



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 300 661 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) G 01 N 33/18
G 01 N 31/16

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD G 01 N / 335 339 5	(22)	07.12.89	(44)	25.06.92
(71)	Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Domstraße 11, O - 2200 Greifswald, DD				
(72)	Ramin, Ute, Dipl.-Pharm.; Raether, Gisela, Dr. rer. nat., DE				
(73)	Dr. Raether, Gisela, W.-Rathenau-Straße 41, O - 2200 Greifswald; Dr. Ramin, Ute, Makarenkostraße 49/52, O - 2200 Greifswald, DE				
(54)	Pyridinfreies Titrationsmittel zur Bestimmung des Wassergehaltes				

(55) Titrationsmittel, pyridinfrei; Bestimmung Wassergehalt; Arzneistoffe; Zweikomponentensystem; Stabilisator; Natrium-EDTA; Ethylenglykolmonomethylether; Essigsäuremethylester; Jodkonzentration
(57) Die Erfindung betrifft ein pyridinfreies Titrationsmittel auf Natriumacetatbasis zur Bestimmung des Wassergehaltes nach Karl Fischer. Ziel und Aufgabe der Erfindung sind, ein Titrationsmittel zu schaffen, das industriell herstellbar ist, die ablaufende Zersetzungsreaktion vermindert und somit die Lösung stabilisiert und längere Verwendbarkeitsräume zuläßt. Dies wird dadurch erreicht, daß das Titrationsmittel als Zweikomponentensystem aufgebaut ist und als Base Natriumacetat in einem Molverhältnis von Base zu SO₂ von 1:0,5 sowie einen Stabilisator, entweder Natrium-EDTA in Konzentrationen von 0,060 bis 0,600 g/l oder Ethylenglykolmonoethylether in Konzentrationen von 1,0 bis 10,0 ml/l oder Essigsäuremethylester in Konzentrationen von 1,0 bis 10,0 ml/l und als Titrand 0,3 Mol J₂/l Methanol enthält. Eine Senkung des Verbrauches an Titrand beruht auf der Erhöhung der Jodkonzentration.

Patentanspruch:

Pyridinfreies Titrationsmittel zur Bestimmung des Wassergehaltes nach Karl Fischer, enthaltend eine Base, SO_2 , J_2 als Titrand und ein Lösungsmittel, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Titrationsmittel als Zweikomponentensystem aufgebaut ist und als Base Natriumacetat in einem Molverhältnis von Base zu Schwefeldioxid von 1:0,5 sowie einen Stabilisator, entweder einen Metallkomplexbildner, vorzugsweise Dinatrium-EDTA in Konzentrationen von 0,060 bis 0,600 g/l oder einen das Methanol sterisch verdrängenden Stoff, vorzugsweise Ethylenglykolmonomethylether in Konzentrationen von 1,0 bis 10,0 ml/l oder einen die Lage des chemischen Gleichgewichtes zugunsten der Ausgangsstoffe beeinflussenden Essigsäureester, vorzugsweise Essigsäuremethylester in Konzentrationen von 1,0 bis 10,0 ml/l oder Gemische dieser Stabilisatoren und als Titrand 0,3 Mol J_2 /l Methanol enthält.

Anwendungsgebiet der Erfindung

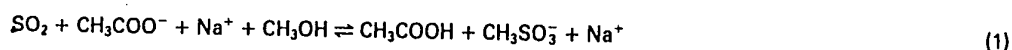
Die Erfindung betrifft ein pyridinfreies Titrationsmittel auf Natriumacetatbasis zur Bestimmung des Wassergehaltes nach Karl Fischer.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Bekanntlich wurde das Titrationsverfahren zur Bestimmung des Wassergehaltes von Karl Fischer entwickelt (Eberius, E., Wasserbestimmung mit Karl-Fischer-Lösung, Verlag Chemie, Weinheim 1954). Das Reagens besteht üblicherweise aus einer Lösung von J_2 , SC_2 und Pyridin in Methanol. Die zu untersuchende Substanz wird in der Regel in Methanol gelöst und mit obiger Lösung titriert. Da die Lösung nur etwa 4 Wochen lagerstabil ist nach Mischung, wird sie als Zweikomponentensystem gehandelt, welches aus einer Lösung A (J_2 in Methanol) und einer Lösung B (SO_2 in Pyridin) besteht. Ferner ist bekannt, daß sich weitere technische Lösungen auf pyridinfreie Karl-Fischer-Reagentien, die Stickstoffbasen wie z. B. Amine (Diethanolamin, Morpholin), heterozyklische Verbindungen (Thiazole, Imidazol) und Salze organischer Säuren (Natriumacetat, Benzoate, Salicylate) enthalten, beziehen.

Patente	DE OS 3010436 A 1	DE OS 3048237 A 1
	DE OS 3136942 A 1	DE OS 3204962 A 1
	DE OS 3723084 A 1	EP PS 0127740
		EP PS 0035066

Eine weitere technische Lösung stellt der Ersatz des Methanols als Lösungsmittel durch Alkylencarbonate und Ethylenglykolmonomethylether dar, um durch Verzögerung des Reaktionsablaufes Nebenreaktionen bei der Bestimmung des Wassergehaltes in Ketonen und Aldehyden zu unterbinden (EP PS 0035066). Die großtechnische Herstellung pyridinfreier Lösungen kann problematisch sein, da an die Ausgangsstoffe besondere Anforderungen hinsichtlich Reinheit und Wassergehalt gestellt werden (z. B. Vakuumdestillation bei Diethanolamin). Die Herstellung von wasserfreiem Natriumacetat hingegen ist über ein thermisches Trocknungsverfahren möglich. Es ist bekannt, daß die im Natriumacetat-Reagens stattfindende Reaktion vom Prinzip abläuft. Sie erwies sich aber als technisch nicht überführbar. Mit der üblichen J_2 -Konzentration von 0,2 Mol J_2 /l Methanol wird ein zu hoher Blindwert ermittelt, der die exakte Bestimmung geringer Wassergehalte nahezu ausschließt und daher für die analytische Praxis ungünstig ist. In der Literatur wird auf die Instabilität der Natriumacetatlösung aufmerksam gemacht, die sich in einem starken Titerabfall innerhalb von 4 Monaten bemerkbar macht, wobei keine Aussagen zur Temperaturabhängigkeit der Stabilität gemacht werden. Technische Lösungen zur Stabilisierung von Karl-Fischer-Reagentien auf Natriumacetatbasis sind nur für die Einkomponentensysteme bekannt. (U. S. Patent 2,780,601 [1957], Blomgren und Jenner [nicht im Patent aufgefunden], Peters, E. D. und J. L. Jungnickel, Anal. Chem. 27, 450 [1955], Sherman, F. B., M. P. Zabrokrickiy and V. A. Klimova, Z. Anal. Chim. 28, 1024 [1973]). Deren Wirkprinzip bezieht sich aber auf die Reaktion zwischen J_2 und SO_2 und nicht auf die Zersetzungsreaktion, wie sie in einem Zweikomponentensystem abläuft (2).



Die genannten technischen Lösungen bieten keine guten Voraussetzungen zur industriellen Produktion.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, die bei bekannten technischen Lösungen vorliegenden Mängel, wie der zu hohe Verbrauch von Titrand, bei der Blindwertbestimmung und die damit verbundene analytische Ungenauigkeit sowie die geringe Stabilität unter den Bedingungen, denen die Lösung bei Transport und Lagerung ausgesetzt ist, zu beseitigen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Titrationsmittel zu schaffen, das industriell herstellbar, die ablaufende Zersetzungsreaktion (Veresterung des Acetats mit Methanol) vermindert und somit die Lösung stabilisiert und längere Verwendbarkeitsräume zuläßt. Des weiteren sollte das neue Titrationsmittel die Bestimmung des Wassergehaltes in Arzneistoffen verschiedenster Verbindungsklassen ermöglichen.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß das Titrationsmittel, welches eine Base, SO_2 , J_2 als Titrand und ein Lösungsmittel, insbesondere Methanol, als Zweikomponentensystem aufgebaut ist und als Base Natriumacetat in einem Molverhältnis von Base zu SO_2 von 1:0,5 aufweist.

Erfindungsgemäß enthält dieses Zweikomponentensystem einen Stabilisator, wobei entweder

- ein Metallkomplexbildner
- ein das Methanol sterisch verdrängende Stoff
- oder ein die Lage des chemischen Gleichgewichtes in Richtung der Ausgangsstoffe beeinflussender Stoff eingesetzt wird.

Die Stabilisierung beruht dabei auf dem Unterbinden der Zersetzungsreaktion (Veresterung) in der Karl-Fischer-Lösung. Als Metallkomplexbildner wird vorzugsweise Dinatrium-EDTA in Konzentration von 0,060 bis 0,600 g/l verwendet.

Dinatrium-EDTA ist ein chelatbildendes Agens, das in der Lage ist, durch Komplexbildung von Metallionen, die als Katalysatoren auf die Veresterung (2) wirken, indirekt in den Zersetzungsmechanismus einzugreifen. Das Prinzip der Stabilisierung ist die Antikatalyse. Als Methanol sterisch verdrängender Stoff wird vorzugsweise Ethylenglykolmonomethylether in Konzentrationen von 1,0 bis 10,0 ml/l eingesetzt.

Ethylenglykolmonomethylether ist ein Zusatzstoff, der das zur Zersetzungsreaktion benötigte Methanol verdrängt. Der sterische Angriff der Säure an das Methanol wird durch das Vorhandensein des Ethers vermindert und damit Einfluß auf die Reaktion genommen.

Essigsäuremethylester in Konzentrationen von 1,0 bis 10,0 ml/l wird es vorzugsweise als ein die Lage des chemischen Gleichgewichtes in Richtung der Ausgangsstoffe beeinflussender Stoff verwendet, Essigsäuremethylester ist ein Reaktionsprodukt der Zersetzung. Durch Zusatz des Agens wird gemäß dem Prinzip von Le Chatelier zur Beeinflussung der Lage des chemischen Gleichgewichtes eine Verschiebung des Gleichgewichtes der Zersetzung zugunsten der Ausgangsstoffe erreicht und damit die Reaktion direkt beeinflusst im Sinne einer Unterbindung. In Weiterführung der Erfindung ist es möglich, Gemische der beanspruchten Stabilisatoren einzusetzen.

Erfindungsgemäß wird das Problem des zu hohen Blindverbrauches durch Veränderung der J_2 -Konzentration von 0,2 Mol/l auf 0,3 Mol/l Methanol gelöst. Der Blindverbrauch konnte dadurch um 0,90 ml/20,0 ml Solvent gesenkt werden. Durch

Testanalysen (Analgin, Sulfaguanidin, Sulfacetamid-Natrium, Oxalsäure), Substanzen mit definiertem Wassergehalt, die durch ein von der Karl-Fischer-Titration unabhängiges thermoanalytisches Verfahren (Thermogravimetrie) bestimmt wurden, wurde festgestellt, daß sich die Ergebnisse der Thermoanalyse und der mit der 0,3 Mol/l J_2 -Lösung ermittelten Werte nicht signifikant voneinander unterscheiden, es dagegen mit der 0,2 Mol/l J_2 -Lösung Abweichungen gab.

Die bei der Untersuchung von 30 Substanzen der Verbindungsklassen anorganische und organische Chloride, anorganische und organische Sulfate, Sulfonamide, Antibiotika, Phosphate und Salze organischer Säuren ermittelter Ergebnisse wurden mit denen durch die handelsübliche pyridinhaltige Karl-Fischer-Lösung verglichen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, so daß sich die vorgeschlagene Zusammensetzung als optimal erwies.

Das erfindungsgemäße Titrationsmittel eignet sich hervorragend zur Bestimmung des Wassergehaltes in Arzneistoffen verschiedener Verbindungsklassen, in Supporitorienmasse (Rosupol U[®]), in Polyacrylatfilmen und Membranen, in Serulaten und Impfstoffen sowie in Füllstoffen zur Leuchtstoffproduktion (Aluminiumfluoriden) und in Katalysatoren (Aluminiumhydroxyfluoriden) zur Bestimmung deren katalytischer Aktivität.

Es ist in instabiler Form bei Aufbewahrung bei 25°C vier Monate, bei kühler Aufbewahrung (5°C) ein Jahr stabil. Unter Zusatz der aufgeführten Stabilisatoren ist es bei Zimmertemperatur mindestens ein Jahr stabil. Darüber hinaus zeichnet sich das Titrationsmittel durch scharfe Endpunkteinstellung und hohe Endpunktstabilität (5 min) aus, wodurch eine hohe Genauigkeit der Wassergehaltsbestimmung gewährleistet ist. Ferner zeichnet es sich dadurch aus, daß der Endpunkt durch den Farbumschlag, farblos - braun, visuell gut erkennbar ist und damit neben der Polarisations- bzw. Dead-stop-Titration auch die Möglichkeit der visuellen Endpunktbestimmung besteht. Ein weiterer wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Titrationsmittels besteht darin, daß bei Verwendung von Dinatrium-EDTA zur Stabilisierung ein Schönungsmitteleffekt auftritt, da als Verunreinigungen im Natriumacetat enthaltene Ionen (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+}) in Form eines Chelatkomplexes gebunden werden, so daß es bei Lagerung unter den Bedingungen bei Raumtemperatur nicht zur Ausfällung ihrer Acetate kommen kann und damit eine Trübung der Lösung ausbleibt.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachfolgend anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert.

Herstellung Solvent

Beispiel 1

82,0 g wasserfreies Natriumacetat werden in 800 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Dazu wird die Lösung 24 h kühl aufbewahrt. Nach Ablauf dieser Zeit wird die Lösung in einem 1 l Rundkolben überführt und in diesen werden unter Kühlung 0,5 Mol SO_2 eingeleitet. Nach Abkühlung der Lösung auf Raumtemperatur wird in einem Maßkolben mit wasserfreiem Methanol auf 1 l aufgefüllt. Im Anschluß daran wird der Stabilisator Dinatrium-EDTA in einer Konzentration von 0,600 g/l zugesetzt. Die Lösung wird dann 24 h bei Zimmertemperatur stehen gelassen und eventuell auftretende Niederschläge abfiltriert.

Beispiel 2

Die Herstellung des Solvent erfolgt analog Beispiel 1.

Als Stabilisator wird jedoch Essigsäuremethylester in einer Konzentration von 10,0 ml/l zugesetzt.

Beispiel 3

Die Herstellung des Solvent erfolgt analog Beispiel 1.

Als Stabilisator wird jedoch Ethylenglykolmonomethylether in einer Konzentration von 10,0 ml/l zugesetzt.

Herstellung Titrand

Die Herstellung des Titranden ist für die Beispiele 1 bis 3 identisch. 38,1 g Jod werden mit wasserfreiem Methanol zu 0,5 l gelöst.

Anwendungsbeispiele

1. 0,3000 g Scopolaminhydrobromid werden in 20,0 ml stabilisiertem Solvent nach Beispiel 1 gelöst. Dann wird mit dem Titrand bis zum Äquivalenzpunkt titriert. Der Äquivalenzpunkt wird über Polarisationsspannungstitration ermittelt.
 2. 0,3000 g Metamizol-Natrium werden in 20,0 ml stabilisiertem Solvent nach Beispiel 2 gelöst. Danach wird analog Anwendungsbeispiel 1 verfahren.
 3. 0,2000 g Phenobarbital-Natrium werden in 20,0 ml stabilisiertem Solvent nach Beispiel 3 gelöst. Die nachfolgende Titration erfolgt entsprechend Anwendungsbeispiel 1.
 4. 0,2000 g Zäpfchenmasse (Rosupol U^(R)) werden durch Zugabe von 6,0 ml Chloroform gelöst. Nach Zugabe von 20,0 ml stabilisiertem Solvent nach Beispiel 1 wird mit dem Titrand bis zum Äquivalenzpunkt titriert.
- Unabhängig von der Arzneistoffstruktur sind in oben genannten Anwendungsbeispielen die nach Beispiel 1 bis 3 hergestellten Solventlösungen untereinander austauschbar.