



Application Note AN-T-210

Dosage du carbonate et du bicarbonate de potassium

Méthode de titrage potentiométrique entièrement automatisée, fiable et sélective, conforme à la norme USP<1225>.

Le carbonate de potassium et le bicarbonate de potassium sont des matières premières importantes pour l'industrie pharmaceutique. En tant qu'ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA), ils peuvent être utilisés dans des comprimés effervescents et des poudres en tant que compléments alimentaires pour aider les patients

dont les niveaux de potassium dans le sang sont faibles ou élevés et qui souffrent de problèmes de santé correspondants tels que l'hypertension artérielle ou les maladies rénales. Le taux de potassium est important pour le panel métabolique et l'équilibre des électrolytes, dont le déséquilibre peut mettre la vie en danger.

Pour les deux matériaux, l'autre espèce est l'impureté la plus importante. Une méthode sélective est donc nécessaire pour le dosage. La séparation des deux espèces par chromatographie ionique n'est pas possible car l'éluant (phase mobile) modifie le rapport entre le carbonate et le bicarbonate, ce qui fausse le résultat du test.

Les valeurs pK_b du carbonate de potassium, une base diacide, sont respectivement d'environ 8,3 et 3,69. Ces valeurs correspondent à l'addition de protons successifs à la base. Le titrage potentiométrique à l'aide d'une électrode de verre combinée permet de distinguer facilement le carbonate du bicarbonate lors

du titrage de l'acide chlorhydrique, avec deux points d'équivalence distincts - même à des concentrations élevées de potassium. C'est pourquoi le titrage est la méthode de choix pour les pharmacopées telles que l'USP et la Ph.Eur.

Cette note d'application décrit une méthode de titrage potentiométrique, sans préparation spéciale, pour un dosage du bicarbonate de potassium ($KHCO_3$) et du carbonate de potassium (K_2CO_3) qui offre une sélectivité et répond à toutes les exigences de validation de la méthode USP selon le chapitre général USP <1225>.

ÉCHANTILLON ET PRÉPARATION DE L'ÉCHANTILLON

Cette application est démontrée sur du carbonate de potassium (K_2CO_3) et du bicarbonate de potassium ($KHCO_3$) provenant des fournisseurs suivants :

Spectrum, Sigma Aldrich, Chem Cruz et MP Biomedicals.

Aucune préparation d'échantillon n'est nécessaire.

EXPÉRIMENTAL

Les déterminations sont effectuées sur un système automatisé composé d'un OMNIS Sample Robot S équipé d'un Dis-cover, d'un module de dosage OMNIS et d'un titrateur professionnel OMNIS équipé d'une dEcotrode Plus. (Figure 1).

De l'eau désionisée sans carbonate est automatiquement ajoutée à une quantité raisonnable d'échantillon, puis la solution est agitée pour dissoudre l'échantillon. Ensuite, l'échantillon est titré avec de l'acide chlorhydrique (HCl) normalisé jusqu'à ce que le point d'équivalence soit atteint.

Les différentes exigences pour la validation conformément à l'USP<1225> sont énumérées dans le **tableau 1**.



Figure 1. OMNIS Sample Robot S avec fonction Dis-Cover, module de dosage, et OMNIS Advanced Titrator équipé de dEcotrode Plus pour la détermination du carbonate de potassium et du bicarbonate de potassium.

Tableau 1. Procédures relatives aux différentes caractéristiques de performance analytique pour la validation du carbonate de potassium et du bicarbonate de potassium.

Caractéristiques de performance	Carbonate de potassium	Bicarbonate de potassium
Suitabilité du système	Six répétitions en utilisant la base Trizma de Sigma-Aldrich.	
Spécificité	L'ajout de 0,5 g de K_2CO_3 entraîne une inflexion supplémentaire avant l'inflexion du $KHCO_3$.	L'ajout de 0,125 g de $KHCO_3$ entraîne une augmentation du volume de la deuxième inflexion.
Linéarité	Cinq échantillons de linéarité de 50 à 150%. Analyse en double par poids d'échantillon.	
Exactitude et précision	80 %, 100 % et 120 % du poids standard (1,0 g) en trois exemplaires	
Précision et exactitude intermédiaires	Neuf solutions d'exactitude/précision analysées par rapport à un réactif titrant normalisé à l'aide d'une électrode différente, un jour différent, par un utilisateur différent.	
Analyse de l'échantillon	Deux autres sources de substance médicamenteuse utilisant un poids d'échantillon standard et analysées en double, comparaison avec les valeurs CoA du fabricant.	

Les éléments de validation de la méthode du **tableau 1**, qui comprennent la spécificité, l'adéquation du système, la linéarité, l'exactitude et la précision, la précision intermédiaire ainsi que l'exactitude, et l'analyse de l'échantillon ont été examinés pour le carbonate de potassium et le bicarbonate de

potassium et les résultats ont satisfait aux critères de validation. Les résultats de la validation sont résumés dans le **tableau 2**. La détermination du dosage selon USP<1225> pour le K_2CO_3 et le $KHCO_3$ est présentée séparément dans le **tableau 3**.

Tableau 2. Résultats du dosage du carbonate de potassium et du bicarbonate de potassium selon USP<1225> pour K_2CO_3 et $KHCO_3$.

Échantillon (n = 9)	Dosage en %	SD(rel) en %
Carbonate de potassium	99.58	0.15
Bicarbonate de potassium	100.40	0.43

La spécificité a été vérifiée en ajoutant au bicarbonate de potassium une quantité connue de carbonate de potassium et vice versa. La détermination du bicarbonate de potassium et le point d'équivalence qui en résulte sont illustrés à la **figure 2**.



Figure 2. Courbe de titrage du dosage du bicarbonate de potassium. EP1 correspond au bicarbonate de potassium.

Un échantillon dopé (c'est-à-dire du bicarbonate de potassium dopé avec une quantité connue de carbonate de potassium) est illustré à la **figure 3**.

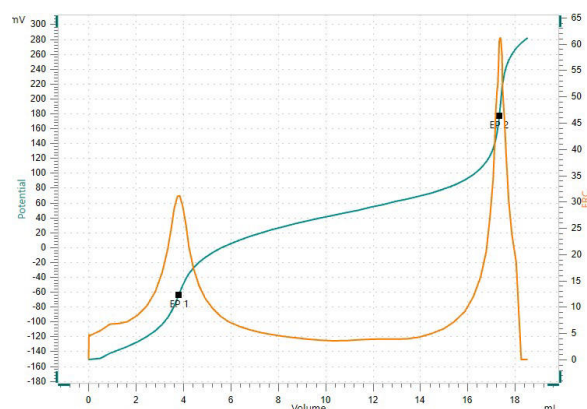


Figure 3. Courbe de titrage du dosage du bicarbonate de potassium dopé au carbonate de potassium. EP1 correspond au carbonate de potassium et EP2 au bicarbonate de potassium.

Si les courbes de titrage du bicarbonate de potassium et d'un échantillon dopé sont superposées, le déplacement du deuxième point d'équivalence est clairement visible. (Figure 4).

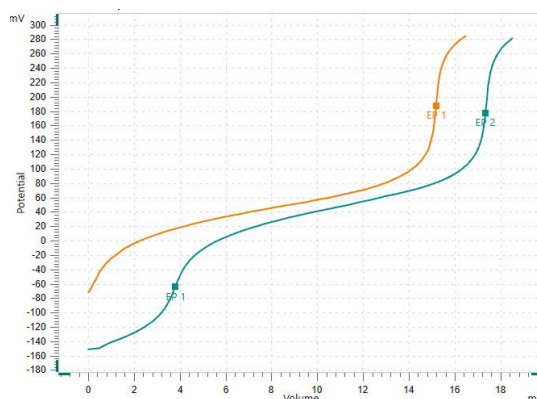


Figure 4. Superposition des courbes de la détermination de l'essai. Seul le bicarbonate de potassium dopé au carbonate de potassium présente deux PE.

La linéarité a été vérifiée avec cinq échantillons allant de 50 % à 150 % du poids de l'échantillon recommandé (1,0 g), et un coefficient de corrélation (R^2) de 0,9999 a été obtenu (Figure 5).

Dans l'ensemble, cette méthode donne des résultats acceptables et des courbes de titrage bien définies pour la détermination du KHCO_3 et du K_2CO_3 .

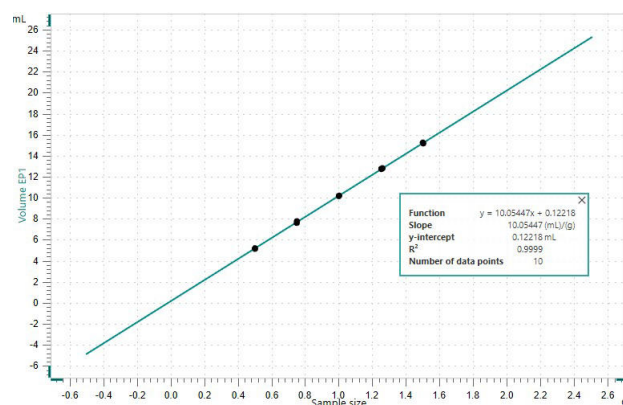


Figure 5. Linéarité du dosage du bicarbonate de potassium.

Titration potentiométrique en double avec des échantillons de 0,5 g, 0,75 g, 1,00 g, 1,25 g et 1,50 g.

Tableau 3. Critères d'acceptation et résultats de la validation du carbonate et du bicarbonate de potassium.

Caractéristiques de performance	Critères d'acceptation	Résultats
Suitabilité du système	$RSD \leq 0.5\%$	$SD(abs) = 0.0016$ $SD(rel) = 0.16\%$
Spécificité	Pas applicable	Les deux répétitions montrent une deuxième inflexion avant l'inflexion $KHCO_3$ correspondant aux valeurs pKb. Les deux répétitions montrent une augmentation du deuxième point d'inflexion due à l'excès de $KHCO_3$
Linéarité	Coefficient de corrélation (R^2) $\geq 0,999$	$KHCO_3$: $R^2 = 0.9999$ K_2CO_3 : $R^2 = 0.99999$
Exactitude et précision	Le résultat moyen de l'essai à chaque niveau doit être de $100 \pm 2,0\%$ de la valeur CoA du fabricant. Le RSD des neuf résultats d'essai doit être $\leq 1,0\%$.	$KHCO_3$: RSD (n = 9) = 0.43% K_2CO_3 : RSD (n = 9) = 0.15% Essai à $100 \pm 2,0\%$ de la valeur de la CoA du fabricant
Précision et exactitude intermédiaires	Le résultat moyen de l'essai à chaque niveau doit être de $100 \pm 2,0\%$ de la valeur de la CoA du fabricant. Le RSD des neuf résultats d'analyse doit être $\leq 1,0\%$. Les deux résultats moyens pour le premier et le deuxième scientifique diffèrent de $\leq 2,0\%$. Indiquez le %RSD des 18 résultats d'analyse.	$KHCO_3$: RSD (n = 9) = 0.43%; RSD (n = 18) = 0.42% K_2CO_3 : RSD (n = 9) = 0.05%; RSD (n = 18) = 0.41% Essai à $100 \pm 2,0\%$ de la valeur de la CoA du fabricant
Analyse de l'échantillon	Rapporter le résultat moyen et le comparer à la spécification de la monographie de 99,5-100,5 % et à la CoA du fabricant.	$KHCO_3$: Certification Chem Cruz: 99.8%; Trouvé : 100.03% MP Biomedicals certifié: 100.39%; Trouvé: 100.34% K_2CO_3 : Certification Chem Cruz: 99.1%; Trouvé: 99.42% Certifié par Sigma Aldrich: 99.8%; Trouvé: 99.81%

Le dosage du potassium par titrage potentiométrique est plus rapide et plus facile à utiliser que les techniques chromatographiques et peut être facilement automatisé pour répondre aux besoins de haut débit.

L'utilisation d'un titrage potentiométrique entièrement automatisé au lieu d'un titrage manuel augmente la précision et la fiabilité des résultats. Le

titrage entièrement automatisé combiné à des méthodes appropriées de détection des points d'équivalence permet non seulement d'éliminer les erreurs manuelles, mais aussi de respecter les exigences en matière d'intégrité des données et de 21 CFR 11, ce qui facilite le flux de travail de l'AQ/CQ dans le secteur pharmaceutique.

L'utilisation d'un robot d'échantillonnage OMNIS doté

de la fonctionnalité Dis-Cover permet la détermination entièrement automatisée d'un maximum de quatre échantillons en parallèle, ce qui libère le temps précieux de l'opérateur et augmente ainsi la productivité du laboratoire. En outre, il garantit que les exigences clés des directives de conformité

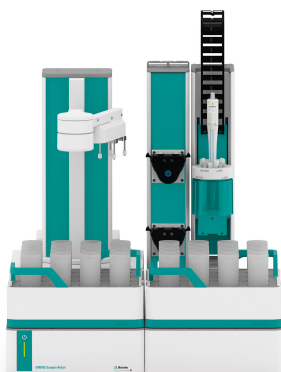
réglementaire, telles que l'intégrité des données, sont respectées. Le système OMNIS offre la possibilité de personnaliser le système en fonction de vos besoins et de l'étendre à d'autres applications de titrage requises pour les produits pharmaceutiques.

CONTACT

Metrohm Suisse SA
Industriestrasse 13
4800 Zofingen

info@metrohm.ch

CONFIGURATION



OMNIS Sample Robot S Pick and Place

OMNIS Sample Robot S avec un module de pompe « péristaltique » (2 canaux) et un module Pick&Place et de nombreux accessoires pour un accès direct au titrage entièrement automatisé. Le système offre, dans ses deux racks d'échantillons, de la place pour 32 béchers d'échantillon de 120 mL. Ce système modulaire est livré entièrement monté et peut donc être mis en service dans un temps record.

Sur demande, il est encore possible d'ajouter au système deux pompes péristaltiques et un autre module Pick&Place, ce qui permet de doubler le débit. Si d'autres stations de travail sont nécessaires, ce Sample Robot peut évoluer jusqu'à la taille L de l'OMNIS Sample Robot. Les échantillons de sept racks peuvent ainsi être traités en parallèle sur quatre modules Pick&Place maximum, ce qui multiplie par quatre le débit d'échantillons.



OMNIS Dosing Module sans agitateur

Module de dosage à connecter à un OMNIS Titrator pour ajout d'une burette supplémentaire pour titrage/dosage. Peut être utilisé avec un agitateur magnétique et/ou un agitateur à hélice pour une utilisation en tant que poste de titrage séparé. Unité de cylindre au choix de 5, 10, 20 ou 50 mL.



OMNIS Advanced Titrator sans agitateur

OMNIS Titrator, innovant, modulaire, potentiométrique pour le titrage à point final et à point d'équivalence (monotone/dynamique). Grâce à la technologie 3S de l'adaptateur Liquid Adapter, la manipulation des produits chimiques est plus sûre que jamais. Avec des modules de mesure et des unités de cylindre, le titreur peut être librement configuré et il est possible au besoin d'y ajouter un agitateur. Au besoin, l'OMNIS Advanced Titrator peut être amélioré pour le titrage en parallèle avec la licence fonctionnelle correspondante.

- Commande via un PC ou un réseau local
- Possibilité de connecter jusqu'à quatre autres modules de titrage ou de dosage pour d'autres applications ou solutions auxiliaires
- Possibilité d'y ajouter un agitateur magnétique et/ou un agitateur à tige
- Différentes tailles de cylindre disponibles : 5, 10, 20 ou 50 mL
- Liquid Adapter avec la technologie 3S : manipulation de produits chimiques plus sûre, transfert automatique des données originales des réactifs provenant des fabricants

Modes de mesure et options logicielles :

- Titrage à point final : licence fonctionnelle « Basic »
- Titrage à point final et à point d'équivalence (monotone/dynamique) : licence fonctionnelle « Advanced »
- Titrage à point final et à point d'équivalence (monotone/dynamique) avec titrage en parallèle : licence fonctionnelle « Professional »



dEcotrode plus

Électrode pH numérique combinée pour OMNIS.

Cette électrode est idéale pour les titrages acide/base en milieux aqueux.

Le diaphragme rodé fixe est insensible à la contamination.

Électrolyte de référence : $c(\text{KCl}) = 3 \text{ mol/L}$, conservation dans une solution de conservation.

Les dTrodes peuvent être utilisées sur les OMNIS Titrator.