



Elementy analizy produktów leczniczych i wyrobów medycznych

- Spis treści
- Wstęp
- Analiza jakościowa produktów leczniczych
- Analiza ilościowa produktów leczniczych
- Rodzaje błędów w analizie farmaceutycznej
- Bibliografia i netografia



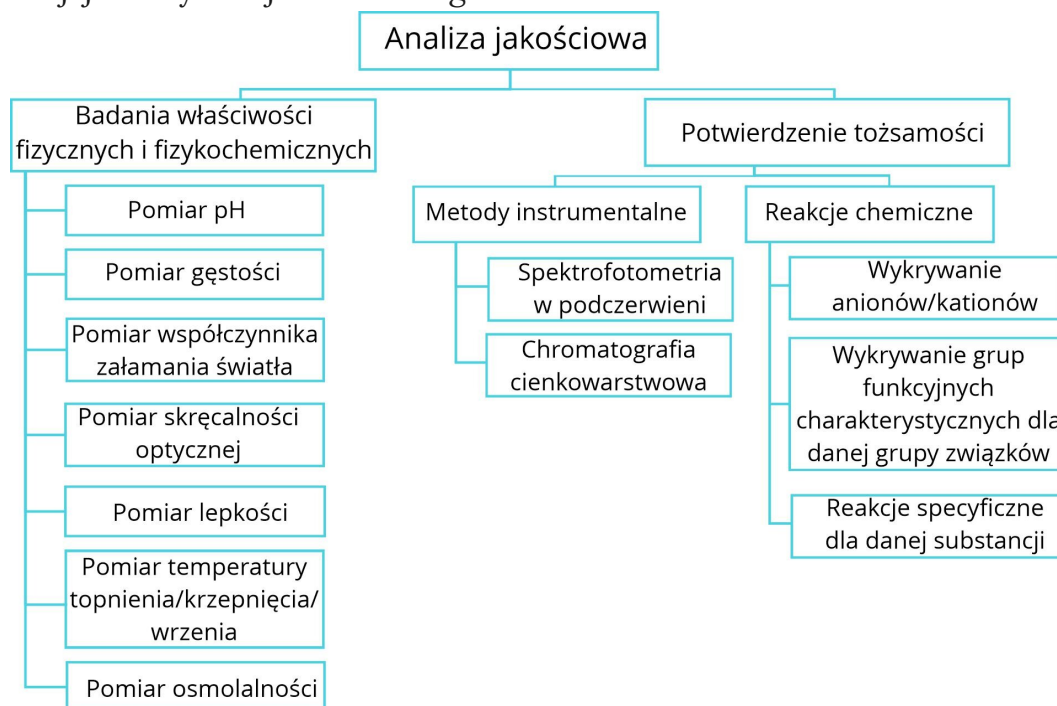
Elementy analizy produktów leczniczych i wyrobów medycznych

Źródło: Pexels.com, licencja: CC BY 3.0.

1. Wstęp
2. Analiza jakościowa produktów leczniczych
3. Analiza ilościowa produktów leczniczych
4. Rodzaje błędów w analizie farmaceutycznej
5. Bibliografia i netografia

Wstęp

W analizie leków (surowców leczniczych oraz produktów leczniczych) stosowane są metody analizy klasycznej i instrumentalnej. Metody analizy chemicznej, zwane także klasycznymi, wykorzystują odpowiednie **reakcje chemiczne**, które pozwalają potwierdzić tożsamość lub oznaczyć ilościowo badany składnik, metody analizy instrumentalnej wykorzystują natomiast charakterystyczne **właściwości fizyczne** lub **fizykochemiczne** substancji do jej identyfikacji i ilościowego oznaczenia.



Rycina 1. Metody analizy jakościowej leków

Źródło: Zespół autorski Politechniki Łódzkiej i Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, licencja: CC BY-SA 3.0.

Podstawowe etapy analizy leków to:

1. **Określenie celu analizy.** Procedury związane z analizą farmaceutyczną są na ogół złożone i składają się z wielu etapów, które są ze sobą powiązane. Z tego względu, aby uniknąć błędów na kolejnych etapach badań, istotne jest określenie celu analizy przed przystąpieniem do jej wykonywania.
2. **Wybór metody analitycznej.** Wybór metody analitycznej powinien być uzależniony od celu analizy, oczekiwanych wyników oraz rodzaju i właściwości badanej próbki.
3. **Określenie warunków analizy.** Na tym etapie badań należy określić wszystkie niezbędne warunki do przeprowadzenia analizy farmaceutycznej. Np. potwierdzając za pomocą reakcji chemicznych tożsamość substancji czynnej w postaci leku, należy określić rodzaj i ilość niezbędnych odczynników chemicznych, ich stężenia, przygotować odpowiednie szkło laboratoryjne (np. probówki, zlewki, cylindry miarowe) i urządzenia pomocnicze (np. łaźnię wodną, dygestorium). W przypadku analizy

ilościowej przeprowadzanej metodami miareczkowymi należy m.in. przygotować niezbędne roztwory mianowane zgodnie z wymaganiami farmakopealnymi, właściwe indykatory, medium, w którym zostanie umieszczona substancja poddawana analizie, oraz niezbędne szkło laboratoryjne (np. zlewki Erlenmeyera, biurety).

4. **Określenie liczebności próbek.** Próbkę do badań powinny być pobierane w sposób reprezentatywny i odzwierciedlać cel analizy. Wielkość próbki powinna być dostosowana do rodzaju badań, jakie mają być wykonane, oraz musi umożliwiać przeprowadzenie oceny statystycznej otrzymanych wyników.
5. **Przygotowanie próbek.** Ten etap dotyczy wszystkich czynności związanych z otrzymaniem końcowej postaci próbki, która będzie poddawana analizie. Wymaga to często zastosowania wstępnych procesów, takich jak ekstrakcja, zatężanie, derywatyzacja. Np. w zakresie potwierdzania tożsamości substancji czynnej metodą spektrofotometryczną w podczerwieni przygotowanie próbki do badań może obejmować następujące czynności: odważenie odpowiedniej ilości substancji badanej oraz bromku potasu, połączenie obu składników, ich wymieszanie i roztarcie w celu uzyskania jednorodnego rozproszenia substancji badanej w bromku potasu i następnie wykonanie tabletki o wymiarach dostosowanych do wymagań spektrofotometru, który będzie wykorzystany do przeprowadzenia analizy.
6. **Przechowywanie próbek.** Próbkę należy przechowywać w taki sposób, aby minimalizować wpływ czynników mogących zmieniać ich właściwości fizykochemiczne. Np. należy chronić od światła substancje fotolabilne, przechowywać w warunkach chłodniczych substancje termowrażliwe, chronić przed dostępem wilgoci substancje higroskopijne itp. Przygotowane do badań próbki powinny być oznakowane w taki sposób, aby móc jednoznacznie zidentyfikować ich pochodzenie, datę przygotowania, warunki przechowywania oraz skład.
7. **Interpretacja wyników.** Uzyskane w toku badań wyniki należy odpowiednio ocenić. Np. w przypadku potwierdzania tożsamości za pomocą reakcji chemicznych uzyskany wynik reakcji należy porównać z zapisami farmakopealnymi lub wynikiem reakcji przeprowadzonej dla substancji porównawczej. W przypadku analizy ilościowej uzyskane wyniki należy poddać analizie statystycznej, która powinna m.in. uwzględniać eliminację wyników wątpliwych (np. test Q-Dixona), analizę regresji (np. metodą najmniejszych kwadratów), statystyczne porównanie wyników (np. test F-Snedecora, test t-Studenta) oraz charakterystykę wielkości błędów przypadkowych.
8. **Dokumentacja.** Wszystkie etapy badań powinny być odpowiednio udokumentowane wg przyjętych w danym laboratorium wzorów dokumentów. Wyniki badań uzyskiwane metodami instrumentalnymi mogą być archiwizowane na nośnikach elektronicznych, odpowiednio zabezpieczone przed przypadkową zmianą oraz przed dostępem osób nieupoważnionych. Efektem przeprowadzonej analizy farmaceutycznej powinien być

dokument w formie raportu, w którym przedstawione zostaną wszystkie wykonywane procedury analityczne i uzyskane wyniki wraz z interpretacją.

[Powrót do spisu treści](#)

Analiza jakościowa produktów leczniczych

Zgodnie z wymaganiami Farmakopei Polskiej analiza jakościowa substancji aktywnych oraz substancji pomocniczych polega na przeprowadzeniu badań tożsamości, określeniu odpowiednich właściwości fizycznych i fizykochemicznych oraz wykonaniu wskazanych w monografiach reakcji chemicznych.

Badania tożsamości

W badaniach tożsamości związków organicznych preferowaną metodą jest absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni, która polega na porównaniu widm substancji badanej i porównawczej lub na porównaniu z widmem farmakopealnym analizowanej substancji.

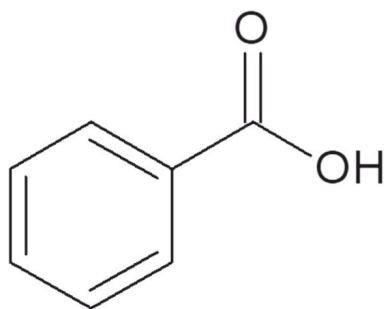
Właściwości fizyczne i fizykochemiczne

1. Temperatura topnienia – temperatura, w której substancja ze stanu stałego przechodzi całkowicie w stan ciekły.
2. Temperatura krzepnięcia – temperatura, w której substancja ze stanu ciekłego przechodzi w stan stały.
3. Pomiar gęstości – stosunek masy badanej substancji do jej objętości.
4. Pomiar skręcalności optycznej – pomiar, w którym wykorzystuje się fakt, że substancje optycznie czynne (chiralna budowa cząsteczki) zdolne są do zmiany drgań spolaryzowanej liniowo fali elektromagnetycznej.
5. Pomiar osmolalności – oznaczenie liczby moli substancji osmotycznie czynnej rozpuszczonej w 1 kg rozpuszczalnika (wody); pomiar ten dotyczy płynów do podawania pozajelitowego i leków ocznych.

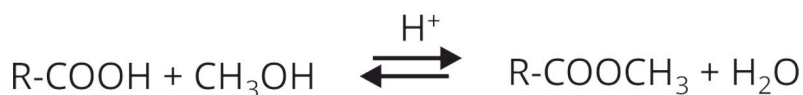
Reakcje chemiczne

Kwasy karboksylowe i ich sole

- Reakcje grupy karboksylowej – estryfikacja: po ogrzaniu z alkoholami w środowisku silnie kwasowym kwasy karboksylowe reagują, tworząc estry, lotne z parą wodną, mające charakterystyczny zapach.



Kwas benzoesowy



Rycina 2. Reakcja estryfikacji kwasu benzoesowego

Źródło: Zespół autorski Politechniki Łódzkiej i Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, licencja: CC BY-SA 3.0.

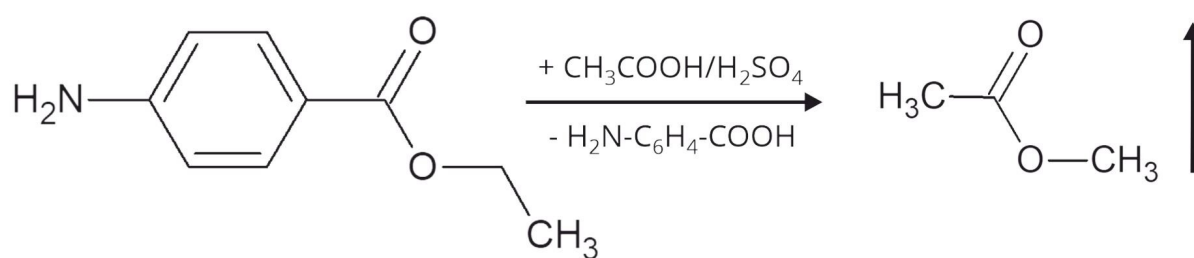
- Reakcje jonów metali (sole kwasów karboksylowych):
 - jony wapnia: w wyniku reakcji jonów wapnia z heksacyjanożelazianem(II) potasu i chlorkiem amonowym wytrąca się biały, krystaliczny osad $\text{Ca}(\text{NH}_4)_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$,
 - jony sodu: w wyniku reakcji jonów sodu z piroantymonianem potasu powstaje gęsty, biały osad $\text{Na}[\text{Sb}(\text{OH})_6]$,
 - jony żelaza: w wyniku reakcji jonów żelaza z heksacyjanożelazianem(II) potasu w środowisku kwasowym powstaje niebieski osad heksacyjanożelazianu(III) żelaza(II) $\text{Fe}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2$.

Aminokwasy

Reakcje aromatycznej grupy aminowej: w wyniku kondensacji z aldehydami aromatycznymi powstają zasady Schiffa. Po zastosowaniu dimetyloaminobenzaldehydu (odczynnika Ehrlicha) powstaje pomarańczowy osad lub pomarańczowe/czerwone zabarwienie.

Estry

- Hydroliza estrów: wiązanie estrowe ulega rozkładowi pod wpływem kwasów i zasad.
- Transestryfikacja: umożliwia zidentyfikowanie alkoholu i kwasu wchodzących w skład estrów.



Ester etylowy kwasu
4-aminobenzoowego

Rycina 3. Reakcja hydrolizy estru etylowego kwasu 4-aminobenzoowego

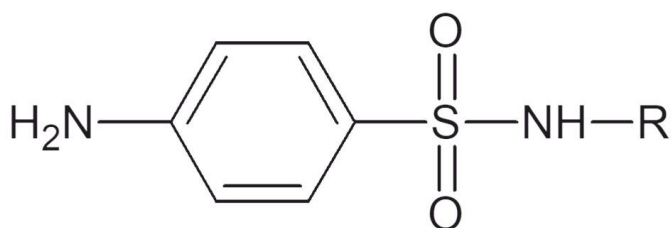
Źródło: Zespół autorski Politechniki Łódzkiej i Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, licencja: CC BY-SA 3.0.

Amidy

- Hydroliza amidów: zachodzi pod wpływem kwasów lub zasad, jest reakcją nieodwracalną.
- Reakcja na obecność grupy fenolowej: większość fenoli tworzy barwne związki kompleksowe z chlorkiem żelaza(III). Barwa jest nietrwała, uzależniona od rodzaju fenolu, użytego rozpuszczalnika i stężenia reagentów.

Sulfonamidy

Leki z grupy sulfonamidów są pochodnymi amidu kwasu 4-aminobenzenosulfonowego (sulfanilamidu) o ogólnej strukturze przedstawionej na rycinie 4.



R = podstawnik acetylowy
układ aromatyczny
układ heterocykliczny

Rycina 4. Wzór ogólny pochodnych sulfanilamidu

- Reakcja na grupę sulfonamidową:
 - tworzenie barwnych kompleksów z jonami kobaltu(II) i miedzi(II),
 - rozkład termiczny: większość pochodnych sulfanilamidu ogrzewana łagodnie w suchej probówce tworzy barwne stopy, ponadto często dodatkowo wydzielają się lotne związki o charakterystycznym zapachu, np. amoniaku, siarkowodoru.
- Chromatografia cienkowarstwowa (TLC): obejmuje procesy chromatograficzne, w których fazę nieruchomą stanowi cienka warstwa adsorbentu, a fazę ruchomą – rozpuszczalnik. Adsorbent o grubości ok. 0,2 mm umieszczony jest na płytkach szklanych, plastikowych, folii aluminiowej. Na płytkę chromatograficzną nanosi się za pomocą mikropipety substancję badaną i substancję wzorcową w odległości ok. 20 mm od krawędzi płytki. Po wyschnięciu płytki umieszcza się ją w komorze chromatograficznej z fazą ruchomą. Po przejściu fazy ruchomej na odpowiednią wysokość chromatogram jest wyjmowany i suszony. W przypadku substancji barwnych lub po wywołaniu substancji odczynnikami chemicznymi (odczynnik reaguje z substancją, tworząc z nią barwny produkt) ustala się miejsce położenia plamki wizualnie w świetle widzialnym i UV, w przypadku substancji bezbarwnych stosuje się odpowiedni odczynnik wywołujący.

Barbiturany

Barbiturany z jonami kobaltu(II) (tzw. reakcja Parriego) lub miedzi(II) (tzw. reakcja Zwikkera) w obecności zasad (np. pirydyny, amoniaku lub piperydyny) i w środowisku bezwodnym tworzą barwne związki kompleksowe. Reakcja z jonami kobaltu(II) jest charakterystyczna nie tylko dla barbituranów, ale także dla pochodnych hydantoiny, związków purynowych (np. teofiliny, teobrominy) oraz sulfonamidów. Sole sodowe pochodnych kwasu barbiturowego tworzą z wodnymi roztworami AgNO_3 lub HgCl_2 białe osady, które łatwo rozpuszczają się w 10-procentowym wodnym roztworze amoniaku.

Ksantyny

Ksantyna jest pochodną puryny, która jest zbudowana ze skondensowanych pierścieni pirymidyny i imidazolu. Reakcja mureksydowa polega na utlenianiu pochodnych ksantyny do pochodnych alloksanu i kwasu 5-aminobarbiturowego, które następnie tworzą metylowe pochodne kwasu purpurowego (o zabarwieniu czerwonożółtym). Po dodaniu wodorotlenku amonowego powstają odpowiednie sole amonowe (metylowe pochodne mureksydu) o zabarwieniu purpurowoczerwonym.

Zasady organiczne

Zasady organiczne reagują z jodobizmutanem potasu (odczynnik Dragendorffa), wydzielając pomarańczowy osad.

Sole zasad organicznych

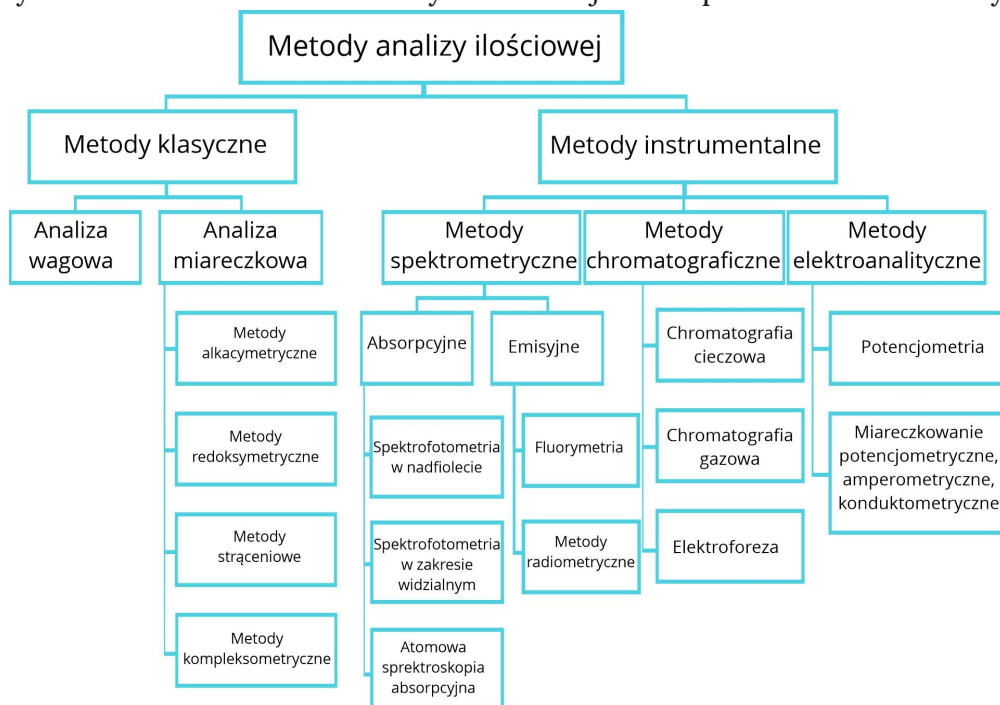
- Podczas ogrzewania soli amonowych z roztworem wodorotlenku sodu wydzielają się pary, które mogą być identyfikowane na podstawie charakterystycznego zapachu i ich zasadowego odczynu.
- Reakcje anionów (sole zasad organicznych):
 - reakcja wykrywania obecności jonów chlorkowych – w wyniku reakcji jonów chlorkowych z roztworem AgNO_3 w obecności 0,1 ml (oznaczenie miary litra ma alternatywną postać: l lub L) 10-procentowego HNO_3 powstaje biały osad, rozpuszczalny w 10-procentowym roztworze amoniaku,
 - reakcja wykrywania obecności jonów fosforanowych – w wyniku reakcji jonów fosforanowych z roztworem AgNO_3 powstaje żółty osad, rozpuszczalny w 10-procentowym roztworze amoniaku,
 - reakcja wykrywania obecności jonów siarczanowych – w wyniku reakcji jonów siarczanowych z roztworem chlorku baru w obecności rozcieńczonego HCl powstaje biały osad siarczanu baru (BaSO_4).

W celu pogłębienia i ugruntowania tematu analizy jakościowej, można przejść do [gry edukacyjnej „Od leku do wyniku”](#).

[Powrót do spisu treści](#)

Analiza ilościowa produktów leczniczych

Do metod klasycznych stosowanych w analizie leków należy analiza wagowa i analiza objętościowa, czyli miareczkowa. Instrumentalna analiza ilościowa opiera się na metodach spektrofotometrycznych i chromatograficznych, rzadziej wykorzystywane są metody elektroanalityczne. Podział metod analizy ilościowej leków przedstawiono na rycinie 5.

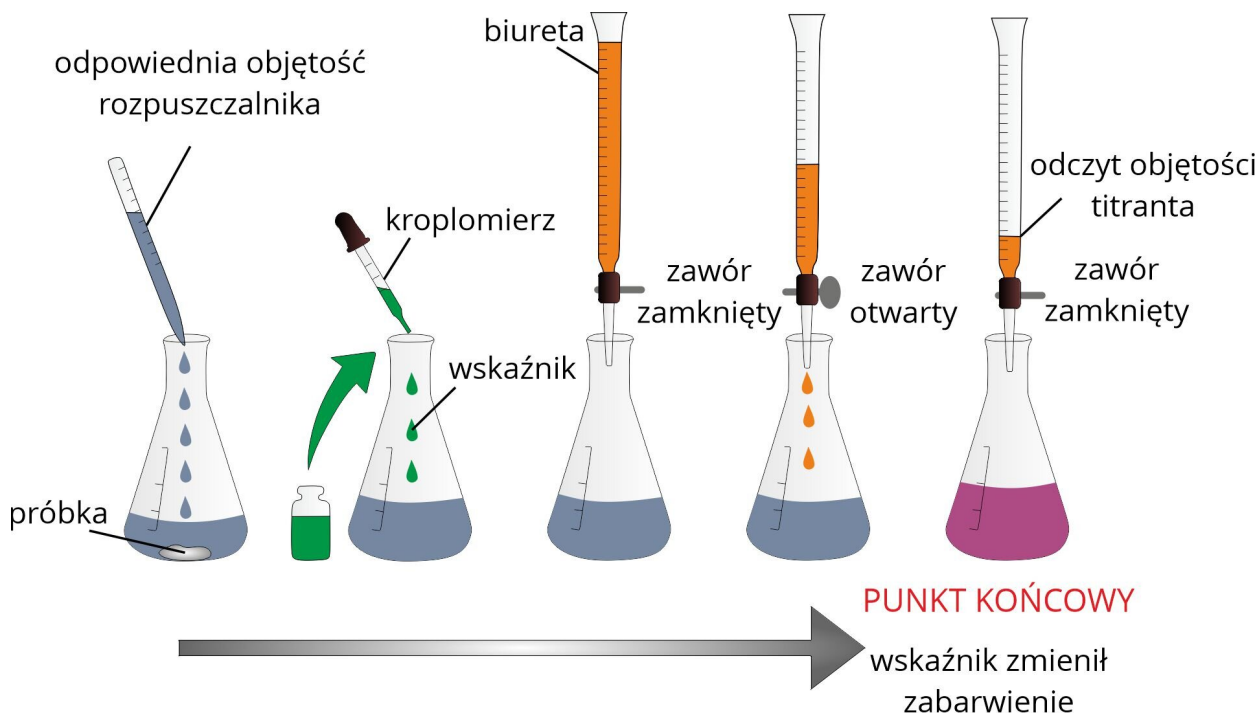


Rycina 5. Metody analizy ilościowej leków

Źródło: Zespół autorski Politechniki Łódzkiej i Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, licencja: CC BY-SA 3.0.

Metoda wagowa (grawimetryczna) polega na określeniu masy oznaczanej substancji (analitu) przeprowadzanej w trudno rozpuszczalny związek za pomocą odpowiedniego odczynnika strącającego. Wydzielony z roztworu osad powinien być praktycznie nierozpuszczalny w danym środowisku. Osad jest ważony po wysuszeniu lub prażeniu.

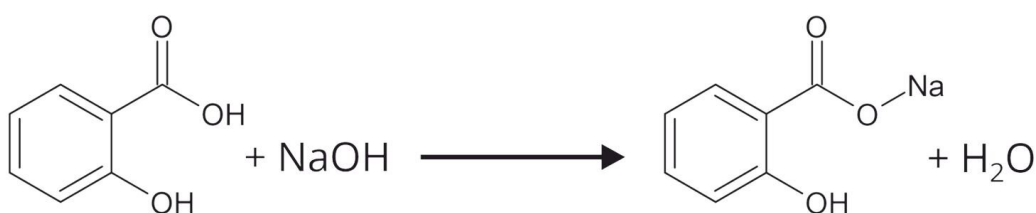
Analiza miareczkowa polega na oznaczaniu składnika w badanym roztworze za pomocą odczynnika miareczkującego (titranta) o znanym stężeniu (mianie), który odmierza się dokładnie za pomocą biurety. Punkt końcowy miareczkowania określa się wizualnie, wykorzystując barwne wskaźniki, które zmieniają barwę w punkcie równoważnikowej reakcji. Zmiana zabarwienia może odbywać się pod wpływem zmiany pH miareczkowanego roztworu, zmiany potencjału redoks lub poprzez reakcję chemiczną samego wskaźnika z nadmiarem titranta.



Rycina 6. Etapy miareczkowania

Źródło: Zespół autorski Politechniki Łódzkiej i Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, licencja: CC BY-SA 3.0.

Metody miareczkowe można podzielić ze względu na typ miareczkowania na miareczkowanie bezpośrednie, miareczkowania odwrotne i miareczkowanie pośrednie. Gdy reakcja chemiczna między analitem a titrantem zachodzi szybko i można łatwo określić punkt końcowy miareczkowania, stosuje się **miareczkowanie bezpośrednie**. Przykładem takiego miareczkowania jest alkalimetryczne oznaczanie kwasu salicylowego w roztworze etanolowym wobec fenoloftaleiny, która w punkcie końcowym miareczkowania zabarwia bezbarwny roztwór na różowo.



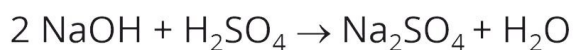
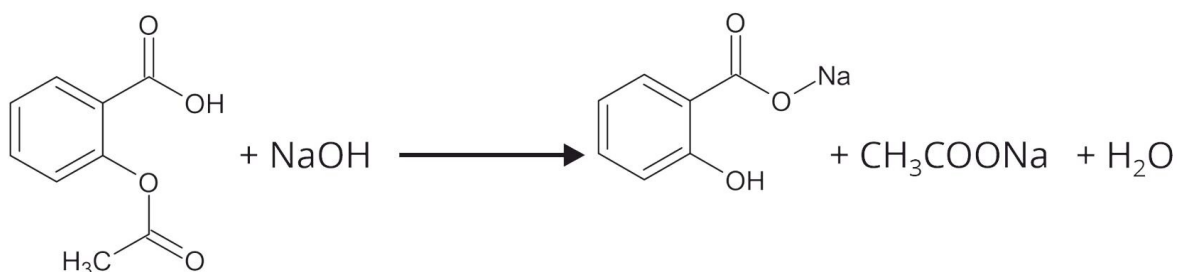
1000 ml roztworu NaOH (1 mol/l) $\cong$ m. mol. kwasu salicylowego

Rycina 7. Oznaczanie kwasu salicylowego – miareczkowanie bezpośrednie

Źródło: Zespół autorski Politechniki Łódzkiej i Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, licencja: CC BY-SA 3.0.

Gdy titrant reaguje z analitem powoli lub reakcja zachodzi po ogrzaniu, a także w sytuacji gdy odczynnik miareczkujący został dodany w nadmiarze, można zastosować **miareczkowanie odwrotne**. Wtedy do roztworu analitu dodaje się znaną ilość titranta

w nadmiarze, czeka się lub podgrzewa roztwór, aby reakcja osiągnęła równowagę, następnie odmiareczkuje nadmiar odczynnika odpowiednim, pomocniczym mianowanym roztworem, który reaguje szybko, stechiometrycznie z titrantem wobec odpowiedniego wskaźnika. Przykładem miareczkowania odwrotnego jest alkacymetryczne oznaczanie kwasu acetylosalicylowego przebiegające tak, jak przedstawiono na rycinie 8.



$$1000 \text{ ml roztworu NaOH (1 mol/l)} \equiv \frac{1}{2} \text{ m. mol. kwasu acetylosalicylowego}$$

Rycina 8. Oznaczanie kwasu acetylosalicylowego – miareczkowanie odwrotne

Źródło: Zespół autorski Politechniki Łódzkiej i Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, licencja: CC BY-SA 3.0.

Nadmiar NaOH można odmiareczkować mianowanym roztworem kwasu siarkowego wobec fenoloftaleiny.

Ilościowe oznaczenia leczniczych substancji czynnych o charakterze kwasowym lub zasadowym wykonuje się często przez **miareczkowanie alkacymetryczne**, tzn. przez miareczkowanie mianowanymi roztworami kwasów (**acydymetria**) lub zasad (**alkalimetria**). Titrantami są roztwory silnych zasad lub kwasów, a oznaczanie przeprowadzane jest w środowisku wodnym lub niewodnym.

Za pomocą alkalimetrii w środowisku wodnym (lub etanolowym) oznaczane są leki o charakterze kwasów, np. kwas mlekowy, kwas salicylowy, kwas acetylosalicylowy, kwas p-aminobenzoowy, kwas mefenamowy, ibuprofen, indometacyna. Acydymetrycznie w środowisku niewodnym oznaczane są sole, np. pantotenian wapnia, diklofenak sodowy, benzoesan sodowy, chlorowodorek tiaminy, chlorowodorek ksylometazoliny.

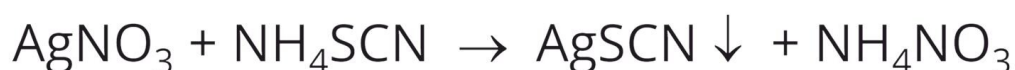
Miareczkowanie kwasem nadchlorowym prowadzi się w środowisku bezwodnego kwasu octowego. Punkt końcowy miareczkowania wyznacza się, używając naftolenobenzoiny, fioletu krystalicznego albo potencjometrycznie.

Metody redoksymetryczne oparte są na reakcji redoks. Można je podzielić na metody reduktometryczne, w których miareczkuje się odczynnikami redukującym, i metody oksydymetryczne, gdy titrant ma właściwości utleniające. W analizie leków stosowane są zarówno **metody oksydymetryczne**, do których należą:

- jodometria (np. jodometryczne oznaczanie kwasu askorbowego),
- bromianometria (np. bromianometryczne oznaczanie izoniazydu),
- cerometria (np. cerometryczne oznaczanie paracetamolu),

jak i **metody reduktometryczne**, np. jodometria odwrotna, gdy nadmiar jodu odmiareczkowany jest mianowanym roztworem tiosiarczanu sodu.

Przykładem **miareczkowania strąceniowego** jest argentometryczne oznaczanie leków o charakterze chlorowodorków i bromowodorków metodą Volharda. W badanym roztworze, w środowisku rozcieńczonego kwasu azotowego, strąca się chlorki przez dodanie mianowanego roztworu azotanu srebra w nadmiarze. Nadmiar azotanu srebra odmiareczkuje się mianowanym roztworem rodanku amonu wobec soli żelaza(III).



Rycina 9. Reakcja azotanu srebra z rodankiem amonu

Źródło: Zespół autorski Politechniki Łódzkiej i Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, licencja: CC BY-SA 3.0.

Po strąceniu całej ilości srebra pierwsza kropla rodanku tworzy z jonami żelaza(III) czerwony kompleks $\text{Fe}(\text{SCN})^{2+}$. Metodę tę można stosować do oznaczania np. bromowodorku fenoterolu, chlorowodorku prokainy, chlorowodorku lidokainy. Metoda oparta na reakcji tworzenia kompleksów z jonami metali to **kompleksometria**, titrantem w tej metodzie jest mianowany roztwór edetynianu sodowego (EDTA). Kompleksometrycznie oznacza się sole magnezu, manganu i wapnia (np. glukonian wapnia, mleczan wapnia, siarczan magnezu, cytrynian magnezu). Miareczkowanie prowadzi się w środowisku zasadowym, stosując jako wskaźniki czerni eriochromową (sole magnezu i manganu) oraz sól sodową kwasu kalkonokarboksylowego (sole wapnia).

Metody instrumentalne wymagają odpowiedniej aparatury: spektrofotometru, chromatografu ze stosownym detektorem, aparatu do miareczkowania potencjometrycznego. Odczynniki i wzorce muszą być odpowiedniej czystości i przygotowanie próbek musi być zgodne z zaleceniami producentów aparatury. Do pomiarów **absorpcji** promieniowania nadfioletowego i widzialnego (UV-Vis) służą wyposażone w odpowiednie kuwety spektrofotometri. Pozwalają one na pomiar absorpcji promieniowania w zakresie 200–800 nm. Każdy związek leczniczy, który ma układ chromoforowy, czyli układ wiązań wielokrotnych (np. pierścień aromatyczny), może być oznaczany **metodą spektrofotometrii w nadfiolecie**.

Metodą spektrofotometryczną w zakresie widzialnym oznaczane są związki, które tworzą barwne kompleksy w reakcji o znanym przebiegu (kompleksy muszą być trwałe, a w reakcji nie może się tworzyć osad), np. salicylan sodu po reakcji chlorkiem żelaza(III) lub barbiturany po reakcji Parriego. Zasadą tej metody jest porównanie absorpcji barwnego roztworu powstałego w wyniku reakcji z substancją badaną z absorpcją barwnego roztworu

powstałego w wyniku reakcji z substancją odniesienia, czyli roztworem badanej substancji o znanym stężeniu (przy określonej długości fali).

Absorpcyjna spektroskopia atomowa jest metodą używaną do oznaczania pierwiastków, więc zastosowanie ma w analizie ilościowej preparatów leczniczych zawierających związki cynku, miedzi, manganu, żelaza, magnezu, wapnia, a także w oznaczaniu zanieczyszczeń produktów leczniczych, zwłaszcza pochodzenia roślinnego, metalami ciężkimi: ołowiem i kadmem.

O **metodach emisyjnych** mówimy, gdy analizowane jest promieniowanie nie absorbowane, lecz emitowane przez próbkę. Do takich metod analizy należą **metody radiometryczne**, za pomocą których określa się aktywność radiofarmaceutyków.

Najważniejszą metodą w ilościowej analizie leków jest **chromatografia**. Ponieważ zasadą metody jest podział analitu między fazę ruchomą i stacjonarną, może być wykorzystywana do oznaczeń leków zarówno jednoskładnikowych, jak i wieloskładnikowych, a także jest bardzo ważnym narzędziem w określaniu czystości substancji leczniczej. Najczęściej stosowaną metodą jest **wysokosprawna chromatografia cieczowa** (HPLC) lub **wysokosprawna/wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa** (UHPLC), a do oznaczania związków lotnych – **chromatografia gazowa** (GC).

Przykładem wykorzystywania **metod elektroanalitycznych** w analizie leków jest miareczkowanie potencjometryczne, w którym punkt końcowy miareczkowania wyznacza się przez pomiar zmian napięcia generowanego przez ogniwo, a nie za pomocą wskaźnika barwnego. Przykładem miareczkowania potencjometrycznego jest azotynometryczne oznaczanie leków zawierających I-rzędową grupę aromatyczną (benzokaina, kwas 4-aminibenzoesowy, ambroksol, prokaina).

W celu pogłębienia i ugruntowania tematu analizy jakościowej, można przejść do [gry edukacyjnej „Od leku do wyniku”](#).

[Powrót do spisu treści](#)

Rodzaje błędów w analizie farmaceutycznej

Podczas wykonywania analiz farmaceutycznych może pojawić się niepewność uzyskanych wyników, która związana jest z występowaniem nieprawidłowości (błędów). Błąd analityczny definiuje się jako różnicę między wartością rzeczywistą lub standardową a wartością obserwowaną. W analizie leków wyróżnia się następujące rodzaje błędów:

1. **Błędy systematyczne** – mają określoną wartość wraz z uzasadnioną, dającą się przypisać przyczyną oraz są możliwe do uniknięcia. Do tej kategorii zalicza się:
 - **błędy ludzkie i operacyjne** – związane są z nieprzestrzeganiem przyjętego toku postępowania analitycznego, np. nadmierne przemywanie osadu, utrzymywanie nieprawidłowych temperatur, narażanie substancji higroskopijnych na działanie wilgoci. Do tej grupy błędów zalicza się również błędy związane z niemożnością uzyskania przez analityka dokładnych wyników, np. niektóre osoby nie są w stanie zaobserwować ostrych zmian koloru w analizie miareczkowej, co powoduje dodanie większej ilości odczynnika miareczkującego, niż jest wymagana;
 - **błędy związane ze stosowanymi przyrządami/odczynnikami** – są wynikiem stosowania nieskalibrowanych lub wadliwych urządzeń pomiarowych lub niewłaściwych lub zanieczyszczonych odczynników. Przykłady: źle przeprowadzona kalibracja wagi analitycznej, niewykalibrowany pehametr;
 - **błędy metodyczne** – tego typu błędy dotyczą nieprawidłowego pobierania próbek i niekompletności reakcji, np. rozpuszczalność osadów, koprecypitacja, rozkład/ulatnianie substancji badanej, różnica między uzyskanym punktem końcowym a teoretycznym punktem końcowym;
 - **błędy addytywne** – są wynikiem obecności zanieczyszczeń w substancjach wzorcowych i substancji oznaczonej.
- Błędy systematyczne można istotnie zmniejszyć, stosując m.in.:
 - kalibrację urządzeń, aparatury,
 - wykonywanie równoległe analizy próby kontrolnej,
 - wykonywanie równoległe analizy ślepej próby,
 - krzyżowe sprawdzanie wyników różnymi metodami analizy,
 - metodę dodawania wzorca,
 - metodę standardów wewnętrznych.
2. **Błędy przypadkowe** – zazwyczaj dotyczą zmian, które nie są skutkiem celowych działań i zachodzą w kilku kolejnych pomiarach wykonywanych przez tego samego analityka z najwyższą starannością, przy niemal identycznych parametrach eksperymentalnych. Błędy te mają w większości charakter losowy i ostatecznie dają zarówno wysokie, jak i niskie wyniki z równym prawdopodobieństwem. Błędów

przypadkowych nie można ani skorygować, ani wyeliminować i dlatego stanowią „ostateczne ograniczenie” dla określonych pomiarów.

[Powrót do spisu treści](#)

Bibliografia i netografia

Bibliografia

Baranowska I. (red.), Wybrane działy analizy instrumentalnej, wydanie II, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2006.

Farmakopea Polska, wydanie XII, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa 2020.

Minczewski J., Marczenko Z., Chemia analityczna, tom I: Podstawy teoretyczne i analiza jakościowa, PWN, Warszawa 2011.

Minczewski J., Marczenko Z., Chemia analityczna, tom II: Chemiczne metody analizy ilościowej, PWN, Warszawa 2011.

Watson D.G., Pharmaceutical analysis. A textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists, Churchill Livingstone, Edinburgh 1999.

Zajac M., Jelińska A., Muszalska I., Nogowska M., Stanisław B., Ocena jakości substancji leczniczych i preparatów farmaceutycznych według wymagań farmakopealnych i ICH, Wydawnictwo Kontekst, Poznań 2000.

Zajac M., Jelińska A., Ocena jakości substancji i produktów leczniczych, Wydawnictwo Naukowe UMP, Poznań 2010.

Zejc A., Gorczyca M., Chemia leków, PZWL, Warszawa 2008.

Netografia

- [Narodowy Instytut Leków](#) [dostęp 19.01.2022 r.].

[Powrót do spisu treści](#)