu tuyến tính từ 50–150%. Phân tích lặp lại hai lần tại mỗi khối lượng mẫu	
Độ đúng & độ chính xác	Các mức 80%, 100% và 120% so với khối lượng chuẩn (1,0 g), thực hiện ba lần lặp	
Độ đúng & độ chính xác trung gian	Chín dung dịch đánh giá độ đúng/độ chính xác được phân tích với dung dịch chuẩn độ đã chuẩn hóa, sử dụng điện cực khác, vào ngày khác và bởi người thực hiện khác	
Phân tích mẫu	Hai nguồn nguyên liệu thuốc khác được phân tích với khối lượng mẫu chuẩn, thực hiện phân tích lặp lại và so sánh với giá trị trên CoA của nhà sản xuất	

KẾT QUẢ

Các yếu tố thẩm định phương pháp trong **Bảng 1** bao gồm tính đặc hiệu, tính tương thích hệ thống, độ tuyến tính, độ đúng và độ chính xác, độ chính xác cũng như độ đúng trung gian, và phân tích mẫu đã được kiểm tra đối với kali cacbonat và kali bicarbonat,

và kết quả đáp ứng các tiêu chí thẩm định. Kết quả thẩm định được tóm tắt trong **Bảng 2**. Việc xác định hàm lượng theo USP<1225> đối với K_2CO_3 và $KHCO_3$ được trình bày riêng trong **Bảng 3**.

Bảng 2. Kết quả xác định hàm lượng kali cacbonat và kali bicarbonat theo USP<1225> đối với K_2CO_3 và $KHCO_3$.

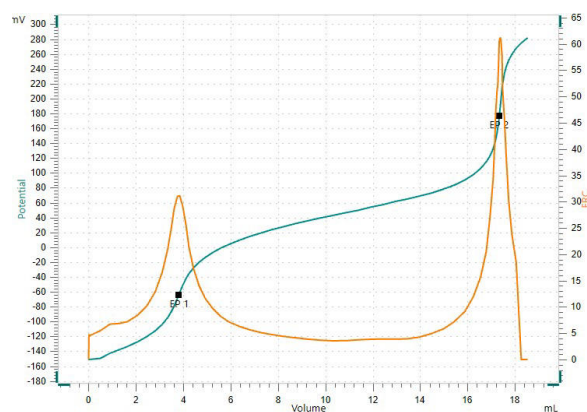
Mẫu (n = 9)	Phân tích theo %	SD(rel) in %
Kali cacbonat	99.58	0.15
Kali bicarbonat	100.40	0.43

Độ đặc hiệu được kiểm tra bằng cách thêm vào kali bicacbonat một lượng biết trước kali cacbonat và ngược lại. Việc xác định kali bicacbonat với điểm tương đương ghi nhận được được thể hiện trong Hình 2.



Hình 2. Đường cong chuẩn độ của phép thử định lượng kali bicacbonat. EP1 tương ứng với kali bicacbonat.

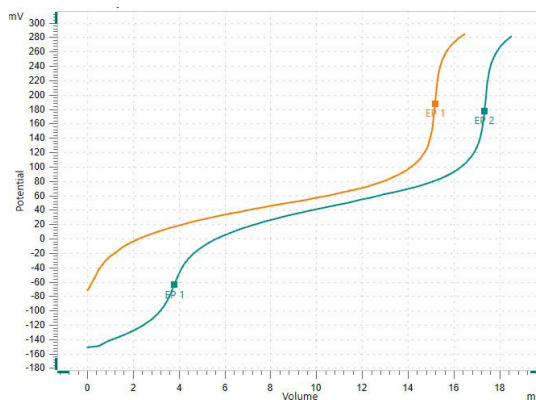
Mẫu được thêm chuẩn (tức là kali bicacbonat được thêm vào một lượng kali cacbonat biết trước) được thể hiện trong Hình 3.



Hình 3. Đường cong chuẩn độ của phép thử định lượng kali bicacbonat có thêm kali cacbonat. EP1 tương ứng với kali cacbonat và EP2 tương ứng với kali bicacbonat.

KẾT QUẢ

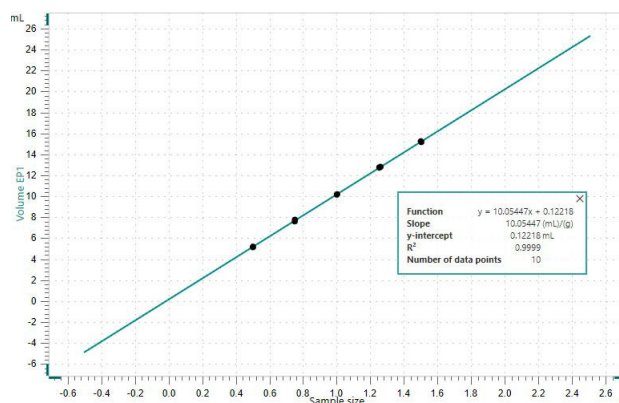
Nếu chồng các đường cong chuẩn độ của kali bicacbonat và mẫu được thêm chuẩn, có thể thấy rõ sự dịch chuyển của điểm tương đương thứ hai (Hình 4).



Hình 4. Chồng đường cong của phép thử định lượng. Chỉ có đường cong của mẫu kali bicacbonat được thêm kali cacbonat mới xuất hiện hai điểm tương đương (EP).

Độ tuyến tính được kiểm tra với năm mẫu trong khoảng 50% đến 150% khối lượng mẫu khuyến nghị (1,0 g), và thu được hệ số tương quan (R) là 0,9999 (Hình 5).

Nhìn chung, phương pháp này cho kết quả chấp nhận được và các đường cong chuẩn độ rõ ràng để xác định KHCO_3 và K_2CO_3 .



Hình 5. Độ tuyến tính của phép thử định lượng kali bicacbonat. Thực hiện lặp lại hai lần phép chuẩn độ điện thế với các khối lượng mẫu 0,5 g; 0,75 g; 1,00 g; 1,25 g và 1,50 g.

Bảng 3. Tiêu chí chấp nhận và kết quả thẩm định kali cacbonat và kali bicacbonat.

Đặc tính hiệu năng	Tiêu chí chấp nhận	Kết quả
Tính tương thích hệ thống	Độ lệch chuẩn tương đối (RSD) $\leq 0,5\%$	SD(tuyệt đối) = 0,0016 SD(tương đối) = 0,16%
Tính đặc hiệu	Không áp dụng	Cả hai lần lặp lại đều cho thấy một điểm uốn thứ hai trước điểm uốn của KHCO_3 tương ứng với các giá trị pK_b . Cả hai lần lặp lại đều cho thấy sự tăng thể tích tại điểm uốn thứ hai do dư KHCO_3
Độ tuyến tính	Hệ số tương quan (R^2) ≥ 0.999	KHCO_3 : $R^2 = 0.9999$ K_2CO_3 : $R^2 = 0.99999$
Độ đúng & độ chính xác	Kết quả trung bình của mỗi mức phải đạt $100 \pm 2,0\%$ so với giá trị trên CoA của nhà sản xuất. RSD của 9 kết quả xác định phải $\leq 1,0\%$	KHCO_3 : RSD (n = 9) = 0.43% K_2CO_3 : RSD (n = 9) = 0.15% Kiểm tra trong phạm vi $100 \pm 2,0\%$ giá trị CoA của nhà sản xuất
Độ đúng & độ chính xác trung gian	Kết quả trung bình của mỗi mức phải đạt $100 \pm 2,0\%$ so với giá trị trên CoA của nhà sản xuất. RSD của 9 kết quả xác định phải $\leq 1,0\%$. Kết quả trung bình của nhà phân tích thứ nhất và thứ hai chênh lệch $\leq 2,0\%$. Báo cáo %RSD của 18 kết quả định lượng.	KHCO_3 : RSD (n = 9) = 0.43%; RSD (n = 18) = 0.42% K_2CO_3 : RSD (n = 9) = 0.05%; RSD (n = 18) = 0.41% Định lượng trong khoảng $100 \pm 2.0\%$ giá trị trên CoA của nhà sản
Phân tích mẫu	Báo cáo kết quả trung bình và so sánh với tiêu chuẩn chuyên luận 99,5–100,5% và CoA của nhà sản xuất.	KHCO_3 : Chem Cruz Certified: 99.8%; Found: 100.03% MP Biomedicals Certified: 100.39%; Found: 100.34% K_2CO_3 : Chem Cruz Certified: 99.1%; Found: 99.42% Sigma Aldrich Certified: 99.8%; Found: 99.81%

Việc xác định hàm lượng kali bằng phương pháp chuẩn độ điện thế nhanh hơn và dễ sử dụng hơn so với các kỹ thuật sắc ký, đồng thời có thể dễ dàng tự động hóa để đáp ứng nhu cầu phân tích số lượng lớn. Việc sử dụng chuẩn độ điện thế hoàn toàn tự động thay cho chuẩn độ thủ công giúp nâng cao độ đúng và độ tin cậy của kết quả. Chuẩn độ hoàn toàn tự động kết hợp với các phương pháp phát hiện điểm tương đương phù hợp không chỉ loại bỏ sai sót thao tác thủ công mà còn đáp ứng các yêu cầu về tính toàn vẹn dữ liệu và 21 CFR Phần 11, giúp quy trình công việc QA/QC trong ngành dược phẩm trở nên thuận

tiện hơn.

Việc sử dụng Robot lấy mẫu OMNIS với chức năng Discover cho phép xác định hoàn toàn tự động tối đa bốn mẫu song song, giải phóng thời gian quý báu của người vận hành và nhờ đó nâng cao năng suất trong phòng thí nghiệm. Ngoài ra, hệ thống này còn đảm bảo đáp ứng các yêu cầu then chốt của các hướng dẫn tuân thủ quy định, chẳng hạn như tính toàn vẹn dữ liệu. Hệ thống OMNIS cũng cho phép tùy chỉnh theo nhu cầu của bạn và mở rộng cho các ứng dụng chuẩn độ khác cần thiết trong lĩnh vực dược phẩm.

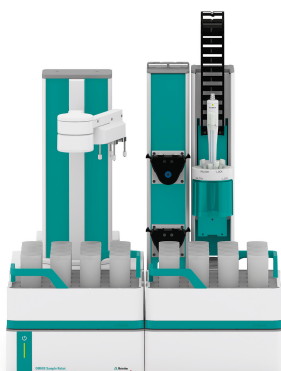
CONTACT

CÔNG TY TNHH METROHM
VIỆT NAM

Tòa nhà Park IX, số 08
Đường Phan Đình Giót,
Phường Tân Sơn Hòa
null Thành phố Hồ Chí Minh

info@metrohm.vn

CẤU HÌNH



OMNIS Sample Robot S Pick and Place

OMNIS Sample Robot S with a "Peristaltic" (2-channel) pump module and a Pick&Place module in addition to extensive accessories for the direct transition to fully automatic titration. The system provides space in two sample racks for 32 sample beakers of 120 mL each. This modular system is supplied completely installed and can thus be put into operation in a very short time.

The system can also be extended upon request to include two additional peristaltic pumps and another Pick&Place module, thus doubling the throughput. If additional workstations are required, then this Sample Robot is already able to be expanded to become an L-sized OMNIS Sample Robot, thus enabling samples from seven racks to be processed in parallel on up to four Pick&Place modules and quadrupling the sample throughput.



OMNIS Dosing Module without stirrer

Dosing module for connection to an OMNIS Titrator for extending the system to include an additional buret for titration/dosing. Can be supplemented with one magnetic stirrer or rod stirrer for use as separate titration stand. Freely selectable cylinder unit with 5, 10, 20 or 50 mL.



OMNIS Advanced Titrator without stirrer

Innovative, modular potentiometric OMNIS Titrator for endpoint titration and equivalence point titration (monotonic/dynamic). Thanks to 3S Liquid Adapter technology, handling chemicals is safer than ever before. The titrator can be freely configured with measuring modules and cylinder units and can have a stirrer added as needed. If required, the OMNIS Advanced Titrator can be additionally equipped for parallel titration with a corresponding software function license.

- Control via PC or local network
- Connection option for up to four additional titration or dosing modules for additional applications or auxiliary solutions
- Can be supplemented with magnetic stirrer and/or rod stirrer
- Various cylinder sizes available: 5, 10, 20 or 50 mL
- Liquid Adapter with 3S technology: Safe handling of chemicals, automatic transfer of the original reagent data from the manufacturer

Measuring modes and software options:

- Endpoint titration: "Basic" function license
- Endpoint and equivalence point titration (monotonic/dynamic): "Advanced" function license
- Endpoint and equivalence point titration (monotonic/dynamic) with parallel titration: "Professional" function license



dEcotrode Plus

Digital, combined pH electrode for OMNIS.

The electrode is suitable for aqueous acid/base titrations.

The fixed ground-joint diaphragm is insensitive to contamination.

Reference electrolyte: $c(\text{KCl}) = 3 \text{ mol/L}$, storage in storage solution.

dTrodes can be used on OMNIS Titrators.