



## WHITE PAPER

# Empfehlungen zur Umstellung manueller Titrationsen auf automatisierte Titrationsverfahren

Obwohl bereits einige für Prüfungen verwendete Titrationsmethoden in den USP Monographien auf chromatographische oder andere quantitative Verfahren umgestellt werden, spielt die Titration immer noch eine wichtige Rolle unter den pharmazeutischen Analyseverfahren und -prozessen. Einige Anwendungen, wie z. B. die Unterscheidung zwischen Karbonat und Bikarbonat oder ein- und zweibasigen Phosphatsalzen, sind nur durch Titration möglich, was die Titration zu einer zweckmäßigen Methode macht. Zum Beispiel ist die Wasserbestimmung mittels Karl-Fischer-Titration (KF) hochselektiv für Wasser und empfindlich genug, um bis in den mg/L-Bereich (ppm) zu gelangen.

Während die Industrie bereits moderne KF-Titriergeräte zur selektiven und zuverlässigen Wassergehaltsbestimmung einsetzt, verweisen für andere Anwendungen immer noch viele USP-Monographien auf die manuellen visuellen Endpunkt-Titrationsmethoden. Die visuelle Anzeige mit Farbindikatoren ist die älteste Methode zur Bestimmung des Äquivalenzpunktes einer Titration und wird immer noch häufig verwendet und in verschiedenen Leitfäden vorgeschlagen. Sie ist kostengünstig und erfordert nur wenig Ausrüstung. Allerdings kann es mühsam sein, den Endpunkt durch tropfenweise Zugabe eines Titriermittels mit einer Handbürette zu bestimmen, bis der Farbumschlag stabil ist.

Ein weiterer Nachteil der Methode mit visueller Indikation ist, dass die Farbwahrnehmung der einzelnen Anwender unterschiedlich ist und zudem noch von den Lichtverhältnissen abhängen kann. Außerdem wird die visuelle Endpunkterkennung in farbigen und/oder trüben Lösungen erschwert. Diese Faktoren verringern die Zuverlässigkeit der Ergebnisse, da sie anfälliger für menschliche Fehler werden. Ein noch größerer Nachteil ist, dass die visuelle Methode nicht automatisiert werden kann und daher schwer zu validieren ist und es ihr an Datenintegrität mangelt.

Dieses White Paper fasst die Schritte zusammen, die bei der Umstellung eines bestehenden manuellen Titrationsverfahrens auf halbautomatische oder automatische Titrationsverfahren erforderlich sind. Es werden Themen wie die Auswahl der richtigen Elektrode und des Titrationsmodus besprochen. Zum besseren Verständnis werden die besprochenen Themen mit drei praktischen Beispielen illustriert.

## TITRATIONSBEISPIELE

Anhand von drei Titrationsbeispielen werden mögliche Anpassungen zwischen dem bestehenden manuellen Titrationsverfahren und einem geeigneten halbautomatischen oder automatisierten Titrationsverfahren aufgezeigt. Im Einzelnen sind dies:

### 1. KALIUMCITRAT

Die Gehaltsbestimmung von Kaliumcitrat erfolgt durch eine nichtwässrige Säure-Base-Titration mit Perchlorsäure in Eisessig als Titriermittel und Kristallviolett als Indikator [1].

### 2. CALCIUMHYDROXID

Die Gehaltsbestimmung von Calciumhydroxid erfolgt durch eine komplexometrische Titration mit Dinatriumedtat ( $\text{Na}_2\text{EDTA}$ ) als Titriermittel und Hydroxynaphtholblau als Indikator [2].

### 3. KALIUMBROMID

Der Grenzwertüberwachung für (freies) Chlor in Kaliumbromid wird als Rücktitration durchgeführt. Silbernitrat wird als Titriermittel verwendet, Ammoniumthiocyanat als Titriermittel für die Rücktitration und Ammonium-Eisen-III-Sulfat als Indikator [3].

Diese Beispiele wurden so ausgewählt, dass sie sowohl unterschiedliche Titrationsreaktionen als auch die Art der Analyse (z. B. Gehaltsbestimmung oder Grenzwertüberwachung von Verunreinigungen) abdecken.

## DIE AUSWAHL DER ELEKTRODE

Der erste und kritischste Schritt bei der Umstellung einer manuellen Titration auf ein automatisches oder halbautomatisches Verfahren ist die Wahl des Sensors zur Anzeige des Äquivalenzpunktes. Indem die visuelle Endpunkterkennung durch einen Sensor ersetzt wird, wird die subjektive visuelle menschliche Wahrnehmung durch einen objektiven Sensor ersetzt. Darüber hinaus kann diese Art der Anzeige leicht automatisiert und validiert werden.

Die Wahl des Sensors hängt von der Titrationsart, der Probenmatrix und dem Titriermittel ab. Säure-Base-Titrationsen erfordern andere Sensoren als Redox-Titrationsen oder Fällungs-Titrationsen. Zusätzlich kann die Probenmatrix einen Einfluss auf den Sensor haben. So wird z. B. für nichtwässrige Titrationsen eine andere kombinierte pH-Elektrode benötigt als für wässrige Titrationsen. In **Tabelle 1** sind Vorschläge für entsprechende Sensoren in Abhängigkeit vom Titriermittel und dem derzeit noch verwendeten Indikator aufgeführt. Unter Bezugnahme auf **Tabelle 1** wurden für die drei Beispiele folgende Elektroden ausgewählt:

1. Bei Kaliumcitrat wird als Titriermittel Perchlorsäure verwendet [1]. Für dieses Titriermittel wird unabhängig vom Indikator eine kombinierte pH-Elektrode vorgeschlagen, die für die nichtwässrige Titration geeignet ist.
2. Calciumhydroxid erfordert Dinatriumedtat als Titriermittel [2]. Für dieses Titriermittel werden je nach Indikator alternativ zwei Sensoren vorgeschlagen. Die Indikation des Farbumschlags von Eriochromschwarz T, Dithiozion oder Xylenolorange kann dann mit einem photometrischen Sensor erfolgen [2]. Empfehlenswert ist jedoch die Verwendung eines potentiometrischen Sensors, in diesem Fall kann daher anstatt des Indikators Hydroxynaphtholblau eine kombinierte Calciumelektrode für die automatische oder halbautomatische Titration verwendet werden.
3. Kaliumbromid benötigt für die Grenzwertüberwachung des (freien) Chlors mittels Rücktitration Ammoniumthiocyanat als Titriermittel [3]. Normalerweise wird bei dieser Titration nur Eisen(III)-ammoniumsulfat als Indikator verwendet. Die Wahl der passenden Elektrode wird in der Regel auch von den Eigenschaften der Probelösung bestimmt. In diesem Beispiel wird eine Rücktitration mit Silbernitrat durchgeführt [3], wofür eine kombinierte Silberelektrode die Elektrode der Wahl ist.

**Tabelle 1** führt die gebräuchlichsten Titrimittel und Indikatoren auf. Wenn Ihre Kombination von Titrimittel und Indikator in der Tabelle fehlt, wenden Sie sich an den Hersteller von Elektroden und Geräten, da dieser Sie bei der Auswahl der richtigen Elektrode für Ihre Titration unterstützen kann.

Tabelle 1. Häufig verwendete Titrimittel- und Indikatorkombinationen mit den zum Austausch empfohlenen Sensoren

Titrimittel	Indikator	Empfohlener Sensor
Ammoniumthiocyanat, Kaliumthiocyanat, Tetramethylammonium- bromid	Ammonium-Eisen(III)-sulfat	Kombinierte Silberelektrode (Silbersalze, Rücktitration mit Silbernitrat)
		Kombinierte Goldelektrode, (Quecksilber- salze)
Brom, Cer(IV)sulfat, Iod, Kaliumbromat, Kaliumhexacyanoferrat II, Natriumthiosulfat	Stärke	Kombinierte Platinelektrode
Cer(IV)sulfat	Diphenylamin	Kombinierte Platinelektrode
Dichlorphenolindophenol	Keiner (selbstindizierendes Titrimittel, Eigenfärbung)	Polarisierbare Gold- oder Platinelektrode
Dinatrium-Edtat, Zinksulfat	Hydroxynaphtolblau	Kombinierte Calciumelektrode
	Eriochromschwarz T, Dithiozion, Xylenolorange	Photometrischer Sensor
Ammonium-Eisen(III)-sulfat	Stärke, Ammoniumthiocyanat	Kombinierte Platinelektrode
Ammonium-Eisen(II)-sulfat	Ferroin, Orthophenanthrolin	Kombinierte Platinelektrode
Salzsäure, Schwefelsäure	Phenolphthalein, Bromokresolgrün, Methylrot, Methylorange	Kombinierte pH-Elektrode geeignet für wäss- rige Titration (Lösungsmittel ist Wasser)
		Kombinierte pH-Elektrode geeignet für nicht-wässrige Titration (nicht-wässriges Lösungsmittel)
Bleinitrat, Bleiperchlorat	Xylenolorange, Dithizon	Ionenselektive Bleielektrode
Perchlorsäure	Kristallviolett, p-Naphtholbenzein	Kombinierte pH-Elektrode geeignet für nicht-wässrige Titration (nichtwässriges Lösungsmittel)
Kaliumhydroxid	Phenolphthalein, Bromokresolgrün	Kombinierte pH-Elektrode geeignet für wässrige Titration (Lösungsmittel ist Wasser)
		Kombinierte pH-Elektrode geeignet für nicht-wässrige Titration (nichtwässriges Lösungsmittel)
Kaliumpermanganat	Keiner (selbstindizierendes Titrimittel, Eigenfärbung)	Kombinierte Platinelektrode
Silbernitrat	Eosin Y, Ammonium- Eisen-Sulfat, Kaliumchromat	Kombinierte Silberelektrode
Kaliumhydroxid, Tetrabutylammonium- hydroxid	Phenolphthalein, Methylrot, Methylorange, Bromphenol blau, Bromothymolblau, Thymolphthalein	Kombinierte pH-Elektrode geeignet für wässrige Titration (Lösungsmittel ist Wasser)
		Kombinierte pH-Elektrode geeignet für nicht-wässrige Titration (nichtwässriges Lösungsmittel)

## WEITERE NOTWENDIGE ANPASSUNGEN FÜR DIE METHODENUMSTELLUNG

### – PROBENVERDÜNNUNG

Mit der Auswahl der Elektrode ist der wichtigste Schritt für den Übergang zu einer halb- oder vollautomatischen Titration abgeschlossen. Es gibt jedoch noch ein paar weitere Anpassungen, die notwendig sein können. Ein Punkt, der berücksichtigt werden muss, ist die Menge an Verdünnungsmittel (Wasser oder Lösungsmittel), welches bei der Titration verwendet wird. Um genaue Ergebnisse zu erhalten, ist es zwingend erforderlich, dass sowohl der Mess- als auch der Referenzteil des Sensors tief genug in die Lösung eingetaucht sind. **Abbildung 1** zeigt ein Beispiel einer kombinierten pH-Elektrode. Die Sensorhersteller geben in der Regel eine minimale Eintauchtiefe an, die für genaue Titrationen erforderlich ist.

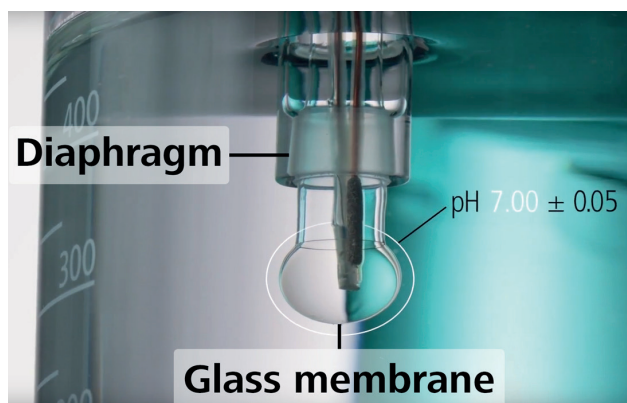


Abbildung 1. Beispiel für die optimale Eintauchtiefe bei einer kombinierten pH-Elektrode. Sowohl die Glasmembran (Messteil) als auch das Diaphragma (Referenzteil) tauchen vollständig in die Probenlösung ein.

### Betrachten wir die drei Beispiele:

**1.** Für Kaliumcitrat werden 25 mL Eisessig als Lösungsmittel verwendet und es ist keine Bechergöße angegeben [1]. Wenn ein 100 mL Becherglas verwendet wird, reichen die 25 mL Eisessig nicht aus, um die Elektrode ausreichend einzutauchen. Es wird daher empfohlen, das Volumen des Lösungsmittels auf z. B. 50 mL zu erhöhen, was dann natürlich so auch identisch für den Blindwert so durchgeführt werden muss.

**2.** Für Calciumhydroxid befindet sich vor Beginn der Titration ein Gesamtvolumen von 165 mL im Titrierbecher und auch hier ist keine Bechergöße angegeben [2]. Wenn ein 250 mL hohes Becherglas verwendet wird, ist keine Anpassung des Verdünnungsvolumens erforderlich, da das Volumen ausreicht, um die Elektrode ausreichend einzutauchen.

**3.** Für Kaliumbromid befindet sich nach der Probenvorbereitung für den Grenzwerttest von freiem Chlor 56 mL Lösung in einem Erlenmeyerkolben [3]. Für die Titration wird ein Weithalskolben benötigt, um die Elektrode in den Erlenmeyerkolben einpassen zu können. Mit einem 100 mL Weithalskolben, kann die Elektrode nicht ausreichend eintauchen. Es ist hier daher notwendig, die bei der Titration verwendete Wassermenge auf z. B. 75 mL zu erhöhen.

Wie oben dargestellt, spielt das für die Titration verwendete Gefäß eine wichtige Rolle bei der Festlegung der benötigten Lösungsmittelmenge und wird weiter auch von der Menge des Titriermittels beeinflusst, welches während der Titration zugegeben wird. Das Titriermittelvolumen wiederum ist abhängig von der Probenmenge. Einwaage, Verbrauch, Lösungsmittelmenge, Mindesteintauchtiefe des Sensors und Titrationsgefäß, 5 Faktoren die unmittelbar zusammenhängen.

### – PROBENEINMASS

Automatische oder halbautomatische Titratoren sind typischerweise mit 10 mL oder 20 mL Büretten ausgestattet. Viele manuelle Titrationsmethoden haben jedoch Endpunkte über 30 mL teilweise sogar über 40 mL. Da das Nachfüllen der Bürette zu einem systematischen Fehler führt, ist eine Reduzierung der Probenmenge erforderlich. Eine Reduzierung des Probeneinmass hat den zusätzlichen Vorteil, dass weniger Abfall entsteht, da weniger Titriermittel verbraucht wird.

Im Allgemeinen wird empfohlen, dass der Äquivalenzpunkt einer Titration zwischen 10% und 90% des verwendeten Bürettenvolumens liegt. Ein optimales Probeneinmass führt zu einem Titriermittelverbrauch bei etwa 50 % des Bürettenvolumens. Wird für die halbautomatische oder automatische Titration eine 20 mL Bürette verwendet, liegt der optimale Titriermittelverbrauch bei 10 mL. Betrachten wir wieder die drei Beispiele von oben:

**1.** Für die Kaliumcitrat-Bestimmung werden 200 mg Probe und 0,1 N Perchlorsäure verwendet [1]. Diese Kombination führt zu einem Endpunktvolumen von ca. 19-20 mL, unter der Annahme, dass die Gehaltsbestimmung ein Ergebnis von 100 % liefert. Für eine halbautomatische oder automatisierte Titration mit einer 20-mL-Bürette wären 100 mg Kaliumcitrat eine ideale Probengröße.

**2.** Für die Calciumhydroxid-Bestimmung werden mit 1,5 g Probe 500 mL Stammlösung hergestellt. Von dieser Stammlösung werden 50 mL für die Titration

verwendet, was einer Probenmenge von 0,15 g Probe im Aliquot entspricht [2]. Bei einer 0,05 M Dinatriumedetat-Titrierlösung und einer Reinheit von 100 % entspricht dies einem Endpunkt bei ca. 40 mL. Die für die Stammlösung verwendete Probenmenge sollte daher auf 0,375 g reduziert werden, um einen Endpunkt bei etwa 10 mL zu erhalten.

**3.** Für den Grenzwerttest von Chlor in Kaliumbromid ist festgelegt, dass nicht mehr als 1,7 mL des Silbernitrat-Titriermittels verwendet werden sollten, um den Test zu bestehen [3]. Eine Anpassung des Probenumfangs ist daher nicht erforderlich. Allerdings sollte eine 10-mL-Bürette statt einer 20-mL-Bürette in Betracht gezogen werden, da 1,7 mL unter den empfohlenen 10 % des Äquivalenzpunktvolumens liegen.

Nach all diesen Überlegungen verbleibt noch ein letzter Schritt im Transferprozess - die Auswahl des Titrationsmodus und der Titrationsparameter.

## AUSWAHL DES TITRATIONSMODUS

Ähnlich wie unterschiedliche Titrations spezifische Titriermittel und Sensoren erfordern, können der Titrationsmodus und die Einstellungen der Titrationsparameter das Ergebnis beeinflussen. Sie können einen besonders starken Einfluss auf die Präzision und Richtigkeit eines Ergebnisses haben. Daher bieten die Anbieter von automatischen und halbautomatischen Titratoren Standard-Titriermethoden für die verschiedenen Kombinationen von Titrationsart, Titriermittel und Sensor an.

Der Titrationsmodus definiert das Prinzip der Titrationsmittelabgabe (z. B. monotone oder dynamische Zugabe) und die Aufnahme der Titrationskurve (bis zum Endpunkt oder die ganze Titrationskurve).

Die gebräuchlichsten Titrationsmodi sind die Endpunkt-Titration, die monotone Titration und die dynamische Titration.

Im Folgenden werden diese drei Titrationsmodi kurz erläutert. Weitere Informationen und grundlegende Beispiele für halbautomatische und automatisierte Titrations finden Sie in der Literatur von Anbietern von Titratoren.

## – ENDPUNKT TITRATION

Endpunkt-Titrations sind vergleichbar mit manuellen Titrations. Es wird so lange Titriermittel zugegeben, bis der Indikator seine Farbe ändert und damit den Endpunkt der Titration signalisiert. Grundlage für eine Endpunkt-Titration ist, dass der Indikator seine Farbe zuverlässig und reproduzierbar am gleichen Endpunkt wechselt, zum Beispiel bei einem definierten pH-Wert. Bei automatischen Titrations gilt das gleiche Prinzip, das Titriermittel wird so lange zugegeben, bis der Sensor den Endpunkt, z. Bsp. einen vorgegebenen pH Wert, detektiert. Säure-Base-Titrations lassen sich leicht in Endpunkt-Titrations umwandeln. Ein Beispiel ist die Säure-Neutralisationskapazität nach USP General Chapter <301> Acid-Neutralizing Capacity [4]. Aufgrund ihrer Einfachheit und Schnelligkeit werden Endpunkt-Titrations oft für Routinebestimmungen durchgeführt.

Wenn das Indikationssignal nicht stabil genug für eine zuverlässige und reproduzierbare Endpunkt-Titration ist, wenn mehr Informationen über die Probe gewonnen werden sollen oder wenn mehrere Analyten mit der gleichen Titration bestimmt werden sollen, dann ist die Aufnahme der gesamten Titrationskurve (Volumen vs. Messsignal) erforderlich. Bei der Aufnahme der gesamten Titrationskurve können zwei unterschiedliche Dosierprinzipien angewendet werden - monotone oder dynamische Zugabe des Titranten. **Abbildung 2** veranschaulicht die beiden Dosierprinzipien.

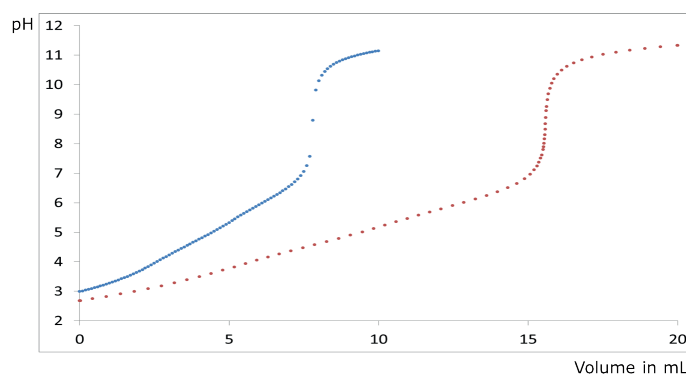


Abbildung 2. Titrationskurve von Zitronensäure, durchgeführt als monotone Titration (blau) und dynamische Titration (rot). Für eine übersichtlichere Darstellung wurden unterschiedliche Probenmengen verwendet, was zu unterschiedlichem Verbrauch an Titriermittel führt.

## – MONOTONE TITRATION

Die Titration wird als monotone Titration bezeichnet, wenn für die Zugabe von Titriermittel über die gesamte Dauer der Titration konstante Volumenschritte verwendet werden. Sie wird für Titrations empfohlen, die eine langsame Reaktionskinetik aufweisen (z. B. langsam reagierende komplexometrische Titrations) oder wenn ein geringer Titrationsverbrauch zu erwarten ist (z. B. bei Blindwertbestimmungen). Sie ist erforderlich, wenn die Titrationskurve keine S-Form hat, wie z. B. bei Redox-titrations oder bei Titrations mit einem photometrischen Sensor. Bei derartigen Titrations würde eine dynamische Zugabe des Titriermittels zu einer Übertitration führen.

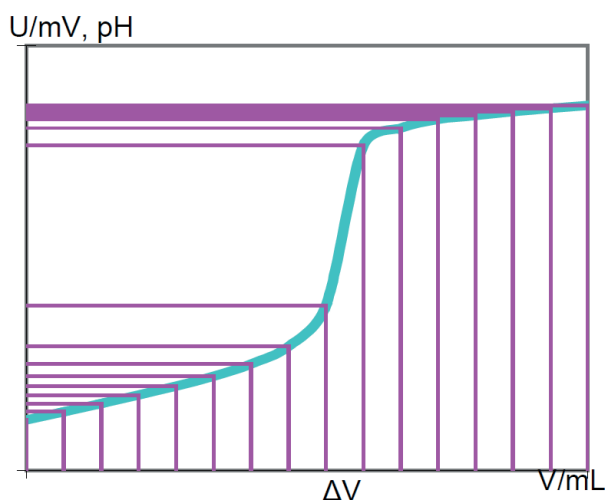


Abbildung 3. Veranschaulichung des monotonen Titrationsmodus. Jede rosa Linie entspricht der Zugabe eines definierten festen Volumens ( $\Delta V$ ) des Titriermittels.

Die Nachteile der monotonen Titration sind die geringe Datendichte (Anzahl Messpunkte) um den Äquivalenzpunkt (siehe **Abbildung 2** und **Abbildung 3**) sowie die lange Titrationsdauer.

## – DYNAMISCHE TITRATION

Bei einer dynamischen Titration wird, wie der Name schon sagt, das Titriermittel dynamisch in Abhängigkeit von der Steigung der Titrationskurve zugegeben. Ändert sich z. B. das Signal über mehrere Zugaben nur geringfügig, wird das Volumen der nächsten Inkremente erhöht und umgekehrt. Die dynamische Titration ähnelt der manuellen Titration, da der Labormitarbeiter die Geschwindigkeit der Titriermittelzugabe und Größe der Volumenschritte beschleunigt oder verlangsamt, je nachdem wann der Farbumschlag einsetzt.

Der Vorteil dieser Methode ist eine hohe Messpunktdichte um den Äquivalenzpunkt herum (siehe **Abbildung 4**), was zu einer hohen Auflösung, besseren Reproduzierbarkeit und einer schnelleren Titration führt.

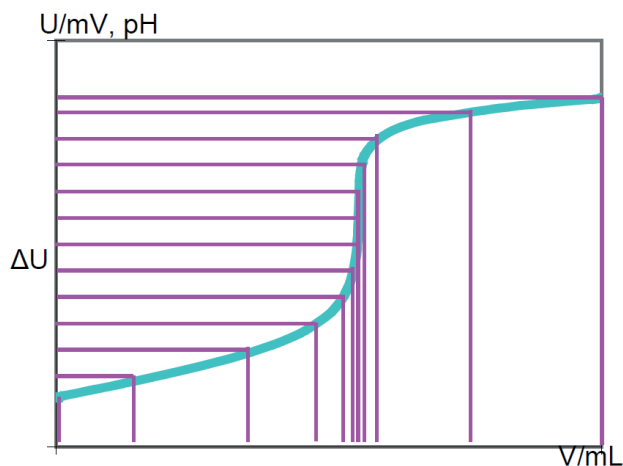


Abbildung 4. Darstellung des dynamischen Titrationsmodus, jede rosa Linie entspricht einer Zugabe von Titrant, die so optimiert ist, dass annähernd konstante Potentialdifferenzen  $\Delta U$  erreicht werden.

Typischerweise werden Säure-Base-Titrations, Fällungstitrations und komplexometrische Titrations in diesem Modus durchgeführt.

**Tabelle 2** gibt einen Überblick über die gängigsten Titrationsmodi und deren Prinzip. Zudem sind die häufigsten Anwendungen für die verschiedenen Titrationsmodi aufgeführt.

Die drei Beispiele Kaliumcitrat, Calciumhydroxid und Kaliumbromid können alle im dynamischen Titrationsmodus titriert werden. Es wird jedoch empfohlen, die Blindwertbestimmung für Kaliumcitrat und Calciumhydroxid im monotonen Titrationsmodus durchzuführen, da niedrige Blindwerte zu erwarten sind. Da es sich bei der Überprüfung von Chlorid in Kaliumbromid um eine Rücktitration mit höherem Verbrauch an Titriermittel handelt, kann hier für die Blindwertbestimmung der dynamische Titrationsmodus verwendet werden.

## FAZIT

Die Umstellung einer bislang manuell durchgeführten Titration auf eine halbautomatische oder automatisierte Titrationsmethode kann unter Berücksichtigung wichtiger Punkte wie Wahl der Elektrode und des Titrationsmodus erfolgreich durchgeführt werden. Darüber hinaus bietet die Umstellung der Titrationsmethode die Möglichkeit, die Optimierung der Methode hinsichtlich des Titriermittelverbrauchs und damit der Verringerung des Chemikalienverbrauchs zu berücksichtigen.

Betrachtet man die drei Beispiele, so sind für eine Methodenumstellung von manueller Titration auf halbautomatische oder automatisierte Titration folgende Änderungen notwendig:

Tabelle 2. Übersicht über die verschiedenen gebräuchlichen Titrationsarten, ihre Prinzipien und ihre Anwendungen.

Modus	Prinzip	Anwendungen
Endpunkt Titration	Titration auf einen definierten, fixen Endpunkt	Titration auf vorgegebenen pH Wert
Monotone Titration	Konstante Volumeninkremente	Langsame Reaktionskinetik (komplexometrische Titrationsen)
		Kleine Äquivalenzpunktvolumina (Blindwertbestimmungen)
		Plötzliche Signaländerung am Äquivalenzpunkt (Titration mit polarisierten Elektroden, photometrische Titrationsen)
Dynamische Titration	Volumeninkremente abhängig von der Signaländerung	Schnelle Reaktionskinetik (Säure-Base-Titration)
		S-förmige Titrationskurven (Redox-Titration, Fällungstitation)

### 1. FÜR DIE GEHALTSBESTIMMUNG VON KALIUMCITRAT

- Verwendung einer kombinierten pH-Elektrode, die für nichtwässrige Titration geeignet ist, anstelle des Kristallviolett-Indikators.
- Erhöhen des Eisessigsäure-Volumens, um die optimale Eintauchtiefe der Elektrode zu gewährleisten
- Verringerung der Probenmenge von 200 mg auf 100 mg.
- Verwendung des dynamischen Titrationsmodus.

### 2. FÜR DIE GEHALTSBESTIMMUNG VON KALIUMHYDROXID

- Verwendung einer kombinierten Ca-Ionen-selektiven Elektrode anstelle des Hydroxynaphtholblau-Indikators.
- Verringerung der Probenmenge von 1,5 g auf 0,375 g.
- Verwendung des dynamischen Titrationsmodus.

### 3. FÜR DIE GRENZWERTÜBERPRÜFUNG VON CHLORID IN KALIUMBROMID

- Verwendung einer kombinierten Silberelektrode anstelle des Eisen-Ammoniumsulfat-Indikators.
- Vergrößerung der Wassermenge, um die optimale Eintauchtiefe der Elektrode zu gewährleisten.
- Verwendung des dynamischen Titrationsmodus.

Diese Änderungen machen eine Validierung der halbautomatischen oder automatisierten Titration notwendig. USP General Chapter <1225> Validation of Compendial Procedures gibt einen Überblick, welche Parameter bei einer Methodvalidierung geprüft werden müssen [5]. Für bereits etablierte allgemeine Verfahren, wie z. B. die Titration, sollte eine Überprüfung der Gebrauchstauglichkeit durch Bestimmung der Richtigkeit, Präzision und Spezifität (Abwesenheit möglicher Interferenzen) erfolgen. Wird der Probenumfang verändert, sollte auch die Linearität bestimmt werden.

## Referenzen

- [1] USP. Potassium Citrate. In: USP 42–NF 37. Rockville, MD: USP; 2020:3613.
- [2] USP. Calcium Hydroxide. In: USP 42–NF 37. Rockville, MD: USP; 2020:701.
- [3] USP. Potassium Bromide. In: USP 42–NF 37. Rockville, MD: USP; 2020:3600.
- [4] USP. <301> Acid-neutralizing Capacity. In: USP–NF. Rockville, MD: USP; May 1, 2019.
- [5] USP. <1225> Validation of Compendial Procedures. In: USP–NF. Rockville, MD: USP; May 1, 2019.

## Autoren

Margareth R. C. Marques<sup>1</sup>, Horacio Pappa<sup>1</sup>, Michael Chang<sup>1</sup>, Lori Spafford<sup>2</sup>, Michael Klein<sup>3</sup>, Lucia Meier<sup>3</sup>

<sup>1</sup> U. S. Pharmacopeia

<sup>2</sup> Metrohm USA

<sup>3</sup> Metrohm International Headquarters, Switzerland

## Kontakt

**Karsten Efferenn**

Deutsche Metrohm GmbH & Co. KG

[info@metrohm.de](mailto:info@metrohm.de)