

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>ARZNEISTOFFE IN DER UMWELT</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Transportwege der Arzneiwirkstoffe</b>	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>Auswahl der eingesetzten Arzneiwirkstoffe</b>	<b>4</b>
<b>2.3</b>	<b>Metabolisierung der Arzneistoffe</b>	<b>7</b>
<b>2.4</b>	<b>Toxizitätspotential der Arzneiwirkstoffe in der Umwelt</b>	<b>10</b>
2.4.1	Ökotoxikologische Wirkung	11
2.4.1.1	Bewertung ökotoxikologischer Wirkungen	11
2.4.1.2	Abschätzung der Ausscheidungsmengen – Expositionsanalyse	11
2.4.1.3	Ökotoxikologische Wirkung ausgewählter Arzneistoffe	12
2.4.2	Humantoxikologische Wirkung	13
<b>3</b>	<b>ANALYTIK DER ARZNEISTOFFE</b>	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Stand der Arzneistoff-Analytik in Wässern</b>	<b>15</b>
<b>3.2</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>MEMBRANTYPEN UND ANWENDUNGSBEREICHE</b>	<b>20</b>
<b>4.1</b>	<b>Feste Membrane</b>	<b>21</b>
4.1.1	Biologische Membrane	21
4.1.2	Polymer Membrane - Trennung durch Teilchengröße	22
4.1.2.1	Filtration	22
4.1.2.2	Dialyse	22
4.1.2.3	Elektrodialyse	23
<b>4.2</b>	<b>Membranverfahren in der Analytik</b>	<b>23</b>
4.2.1	Flüssig-Emulsion-Membrane	24
4.2.2	Bulk-Flüssig-Membrane	25
4.2.3	Trägerstützte Flüssig-Membranen, SLM	25
4.2.4	Theorie und Prinzipien der Flüssigmembran-Extraktion	25
4.2.4.1	Carrier-freie Flüssigmembrane – Direktes Trapping	28
4.2.4.1.1	Einfluss der Säurekonstante auf die Flüssigmembranextraktion	28
4.2.4.1.2	Einfluss der Hydrophobie	29
4.2.4.2	Carrier-beladene Flüssigmembrane - Indirektes Trapping	31
4.2.4.2.1	Kationentransport mit neutralem Carrier	31
4.2.4.2.2	Kationentransport mit saurem Carrier	33
4.2.4.2.3	Anionentransport mit basischem Carrier	35
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE UND DISKUSSION</b>	<b>36</b>
<b>5.1</b>	<b>Untersuchungsmethodik für die ausgewählten Arzneistoffe</b>	<b>36</b>

<b>5.2</b>	<b>Untersuchungen mit Bulk-Flüssigmembranen</b>	<b>40</b>
5.2.1	Experimentelle Bedingungen	40
5.2.2	Durchführung der Versuche	41
5.2.3	Carrier-freie Systeme	42
5.2.3.1	Optimierung der Versuchsparameter	44
5.2.3.1.1	Einfluss der HCl-Konzentration in der Strip-Phase	45
5.2.3.1.2	Vergleich von NaCl- und HCl-Lösungen als Strip-Phase	47
5.2.3.1.3	Langzeitextraktion in Decanol	47
5.2.3.1.4	Einfluss der Rührgeschwindigkeit auf den Membran-Transport	48
5.2.3.1.5	Einfluss der Zellgröße - Volumenverhältnisse der Drei-Phasen	49
5.2.4	Carrier-modifizierte Membransysteme	50
5.2.4.1	Basischer Carrier	50
5.2.4.2	Saurer Carrier	51
5.2.4.3	Metallchelate-Carrier	53
5.2.4.3.1	Einfluss von Cu(II)EHEX	53
5.2.4.3.2	Einfluss von Ca(II)EHEX	54
5.2.4.4	Optimierung der Versuchsparameter	55
5.2.4.4.1	Einfluss des pH-Gradienten	56
5.2.4.4.2	Einfluss der NaOH-Konzentration in der Strip-Phase	57
5.2.4.4.3	Vergleich von NaCl- und NaOH-Lösungen als Strip-Phase	58
5.2.4.4.4	Einfluss von Huminstoffe	59
5.2.4.4.5	Langzeitextraktion	60
5.2.4.4.6	Einfluss der Rührgeschwindigkeit auf den Membran-Transport	61
5.2.4.4.7	Einfluss der Zellgröße - Volumenverhältnisse der Drei-Phasen	62
5.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse mit Bulk-Flüssig-Membranen	62
<b>5.3</b>	<b>Untersuchungen mit trägergestützten Membranen</b>	<b>64</b>
5.3.1	Octansulfonsäure in DHE als SL-Membran	65
5.3.2	Einfluss der Huminstoffe auf SLM-Extraktion	66
5.3.3	Anreicherungsversuche mit SLM-Systemen	66
5.3.3.1	Kammer-Module	66
5.3.3.2	Trägergestützte PP-Beutelmole	68
5.3.3.3	Wiederholversuche mit dem gleichen PP-Beutel	69
<b>5.4</b>	<b>Entwicklung einer Probenvorbereitungsmethode mit SL-Membranen</b>	<b>71</b>
5.4.1	Doppelkamm-Schichtpressmodule – Herstellung der PP-Module	71
5.4.2	Präparation der SLM-Beutelmole	72
5.4.3	Ermittelte Kenngrößen	73
5.4.4	Einfluss der Eintauchzeit	73

5.4.5	Einfluss der Extraktionszeit	74
5.4.6	Strip-Volumina	74
5.4.7	Variation der Flüssigmembran-Zusammensetzung	75
5.4.9	Vergleich zwischen SPE (Festphasenextraktion) und SLM	75
5.4.9.1	Vergleich verschiedener Festphasenmaterialien	75
5.4.9.2	Vergleich der SPE mit der SLM-Extraktion	77
<b>5.5</b>	<b>Bestimmung der Arzneiwirkstoffe mit der LC-UV-MS/MS-Methode</b>	<b>78</b>
5.5.1	Aufnahme der UV-Spektren - Ermittlung der Absorptionsmaxima	78
5.5.2	Ermittlung der mobilen Phase - Optimierung des Gradientenverlaufes	80
5.5.3	Auswahl der Trennsäule	82
5.5.4	Optimierung der massenspektrometrischen Detektion	84
5.5.5	Einfluss der Probenmatrix auf die Analyt-Stabilität und Chromatographie	89
5.5.6	Zusammenfassung der Methodenentwicklung	92
<b>5.6</b>	<b>Validierung des entwickelten LC-UV-MS/MS Verfahrens</b>	<b>93</b>
5.6.1	Validierung des entwickelten HPLC-UV-Verfahrens	94
5.6.1.1	Wahl des Arbeitsbereiches	94
5.6.1.2	Ermittlung der Kalibrierfunktion	95
5.6.1.3	Empfindlichkeit	96
5.6.1.4	Überprüfung der Linearität	96
5.6.1.5	Absicherung der unteren Arbeitsgrenze	99
5.6.1.6	Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze	100
5.6.2	Validierung des entwickelten LC-MS/MS-Verfahrens	100
5.6.2.1	Wahl des Arbeitsbereiches und Kalibrierung	100
5.6.2.2	Absicherung der unteren Arbeitsgrenze	104
5.6.2.3	Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze	104
5.6.4	Abschließende Beurteilung der Validierungsergebnisse	104
<b>5.7</b>	<b>Anwendung der SLM-Beutelmodule</b>	<b>106</b>
5.7.1	Probenahme und Probenvorbereitung (SLM-Extraktion)	106
5.7.2	Analyse mit der HPLC-UV-MS/MS	107
5.7.3	Zusammenfassung	110
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>	<b>111</b>
<b>7</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>114</b>
<b>7.1</b>	<b>Verwendete Chemikalien</b>	<b>114</b>
<b>7.2</b>	<b>Geräte</b>	<b>114</b>
<b>7.3</b>	<b>Chromatographische Bedingungen</b>	<b>115</b>
<b>7.4</b>	<b>Untersuchungen mit Flüssigmembransystemen</b>	<b>116</b>
7.4.1	Herstellung der verwendeten Lösungen	116

7.4.1.1	Herstellung der mobilen Phase	116
7.4.1.2	Herstellung der Arzneiwirkstoff-Stammlösungen	116
7.4.1.3	Herstellung der Feed-Phase	116
7.4.1.4	Herstellung der flüssigen Membran Phasen	117
7.4.2	Extraktionsversuche	117
7.4.3	Probenahme	118
7.4.4	Neutralisation	118
7.4.5	Carrier-freie Systeme	119
7.4.5.1	Optimierung der Zusammensetzung der Strip-Phase	119
7.4.5.1.1	Einfluss der HCl-Konzentration in der Strip-Phase	119
7.4.5.1.2	NaCl-Lösung als Strip-Phase	119
7.4.5.1.3	Langzeitextraktion	120
7.4.5.1.4	Einfluss der Rührgeschwindigkeit auf den Membran-Transport	120
7.4.5.1.5	Einfluss der Zellgröße - Volumenverhältnisse der Drei-Phasen	120
7.4.6	Carrier-modifizierte Membransysteme	120
7.4.6.1	Basischer Carrier	120
7.4.6.2	Saurer Carrier	120
7.4.6.3	Metallchelate-Carrier	120
7.4.6.3.1	Einfluss von Cu(II)EHEX	121
7.4.6.3.2	Einfluss von Ca(II)EHEX	123
7.4.7	Optimierung der Versuchsparameter	121
7.4.7.1	Einfluss des pH-Gradienten	121
7.4.7.2	Optimierung der Zusammensetzung der Strip-Phase	122
7.4.7.2.1	Einfluss der NaOH-Konzentration in der Strip-Phase	122
7.4.7.2.2	NaCl-Lösung als Strip-Phase	122
7.4.7.3	Einfluss von Huminstoffen	122
7.4.7.4	Langzeitextraktion	124
7.4.7.5	Einfluss der Rührgeschwindigkeit auf den Membran-Transport	124
7.4.7.6	Einfluss der Zellgröße - Volumenverhältnisse der Drei-Phasen	124
<b>7.5</b>	<b>Untersuchungen mit trägergestützten Membranen</b>	<b>124</b>
7.5.1	Octansulfonsäure in DHE als SL-Membran	124
7.5.2	Einfluss der Huminstoffe auf SLM-Extraktion	124
7.5.3	Anreicherungsversuche mit SLM-Systemen	125
7.5.3.1	Kammer-Module	125
7.5.3.2	SL-PP-Beutel-Module	125
7.5.3.3	Wiederholversuche mit dem gleichen PP-Beutel	125
<b>7.6</b>	<b>Entwicklung einer Probenvorbereitungsmethode mit SL-Membranen</b>	<b>126</b>

---

7.6.1	Doppelkamm-Schichtpressmodule – Herstellung der PP-Module	126
7.6.2	Einfluss der Eintauchzeit	126
7.6.3	Einfluss der Extraktionszeit	126
7.6.4	Einfluss der Strip-Volumina	126
<b>7.7</b>	<b>Bestimmung der Arzneiwirkstoffe mit der LC-UV-MS/MS-Methode</b>	<b>127</b>
7.7.1	Aufnahme der UV-Spektren und Ermittlung der Absorptionsmaxima	127
7.7.2	Ermittlung der mobilen Phase - Optimierung des Gradienten	127
7.7.3	Auswahl der Trennsäule	127
7.7.4	Einfluss der Probenmatrix auf die Analyt - Stabilität und Chromatographie	127
7.7.5	Optimierung der massenspektrometrischen Detektion	128
<b>7.8</b>	<b>Validierung des entwickelten LC-UV-MS/MS-Verfahrens</b>	<b>129</b>
7.8.1	Validierung des entwickelten HPLC-UV-Verfahrens	129
7.8.1.1	Wahl des Arbeitsbereiches- Ermittlung der Kalibrierfunktion	129
7.8.2	Validierung des entwickelten LC-MS/MS-Verfahrens	129
7.8.2.1	Wahl des Arbeitsbereiches und Kalibrierung	129
<b>7.9</b>	<b>Anwendung der SLM-Beutelmodule - Analyse von Oberflächenwasser</b>	<b>129</b>
<b>8</b>	<b>LITERATUR</b>	<b>130</b>