

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	ARZNEISTOFFE IN DER UMWELT	3
2.1	Transportwege der Arzneiwirkstoffe	3
2.2	Auswahl der eingesetzten Arzneiwirkstoffe	4
2.3	Metabolisierung der Arzneistoffe	7
2.4	Toxizitätspotential der Arzneiwirkstoffe in der Umwelt	10
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
3	ANALYTIK DER ARZNEISTOFFE	15
3.1	Stand der Arzneistoff-Analytik in Wässern	15
3.2	Zielsetzung	17
4	MEMBRANTYPEN UND ANWENDUNGSBEREICHE	20
4.1	Feste Membrane	21
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
4.2	Membranverfahren in der Analytik	23
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
5	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	36
5.1	Untersuchungsmethodik für die ausgewählten Arzneistoffe	36

5.2	Untersuchungen mit Bulk-Flüssigmembranen	40
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
5.3	Untersuchungen mit trägergestützten Membranen	64
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
5.4	Entwicklung einer Probenvorbereitungsmethode mit SL-Membranen	71
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
5.5	Bestimmung der Arzneiwirkstoffe mit der LC-UV-MS/MS-Methode	78
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
5.6	Validierung des entwickelten LC-UV-MS/MS Verfahrens	93
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
5.7	Anwendung der SLM-Beutelmodule	106
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
6	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	111
7	EXPERIMENTELLER TEIL	114
7.1	Verwendete Chemikalien	114
7.2	Geräte	114
7.3	Chromatographische Bedingungen	115
7.4	Untersuchungen mit Flüssigmembransystemen	116
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
7.5	Untersuchungen mit trägergestützten Membranen	124
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
7.6	Entwicklung einer Probenvorbereitungsmethode mit SL-Membranen	126

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
7.7	Bestimmung der Arzneiwirkstoffe mit der LC-UV-MS/MS-Methode	127
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
7.8	Validierung des entwickelten LC-UV-MS/MS-Verfahrens	129
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
7.9	Anwendung der SLM-Beutelmodule - Analyse von Oberflächenwasser	129
8	LITERATUR	130