

Prom. Nr. 3641

**Fehlerbetrachtung
zur quantitativen Analyse
unter besonderer Berücksichtigung
der Pharmakopöe-Analyse**

Von der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von

Peter Richard Eichenberger
dipl. Apotheker
von Burg (Kt. Aargau) und Zürich

Referent: Herr Prof. Dr. J. Büchi
Korreferent: Herr Prof. Dr. X. Perlia

Juris-Verlag Zürich
1965

Die vorliegende Fehlerbetrachtung zur quantitativen Analyse verdankt den Anstoss zu ihrer Entstehung einer andern, zweckgerichteteren Problemstellung: Es sollten verschiedene Methoden zur quantitativen Bestimmung von Alkaloiden in Alkaloidsalzen ausgeführt, modifiziert, miteinander verglichen und im Hinblick auf eine Verwendung in Pharmakopöe-Vorschriften beurteilt werden.

Das Vorgehen zur Lösung einer derartigen analytischen Aufgabe war routinemässig bisher das folgende: Eine oder mehrere vertrauenswürdige Testsubstanzen werden beschafft und auf ihre Reinheit geprüft. Bisherige und neue Methoden werden nach Anpassung an die gegebenen Anforderungen und Möglichkeiten auf die Testsubstanzen angewendet. Mit jeder Methode wird eine Bestimmungsserie durchgeführt; aus den Einzelresultaten der Serie lässt sich ein Mittelwert bilden, welchen man als für die Methode charakteristisch betrachtet. Bei Vergleich und Beurteilung der verschiedenen Methoden können dann einzelne deutlich als unspezifisch, inkonstant oder unwirtschaftlich ausgeschieden werden. Unter den verbleibenden tauglichen Methoden wird die zweckmässigste ermittelt, indem neben chemischen und technischen Erwägungen vor allem auch die Resultatwerte der Bestimmungen als Argumente aufgerufen werden. Gesucht wird der wahre Gehaltswert; die Resultate werden in ihren Abweichungen vom wahren Wert gegeneinander ausgespielt, in der Annahme, dass die Abweichungen als Mass für die Eignung der Methoden interpretiert werden können. Zusätzlich wird die Streuung der Einzelresultate innerhalb der Bestimmungsserien als Kriterium für die Genauigkeit der Methode gewertet, wobei nicht selten Genauigkeit und Richtigkeit verwechselt werden.

Eine derartige Auswertung der Bestimmungsergebnisse liegt auf der Hand und ist oft üblich; sie ist aber zu oberflächlich und liefert keine fundierten Resultate, da sie die vielfältigen Abweichungen unbeachtet lässt, welchen das Resultat auch von der technischen Seite der Methode her unterworfen ist. Diese eigentlichen Fehler der Methode, welche ausserhalb jeder Diskussion über die Eignung der Methode für eine spezielle Aufgabe stehen, sind fast immer bedeutender, als sie sich für den einzelnen Untersucher bei teilweise konstanten Arbeitsbedingungen manifestieren können.

Der Resultatwert steht also für die Kriterien der Eignung und der Genauigkeit oder Richtigkeit der Methode, und die Eignung kann nicht objektiv verglichen und beurteilt werden, wenn nicht die Genauigkeit der Methode bekannt ist. Im weiteren ist die Kenntnis der Genauigkeit auch unerlässlich, um dort, wo eine Bestimmungsmethode zu verbindlichen Gehaltsforderungen führt (Pharmakopöe, Lebensmittelbuch), den Toleranzbereich der Gehaltsforderung als Produkt der Gehaltsspanne der Substanz einerseits und des Streubereiches der Methode anderseits festzulegen.

Die Erfassung von Genauigkeit und Richtigkeit einer Methode in einem bestimmten Arbeitsbereich ist jedoch nicht sehr einfach. Der theoretisch richtige Weg wäre der Modellversuch mit einer Testsubstanz genau bekannten Gehaltes und unendlich vielen Bestimmungen unter allen möglichen Bedingungen innerhalb des Arbeitsbereiches (Untersucher, Zustandsgrössen, Apparate und Geräte); die Streuung der sämtlichen, unendlich vielen Einzelresultate würde zum objektiven Mass der Genauigkeit, die Abweichung des Mittelwertes aller Einzelresultate vom bekannten Gehalt der Testsubstanz zum objektiven Mass der Richtigkeit der Methode. Der Modellversuch wird aber meistens am Fehlen der geeigneten Testsubstanz und am zu grossen, für ein aufschlussreiches Resultat notwendigen Arbeitsaufwand scheitern; überdies hat er den Nachteil, dass seine Resultate wenig über die Hintergründe der Qualität der Methode aussagen. Zweckmässiger schien uns daher die Analyse der Genauigkeit einer Methode von der Genauigkeit ihrer Teiloperationen aus: Durch die Kenntnis der Teilfehler erhalten wir die zutreffendste Auskunft über die Fehlerstruktur der Methode und sind zudem in der Lage, je nach dem Gewicht der Teilfehler die Massnahmen zur Genauigkeitsverbesserung am richtigen Ort angreifen zu lassen.

Die Zielsetzung dieser Arbeit geht nun dahin, einen Beitrag zur Erfassung dieser besonders für das Semi-Mikrogebiet der Pharmakopöeanalyse wesentlichen Fehlergrundlagen zu leisten. Es wird dabei der doppelte Zweck verfolgt, die bearbeiteten Fehlerquellen in ihrer Auswirkung auf das Gesamtergebn einzuschätzen und dann aus ihrer Kenntnis die Möglichkeiten zur Erhöhung der Analysengenauigkeit abzuleiten. Naturgemäss stehen am Anfang eines derartigen Versuches vor allem theoretische Ueberlegungen; wir haben uns aber bemüht, diese auf den praktischen Erfahrungen mit verschiedenen analytischen Problemen und Arbeitsbedingungen aufzubauen und die ganze Arbeit auf eine Verwertung in der analytischen Praxis hin auszurichten. Das angeschnittene Gebiet ist ausserordentlich weit, und die neben den theoretischen Ausführungen bearbeiteten Beispiele der Stöchiometrie, Wägung und Volumenmessung bil-

den erst einen Anfang; es schien uns aber richtig, die gedanklichen Grundlagen ausführlich festzuhalten, um den Ausgangspunkt für weitere Arbeiten in der beschriebenen Richtung festzulegen.

Die Arbeit wurde nicht wie oft üblich in einen theoretischen und einen praktischen Teil getrennt, sondern unsere praktischen Untersuchungen werden dort erwähnt, wo sie zur Ergänzung oder Begründung der Ueberlegungen notwendig sind. Die Tabellen erscheinen ebenfalls im Textzusammenhang; sie sind teilweise bewusst so ausführlich gestaltet, dass sie als Arbeitshilfsmittel dienen können. Das erste Kapitel bringt eine Einführung in das Verständnis des Fehler-Begriffes und in die wichtigsten Rechenregeln für Fehler, ohne dass näher auf die mathematischen Grundlagen der Fehlerrechnung und Statistik eingetreten wird. Unter dem Gesichtspunkt der Pharmakopöeanalyse folgt eine Diskussion der Analysefehler und ihrer Erfassung, Differenzierung und Auswirkung. Die Kapitel über Stöchiometrie, Wägung und Volumenmessung behandeln diese grundlegenden analytischen Fragen wiederum vom Standpunkt des Praktikers aus und verzichten auf die Wiedergabe bereits erschöpfend bearbeiteter mathematisch-physikalischer Probleme. Zum Abschluss werden die Untersuchungsergebnisse in einer tabellarischen Uebersicht zusammengefasst und in einer Liste der Folgerungen für die Pharmakopöe-Analytik ausgewertet.

Literatur, welche sich in allgemeiner Form auf ein ganzes Kapitel bezieht, wird am Ende des Kapitels zusammengefasst; einzelne Literaturzitate im Text erscheinen als Fussnoten auf der betreffenden Seite. Unter Pharmakopöe wird irgend ein Arzneibuch verstanden, wenn auch die Ph.Helv.V für uns immer das naheliegendste Beispiel darstellt; soll auf die Helvetica im besonderen Bezug genommen werden, so wird sie mit ihrer Abkürzung benannt. Unter Prüfungsbestimmungen sind die Prüfungsbestimmungen des Eidg. Amtes für Mass und Gewicht vom 23.1.1912 zu verstehen.