

## Kundeninformation

### Wasserbestimmung nach der volumetrischen Karl Fischer Methode unter GMP

Es ist allgemeiner Standard, dass komplexe produktspezifische Methoden (z.B. HPLC, Spektrometrie etc.) für GMP-Analysen validiert sind. Die Behörden fordern zunehmend dass auch allgemeine Methoden (z.B. allgemeine Pharmakopöe-Methoden) für den Einsatz unter GMP zu validieren oder im Minimum zu verifizieren sind [1, 2]. Hierzu zählt auch die Wasserbestimmung nach der volumetrischen (titrimetrischen) Karl Fischer Methode.

Die Europäischen Pharmakopöe beschreibt mit Erscheinen der aktuellen 6. Edition, dass für den allgemeinen Test [3], welcher die Karl Fischer Methode beschreibt und auch in den Monographien referenziert wird, eine Verifizierung der Methode für jede Prüfsubstanz bindend erforderlich ist (the accuracy of the determination ... must be verified for each substance to be determined). Das Vorgehen ist beispielhaft illustriert und besteht im wesentlichen aus einer mehrmaligen sequentiellen Addition von Wasser auf die Prüfsubstanz mit anschliessender Messung des Wassergehalts. Aus den Resultaten werden Kennwerte über die Parameter Linearität, Richtigkeit und Reproduzierbarkeit abgeleitet.

Die matrixspezifische Verifizierung der Karl Fischer Methode ist aus analytischer Sicht zur Resultatsabsicherung notwendig und sinnvoll, da die Karl Fischer Reaktion prinzipiell für Matrixeinflüsse anfällig ist. Basierend auf diesen Einflüssen, kann die Karl Fischer Methode nicht zu den "basic compendial procedures" [2] gezählt werden und muss somit verifiziert werden.

Solvias orientiert sich bei der Methodenverifizierung an den Vorgaben des allgemeinen Tests der Europäischen Pharmakopöe [3]. Dies gilt sowohl für die direkte Anwendung der allgemeinen Ph. Eur. Methode [3] und der allgemeinen USP Methode [4] (dort fehlen momentan noch spezielle Anweisungen zur Durchführung der Verifizierung), als auch für Abwandlungen der volumetrischen (titrimetrischen) Karl Fischer Methode nach Solvias-Prozeduren, wie z.B. die Mikro-Bestimmung und/oder die Gasextraktionsmethode (Ofenmethode).

Entsprechend den Vorgaben der Pharmacopöen führen wir seit 2008 für **GMP**-Aufträge zur Bestimmung des Wassergehalts gemäss der volumetrischen Karl Fischer Methode konsequent die Verifizierung an jeder Prüfsubstanz (Matrix) durch, sofern nicht bereits eine produktspezifische und validierte Prüfvorschrift bzw. eine Verifizierung für diese Prüfsubstanz vorliegt. Die Vorgehensweise entspricht der aktuellen Situation von Behördenseite. Solvias ist in konstantem Dialog mit den verantwortlichen Stellen und sollten sich Änderungen ergeben, werden wir Sie sofort informieren.

Die Verifizierung wird pro Prüfsubstanz (Matrix) einmal exemplarisch durchgeführt. Die zusätzlichen Verifizierungskosten fallen daher pro Prüfsubstanz (Matrix) nur einmal an und werden zum Muster-Analysenpreis hinzugerechnet. Falls bereits aus einer früheren Analyse eine entsprechende Verifizierung vorliegt, werden bei Folgeaufträgen nur die reinen Analysenkosten für die Wasserbestimmung in Rechnung gestellt. Zur optimalen Auftragsbearbeitung möchten wir Sie bitten die Auftragsnummer der Verifizierung auf den Nachfolgeaufträgen zu referenzieren. Bei GMP Aufträgen ohne vorherige Verifizierung wird diese automatisch durchgeführt um den behördlichen Anforderungen gerecht zu werden.

[1]	EU-GMP-Leitfaden: Teil II, Kap. 12.8 Validierung von Prüfverfahren
[2]	USP - NF <1226> Verification of compendial procedures
[3]	Ph. Eur. 2.5.12. Water: Semi-micro determination
[4]	USP - NF <921> Water determination