

Qualifizierung eines Voltammetrie-Messsystems

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

eingereicht im Fachbereich der Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Sunna Veronika Scholz

aus Großehlöder

2013

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2010 bis November 2013 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Johannes Peter Surmann in der Abteilung Pharmazeutische Chemie des Instituts für Pharmazie der Freien Universität Berlin angefertigt.

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. Johannes Peter Surmann
2. Gutachterin: Frau Prof. Dr. Maria Kristina Parr

Datum der Disputation: 17.12.2013

Danksagung

Herrn Professor Surmann gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas, die fachliche Betreuung sowie die anregenden wissenschaftlichen Diskussionen und Ratschläge.

Bei Frau Professor Parr bedanke ich mich für die herzliche Aufnahme in ihren Arbeitskreis, ihre motivierenden Worte und die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Ich danke meinen Kollegen und Mitdoktoranden, besonders Dr. Peter Witte, Dr. Grzegorz Sobieszuk und Dr. Ina Lucas, für die aufschlussreichen Gespräche in der täglichen Kaffeekunde und die aufmunternde Unterstützung während der gesamten Promotionszeit, auch außerhalb der Arbeitszeit.

Besonderer Dank gilt meinem Freund Anthony, der trotz der Entfernung jederzeit für mich da war. Unsere gemeinsame Zeit hat mir Kraft gegeben und mich bestätigt. Sein brillantes Auge für Sprache und Schrift haben mir bei der Fertigstellung diese Arbeit sehr geholfen.

Und nicht zuletzt danke ich meiner großen Familie, die mich mit ständigem Interesse am Fortschritt der Arbeit begleitet hat und liebevolle Ablenkung bot. Der allergrößte Dank gilt dabei meiner Mutter, deren bedingungsloser Glaube an meine Fähigkeiten mich stets ermutigt hat, meinen Weg zu gehen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	xii
1 Einleitung	1
1.1 Entwicklung der Voltammetrie	1
1.2 Zielsetzung	3
1.3 Auswahl der Arznei- und Hilfsstoffe	4
2 Theoretische Grundlagen	6
2.1 Voltammetrie	6
2.1.1 Elektrodenreaktion	6
2.1.2 Elektrodenanordnung	8
2.1.3 Chronoamperometrie	8
2.1.4 Linear Sweep Voltammetrie	9
2.1.5 Zyklische Voltammetrie	9
2.1.6 Differentielle Puls Voltammetrie	10
2.1.7 Square Wave Voltammetrie	10
2.2 Qualifizierung	11
2.2.1 Qualität von Analyseergebnissen: Qualifizierung vs. Validierung	11
2.2.2 Qualifizierung von Analysengeräten	13
2.2.2.1 Design-Qualifizierung	13
2.2.2.2 Installations-Qualifizierung	13
2.2.2.3 Funktions-Qualifizierung	14
2.2.2.4 Leistungs-Qualifizierung	15
3 Qualifizierung des Voltammetrie-Messsystems	16
3.1 Design-Qualifizierung des Voltammetrie-Messsystems	16
3.2 Installations-Qualifizierung des Voltammetrie-Messsystems	17
3.2.1 Installation der Software	17
3.2.2 Aufbau des Geräts	18

3.2.3	Gesamtzustand	19
3.3	Funktions-Qualifizierung des Voltammetrie-Messsystems	19
3.3.1	Funktions-Qualifizierung des Potentiostaten μ STAT 200	19
3.3.1.1	Potentialbereich	19
3.3.1.2	Potentialauflösung, Offset-Fehler, Genauigkeit des Potentials	25
3.3.1.3	Strombereich, Stromauflösung	26
3.3.1.4	Anstiegszeit	29
3.3.2	Funktions-Qualifizierung der Software	32
3.3.2.1	Standard-Einstellungen	32
3.3.2.2	Datenauswertung und Export	34
3.3.2.3	Anwenderunfreundliche Programmierung	37
3.3.2.4	Fehler	37
3.3.3	Funktions-Qualifizierung der Elektroden	41
3.3.3.1	Oberflächenbeschaffenheit	41
3.3.3.2	Benetzungseigenschaften	41
3.3.4	Funktions-Qualifizierung des Zubehörs	47
3.3.4.1	Eignung der Durchflusszelle	47
3.3.4.2	Messungen mit der Durchflusszelle	49
3.3.4.3	Eignung der Elektrodenverbindungskabel	53
3.3.5	Diskussion	54
3.4	Leistungs-Qualifizierung des Voltammetrie-Messsystems	56
3.4.1	Präzision – Paracetamol-Versuche auf und zwischen Elektroden	56
3.4.2	Wiederholpräzision – Sommer und Winter (μ STAT)	60
3.4.3	Wiederholpräzision – μ STAT und TRACE ANALYSER	62
3.4.4	Konditionierung der Elektroden DRP-110	65
3.4.4.1	Konditionierung bei festem Potential – CV-Messung	66
3.4.4.2	Konditionierung durch vorgeschaltete Zyclovoltammetrie über einen weiten Potentialbereich – CV-Messung	67
3.4.4.3	Konditionierung durch vorgeschaltete Zyclovoltammetrie über einen weiten Potentialbereich – DPV-Messung	69
3.4.4.4	Konditionierung durch vorgeschaltete Zyclovoltammetrie im Messbereich – CV-Messung	71
3.4.4.5	Konditionierung durch vorgeschaltete Zyclovoltammetrie im Messbereich – LS-Messung	74
3.4.5	Adsorption an der Elektrodenoberfläche – Nimodipin	76
3.4.6	Untersuchung der Cobalt-Phthalocyanin-Elektroden und Kohlenstoff- Nanoröhren-Elektroden – Oxalsäure	80

3.4.6.1	Co-Phthalocyanin vs. Kohlenstoff – CV-Messungen	81
3.4.6.2	CNT vs. Kohlenstoff – CV-Messungen	83
3.4.6.3	DPV-Messungen mit Co-Phthalocyanin-Elektroden und Kohlenstoff-Nanoröhren-Elektroden	84
3.4.7	Langzeitstabilität und schnelles Ansprechen der Elektroden – Titration	85
3.4.7.1	Auswertung der Titrationsen	86
3.4.7.2	Titration mit zwei Platinelektroden – Biamperometrie	87
3.4.7.3	Titration mit echter und Pseudo-Referenzelektrode – Monoam- perometrie	91
3.4.8	Bestimmungsgrenze, Erfassungsgrenze – Paracetamol und 4-Amino- phenol	94
3.4.8.1	Definitionen von Bestimmungs- und Erfassungsgrenze	95
3.4.8.2	Kurvenauswertung durch Faltung und Ableitung	95
3.4.8.3	Paracetamol	96
3.4.8.4	4-Aminophenol	100
3.4.9	Robustheit der Paracetamolkalibrierung – Vergleich μ STAT 200 und TRACE ANALYZER	108
3.4.10	Diskussion	110
4	Zusammenfassung und Ausblick	115
4.1	Zusammenfassung	115
4.2	Ausblick	117
5	Summary and Outlook	119
5.1	Summary	119
5.2	Outlook	121
6	Geräte und Reagenzien	122
Anhang		125
Lebenslauf		141
Publikationen		141
Selbstständigkeitserklärung		143
Literatur		144

Abbildungsverzeichnis

1.1	Voltammetrie-Messsystem von DROPSENS mit Zubehör.	4
1.2	Strukturformeln der verwendeten Arznei- und Hilfsstoffe.	5
2.1	Schaltbild der Dreielektrode-technik.	8
2.2	Spannungsverlauf der Differentiellen Puls Voltammetrie.	11
2.3	Bestandteile der Datenqualität.	12
3.1	AD-Spannungsmessung zwischen Elektrodenkombinationen WE-RE, RE-CE und WE-CE.	20
3.2	LS-Spannungsmessung zwischen Elektrodenkombinationen WE-RE, RE- CE und WE-CE.	21
3.3	Spannungsmessung zwischen Elektrodenkombination WE-RE von PCM- Lösung.	22
3.4	Spannungsmessung zwischen Elektrodenkombination WE-RE von $-2,0$ V bis $+2,0$ V.	23
3.5	Strom-Spannungskurven in unterschiedlichen Strombereichen und Scange- schwindigkeiten.	28
3.6	Spannungsmessung des AD-Modus bei verschiedenen Potentialen und pH- Werten.	31
3.7	Optionen zum Glätten von Kurven.	34
3.8	Peakbestimmung durch <i>Automatic Measuring Tool</i>	36
3.9	Fehler bei DPV-Messkurven nach Aktivierung durch CV-Messungen. . . .	38
3.10	Fehler bei LS-Messkurve nach CV-Messung.	39
3.11	Fehlermeldung bei Verwendung von Konditionierung.	40
3.12	Fehlende Größenanpassung der DROPVIEW-Oberfläche.	40
3.13	Mikroskopische Vergrößerung der Silber-Elektrode (DRP-550).	41
3.14	Mikroskopische Vergrößerung der Silber-Elektrode nach Oxidation (DRP- 550).	42
3.15	Verschiedene Tropfenvolumina auf der Oberfläche der Elektroden (DRP-110). .	43
3.16	Kontaktwinkel auf den Elektrodenoberflächen (DRP-110).	44
3.17	Änderung der Kontaktwinkel auf unbenutzter und getrockneter Elektro- denoberfläche (DRP-110).	45

3.18	Kontaktwinkel auf den Elektrodenoberflächen (DRP-550).	46
3.19	AD-Messkurve von Mehrfachinjektion von Paracetamol in Britton-Robinson-Puffer.	50
3.20	CV-Messkurve von einer Injektion von Paracetamol in Britton-Robinson-Puffer.	51
3.21	DPV-Messkurven von einer Injektion von Paracetamol in Britton-Robinson-Puffer.	52
3.22	20 Messkurven von Paracetamol-Lösung auf einem Elektrodenstreifen (DRP-110).	57
3.23	Mittlere Peakhöhe der Messungen 6–20 auf 20 Elektrodenstreifen im CV-Modus(DRP-110).	58
3.24	Mittlere Peakhöhe der Messungen 6 - 20 auf einem Elektrodenstreifen am 746 VA TRACE ANALYZER (DRP-110).	65
3.25	CV-Messkurven von Paracetamol-Lösung nach Konditionierung bei festem Potential.	66
3.26	CV-Messkurven von Paracetamol-Lösung mit und ohne Konditionierung.	68
3.27	DPV-Messkurven von Paracetamol-Lösung mit und ohne Konditionierung vor jeder Messung.	70
3.28	CV-Messkurven von Paracetamol-Lösung nach Konditionierung in Britton-Robinson-Puffer.	72
3.29	CV-Messkurven von Paracetamol-Lösung nach Konditionierung mit Schwefelsäure und Britton-Robinson-Puffer.	73
3.30	LS-Messkurven von Paracetamol-Lösung mit und ohne Konditionierung mit Britton-Robinson-Puffer.	75
3.31	CV-Messkurven von Natriumtetraborat-Standardpuffer zur Konditionierung der Elektroden (DRP-110).	77
3.32	DPV-Messungen von Nimodipin in Natriumtetraborat-Puffer von unterschiedlichen Konzentrationen.	78
3.33	DPV-Messungen von Nimodipin in Natriumtetraborat-Puffer bei unterschiedlichen Rührzeiten.	79
3.34	DPV-Messkurven von Nimodipin in Natriumtetraborat-Standardpuffer (DRP-110).	80
3.35	CV-Messkurven von Oxalsäurelösung mit Elektrodenstreifen DRP-C110 und DRP-410.	82
3.36	CV-Messkurven von Oxalsäurelösung mit Elektrodenstreifen DRP-C110 und DRP-CNT110.	84

3.37	DPV-Messkurven von Oxalsäurelösung mit Elektrodenstreifen DRP-C110, DRP-110CNT und DRP-410.	85
3.38	Strom-Spannungskurven bei verschiedenen Umsetzungstufen der Titration.	88
3.39	Biamperometrische Titrationskurven von Ascorbinsäure mit Iod-Lösung.	89
3.40	Monoamperometrische Titrationskurven von Ascorbinsäure mit Iod-Lösung.	93
3.41	Einzelne Schritte der Kurvenbearbeitung durch Faltung von Messsignalen.	96
3.42	CV-Messkurven von Paracetamol-Lösung zur Erstellung einer Kalibrierung auf einem Elektrodenstreifen.	98
3.43	CV-Messkurven von Paracetamol und 4-Aminopheol in gleicher Konzentration.	98
3.44	Linearität und Streuung der Kalibrierdaten von Paracetamol.	99
3.45	CV-Messkurven zur Grenzprüfung von 4-Aminophenol ohne und mit Paracetamol.	100
3.46	Linearität und Streuung der Kalibrierdaten von 4-Aminophenol.	101
3.47	Linearität und Streuung der Kalibrierdaten von 4-Aminophenol in Anwesenheit von Paracetamol.	103
3.48	Linearität und Streuung der Kalibrierdaten von 4-Aminophenol in Anwesenheit von Paracetamol. Je 10 Messungen auf separaten Elektroden.	106
3.49	Linearität und Streuung der Kalibrierdaten von 4-Aminophenol in Anwesenheit von Paracetamol. Peakhöhe der Messungen 1 – 4 auf separaten Elektroden.	107
3.50	Linearität und Streuung von Kalibrierdaten der LS-Messungen von Paracetamol (DRP-110).	109
A.1	Symbolleiste von DROPVIEW-Programmfenster.	125
A.2	Standardeinstellungen von <i>Auto measurement tool</i>	126
A.3	Fehlermeldung beim Verknüpfen von Methoden-Dateien mit DROPVIEW.	126
A.4	Fehlermeldung bei jeder Messung, die nach der 12. Messung mit der selben Methode durchgeführt wird.	126
A.5	Durchflusszelle DRP-FLWCL.	126
A.6	Probeneinlass und -ablauf der Durchflusszelle.	127
A.7	Vor CV-Messung von Paracetamol geschaltete Konditionierung durch 10-fache CV-Messung der Pufferlösung von -1,5 V bis +1,5 V.	127

Tabellenverzeichnis

3.1	Dokumentation der Spezifikation des μ STAT 200 und des PC-Systems. . . .	18
3.2	Spezifikationen des Geräts aus dem DropSens-Handbuch.	24
3.3	Stabilität der Spannung während der Equilibrierphase und der Messung im AD-Modus.	26
3.4	Strombereiche des μ STAT 200.	26
3.5	Stabilität der Spannung bei verschiedenen Potentialen und verschiedenen pH-Werten über 60 Sekunden.	30
3.6	Voreinstellungen der Methoden der verschiedenen Mess-Modi.	32
3.7	Peakbestimmung durch <i>Automatic Measuring Tool</i>	36
3.8	Statistik der Peakauswertung des Oxidationspeaks von Paracetamol auf 20 Elektrodenstreifen (Sommer).	59
3.9	Statistik der Peakauswertung des Oxidationspeaks von Paracetamol auf 20 Elektrodenstreifen (Winter).	61
3.10	CV-Messungen am 746 VA TRACE ANALYZER und am μ STAT 200 (DRP-110).	64
3.11	Peakauswertung der Oxidationspeaks von CV-Messungen von Paracetamol-Lösung mit Konditionierung im stark Negativen und stark Positiven.	67
3.12	Peakauswertung der Oxidationspeaks von CV-Messungen von Paracetamol-Lösung mit und ohne Konditionierung.	69
3.13	Peakauswertung von DPV-Messungen von Paracetamol-Lösung mit und ohne Konditionierung.	71
3.14	Peakauswertung der Oxidationspeaks von CV-Messungen von Paracetamol-Lösung pH 9,6 und 4 nach Konditionierung der Elektroden mit Britton-Robinson-Puffer.	72
3.15	Peakauswertung der Oxidationspeaks von CV-Messungen von Paracetamol-Lösung (pH 4) nach Konditionierung mit Britton-Robinson-Puffer und Schwefelsäure.	74
3.16	Peakauswertung der Oxidationspeaks von LS-Messungen von Paracetamol-Lösung (pH 4) nach Konditionierung mit Britton-Robinson-Puffer und Schwefelsäure.	76
3.17	Steigung der verschiedenen Rührdauern von Nimodipinlsung.	77

3.18	Kalibriergeraden, Erfassungs- und Bestimmungsgrenzen der verschiedenen Rührdauern von Nimodipin-Lösung.	79
3.19	Peakauswertung der CV-Messungen von Oxalsäure-Lösung mit Elektrodenstreifen DRP-C110, DRP-410 und DRP-110CNT.	83
3.20	Vergleich der Indikations-Methoden der Titration von Ascorbinsäure mit Iodlösung.	92
3.21	Erfassungsgrenze von 4-Aminophenol in Anwesenheit von Paracetamol auf einem Elektrodenstreifen gemessen.	102
3.22	Erfassungsgrenze von 4-Aminophenol in Anwesenheit von Paracetamol auf separaten Elektrodenstreifen gemessen.	104
3.23	Parameter der Kalibrierfunktionen von Paracetamol und 4-Aminophenol bei der Grenzprüfung.	105
3.24	Mittlere Peakhöhe und -lage der LS-Messungen von Paracetamol mit dem μ STAT und dem TRACE ANALYZER.	110
3.25	Parameter der Kalibrierfunktionen von Paracetamol gemessen am μ STAT und am TRACE ANALYZER.	111
A.1	Dokumentation des Lieferumfangs der Bestellung des μ Stat 200 inkl. Zubehör.	128
A.1	Dokumentation des Lieferumfangs der Bestellung des μ Stat 200 inkl. Zubehör: Fortsetzung.	129
A.2	Dokumentation des Lieferumfangs von DropSens-Zubehör Folgebestellung 1.	129
A.3	Dokumentation des Lieferumfangs von DropSens-Zubehör Folgebestellung 2.	130
A.4	Dokumentation des Lieferumfangs von DropSens-Zubehör Folgebestellung 3.	130
A.5	Dokumentation des Lieferumfangs von DropSens-Zubehör Folgebestellung 4.	130
A.6	Dokumentation des Lieferumfangs von DropSens-Zubehör Folgebestellung 5.	130
A.7	Dokumentation des Lieferumfangs von DropSens-Zubehör Folgebestellung 6.	131
A.8	Messpunktlisten der Spannungsmessung an Anschlussstiften von AD Messungen	132
A.9	Export von Messpunktlisten.	133
A.10	Messpunktlisten von DPV-Messungen nach Konditionierung durch CV-Messungen.	134
A.11	Messpunktlisten von 10 Messungen mit teilweise fehlenden Messwerten	135
A.12	Kontaktwinkel auf Elektroden (DRP-110).	136
A.13	Kontaktwinkel auf Elektroden (DRP-110) -2-.	137
A.14	Kontaktwinkel auf Elektroden (DRP-550).	138
A.15	Peakauswertung des Oxidationspeaks von Paracetamol je 20 CV-Messungen auf 20 Elektrodenstreifen im Sommer (DRP-110).	139

A.16 Peakauswertung des Oxidationspeaks von Paracetamol je 20 CV-
Messungen auf 20 Elektrodenstreifen im Winter (DRP-110). 140

Abkürzungsverzeichnis

σ	Standardabweichung des Ansprechverhaltens
τ	Titrationegrad
a_0	Y-Achsenabschnitt
a_1	Geradensteigung
c	Konzentration
E^0	Standardpotential
EW	Einwaage
F	Faraday Konstante
i	Strom
M	Molare Masse
m	Masse
R	allgemeine Gaskonstante
T	Temperatur
t	Zeit
V	Volumen
w	Gehalt
z	Anzahl der Elektronen
4-AP	<u>4</u> -Aminophenol
AD	<u>A</u> mperometric <u>D</u> etection (Chronoamperometrie)
AIQ	<u>A</u> nal <u>I</u> tical <u>I</u> nstr <u>u</u> ment <u>Q</u> ualification (Qualifizierung Analytischer Instrumente)
CE	<u>C</u> ounter <u>E</u> lectrode (Gegenelektrode)
CNT	<u>C</u> arbon <u>N</u> ano <u>T</u> ubes (Kohlenstoff-Nanoröhren)
CSV	<u>C</u> omma <u>S</u> eparated <u>V</u> alues (Durch Komma getrennte Werte)
CV	<u>C</u> yclic <u>V</u> oltammetry (Zyklische Voltammetrie)
DL	<u>D</u> etection <u>L</u> imit (Detektionsgrenzwert)
DPV	<u>D</u> ifferential <u>P</u> ulse <u>V</u> oltammetry (Differentielle Puls Voltammetrie)
DQ	<u>D</u> esign <u>Q</u> ualification (Design-Qualifizierung)
E	Potential during Measurement (Messspannung bei Amperometrie)
Econd	<u>C</u> onditioning Potential (Konditionierungsspannung)
Estep	Potential <u>s</u> tep (Stufenbreite der Spannungsänderung in Volt)
IQ	<u>I</u> nstallation <u>Q</u> ualification (Installations-Qualifizierung)

LS	<u>L</u> inear <u>S</u> weep <u>V</u> oltammetry (Lineare Voltammetrie)
MW	<u>M</u> ittel <u>w</u> ert
O	<u>O</u> xidierte Form eines Redoxpaares
OQ	<u>O</u> perational <u>Q</u> ualification (Funktions-Qualifizierung)
PCM	<u>P</u> aracetamol
PQ	<u>P</u> erformance <u>Q</u> ualification (Leistungs-Qualifizierung)
QL	<u>Q</u> uantitation <u>L</u> imit (Quantifizierungsgrenzwert)
R	<u>R</u> eduzierte Form eines Redoxpaares
RE	<u>R</u> eference <u>E</u> lectrode (Referenzelektrode)
RSS	<u>R</u> esidual <u>S</u> um of <u>S</u> quares (Quadratsumme der Residuen)
SD	<u>S</u> tandard <u>D</u> eviation (Standardabweichung)
SOP	<u>S</u> tandard <u>O</u> perating <u>P</u> rocedure (Standardarbeitsanweisung)
Srate	<u>S</u> can <u>r</u> ate (Geschwindigkeit der Spannungsänderung)
tequil	<u>E</u> quilibrium <u>t</u> ime (Equilibrierungsdauer)
V	<u>V</u> olt
WE	<u>W</u> orking <u>E</u> lectrode (Arbeitselektrode)

Kapitel 1.

Einleitung

1.1. Entwicklung der Voltammetrie

Seit dem Bau des ersten automatisierten Geräts zur Polarographie um 1927, wofür Heyrovský im Jahr 1959 einen Nobelpreis erhielt [1], hat sich die Welt hinsichtlich technischer Entwicklung und Umweltbewusstsein stark verändert. Die Polarographie ist eine elektrochemische Methode zur Aufnahme von Stromspannungskurven, bei welcher flüssiges Quecksilber als Elektrodenmaterial verwendet wird. Heute wird sie als spezielle Methode der Voltammetrie angesehen, da in der Voltammetrie Elektroden aus verschiedenen Materialien genutzt werden. In der Polarographie besteht die Arbeitselektrode (im Folgenden mit WE abgekürzt) aus einem Quecksilbertropfen und als Referenzelektrode (im Folgenden mit RE abgekürzt) wurde in den Anfängen der Methodenentwicklung der Quecksilberbodensatz im Analysengefäß verwendet. Heute wird als RE eine echte Referenzelektrode mit konstantem Potential verwendet. Befinden sich WE und RE in einer Lösung, die eine oxidierbare oder reduzierbare Substanz enthält, so resultiert ein Stromfluss durch die Oxidation bzw. Reduktion der Substanz, sobald deren Standardpotential überschritten wird. Die Sensitivität der polarographischen Methoden ist mit einer Erfassungsgrenze von 10^{-6} mol/L für die klassische Gleichstrompolarographie bis zu 10^{-11} mol/L für Stripping-Verfahren sehr gut. Dadurch eignet sich die Methode für Trink- und Abwasseranalyse, bei denen Konzentrationen im ppm-Bereich entscheidend sind.

Neben den geringen Nachweisgrenzen ist ein weiterer Vorteil der Verwendung von Quecksilber als Arbeitselektrode der flüssige Aggregatzustand bei Raumtemperatur. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, leicht eine neue Elektrodenoberfläche zu generieren, indem ein Tropfen abgeschlagen und durch nachfließendes Quecksilber ersetzt wird. Durch die relativ hohe Wasserstoffüberspannung kann Quecksilber pH- und lösungsmittelabhängig in Spannungsbereichen von etwa +0,5 V bis -3 V angewendet werden. In diesem Spannungsfenster findet die Reduktion vieler Arzneistoffe und Metalle statt, wobei der Nachweis von Schwermetallen für die Wasseranalytik von besonderer Bedeutung ist. Hieraus ergibt sich der Nachteil, dass Quecksilber als Elektrodenmaterial nicht bei positiven Potentialen eingesetzt werden kann. Der größte Nachteil besteht jedoch in dem gesundheitsgefährdenden Potential von Quecksilberverbindungen [2]. Neben diesem bereits

lange bekannten Problem ist die EU-Verordnung von 2006 [3] zu beachten, nach welcher Quecksilber in Fieberthermometern und anderen für die breite Öffentlichkeit bestimmten Messinstrumenten nicht mehr in den Verkehr gebracht werden darf. Dieses Verbot soll auch auf industriell genutzte Messtechnik ausgedehnt werden.

[S]obald neue Erkenntnisse über zuverlässige und weniger bedenkliche Alternativen für [...] quecksilberhaltige Messinstrumente vorliegen, unterbreitet die Kommission gegebenenfalls einen Legislativvorschlag, um die Beschränkung nach Absatz 1 auf [...] andere Messinstrumente zur Verwendung im medizinischen Bereich oder für andere gewerbliche und industrielle Zwecke auszuweiten, so dass quecksilberhaltige Messinstrumente nicht mehr zum Einsatz kommen, wann immer dies technisch und wirtschaftlich durchführbar ist.[3]

Aus diesem Grund ist es nötig, auch in der Voltammetrie eine Alternative zur Quecksilbertropfelektrode zu finden.

Derzeit werden Feststoffelektroden aus Gold, Platin und Kohlenstoff als WEs verwendet [4]. Vorteile dieser Materialien sind zum einen eine geringere Giftigkeit der Stoffe. Zum anderen ist das Spannungsfenster durch die geringe Wasserstoffüberspannung, abhängig von pH-Wert und Lösungsmittel, verschoben und liegt bei Platin zwischen -2 V und $+2\text{ V}$ und bei Kohlenstoff zwischen -3 V und $+2\text{ V}$ [5]. Der große Nachteil dieser Feststoffelektroden besteht darin, dass deren Oberfläche durch Adsorptions- und Redoxprozesse verändert und dadurch die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse stark beeinträchtigt wird. Die Oberfläche kann durch Polieren regeneriert werden, doch auch dies muss stets auf die gleiche Art und Weise durchgeführt werden, da sonst die Reproduzierbarkeit der Messungen nicht erreicht wird.

Auf der Suche nach einem Elektrodenmaterial, das die Eigenschaft des Quecksilbers mitbringt, durch einen neuen Tropfen eine frische Elektrodenoberfläche zu erhalten, wurde schon 1985 von Adams [6] eine Kohlenstoffpaste eingeführt. Die Paste kann ähnlich wie Quecksilber aus einer Kanüle gedrückt werden und nach jeder Messung kann die verwendete Paste abgestreift werden, sodass eine neue Elektrodenoberfläche entsteht. Der Kohlepaste können verschiedene Zusätze beigemischt werden, sodass die Elektrode auf bestimmte Strukturen sensibel reagiert wie z.B. Dopamin, RNA, Flavonoide oder Schwermetalle [7–11]. Ein Nachteil der Kohlepasten ist wiederum, dass sie selbst hergestellt und in eine Vorrichtung gefüllt werden muss, was die Anwendung erschwert.

Der neuste Vorstoß im Bereich der Feststoffelektroden besteht nun in kleinen, durch Siebdruck hergestellten Einweg-Elektroden, wie sie bereits von diversen Firmen (DropSens (Spanien), BioLogic (Frankreich), Metrohm (Deutschland), PalmSens (Niederlande), Pine Instrument (USA)) im Handel sind. Diese Elektrodenstreifen können an jeden Potentiostaten angeschlossen werden. Meist werden sie zusammen mit einem kleinen, portablen

Potentiostaten angeboten. Die Steuerung der Potentiostaten erfolgt über einen stationären Rechner oder Laptop. Dadurch entsteht die Möglichkeit, die zu messenden Proben nicht nur im Labor, sondern direkt vor Ort messen zu können, da der Transport der Messtechnik durch die geringe Größe und Gewicht einfach ist und die Elektroden ohne Schwermetalle auskommen, also auch keine Belastung für die Umwelt darstellen. Dadurch können Fehler verringert werden, da Probennahme und Analyse von der selben Person durchgeführt werden können und sich die Proben nicht durch unsachgemäße Lagerung und Transport verändern. Durch die kostengünstige Herstellungstechnik beträgt der Preis pro Einweg-Elektrodenstreifen zwischen zwei und fünf Euro. Ist die Elektrodenoberfläche nach der Anwendung verändert, so kann der Elektrodenstreifen einfach gegen einen neuen ausgetauscht werden. So können die Vorteile der stets neuen Elektrodenoberfläche von Quecksilber mit der Ungiftigkeit anderer Elektrodenmaterialien verknüpft werden.

Einwegelektroden der Firma DropSens finden seit 2008 Anwendung in der analytischen Chemie [12–16]. Dennoch wurden die Messsysteme, also ein Potentiostat und die Filmelektroden der gleichen Firma, noch keiner ausführlichen Qualifizierung unterzogen.

1.2. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, das Voltammetrie-Messsystem einer Gerätequalifizierung zu unterziehen, um festzustellen, inwiefern es für die Anwendung in der Routineanalytik geeignet ist. Die Gerätequalifizierung umfasst das gesamte Voltammetrie-Messsystem bestehend aus einem Potentiostat (μ STAT 200), Verbindungskabel und Einweg-Elektroden der Firma DROPSSENS. Eine Qualifizierung muss durchgeführt werden, da die Richtigkeit von Analysendaten nur sichergestellt werden kann, wenn vor der Analyse auch die richtige Arbeitsweise der verwendeten Analysegeräte festgestellt und dokumentiert wurde. Die Funktionalität der Software und des Potentiostaten können einzeln überprüft werden. Die Filmelektroden können nur in Verbindung mit einem Steuergerät qualifiziert werden. Anhand ausgewählter voltammetrischer Methoden und Substanzen wurde eine eingehende Eignungsprüfung der Elektroden und des gesamten Voltammetrie-Messsystems durchgeführt.



Abbildung 1.1.: Voltammetrie-Messsystem von DROPSSENS mit Zubehör. – Durchflusszelle mit Verbindungskabel DRP-CAC, μ STAT 200 mit USB-Adapter und Verbindungskabel DRP-CAST, Messzelle mit Standring, Elektrodenstreifen DRP-110, DRP-C110 und DRP-550, Elektrodenadapter DRP-DSC von links nach rechts.

1.3. Auswahl der Arznei- und Hilfsstoffe

Die Auswahl der verwendeten Stoffe erfolgte nach deren unterschiedlicher Struktur und Redoxeigenschaften.

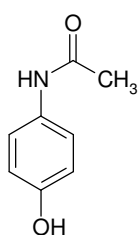
Paracetamol wird weltweit als Analgetikum und Antipyretikum in Mono- und Kombinationspräparaten sowohl für Erwachsene als auch Kinder angewendet. Paracetamol hat eine *p*-Hydroxyacetanilid-Struktur (siehe Abbildung 1.2a) und unterliegt einer Oxidation bei Potentialen zwischen 0,1 V und 0,5 V, abhängig vom pH-Wert. Es lässt sich in wässrigen Lösungen zwischen pH 2 und 12 auf einer WE aus Kohlenstoff voltammetrisch erfassen.

p-Aminophenol ist ein Ausgangsstoff bzw. Abbauprodukt von Paracetamol. Es kommt als Verunreinigung in paracetamolhaltigen Arzneiformen vor. Das Standardpotential der Phenolamin-Struktur (siehe Abbildung 1.2b) ist niedriger als das des Paracetamol, da es sich schon bei etwa 0 V oxidieren lässt.

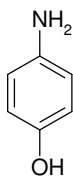
Oxalsäure, die kleinste Dicarbonsäure (siehe Abbildung 1.2c), findet keine Anwendung als Humanarzneistoff, gleichwohl kommt das Oxalat in Arzneistoffsalzen vor. Als Tierarzneimittel ist Oxalsäurelösung gegen Milbenbefall bei Honigbienen zugelassen [17]. Die natürliche Oxalsäurekonzentration in Honig liegt zwischen 5 und 300 ppm. Quantifizierung von Oxalat als Oxalsäure wird durch Titration durchgeführt, wobei Konzentrationen im ppm-Bereich nicht erfasst werden können. Die Oxidation von Oxalsäure zu CO₂ mittels Voltammetrie wurde untersucht.

Ascorbinsäure ist sowohl als Vitamin C als auch als Konservierungsstoff mit antioxidativer Wirkung in Arzneiformen im Handel. Die Endiol-Struktur kann auf Grund der benachbarten Carboxylgruppe leicht oxidiert werden (siehe Abbildung 1.2d). Die Oxidation von Ascorbinsäure gilt als irreversibel, da die Reduktion voltammetrisch nicht erfasst werden kann.

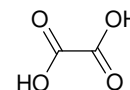
Nimodipin ist ein Calciumkanalblocker und als Antihypertensivum und Nootropikum im Handel. Es ist ein 1,4-Dihydropyridin mit einer Nitrophenylgruppe in para-Position (siehe Abbildung 1.2e). Die elektrochemische Quantifizierung erfolgte bisher durch die Reduktion der Nitrogruppe [18]. Hier wurde eine Oxidation des Nimodipins untersucht.



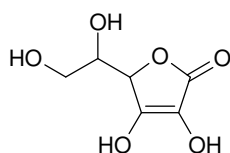
(a) Paracetamol.



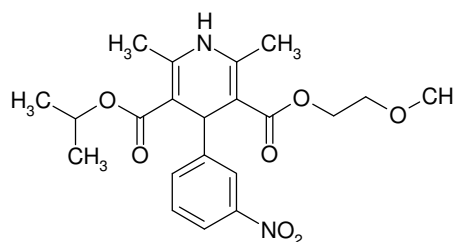
(b) p-Aminophenol.



(c) Oxalsäure.



(d) Ascorbinsäure.



(e) Nimodipin.

Abbildung 1.2.: Strukturformeln der verwendeten Arznei- und Hilfsstoffe.

Kapitel 2.

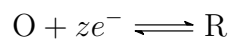
Theoretische Grundlagen

2.1. Voltammetrie

Die Voltammetrie umfasst Methoden, bei denen, abhängig vom anliegenden Potential, an stromdurchflossenen Elektroden auf Grund von Elektrodenreaktionen zeitabhängig Ströme gemessen werden [4]. Eine Untergruppe stellt die Polarographie dar, bei der eine Quecksilbertropfelektrode verwendet wird. Die erste polarographische Methode wurde 1922 von Jaroslav Heyrovský [19] publiziert, der 1959 für den ersten automatisierten Polarographen einen Nobelpreis erhielt. Mit fortschreitender technischer Entwicklung von Geräten und Methoden konnten Empfindlichkeit und Selektivität stark verbessert werden. Die Anwendung weiterer Elektrodenmaterialien wie Platin, Gold und Kohlenstoff führte zur Erweiterung des Potentialfensters zu positiven Potentialen. Die der Voltammetrie zu Grunde liegenden Elektrodenreaktionen und die in dieser Arbeit verwendeten Methoden werden im Folgenden kurz vorgestellt.

2.1.1. Elektrodenreaktion

Bei Anliegen eines geeigneten Potentials, bei dem der Elektronentransfer kinetisch oder thermodynamisch favorisiert ist, kann ein elektrochemisch aktiver Stoff oxidiert oder reduziert werden, wobei Elektronen frei oder aufgenommen werden.



O und R stellen die oxidierte bzw. reduzierte Form des Redoxpaares dar. Die elektrochemisch umgesetzte Menge wird nach den Faradayschen Gesetzen beschrieben durch

$$m = \frac{M}{zF} \cdot \int_0^t i(t) dt \quad (2.1)$$

mit der Faraday Konstante F , der molaren Masse M (g/mol), dem Strom i (A) und der Zeit t (s).

Die Elektronen müssen zwischen dem elektrochemisch aktiven Stoff und der Elektrodenoberfläche eine definierte Phasengrenze passieren. Der Übergang der Elektronen, die

Durchtrittsreaktion, wird durch Elektrodenmaterial, Beschaffenheit der Elektrodenoberfläche, Aufbau und Zusammensetzung der die Phasengrenzfläche umgebenden Elektrolytschicht beeinflusst. Die resultierende Stromstärke i hängt von der Elektrodenoberfläche A (cm^2) und der Molzahl N , sowie von der Geschwindigkeit der Durchtrittsreaktion ab

$$i = \frac{dN}{dt} \cdot z F A \quad (2.2)$$

Zum Stofftransfer zur Elektrodenoberfläche kommt es durch Diffusion, Konvektion und Migration. Geht man davon aus, dass die Migration im elektrischen Feld aufgrund von Zugabe eines 10^3 -fach konzentrierten inerten Elektrolyten zu vernachlässigen ist, die Temperatur gleich bleibt und die Lösung nicht gerührt wird, so ist nur die Diffusion an der Elektrodenreaktion beteiligt. Ein Konzentrationsausgleich durch Diffusion kann durch das erste und zweite Ficksche Gesetz beschrieben werden. Im ersten Fall wird eine Nernst-sche Diffusionsschicht mit der Schichtdicke δ angenommen. Die Diffusionsgeschwindigkeit (Diffusionskoeffizient D (cm^2/s)) ist direkt proportional zur Steigung des Konzentrationsgradienten und unabhängig von der Zeit, was durch das 1. Ficksche Gesetz beschrieben wird

$$\frac{dN}{dt} = -D \frac{\partial c}{\partial x} \quad (2.3)$$

Wird der Konzentrationsgradient $\frac{\partial c}{\partial x}$ durch $\frac{c_{Lg} - c_x}{\delta}$ ersetzt, ergibt sich der resultierende Strom zu

$$i = D z F A \cdot \frac{c_{Lg} - c_x}{\delta} \quad (2.4)$$

mit der Konzentration in der Lösung c_{Lg} und der Konzentration an der Elektrodenoberfläche c_x . Liegt allerdings keine konstante, zeitunabhängige Diffusionsschicht δ vor, so kommt das 2. Ficksche Gesetz zur Anwendung, was auch die Änderung über die Zeit einbezieht.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (2.5)$$

Ist die Elektronenaustauschkinetik ausreichend schnell, folgen die Konzentrationen von O und R an der Elektrodenoberfläche und das angelegte Potential der Nernst-Gleichung

$$E = E^0 + \frac{RT}{zF} \ln \frac{c_{O_x}}{c_{R_x}} \quad (2.6)$$

Somit können über das Potential der Elektrode Rückschlüsse auf die Konzentrationen der elektrochemisch aktiven Substanz gezogen werden.

2.1.2. Elektrodenanordnung

Zur Durchführung einer voltammetrischen Messung sind mindestens zwei Elektroden nötig. Eine Arbeitselektrode (**w**orking electrode, WE) an der die Durchtrittsreaktion stattfindet und eine Gegenelektrode, die ein konstantes Potential liefert und gleichzeitig den Strom zu oder ableitet. Das Potential der Arbeitselektrode wird gegen das Potential der Gegenelektrode gemessen. Moderne Geräte, wie auch das Voltammetrie-Messsystem von DROPSENS verwenden die Dreielektrodenteknik. In dieser Anordnung wird zu der Gegenelektrode (**c**ounter electrode, CE) zum Leiten des Stroms noch eine Referenzelektrode (**r**eference electrode, RE) mit konstantem Potential geschaltet. Abbildung 2.1 zeigt eine Anordnung der Dreielektrodenteknik. Das Potential E_{ist} wird durch den Potentiostaten auf das von außen angelegte Potential E_{soll} reguliert und gleicht damit den ohmschen Spannungsabfall in der Lösung aus [20].

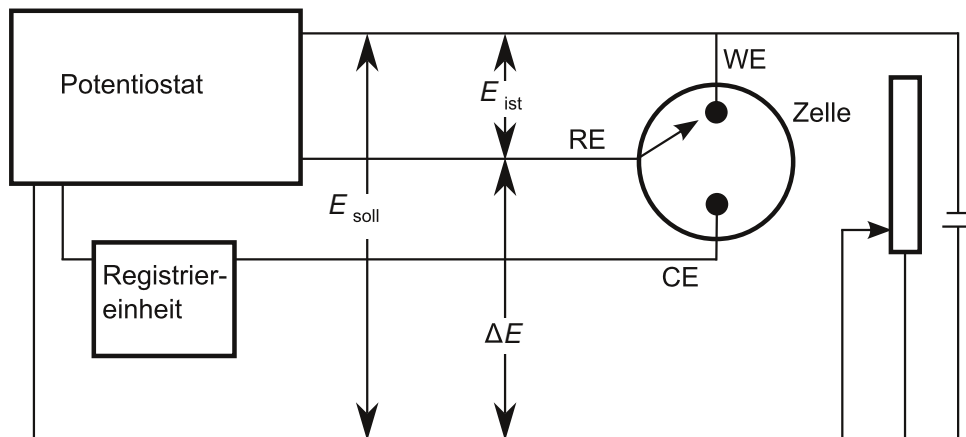


Abbildung 2.1.: Schaltbild der Dreielektrodenteknik. – WE: Arbeitselektrode, CE: Gegenelektrode und RE: Referenzelektrode.

2.1.3. Chronoamperometrie

Eine Messmethode, bei der das Potential nicht verändert wird, sondern der Stromfluss gegen die Zeit aufgetragen wird, nennt man Chronoamperometrie (**a**mperometric detection, AD). In einer ungerührten Lösung verarmt die Konzentration des elektrochemisch aktiven Stoffs an der Elektrodenoberfläche durch dessen Umsetzung mit der Zeit und die Diffusionsschicht wird immer größer. Die Strom-Zeitkurve zeigt einen Stromabfall [21]. Die Cottrellgleichung beschreibt dieses Verhalten an einer planaren Elektrode, von einer rever-

siblen Elektrodenreaktion mit einer linearen Diffusion senkrecht zur Phasengrenzfläche als

$$i = z F A \cdot \sqrt{\frac{D}{\pi t}} \cdot c_{Lg} \quad (2.7)$$

In ungerührter Lösung ist diese Methode von keiner analytischen Bedeutung. Bei einer hydrodynamischen Messung, wie z.B. in der Durchflusszelle, kommt der Stofftransport durch Konvektion zustande und ein konzentrationsabhängiges Signal kann aufgezeichnet werden.

2.1.4. Linear Sweep Voltammetrie

Bei der Linear Sweep (LS) Voltammetrie wird die Spannung durch den Potentiostaten von einem Anfangspotential E_{begin} auf ein Endpotential E_{end} gefahren. Die Spannungsänderung erfolgt nicht kontinuierlich sondern in Potentialstufen E_{step} mit der Geschwindigkeit $srate$. In ungerührter Lösung ist die aufgezeichnete Strom-Spannungskurve peakförmig, da nach überschreiten des Standardpotentials E_0 der elektrochemisch aktiven Spezies, deren Konzentration durch Umsetzung stark abnimmt und damit die Diffusionsschichtdicke zunimmt. Bei einem reversiblen Ladungsaustausch ist der Peakstrom i_P nach der Randles-Sevčik-Gleichung proportional zur Wurzel aus der Scangeschwindigkeit v (V/s).

$$i_P = k A c_a \cdot \sqrt{z^3 D v} \quad (2.8)$$

Die Peaklage E_P ist eine charakteristische Stoffgröße.

2.1.5. Zyklische Voltammetrie

Im Unterschied zur Linear Sweep Voltammetrie erfolgt die Spannungsänderung vom Anfangspotential E_{begin} zu einem Umkehrpotential E_{vtx1} . Die Scanrichtung wird gewechselt und die Strommessung geht weiter bis zum Potential E_{vtx2} . Eine Messung kann nur einen Zyklus oder eine Vielzahl an Zyklen hintereinander umfassen. Die Zyklische Voltammetrie (Cyclic Voltammetry, CV) kann zur Aufklärung von Redoxprozessen genutzt werden. Ein reversibler elektrochemisch aktiver Stoff ergibt einen Reduktions- und einen Oxidationspeak gleicher Höhe. Aus der Peakdistanz, die von der Scangeschwindigkeit unabhängig ist, ergibt sich die Zahl der ausgetauschten Elektronen nach

$$E_{P_{Red}} - E_{P_{Ox}} = \frac{-0,059V}{z} \quad (2.9)$$

Für irreversible Reaktionen ist die Peakdistanz von der Scangeschwindigkeit abhängig. Die Peakströme von Oxidations- und Reduktionspeak sind nicht gleich hoch, sondern ein

Peak kann auch ganz ausbleiben. Aus diesem Grund können durch zykl voltammetrische Messungen Reaktionskinetiken ermittelt werden.

2.1.6. Differentielle Puls Voltammetrie

Puls-Verfahren wurden bereits 1952 von Baker und Jenkins [22] vorgestellt. Einer anliegenden Spannung wird ein kurzer Spannungsimpuls (etwa 50 ms) überlagert und der Strom kurz vor Ende des Spannungsimpulses gemessen. Bei dem Spannungsimpuls steigt nicht nur der Faradayische Strom i_F stark an, sondern auch ein kapazitiver Strom i_C . Dieser sinkt schneller ab als der Faradayische Strom, sodass am Ende des Spannungsimpulses nur noch i_F registriert wird.

Bei der Differentiellen Puls Voltammetrie (Differential Pulse Voltammetry, DPV) werden zusätzlich zu der linearen Spannungsänderung periodisch Spannungsimpulse an die Elektrode angelegt (siehe Abbildung 2.2). Der Strom wird jeweils kurz vor dem Spannungsimpuls i_{t_1} und kurz vor Ende des Spannungsimpulses i_{t_2} gemessen. Die Strom-Spannungskurve stellt die Differenz der Ströme

$$\Delta i = i_{t_2} - i_{t_1} \quad (2.10)$$

gegen die angelegte Spannung dar. Das Peakpotential E_P ist eine stoffspezifische Größe und entspricht etwa dem Halbpeakpotential einer Linear Sweep Messung

$$E_P = E_{1/2} - \frac{\Delta E}{2} \quad (2.11)$$

wobei ΔE die Pulsamplitude darstellt. Die Empfindlichkeit der Differentiellen Puls Voltammetrie ist um einige 10er Potenzen größer als die der Linear Sweep Voltammetrie. Sie gilt als leistungsfähigste und am häufigsten angewandte direkte Methode [23].

2.1.7. Square Wave Voltammetrie

Die Square Wave Voltammetrie ist der Differentiellen Puls Voltammetrie sehr ähnlich. Statt eines Spannungsimpulses wird der linear steigenden Spannung eine rechteckförmige Wechsellspannung überlagert. Der Strom wird jeweils am Ende jeder Halbperiode gemessen. Die Square Wave Voltammetrie ist das schnellste Verfahren. Ein Voltammogramm kann innerhalb weniger Sekunden aufgenommen werden.

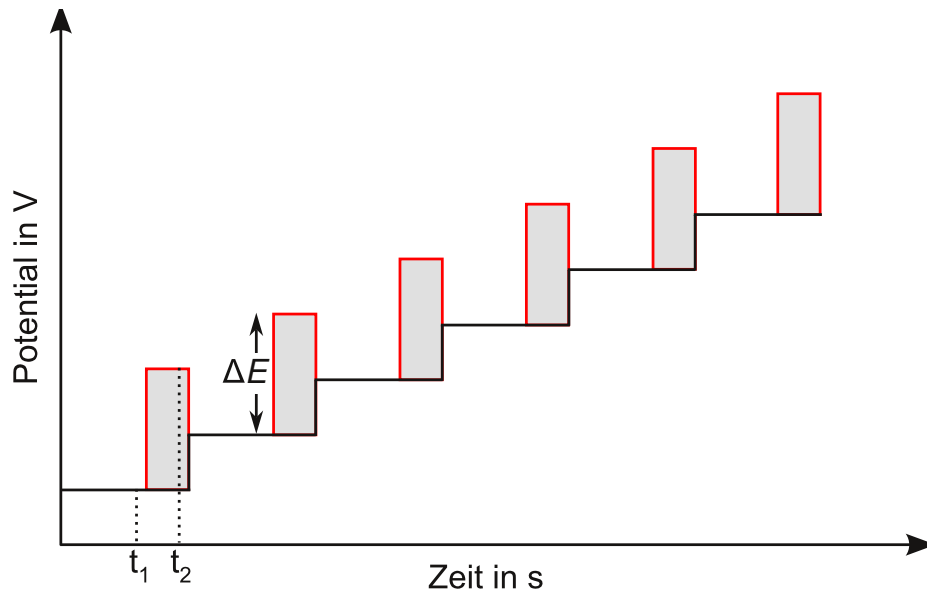


Abbildung 2.2.: Spannungsverlauf der Differentiellen Puls Voltammetrie. – Linearer Spannungsanstieg in schwarz, Spannungsimpulse in rot dargestellt.

2.2. Qualifizierung

In der Vergangenheit wurden die Begriffe Qualifizierung und Validierung häufig synonym verwendet. Um in dem Punkt für Klarheit zu sorgen, werden die Begriffe in diesem Abschnitt anhand der Definition der USP 35 erläutert und in den Kontext der Qualitätssicherung eingeordnet. Nachfolgend werden die einzelnen Schritte der Qualifizierung ausgeführt.

2.2.1. Qualität von Analyseergebnissen: Qualifizierung vs. Validierung

Die Aussagekraft von Analyseergebnissen hängt in hohem Maße von der Verlässlichkeit des verwendeten Analyseverfahrens ab. Damit ist in erster Linie nicht die größtmöglich zu erreichende Genauigkeit eines Verfahrens gemeint, sondern ein der Fragestellung adäquates Verfahren. Diese Verlässlichkeit wird von der Genauigkeit der Analyseergebnisse widerspiegelt. Je größer die Genauigkeit der Analysendaten, umso besser ist die Qualität der Ergebnisse. Um ein Maß für die Qualität von Analyseergebnissen zu erhalten, wurden vier aufeinander aufbauende Prüfverfahren definiert. Diese sind die Durchführung von Qualifizierung, Validierung, Systemeignungstests und Qualitätskontrollproben (siehe Abbildung 2.3). Mit jedem durchgeführten Prüfverfahren steigt die Qualität der Analyseergebnisse. Die Grundlage dieser Prüfverfahren bildet die Qualifizierung. Der Begriff Qualifizierung gilt nur für Geräte. Die Definition der USP 35 lautet deshalb:

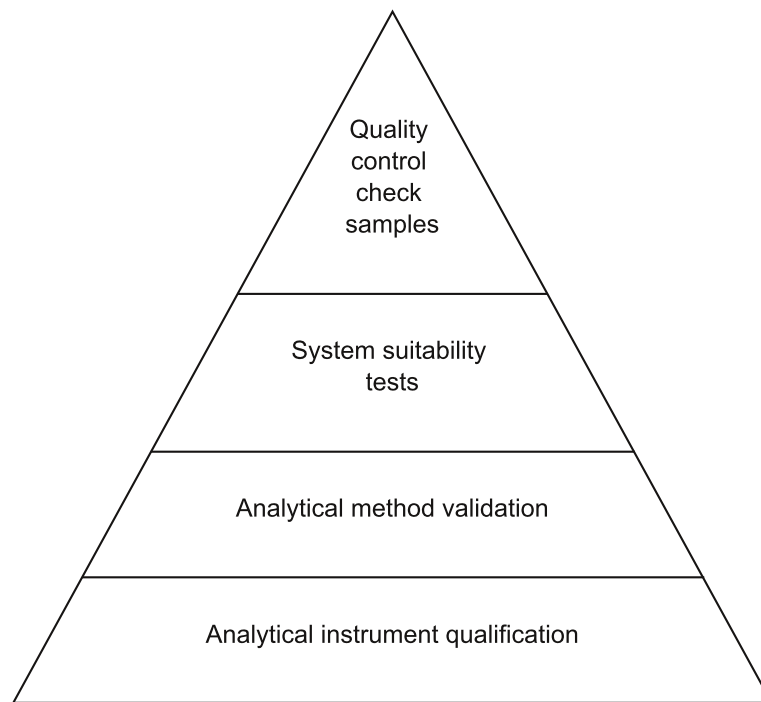


Abbildung 2.3.: Bestandteile der Datenqualität nach [24].

AIQ (Analytical Instrument Qualification) is the collection of documented evidence that an instrument performs suitably for its intended purpose. Use of a qualified instrument in analyses contributes to confidence in the validity of generated data [24].

Die Funktionalität eines Geräts wird für den vorgesehenen Zweck unabhängig von einer Methode geprüft und dokumentiert. Ein Gerät kann dabei aus nur einer Einheit bestehen oder aus vielen einzelnen Bestandteilen zusammengesetzt sein wie eine HPLC-Anlage. Die Prüfung der Steuerungssoftware zählt auch zur Gerätequalifizierung. Auf eine gesonderte Prüfung der Firmware der Geräte kann verzichtet werden, falls deren Funktionalität bestätigt worden ist [24].

Validierung hingegen beschreibt die Prüfung und Dokumentation von Anwendungen, Verfahren und Methoden. Die USP 35 definiert dies wie folgt:

Analytical method validation is the collection of documented evidence that an analytical procedure is suitable for its intended use. Use of a validated procedure with qualified analytical instruments provides confidence that the procedure will generate test data of acceptable quality [24].

Da die meisten Verfahren die Nutzung von Geräten einschließen, kann eine Verfahrensprüfung nur zu aussagefähigen Ergebnissen führen, wenn die Geräte zuvor bereits geprüft

worden sind. Eigenständige Computerprogramme, die nicht zur Steuerung von Analysengeräten dienen, müssen ebenfalls validiert werden.

Um die Qualität von Analysendaten noch nach der abgeschlossenen Methodvalidierung gewährleisten zu können, müssen regelmäßig Systemeignungstest (**System Suitability Tests**) durchgeführt werden. Solche Tests werden zeitnah zur fraglichen Analyse durchgeführt und stellen sicher, dass das System den Anforderungen entsprechend arbeitet [24]. Eine kontinuierliche Kontrolle der Analysenergebnisse gewährleisten Qualitätskontrollproben (**Quality Control Check Samples**). Zu diesem Zweck werden Kalibrierstandards oder Referenzsubstanzen verwendet, um das Analysenverfahren zu prüfen [24].

2.2.2. Qualifizierung von Analysengeräten (AIQ)

Die Qualifizierung gliedert sich in vier Abschnitte, die auch die 4 Qs genannt werden [25]. Zeitlich nach einander folgend sind das die Design-Qualifizierung (**Design Qualification**), die Installations-Qualifizierung (**Installation Qualification**), die Funktions-Qualifizierung (**Operational Qualification**) und die Leistungs-Qualifizierung (**Performance Qualification**).

2.2.2.1. Design-Qualifizierung

Schon vor der Anschaffung eines Geräts erfolgt die Design-Qualifizierung. Diese umfasst eine Zusammenstellung und Dokumentation aller Anforderungen an das neue Gerät (Größe, Oberflächenbeschaffenheit, bestimmte Leistungsmerkmale), die für die analytische Fragestellung relevant sind, den Zustand und Ausstattung der Räumlichkeiten in denen das Gerät in Betrieb genommen werden soll und zusätzlich die gewünschten Serviceleistungen der Anbieter [26]. Darauf folgen Vergleich und Auswahl von Anbietern welche diese Kriterien am besten erfüllen.

2.2.2.2. Installations-Qualifizierung

Die Installations-Qualifizierung findet nach Eintreffen des Geräts beim Anwender statt.

Installation qualification (IQ) is the documented collection of activities necessary to establish that an instrument is delivered as designed and specified, and is properly installed in the selected environment, and that this environment is suitable for the instrument [24].

Schon die Wareneingangskontrolle mit Prüfung auf Vollständigkeit, der Kennzeichnung und Unversehrtheit aller gelieferten Teile und der Aktualität der Dokumente wie Bedienungsanleitung und Prüfzertifikate sind der erste Schritt der IQ. Nach dem Aufbau des Geräts und gegebenenfalls der Installation der Steuersoftware wird die Prüfung der Funktionalität durchgeführt. Fehler beim Zusammenbau oder Mängel an Geräteteilen würden

nun auffällig. Als letzter Schritt der IQ folgt eine Bewertung vom Gesamtzustand und die Prüfung der Möglichkeit von Wartung und Reinigung [26]. Am Ende der IQ soll eine erfolgreiche Installation von Soft- und Hardware sichergestellt und dokumentiert sein [27].

2.2.2.3. Funktions-Qualifizierung

Für die Funktions-Qualifizierung gibt es keine klaren Vorgaben, da Umfang und Intensität der Prüfungen von Komplexität und Relevanz des Geräts abhängig sind. Dies reflektiert auch die allgemein gehaltene Definition der USP 35:

Operational qualification (OQ) is the documented collection of activities necessary to demonstrate that an instrument will function according to its operational specification in the selected environment.

Die USP 35 gibt aber eine Hilfestellung zur Beantwortung der Frage, in welchem Umfang Qualifizierungs-Maßnahmen ergriffen werden sollten, indem Geräte in drei Kategorien mit steigendem Qualifizierungs-Aufwand einteilt werden: In die Gruppe A fallen einfache Geräte, die keine Messwerte liefern und nicht kalibriert werden müssen (z.B. Zentrifugen, Magnetrührer). Ein visueller Test ist ausreichend, um die Übereinstimmung mit den Anforderungen zu bestätigen.

Zur Gruppe B gehören Geräte, die entweder physikalische Größen messen (z.B. Waagen, Thermometer, pH-Meter) oder Parameter einstellen können (Wasserbäder, Pumpen, Öfen), und somit kalibriert werden müssen. Da die gestellten Anforderungen an das Gerät meist mit den Herstellerangaben übereinstimmen, wird die Konformität anhand von Standardarbeitsanweisungen (SOP) der Geräte ermittelt.

Gruppe C beinhaltet Geräte und computergesteuerte Analysensysteme, deren Anwenderkriterien der Funktionalität spezifisch für die analytische Anwendung sind (z.B. Elektronenmikroskope, Gaschromatographen, Polarographen). Ob solche Geräte den Anforderungen des Anwenders entsprechen, muss durch spezifische Funktions- und Leistungstest geprüft werden (OQ) [24].

Auch wenn das Gerät aus mehreren Bausteinen besteht, sollte bevorzugt das System als Ganzes und nicht die Bestandteile einzeln geprüft werden. Die Prüfung sollte Dichtigkeit, Beweglichkeit mechanischer oder manuell bewegter Teile, Schalt- und Regelkreise, Schrittfolge- und Programmablaufsteuerungen, Sicherheitseinrichtungen, Mess-, Anzeige- und Registrierungseinrichtungen und allgemeine Betriebsparameter umfassen [26]. Existieren Prüfvorschriften vom Hersteller, können diese als Vorlage für die eigene Prüfung dienen. Ziel der OQ ist es, zu ermitteln, ob das Gerät die funktionellen Spezifikationen erfüllt, welche in der DQ-Phase festgelegt wurden [27]. Eine Wiederholung der OQ sollte in regelmäßigen Abständen erfolgen.

2.2.2.4. Leistungs-Qualifizierung

Zur Leistungs-Qualifizierung gehören die dokumentierte Prüfung der speziellen Applikation, ständige Leistungstest, vorbeugende Wartung und eine Änderungskontrolle (Change Control). Die PQ läuft während der gesamten Betriebsdauer des Geräts und endet erst mit dessen Außerbetriebnahme.

Performance qualification (PQ) is the documented collection of activities necessary to demonstrate that an instrument consistently performs according to the specifications defined by the user, and is appropriate for the intended use [24].

Für jedes Gerät müssen die Prüfkriterien für die Leistungstest individuell festgelegt und in einem Qualifizierungsplan festgehalten werden. Zu den Prüfkriterien gehören Leistungskriterien, Betriebsparameter, Prüfmethode, Prüfhilfsmittel, Akzeptanzkriterien (z.B. Grenzwerte) und eine festgelegte Häufigkeit der Durchführungen [26]. Leistungstest werden kontinuierlich durch Systemeignungstest oder Qualitätskontrolltests durchgeführt, wobei es abzuwägen gilt, ob die Test zu festgelegten Zeitpunkten (z.B. täglich) oder jeweils vor Inbetriebnahme des Geräts erfolgen. Damit das Gerät möglichst gar nicht von den geforderten Spezifikationen abweicht, sollten regelmäßig vorbeugende Wartungsarbeiten durchgeführt werden. Nach jeder Wartung muss eine Leistungskontrolle stattfinden [24]. Sollten an einem Gerät Bauteile ausgetauscht werden oder die Soft- oder Firmware aktualisiert werden, muss dies in einem Änderungskontroll-Protokoll festgehalten werden. Bei kleineren Änderungen reicht eine Leistungskontrolle, bei Austausch von kritischen Bauteilen muss eine komplette OQ und PQ erfolgen [27]. Ziel der Leistungs-Qualifizierung ist es, zu beweisen, dass das ganze System für die spezielle Anwendung geeignet ist.

Kapitel 3.

Qualifizierung des Voltammetrie-Messsystems

In dieser Arbeit werden klassische Formeln der Statistik verwendet. Obwohl die Verteilung innerhalb einer Stichprobe teilweise einem klaren Trend folgt und demnach nicht normalverteilt ist, wird aus Gründen der Vergleichbarkeit auf die Verwendung von nicht-parametrischen Tests verzichtet. Wird eine relative Standardabweichung angegeben, so bezieht sich diese stets auf den Mittelwert der Stichprobe. Falls von dieser Form abgewichen wird, so wird dies an der Stelle explizit angegeben.

Anhand der Definitionen der Qualifizierung von Analysengeräten wird der μ STAT 200 mit allen Zubehörteilen inklusive der Elektroden geprüft. Die Prüfung erfolgt nach den vier Phasen der Qualifizierung (siehe Abschnitt 2.2.2).

3.1. Design-Qualifizierung des Voltammetrie-Messsystems

Die DQ fand schon vor Beginn dieser Dissertation statt. Da sich die Forschung des Arbeitskreises von Prof. Surmann schon lange innovativen Methoden der Voltammetrie widmet [28, 29], lag es Nahe, die neuen Einweg-Feststoffelektroden zusammen mit dem tragbaren Potentiostaten der Firma DROPSSENS zu erwerben. Die Anforderungen an das Produkt waren

- Innovation der Herstellungstechnik durch Siebdruck,
- die Möglichkeit durch Austauschen der verwendeten Einweg-Elektroden stets eine neue Elektrodenoberfläche zu erhalten,
- die gute Umweltverträglichkeit im Vergleich zu Quecksilber und
- die Mobilität des Messinstrument, die aufgrund der kleinen Ausmaße die Messungen an jedem Ort ermöglicht.

An den Ort der Inbetriebnahme des Geräts werden folgende Anforderungen gestellt:

- Ein Windows PC oder Laptop, vorzugsweise mit Windows XP oder Vista als Betriebssystem zur Steuerung des Geräts.
- Eine Bildschirmauflösung von mindestens 1024 x 768, besser 1280 x 1024 Pixel.

Für die Steuerungssoftware war keine eigene DQ notwendig, da die Software DROPVIEW im Lieferumfang des Potentiostaten enthalten ist.

Die Design-Qualifizierung hatte die Anschaffung des μ STAT 200 BIPOTENTIOSTAT mit einem Sortiment an Siebdruck-Dickfilm-Elektroden der Firma DROPSSENS zur Folge, da die Anforderungen an das Gerät und die Anforderungen für den Betrieb des Geräts erfüllt werden konnten.

3.2. Installations-Qualifizierung des Voltammetrie-Messsystems

Lieferumfang/Vollständigkeit

Bei Wareneingang erfolgte die Prüfung auf Vollständigkeit und Unversehrtheit aller gelieferten Artikel und deren Dokumentation. Dies wurde sowohl für die Erstbestellung des Geräts, als auch für alle folgenden Bestellungen von Ersatzteilen und Zubehör durchgeführt (siehe Tabelle A.1 – A.7). Alle Teile waren unversehrt und vollständig vorhanden. Ein Handbuch inkl. CE-Prüfzertifikat und eine CD-ROM mit der Software DROPVIEW Version 1.3 wurde mitgeliefert.

Spezifikation und Kennzeichnung

Die Seriennummern und Versionen von Hard- und Software wurden dokumentiert und jede Änderung wurde nachgetragen. Auch das PC-System mit welchem der μ STAT 200 betrieben wird, ist im Zuge der Software-Qualifizierung dokumentiert worden. Eine Zusammenstellung der Spezifikationen zeigt Tabelle 3.1.

3.2.1. Installation der Software

Zuerst wurde die Software auf dem PC installiert. Das Programm DROPVIEW 1.3 wurde von der Installations-CD-ROM auf den PC gespeichert und die Datei *setup.exe* wurde ausgeführt. Auf dem Desktop wurde automatisch ein Verknüpfungs-Symbol eingefügt. Nach Anklicken des Symbols öffnete sich das Programm.

Softwareaktualisierungen erfolgten

- am 10.03.2010 auf Version 2.1 und
- am 29.08.2012 auf Version 2.9.

Die Installation dieser Softwareversionen erfolgte nach Entpacken einer ZIP-Datei in gleicher Weise wie die erste Version. Auch bei diesen Software-Installation traten keine Probleme auf.

Tabelle 3.1.: Dokumentation der Spezifikation des μ STAT 200 und des PC-Systems.

Identifikation	Kennzeichnung
Potentiostat	
Hersteller	DropSens, Spanien
Modell	μ Stat 200
Seriennummer	UST8059
Firmware	k.A.
Größe (BxTxH) (cm)	8,0 x 5,4 x 2,3
Eigene Kennzeichnung	FUB 72000006990
Zustand bei Installation	neu
Kontakt zum Hersteller	+34 985277685
Rechner	
Hersteller	Dell
Modell	OPTIPLEX 780
Seriennummer	k.A.
Firmware	k.A.
Service-Marke	6F7YL4J
Express-Service-Code	13981057651
Eigene Kennzeichnung	134921
Zustand bei Installation	neu
Bildschirm	
Hersteller	Dell
Modell	2209WA
Seriennummer	CN-0H735H-72872-9C1-0PAL
Firmware	k.A.
Bildschirmauflösung	1680x1050 bei 60 Hz
Eigene Kennzeichnung	FUB 8500012793
Zustand bei Installation	neu

3.2.2. Aufbau des Geräts

Die IQ der Hardware begann mit der Prüfung, dass alle erforderlichen und aufgeführten Anschlüsse vorhanden sind und das Gerät in Aussehen und Größe mit der Beschreibung übereinstimmt. Der Potentiostat besitzt einen Mini-USB-Anschluss, über den er durch das mitgelieferte USB-Kabel mit dem PC verbunden wird. Um ein Interface zur Verbindung mit den Elektroden an den Potentiostat anzuschließen, ist eine 5-polige Diodenbuchse (360°, kreisrund) am Gerät vorhanden. An den Potentiostat wurde das Interface DRP-CAST70055 für die Elektroden angeschlossen und über das USB-Kabel mit dem PC verbunden. Der PC zeigte an, eine neue Hardware gefunden zu haben ("*USB Serial Converter*"). In das Interface wird ein Elektrodenstreifen mit Graphitelektroden DRP-110 gesteckt. In der geöffneten Software wurde die Verbindung zum Potentiostaten durch

Klicken auf *Connect to device* in der Symbolleiste hergestellt. Die Kontrollleuchte des Potentiostaten leuchtete grün auf. In der Symbolleiste änderte sich das Symbol *Disconnect from device* von grau zu farbig, wohingegen das Symbol *Connect to device* von farbig zu grau wechselte. Rechts, in der untersten Zeile des Programmfensters wird die Bezeichnung "*Device not connectet*" durch die Anzeige "*Device: uStat200f03b*" für das angeschlossene Gerät ersetzt. Links neben dieser Information über das verbindende Gerät erscheint der Hinweis "*Ready*". Das bedeutet, dass der μ STAT 200 korrekt verbunden wurde und bereit zur Messung ist.

3.2.3. Gesamtzustand

Die Installation von Soft- und Hardware war erfolgreich. Die Elektrodenstreifen passen in das Interface. Die Installations-Qualifizierung ist abgeschlossen.

3.3. Funktions-Qualifizierung des Voltammetrie-Messsystems

Während der Funktions-Qualifizierung wird erstens die Funktionsfähigkeit der Hardware, welche aus dem Potentiostat, einem Interface und den Elektroden besteht, zweitens die Funktionsfähigkeit der Software, wozu die Nutzung der verschiedenen Methoden und das Auswerten der Ergebnisse zählt, und drittens das allgemeine Handling des Systems geprüft.

3.3.1. Funktions-Qualifizierung des Potentiostaten μ Stat 200

Spezifikationen des μ Stat 200

Überprüft wurden die Angaben des Herstellers zu Potentialbereich, Potentialauflösung, Anstiegszeit, Strombereich und Stromauflösung (siehe Tabelle 3.2), auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

3.3.1.1. Potentialbereich

Die Prüfung des Gleichspannungs-Potentialbereichs wurde mittels Tischmultimeter durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass die Potentialmessung des Tischmultimeters fehlerfrei ist. Die verwendete Elektrode wurde in das kastenförmige Interface DRP-DSC-70155 gesteckt, welches die Elektrode waagrecht fixiert. Des Weiteren besitzt dieses Interface drei Buchsen für Standard-Laborstecker. Durch die Anschlussstifte des Kabels DRP-CAC wird die Verbindung zwischen dem kastenförmigen Interface und dem Potentiostaten hergestellt. Um die Spannung des Potentiostaten zu messen, wurden die Spannungssensoren des Multimeters mittels Krokodilklemmen an den Anschlussstiften am Interface

DRP-DSC befestigt. Die Spannung wurde jeweils zwischen allen Elektrodenkombinationen gemessen. Zuerst wurde durch DROPVIEW im AD-Modus eine konstante Spannung an den Elektrodenstreifen angelegt¹. Nacheinander wurde zwischen den drei Elektrodenkombinationen WE-RE, WE-CE und RE-CE die resultierende Spannung über das Tischmultimeter abgelesen. Wie aus Abbildung 3.1 zu entnehmen ist, liegt zwischen WE

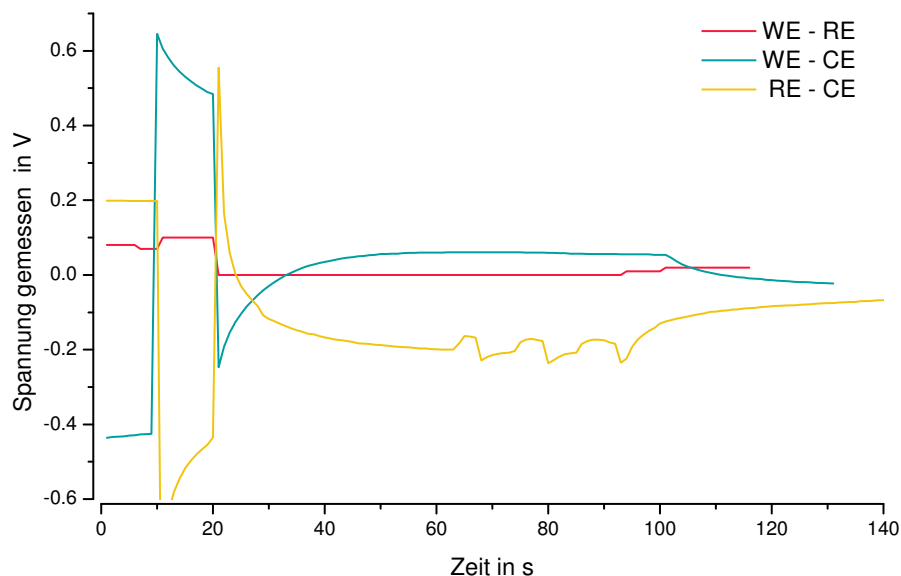


Abbildung 3.1.: Spannungsmessung zwischen den Elektrodenkombinationen WE-RE, RE-CE und WE-CE. – KCl-Lösung 0,1 mol/L, AD-Modus, DRP-110

und RE die eingestellte Spannung an. Über die Gegenelektrode wird der über die Zeit entstehende Spannungsabfall kompensiert. Da zwischen allen drei Elektrodenkombinationen eine Spannungsänderung verzeichnet wird, also auch zwischen RE und CE, kann man davon ausgehen, dass auch bei der Amperometrie die Dreielektrodenteknik angewendet wird. Die Referenzelektrode hat ein konstantes Potential und wenn die Gegenelektrode nicht angesteuert würde, so dürfte keine Spannungsänderung registriert werden.

¹

Methode – AD

<i>Pretreatment:</i>	<i>E_{cond} (V)</i>	<i>t_{cond} (s)</i>	<i>E_{dep} (V)</i>	<i>t_{dep} (s)</i>	<i>t_{equil} (s)</i>
	0,1	10,0	0,0	0,0	10,0

<i>Measurement:</i>	<i>E (V)</i>	<i>Intervall (s)</i>	<i>T (s)</i>
	0,0	1,0	60,0

Messlösungen: KCl-Lösung 0,1 mol/L, pH 7;

Durchführung: Aufbringen eines Tropfens Messlösung auf einen Elektrodenstreifen DRP-110. Start der Spannungsmessung am Multimeter. Nach etwa 10 Sekunden Start der AD-Methode durch DROPVIEW. Nach Ende der AD-Methode Abbruch der Spannungsmessung am Multimeter.

Im Anschluss wurde eine stufenförmige Spannungsänderung im LS-Modus zwischen allen drei Elektrodenkombinationen untersucht. Die Spannungsänderung verlief von 0,0 V bis zum maximalen Wert von 2,0 V². Zwischen WE und RE zeigte sich eine gute Korrelation der gemessenen Spannung zu der angelegten Spannung bis zu einem Grenzwert von 1,1 V (siehe Abbildung 3.2). Bei höherem Potential beginnt die Oxidation des Grundelektrolyten und es bildet sich Sauerstoff. Die Konzentration der elektroaktiven Spezies ist nun zu hoch, sodass der durch den Stromfluss entstandene Spannungsabfall durch die Drei-Elektroden-Technik nicht mehr kompensiert werden kann. Das angelegte Potential gemessen zwischen WE und RE kann das Oxidationspotential des Grundelektrolyten nicht übersteigen. Das Potential zwischen WE und CE steigt ab 0,8 V steiler an, was den Spannungsabfall durch den beginnenden Stromfluss noch ausgleicht. Ab 1,1 V steigt das Potential sprunghaft auf ein Maximum von 2,06 V, was nicht mehr ausreicht um den Spannungsabfall zu kompensieren.

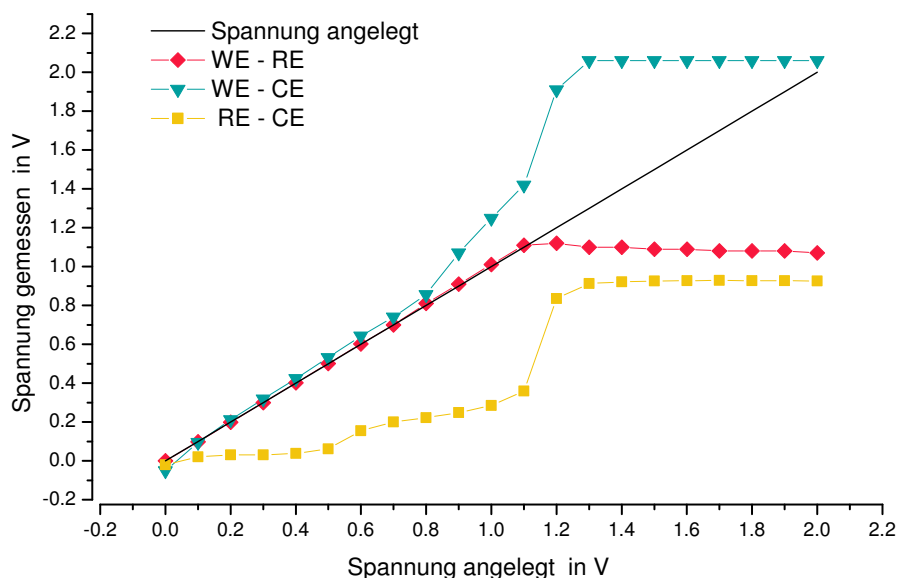


Abbildung 3.2.: Spannungsmessung zwischen den Elektrodenkombinationen WE–RE, RE–CE und WE–CE. – KCl-Lösung 0,1 mol/L, LS-Modus, DRP-110

2

Methode – LS

<i>Ebegin</i> (V)	<i>Eend</i> (V)	<i>Estep</i> (V)	<i>Srate</i> (V/s)
0,0	+2,0	0,001	0,01

Messlösung:

0,1 mol/L KCl-Lösung

Durchführung:

Ein Tropfen der Messlösung wird auf die Elektrode gebracht. Die Messung am Multimeter wird gestartet und nach etwa 10 Sekunden wird die Messung durch DROPVIEW gestartet. Nach Ende der LS-Methode Abbruch der Spannungsmessung am Multimeter.

Wird im Vergleich dazu eine Paracetamol-Lösung $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L im LS-Modus gemessen, stimmt die gemessene Spannung mit der angelegten Spannung während der Oxidation des Paracetamols überein (vgl. Abbildung 3.3). In diesem Fall wird der Spannungsausfall durch die Dreielektrode-technik ausgeglichen.

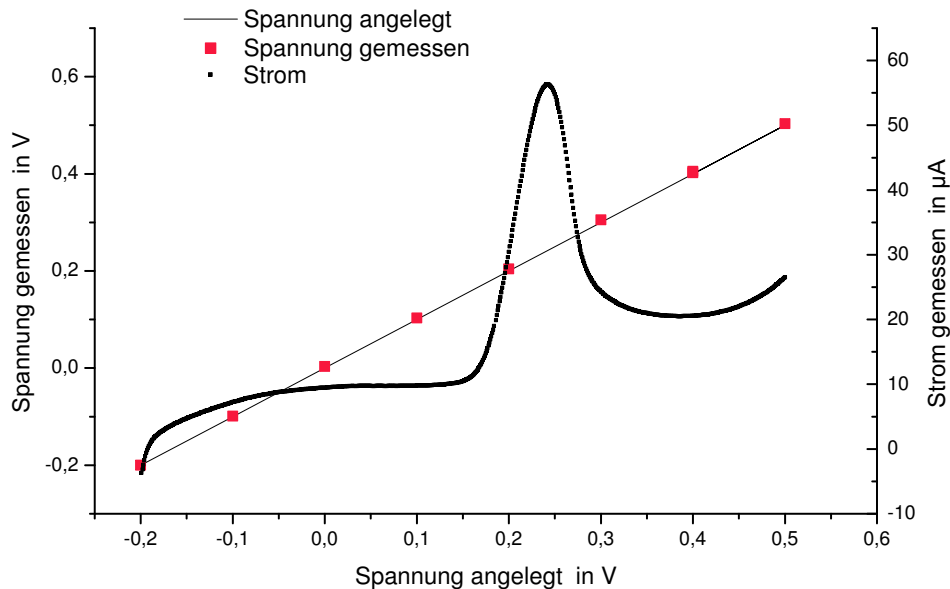


Abbildung 3.3.: Spannungsmessung zwischen Elektrodenkombination WE-RE von PCM-Lösung $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L. – LS-Modus, DRP-110

Um den Spannungsbereich auch im reduktiven Potentialbereich zu prüfen, wurde eine NaOH-Lösung 0,1 mol/L im LS-Modus von 0,0 V nach -2,0 V gemessen. Die gemessene Spannung stimmt mit der angelegten Spannung bis -1,3 V überein. Danach sinkt die gemessene Spannung nur noch langsam weiter bis bei angelegten -2,0 V nur -1,42 V registriert wird. Der beginnende Stromfluss bei der Wasserstoffreduktion kann noch über 0,1 V kompensiert werden, dann ist die Kapazität zum Spannungsausgleich des Potentiostaten überschritten (siehe Abbildung 3.4).

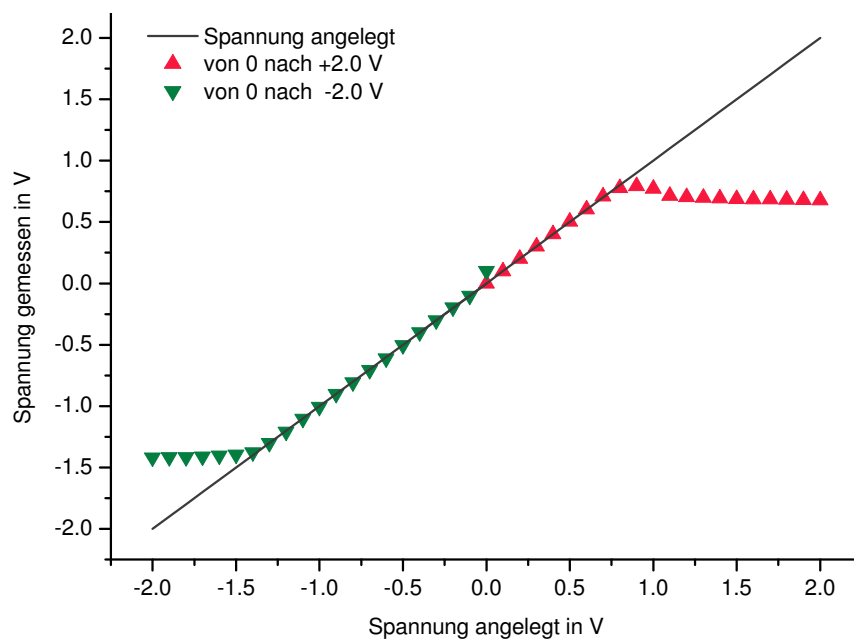


Abbildung 3.4.: Spannungsmessung zwischen Elektrodenkombination WE-RE von $-2,0\text{ V}$ bis $+2,0\text{ V}$. – NaOH-Lösung $0,1\text{ mol/L}$, LS-Modus, DRP-110.

Tabelle 3.2.: Spezifikationen des Geräts aus dem μ STAT 200 & DROPVIEW 2.0 SOFTWAREHandbuch [30].

Spezifikationen		
Antrieb	Power	5 V/45 mA max. USB powered
PC-Anschluss	Interface	USB
Gleichstrom-Potentialbereich	DC-potential range	$\pm 2,048$ V
Gleichstrom-Potentialauflösung	DC potential resolution	1 mV
Offsetfehler	DC-offset error	± 1 mV
Genauigkeit des Potentials	Accuracy	$\leq 0,1$ %
Strombereiche	current ranges	2 nA - 200 μ A (6 ranges)
Stromauflösung	current resolution	0,05 % of current range, 1 pA on lowest current range
Anstiegszeit	rise time	20 μ s
Elektrometer Verstärkung	Electrometer amplifier input	CMOS input, C < 2 pF
Weitere Eingänge/ Ausgänge	Extra inputs/outputs	3 generic digital I/O internal pins, 3 10-bit ADC inputs multiplexing the above, 2 generic digital I/O internal pins
Ausmaße	Dimensions	8,0 cm x 5,4 cm x 2,3 cm (LxWxH)

3.3.1.2. Potentialauflösung, Offset-Fehler, Genauigkeit des Potentials

Laut Spezifikation beträgt die Potentialauflösung 1 mV, der Offset-Fehler ± 1 mV und die Genauigkeit entspricht einer Abweichung von $\leq 0,1\%$. Die kleinstmögliche Eingabe in der Steuerung-Software DROVIEW für die Potentialstufe (*Estep*) beträgt 0,001 V. Demnach muss es möglich sein, pro mV des Spannungslaufs einen Messwert zu erzeugen. Die tatsächliche Anzahl an ausgegebenen Messwerte ist allerdings auch von der Scangeschwindigkeit (*Srate*) abhängig. Diese kann von 1 V/s bis 0,001 V/s eingestellt werden, ohne dass DROVIEW eine Fehlermeldung anzeigt.

Nach Exportieren der Messpunktlisten von Messungen unterschiedlicher Scangeschwindigkeiten zeigte sich, dass ab einer *Srate* von $\geq 0,01$ V/s Messpunkte fehlten. Bei CV-Messungen mit Spannungsänderung von 0,0 V nach +0,6 V und *Estep* von 1 mV sollten 1200 Messpunkte übernommen werden. Bei der Scangeschwindigkeit von 0,01 V/s wurden nur 1198 Messpunkte gelistet, da die Werte von 0,009 V und von 0,000 V am Ende der Messung fehlten. Wird die Scangeschwindigkeit weiter erhöht, so fehlen weitere Messwerte in der Messpunktliste (*Srate*: 0,1 V/s = 1197 Messwerte; *Srate*: 1 V/s = 1192 Messwerte; (siehe Tabelle A.11)). Da sowohl die Anzahl als auch die Lage der fehlenden Messwerte nicht reproduzierbar ist, liegt die Vermutung nahe, dass diese Messpunkte einfach übersprungen werden. Die andere Möglichkeit, dass die Spannungsschritte etwas größer als 1 mV sind, was durch die Begrenzung der signifikanten Stellen nicht ersichtlich ist, müsste zu einem reproduzierbaren Datenverlust führen, und kann deshalb ausgeschlossen werden.

Anhand von Messungen bei konstanter Spannung im AD-Modus kann der Offset-Fehler überprüft werden. Zu diesem Zweck wurde eine Spannung über einen gewissen Zeitraum angelegt und von dem Multimeter mittels Krokodilklemmen an den Anschlussstiften am Interface gemessen. Die Schwankung der Spannung wurde untersucht (vgl. Tabelle 3.3). Bei Messung von 0,0 V über 60 s wurden vom Multimeter sowohl 0,000 V (SD: 0,0 V) als auch 0,001 V (SD: $3,96 \cdot 10^{-4}$ V) gemessen. Wurde eine Spannung von 1,0 V angelegt, maß das Multimeter 1,001 V (SD: $1,26 \cdot 10^{-4}$ V), und bei $-1,0$ V angelegter Spannung wurden $-1,000$ V (SD: 0,0 V) gemessen. Der Offset-Fehler beträgt also nicht mehr als ± 1 mV. Eine Abweichung von 0,1 % eines angelegten Potentials von 1,000 V beträgt 0,001 V. Da im Bereich der dreifachen Standardabweichung 99,72 % der Messwerte liegen, und diese für das angelegte Potential von 1,000 V $3,78 \cdot 10^{-4}$ V beträgt, was kleiner als 0,001 V ist, ist die Vorgabe für die Genauigkeit erfüllt.

Tabelle 3.3.: Stabilität der Spannung (E) während der Equilibrierphase (*tequil*) und der Messung (T) im AD-Modus. – Britton-Robinson-Puffer, pH 4, DRP-110.

Spannung angelegt $E(V)$	Spannung gemessen			
	<i>tequil(s)=10</i>		$T(s)=60$	
V	MW V	SD V	MW V	SD V
0,0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
1,0	1,0011	0,0003	1,0010	0,0001
2,0	1,3263	0,0069	1,3013	0,0102
-1,0	-1,0229	0,0724	-1,0000	0,0000
-2,0	-1,4746	0,1036	-1,4793	0,0095

3.3.1.3. Strombereich, Stromauflösung

Allgemein kann der Potentiostat den Strom im Bereich von $+200 \mu\text{A}$ bis $-200 \mu\text{A}$ messen. Diese Spanne ist in der Gerätesteuerung in sechs Strombereiche unterteilt, die entweder manuell ausgewählt, oder durch die Option *Auto* von der Software während der Messung gewechselt werden. Der Strombereich wird gewechselt, falls die Messwerte um das zweifache größer oder kleiner als das 0,05-fache des angegebenen Bereichs sind (siehe Tabelle 3.4).

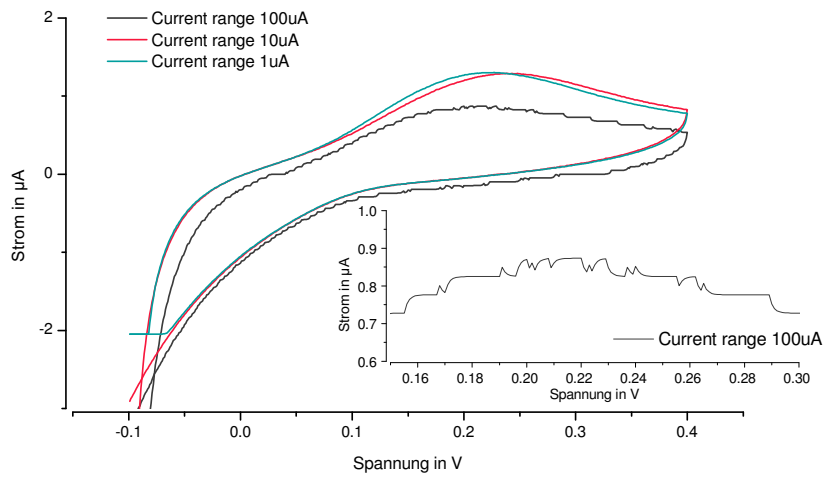
 Tabelle 3.4.: Strombereiche des $\mu\text{STAT 200}$. – Nichtsignifikante Stellen *kursiv* dargestellt.

Strombereich	berechneter Strombereich	experimenteller Strombereich	
$\pm 10 \text{ mA}$	$\pm 20 \text{ mA} - 0,5 \text{ mA} $	keine Messung möglich	
$\pm 1 \text{ mA}$	$\pm 2 \text{ mA} - 0,05 \text{ mA} $	keine Messung möglich	
$\pm 100 \mu\text{A}$	$\pm 200 \mu\text{A} - 5 \mu\text{A} $	+198,745423 μA	-198,308104 μA
$\pm 10 \mu\text{A}$	$\pm 20 \mu\text{A} - 0,5 \mu\text{A} $	+20,664823 μA	-20,664823 μA
$\pm 1 \mu\text{A}$	$\pm 2 \mu\text{A} - 0,05 \mu\text{A} $	+2,047500 μA	-2,047469 μA
$\pm 100 \text{ nA}$	$\pm 200 \text{ nA} - 5 \text{ nA} $	+0,204750 μA	-0,204700 μA
$\pm 10 \text{ nA}$	$\pm 20 \text{ nA} - 0,5 \text{ nA} $	+ 0,020475 μA	-0,020470 μA
$\pm 1 \text{ nA}$	$\pm 2 \text{ nA} - 0,05 \text{ nA} $	+0,002047 μA	-0,002047 μA

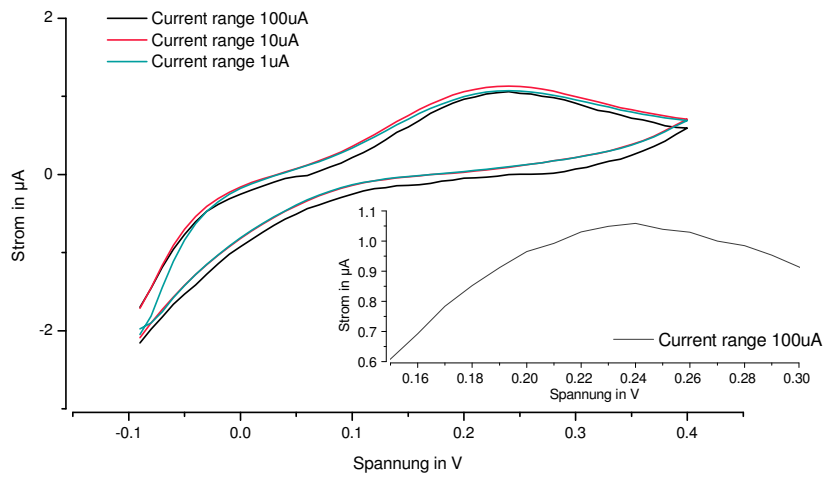
Die Stromauflösung hingegen beträgt 0,05 % des Strombereichs. Das lässt sich dadurch begründen, dass der Potentiostat mit einem 12-bit A/D-Wandler ausgestattet ist. Dieser kann Zahlen von 0 bis $\delta \cdot 2048$ sowie das Vorzeichen darstellen. Der Strombereich und δ sind miteinander verknüpft durch $\delta = \frac{1}{2048} \cdot \text{Strombereich}$, was gerundet 0,05 % des Strombereichs beträgt. Für den Strombereich $\pm 1 \text{ nA}$ muss der Messwert auf 0,001 nA genau angegeben werden. Bei einer Anzeige in μA entspricht das einer Angabe von 6 Nachkommastellen. Diese Bedingung wird erfüllt, wie in Tabelle 3.4 zu sehen ist.

Bei manueller Auswahl des Strombereichs kann es zu einer Stromüberladung oder -unterladung kommen. Bei Einstellung eines größeren Strombereichs als für eine Messung nötig wäre, wird das Rauschen der aufgenommenen Kurve stärker. Das lässt sich wiederum mit der Auflösung des Stromsignals durch den A/D-Wandler erklären. Je größer der gewählte Strombereich, desto größer wird δ und dementsprechend niedriger die Auflösung des Stromsignals. Das Rauschen hängt zusätzlich noch mit dem eingestellten Potentialstufen-Geschwindigkeitsverhältnis zusammen. Bei gleicher Geschwindigkeit (0,05 V/s) aber größeren Potentialstufen (0,01 V) ist das Rauschen der Messkurve nicht so stark wie bei kleineren Potentialstufen (0,001 V), was in Abbildung 3.5a und 3.5b dargestellt ist. Es wird teilweise bei 20 Messpunkten hintereinander der selbe Strom verzeichnet und die Strom-Spannungskurve zeigt Strom-Stufen.

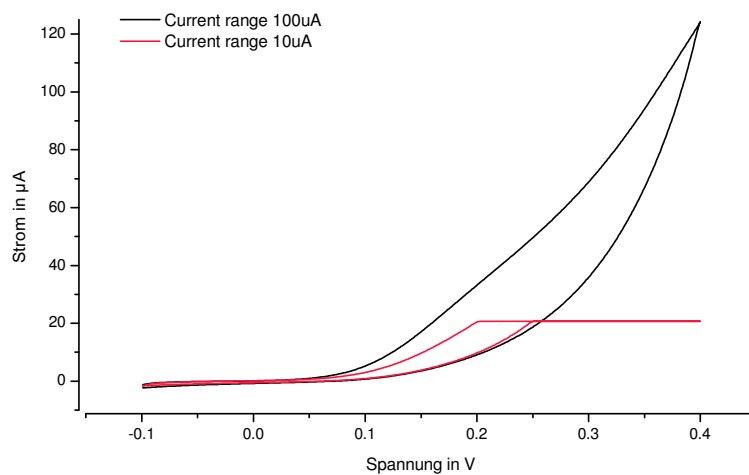
Ist die Auswahl des Strombereichs hingegen zu klein gewählt, zeigt DROPVIEW den Hinweis "*Overload*" an. Der Strom kann bis zum Erreichen des Grenzstroms aufgezeichnet werden, für alle Messwerte oberhalb des Grenzstroms wird der größtmögliche Strom angezeigt (siehe Abbildung 3.5c). Dies entspricht bei $\pm 10 \mu\text{A}$ einem größten bzw. kleinsten Strom von $\pm 20,664823 \mu\text{A}$. Bei $\pm 100 \text{ nA}$ ist der extremste, tatsächlich messbare Strom $+0,20475 \mu\text{A}$ ($-0,2470 \mu\text{A}$).



(a) Strombereiche 1, 10 und 100 μA bei *Estep* 0,001 V.



(b) Strombereiche 1, 10 und 100 μA bei *Estep* 0,01 V.



(c) Stromüberlast bei *Estep* 0,001 V.

Abbildung 3.5.: Strom-Spannungskurven in unterschiedlichen Strombereichen und Scangeschwindigkeiten. – BRP-Puffer, pH 9,6; DRP-110.

3.3.1.4. Anstiegszeit

Da die Anstiegszeit des Stroms hauptsächlich von Substanz, Elektrode und Messparametern abhängt, wurde die Anstiegszeit des Potentials geprüft. Hierfür wurden für eine bestimmte Zeit verschiedene Potentiale angelegt. Die Änderung der Spannung zwischen der Arbeits- und der Referenzelektrode wurde durch ein Tischmultimeter bestimmt³.

Die Messung der Spannung wurde an den Anschlussstiften des Interface DRP-DSC gemessen.

Da die Spannungsmessung schon vor Beginn der AD-Messung gestartet wurde, konnte die aktuelle Grundspannung des Systems erfasst werden. Diese Grundspannung ist abhängig davon, was zuvor für eine Spannung an das System angelegt worden war. Wurde die vorhergehende Messung bei negativen Potential beendet, so ist die Grundspannung vor der nächsten Messung weiterhin negativ und umgekehrt. Das Potential strebt langsam dem Systempotential entgegen (vgl. Abbildung 3.6). Nach Beginn der Messung mit $E_{cond} + 0,1$ V stellte sich das Potential innerhalb von 1 Sekunde ein. Aufgrund des Steuerungsprogramms des Tischmultimeters kann die Messung der Spannung nicht in kleineren Abständen als 1 Sekunde erfolgen. Da für E_{cond} kein extremes Potential gewählt wurde, erreichte das System diese Spannung innerhalb eines Messschritts. Während *tequil* liegt das Potential von E an. Werden für E Werte gewählt, die das System tatsächlich erreichen kann (z.B. ± 1 V), erfolgt die Potentialeinstellung innerhalb von einer Sekunde. Bei extremen Potentialeinstellungen (z.B. ± 2 V) dauert es etwa 2 Sekunden, bis sich ein konstantes Potential einstellt. Da das System weiterhin versucht, die geforderte Spannung einzustellen, doch durch die Reaktion des Grundelektrolyten daran gehindert wird, schwankt die Spannung während der gesamten Messdauer. Das höchste bzw. niedrigste erreichbare Potential ist vom pH-Wert des Grundelektrolyten abhängig. Während bei saurem pH-Wert von 4 das Potentialfenster von $-1,479$ bis $+1,301$ reicht, verschiebt es sich im Neutralen zu $-1,506$ bis $+1,196$ um sich bei basischem pH-Wert von 13 noch weiter ins Negative

3

Methode – AD

<i>Pretreatment:</i>	E_{cond} (V)	t_{cond} (s)	E_{dep} (V)	t_{dep} (s)	$tequil$ (s)
	0,1	10,0	0,0	0,0	10,0

<i>Measurement:</i>	E (V)	Intervall (s)	T (s)
	s.u.	1,0	60,0

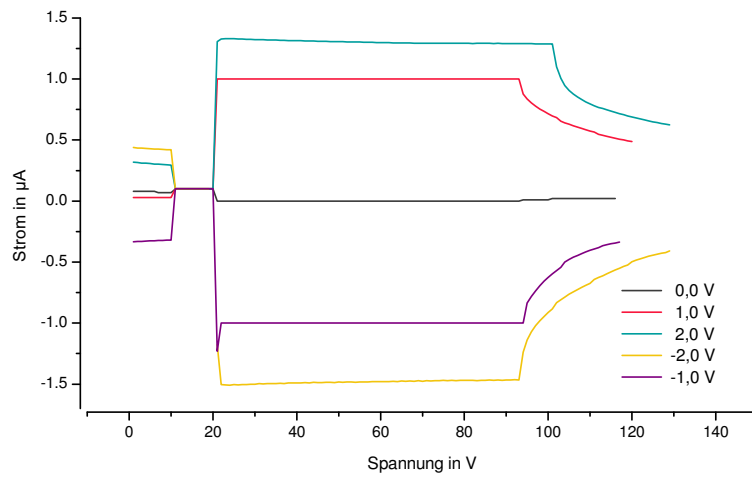
Messlösungen: Britton-Robinson-Puffer, pH 4; KCl-Lösung 0,1 mol/L, pH 7;
NaOH-Lösung 0,1 mol/L, pH 13.

Durchführung: Aufbringen eines Tropfens Messlösung auf einen Elektrodenstreifen DRP-110. Start der Spannungsmessung am Multimeter. Nach etwa 10 Sekunden Start der AD-Methode durch DROPVIEW. Nach Ende der AD-Methode Abbruch der Spannungsmessung am Multimeter. Erneute Spannungsmessung bei anderem Potential.

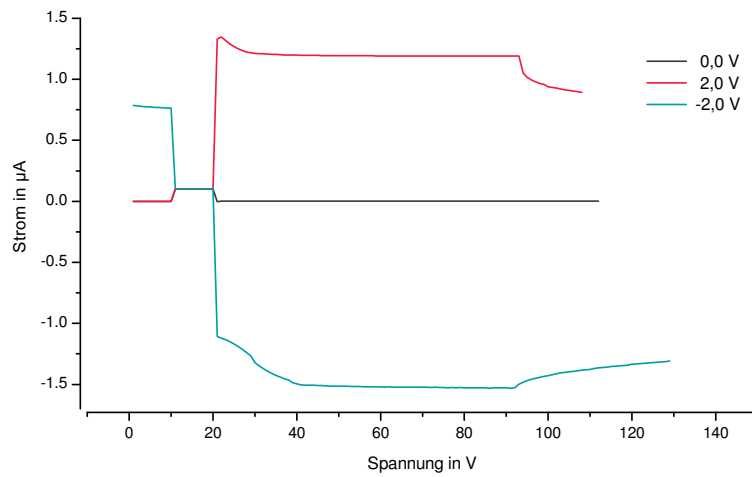
von $-1,795$ bis $+0,661$ zu verlagern. Nach Beendigung der Messung strebt die Spannung nach der Grundspannung des Systems (vgl. Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5.: Stabilität der Spannung bei verschiedenen Potentialen und verschiedenen pH-Werten über 60 Sekunden. – Britton-Robinson-Puffer, pH 4, KCl-Lösung $0,1 \text{ mol/L}$, pH 7, NaOH-Lösung $0,1 \text{ mol/L}$, pH 13, DRP-110

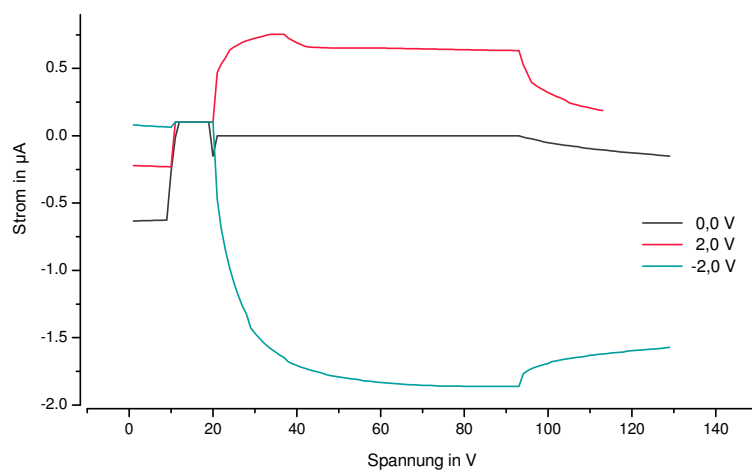
Spannung angelegt $E(V)$	Spannung gemessen					
	pH 4		pH 7		pH 13	
V	MW V	SD V	MW V	SD V	Mittelwert V	SD
0,0	0,0000	0,0000	0,0012	0,0004	0,0010	0,0000
1,0	1,0010	0,0001				
-1,0	-1,0000	0,0000				
2,0	1,3013	0,0102	1,1945	0,0045	0,6609	0,0351
-2,0	-1,4793	0,0095	-1,5063	0,0395	-1,7954	0,0913



(a) Britton-Robinson-Puffer, pH 4.



(b) KCl-Lösung 0,1 mol/L.



(c) NaOH-Lösung 0,1 mol/L.

Abbildung 3.6.: Spannungsmessung des AD-Modus bei verschiedenen Potentialen und pH-Werten über 60 Sekunden. – DRP-110.

3.3.2. Funktions-Qualifizierung der Software

Nach erfolgreicher Installation folgte die Prüfung der Software. Während der OQ wurden die Voreinstellungen der Software sowie alle Symboltasten auf ihre Funktionalität geprüft. Es wurde festgestellt, dass eine Installation der Steuerungs-Software auf einem Rechner nicht notwendig ist, da sich DROPVIEW bereits von der CD-ROM bzw. einem USB-Stick starten und für Messungen nutzen lässt.

3.3.2.1. Standard-Einstellungen

Beim Öffnen des Programms DROPVIEW wird standardmäßig der AD-Modus geladen. Um eine Methode eines anderen Modus zu laden, klickt man auf das Symbol *open...* (*Datei öffnen...*), wählt in dem Auswahlfeld *Dateityp* den passenden Modus und sucht die gespeicherte Methode aus.

Um eine neue Methode zu programmieren, klickt man *New* in der Symbolleiste an. Es öffnet sich ein Auswahlmenu für die Mess-Modi. Nach Auswahl des Mess-Modus öffnet sich eine neue Methode mit den standardmäßigen Einstellungen und dem Namen "*untitled.xxx*" mit der Dateiendung des jeweiligen Modus (siehe Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6.: Voreinstellungen der Methoden der verschiedenen Mess-Modi.

Messmodus	LS	CV	SWV	DPV	AD	PAD
Dateiendung	.mtl	.mtc	.mts	.mtd	.mth	.mtp
<i>Ebegin</i> (V)	0,0	0,5	0,0	0,0		
<i>Evtx1</i> (V)		1,0				
<i>Evtx2</i> (V)		0,0				
<i>Eend</i> (V)	0,5		1,0	0,5		
<i>Estep</i> (V)	0,005	0,01	0,01	0,005		
<i>Eamp</i> (V)			0,01			
<i>Epuls</i> (V)				0,01		
<i>Srate</i> (V/s)	0,2	0,1		0,2		
<i>nscans</i>		1				
<i>Freq</i> (Hz)			10,0			
<i>tpuls</i> (ms)				10,0		
<i>E</i> (V)					0,0	
<i>Interval</i> (s)					0,5	
<i>E1,...,5</i> (V)						0,0
<i>Ei</i> (V)						0,0
<i>t1,...,5</i> (s)						0,0
<i>ti</i> (s)						0,5
<i>T</i> (s)					60	60

Software-Einteilung

Das Bearbeitungsfeld von Dropview am linken Rand des Signalfensters besteht aus drei Ebenen, die durch Klicken auf die Reiter ausgewählt werden können. Bei Programmstart ist die Ebene *Method* aktiv. In dieser werden die Parameter für die Messung eingetragen. Der zweite Reiter enthält die Ebene *Curves*, welche die Kurvenliste und den Namen des Graphen anzeigt. Die dritte Ebene *Measurements* zeigt die Kurvenauswertung von bearbeiteten Kurven an.

Auf der *Method*-Ebene befinden sich zwei Kontroll-Kästchen die durch Anklicken aktiviert werden können. Es sind die Befehle *Leave cell on*, was den Potentiostaten veranlasst auch nach Ende der Messung ein Potential aufrecht zu erhalten, und *Bipotentiostat*, was aktiviert werden muss, wenn mit zwei Arbeitselektroden gemessen werden soll.

Unter *Curves* befinden sich sechs Befehl-Tasten und zwei Kontrollkästchen. Die Befehle *Erase non visible* und *Erase all* löschen entweder nur die unsichtbar gemachten oder alle Kurven in der Liste. Zum Bearbeiten von Kurven stehen die Befehle *Subtract curve...* und *Smooth* zur Verfügung. Die Kurve, von der eine andere abgezogen werden soll, wird ausgewählt, *Subtract curve...* angeklickt und danach wird die Kurve zum Abziehen aus der Kurvenliste ausgewählt. Die erstellte Kurve erscheint mit dem Namen "*Kurve - abgezogene Kurve*". Bei dem Versuch, die berechnete Messpunktliste der neuen Kurve auszulesen, erscheint die Fehlermeldung "*Uncaught Error*". Es erscheint zwar eine CSV-Datei mit dem Namen der Kurve, doch diese zeigt beim Öffnen durch EXCEL die Fehlermeldung "*Dokument wird verwendet*", enthält keine Daten, und lässt sich nicht löschen, da sie auch nach schließen aller Programm-Fenster noch von einem unbekanntem Programm verwendet wird.

Die *Smooth*-Funktion glättet Kurven unter Anwendung der Cholesky-Zerlegung. Dabei können die Variablen *Points* von 0 bis 20 und *Degree* von 0 bis 8 eingestellt werden. Extreme Kombinationen wie *Points* 3 und *Degree* 8 sind nicht möglich. Es erscheint die Fehlermeldung "*Cholesky decomposition cannot be computed. Please, try with different parameters.*" Beispiele für Glättung mit verschiedenen Einstellungen zeigt Abbildung 3.7.

Zum Export von Messpunktlisten stehen die Befehl-Tasten *Export selected...* und *Copy to clipboard* zur Verfügung. *Export selected...* speichert die Messpunktliste in eine CSV-Datei, wohingegen *Copy to clipboard* die Daten in den Zwischenspeicher überträgt. Beide Varianten verwenden einen Punkt als Dezimaltrennzeichen. Das Kontroll-Kästchen *Use comma as decimal mark* bietet die Möglichkeit beim Export von Daten gleich ein Komma, statt einem Punkt als Dezimaltrennzeichen zu verwenden, was bei Verwendung von deutschen Programmen von Vorteil sein kann. Wird nun die selbe Kurve jeweils durch beide Befehle mit Komma und Punkt als Dezimaltrennzeichen exportiert, zeigt sich eine unterschiedliche Anzahl an Nachkommastellen der Daten (siehe Tabelle A.9). Wird

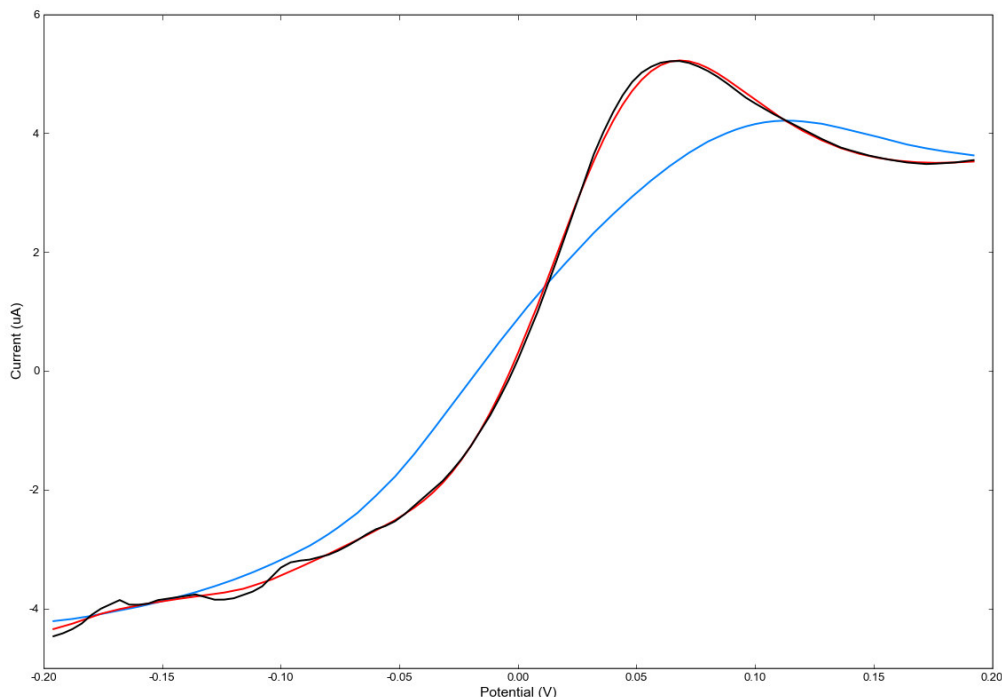


Abbildung 3.7.: Optionen zum Glätten von Kurven. – Original in schwarz; Einstellung Points 20, Degree 4 in rot und Einstellung Points 20, Degree 0 in blau dargestellt.

wie vom Programm voreingestellt mit einem Dezimalpunkt exportiert, so weisen die x- und y-Werte je sechs Nachkommastellen auf. Werden die Daten aber mit Dezimalkomma exportiert, so haben die y-Werte bei *Export selected...* acht Nachkommastellen und bei Export über *Copy to clipboard* sogar bis zu 13 Stellen nach dem Komma (vgl. 3.3.1.3).

Des Weiteren befindet sich auf dieser Ebene das Kontroll-Kästchen *Erase previous curves*, was standardmäßig aktiviert ist. Dadurch wird jede gemessene Kurve von der nächsten Messung überschrieben und somit gelöscht. Soll jede aufgezeichnete Kurve gespeichert werden, muss dieses Kontroll-Kästchen deaktiviert werden.

Auf der Ebene *Measurements* kann man durch die Befehl-Tasten *Expand all* und *Collapse all* die Ergebnisse der Kurvenauswertung in der Kurvenliste anzeigen oder ausblenden lassen. Des Weiteren gibt es einen Befehl *Export*, welcher alle Kurvenauswertungen als CSV-Datei exportiert. Es ist hier nicht möglich, einzelne Werte zu markieren und zu kopieren, es werden immer alle Daten zusammen ausgelesen.

3.3.2.2. Datenauswertung und Export

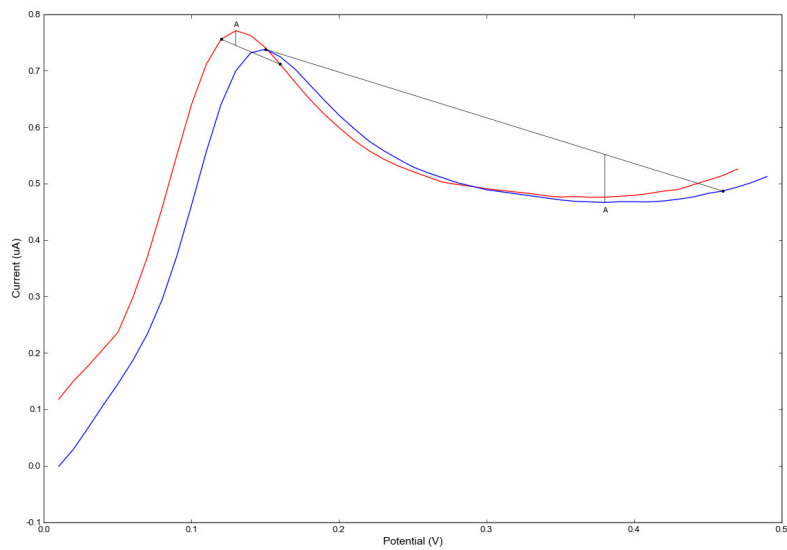
Es gibt verschiedene Möglichkeiten, um Kurven auszuwerten. Für Strom-Spannungskurven mit stufenförmigem Verlauf steht das *Step measurement tool* zur

Verfügung. Peakförmige Kurven können entweder manuell mit den *Peak measurement tools 1* und *2* oder mit dem *Automatic measurement tool* ausgewertet werden.

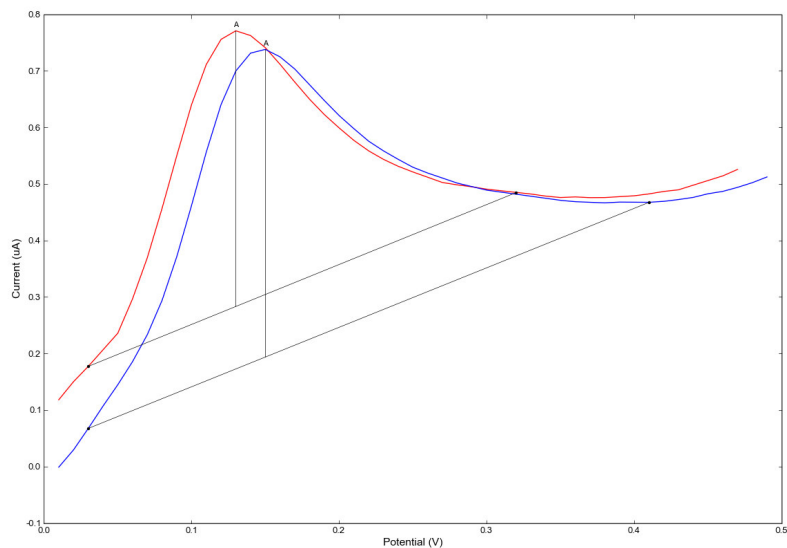
Um eine Kurve auswerten zu können, muss diese angeklickt werden und ist dann blau unterlegt. Zum Auswerten von Stufen legt man mit zwei Punkten auf der Kurve eine Basislinie fest und mit einem dritten Punkt wird die Höhe der Stufe markiert. DROP-VIEW verschiebt eine Parallele der Basislinie so, dass diese den Markierungspunkt der Stufenhöhe schneidet. Die Höhe der Stufe entspricht der Distanz der beiden Parallelen in y-Richtung ("*Height: xxx uA*"). Die *Peak measurement tools 1* und *2* bestimmen nicht nur die Höhe, sondern auch die Breite des Peaks ("*Width: xxx V*"), die Ladung ("*Charge: xxx uC*") und das Potential der Peakspitze ("*Potential: xxx V*"). Der Unterschied dieser beiden Werkzeuge liegt darin, dass das *Peak measurement tool 1* die Peakbasis zwischen zwei Punkten, die auf der Kurve liegen, bestimmt. Beim *Peak measurement tool 2* kann die Basis frei von der Kurve gewählt werden.

Das *Automatic Measuring Tool* funktioniert analog zum *Peak measurement tool 1*, doch die Peaks sollten automatisch erfasst und ausgewertet werden. Die Peaks werden meist auch gefunden, doch die Bestimmung der Peakbasis erfolgt nicht erwartungsgemäß. Entweder wird die Peakspitze richtig erkannt, doch die Peakbasis wird scheinbar willkürlich angelegt, oder statt der eindeutig existierenden Peakspitze wird ein anderer Punkt auf der Kurve zur Peakspitze definiert, was in Abbildung 3.8a zu sehen ist. Bei Kurve 1 wurde die Peakspitze erkannt, wodurch das Peakpotential "*Potential*" richtig bestimmt wird, die Ausgabe von Peakbasis "*Width*" und damit Ladung "*Charge*" und Peakhöhe "*Height*" stimmen nicht. Bei Kurve 2 wurde nicht der Hochpunkt sondern ein Tiefpunkt der Kurve als Peak erkannt und ausgewertet. Somit ist die Auswertung von Kurve 2 nicht zu verwenden. Es ist möglich Konfigurationen am *Automatic Measuring Tool* vorzunehmen. Dadurch kann die Peakbestimmung deutlich verbessert werden (vgl. Abbildung 3.8b und Tabelle 3.7). Dazu wird im Menü *Device* der Unterpunkt *Config automasurement...* ausgewählt. Zur Konfiguration stehen die Parameter *Peak Thresold*, *Left H*, *Right H* und *No Points* zur Verfügung, die jeweils von 1 bis 100 verstellbar sind (siehe Abbildung A.2). Solange keine Änderungen bei *No Points* vorgenommen werden, ändert sich auch die Peakerkennung nicht. Erst nach Änderung von *No Points* von 31 auf ≤ 12 wird bei beiden Kurven die Peakspitze richtig erkannt und auch die Peakbasis sinnvoll angelegt. Nun machen sich auch Einstellungsänderungen der anderen Parameter bemerkbar. Die Konfigurationen des *Automatic Measuring Tool* lassen sich nicht speichern.

Das Symbol *Clear all measurements* löscht die Kurvenauswertung der gerade aktiven Kurve. Auswertungen von weiteren Kurven bleiben davon unbeeinflusst. Mit dem Symbol *Export as PNG* wird eine Bitmap-Grafik von dem aktuellen Kurvenfenster erzeugt.



(a) Standardeinstellung. – Peak Threshold: 10, Left H: 30, Right H: 30, No Points: 31.



(b) Manuelle Konfiguration. – Peak Threshold: 10, Left H: 30, Right H: 30, No Points: 7

Abbildung 3.8.: Peakbestimmung von zwei aufeinander folgenden Messungen durch *Automatic Measuring Tool*. – Kurve 1 in rot, Kurve 2 in blau dargestellt. LS-Modus, DRP-110.

Tabelle 3.7.: Peakbestimmung durch *Automatic Measuring Tool*.

Kurve Nr.	Standardeinstellungen				Manuelle Konfiguration			
	Width V	Charge μC	Potential V	Height μA	Width V	Charge μC	Potential V	Height μA
1	0,021	0,073	0,130	0,026	0,154	6,137	0,130	0,483
2	- - -	2,584	0,380	-0,085	0,217	7,166	0,150	0,513

3.3.2.3. Anwenderunfreundliche Programmierung

Die im Folgenden beschriebenen Fehlermeldungen und Probleme traten in allen Softwareversionen auf.

Bereits gespeicherte Methoden können nicht durch Anklicken der Datei geöffnet werden. Das direkte Öffnen von LS-, CV-, DPV- und SWV-Dateien von ihrem Speicherort aus ist nicht möglich, da sich DROPVIEW immer im AD-Modus öffnet. Um Methoden anderer Modi zu öffnen, muss dieser Modus durch *Dateityp* erst ausgewählt werden, was bedeutet, dass man gespeicherte Dateien nur im geöffneten Programm laden kann. Seit der Version 2.9 ist es nicht mehr möglich, die Dateien mit dem Programm zu verknüpfen. So ist eine Datei ohne das DROPVIEW-Symbol nicht eindeutig als Methode zu erkennen. Bei dem Versuch, die Methoden-Dateien mit der Software zu verknüpfen erscheint eine Fehlermeldung, die Datei sei keine zulässige Win32-Anwendung (siehe Abbildung A.3).

Zur Statistischen Absicherung von Messwerten sind eine Vielzahl von Wiederholungen nötig. DROPVIEW ist nur für zwölf Messungen ausgelegt. Weitere Messungen sind möglich, werden auch gespeichert, doch werden sie in der Bearbeitungsleiste nicht mehr angezeigt. Dadurch können diese Messungen nicht direkt bearbeitet oder exportiert werden. Zusätzlich öffnet sich für jede die 12. Messung überschreitende Messung ein Fenster mit der Fehlermeldung "*Maximum Number of Curves reached*" (Maximale Anzahl an Kurven erreicht), welches durch *OK* klicken ignoriert werden kann (siehe Abbildung A.4). Um an die Daten der späteren Messungen zu gelangen, müssen zuerst Kurven der ersten 12 Messungen gelöscht werden. Doch werden die folgenden Messungen noch nicht angezeigt. Erst nach Klicken auf *Load Curves...* (Kurven anzeigen) und Auswahl einer Methode erscheinen die bis dahin unsichtbaren Kurven in der Bearbeitungsleiste.

3.3.2.4. Fehler

Programm-Fehler

Wird eine Methode wiederholt verwendet und auch gespeichert, verändern sich die bereits gespeicherten Kurven im Nachhinein. Eine DPV-Methode wurde geöffnet, eine Messung durchgeführt und gespeichert. Dann wurde eine CV-Methode geöffnet und verwendet (vgl. Abschnitt 3.4.4.3). Dieser Vorgang wurde zehn Mal wiederholt. Die Parameter der DPV-Methode wurden nicht verändert. Schon im Kurvenfenster scheinen die früheren Messungen über einen kürzeren Spannungsbereich gemessen worden zu sein als die aktuellste Messung (siehe Abbildung 3.9). Nach Export der Messpunktlisten zeigt sich, dass nur die letzte Messung dem angelegten Spannungsbereich von $-0,10\text{ V}$ bis $0,50\text{ V}$ entspricht und alle vorherigen Messungen um $0,01\text{ V}$ pro danach erfolgter Messung verkürzt

sind. Die 11. Messung scheint demnach von $-0,10$ V bis $0,39$ V gemessen worden zu sein (vgl. Tabelle A.10).

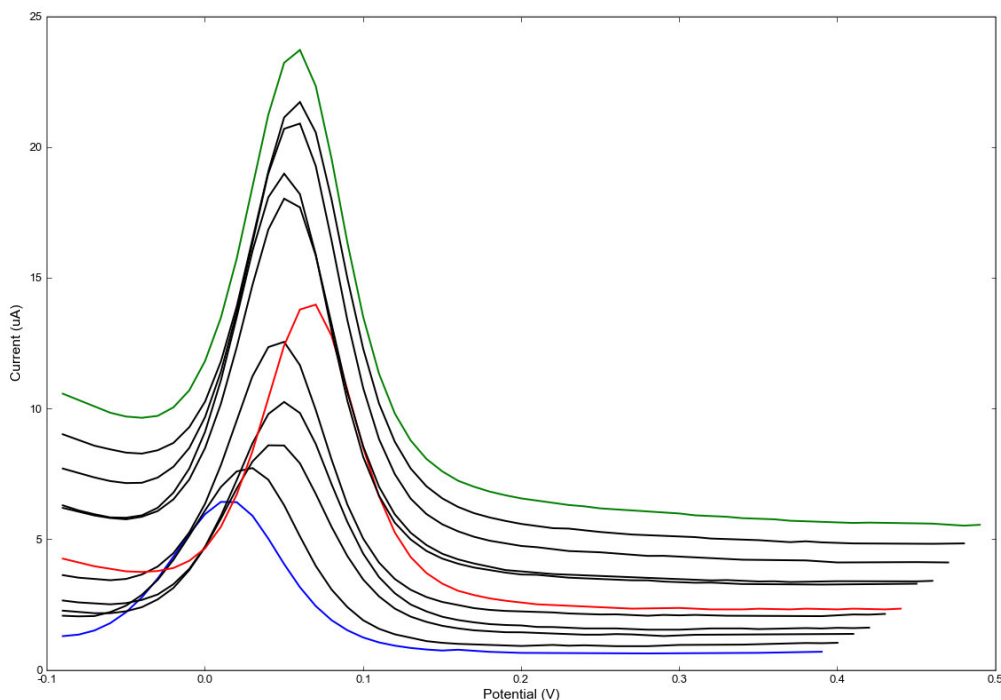


Abbildung 3.9.: DPV-Messkurven nach Aktivierung durch CV-Messungen. – 1. Messung blau, 6. Messung rot und 11. Messung grün dargestellt.

Bei den Versuchen zur Konditionierung ist ein weiterer Fehler aufgetreten. Werden die Mess-Modi zwischen LS und CV gewechselt, wie in Abschnitt 3.4.4.5, wird die LS-Messung nicht den Vorgaben entsprechend beendet. Die Messung wird wie in der Methode programmiert durchgeführt, doch nachdem das Endpotential erreicht ist, wird die Kurve zurück zum Anfangspotential geführt, was in Abbildung 3.10 zu sehen ist. Die Messung muss manuell abgebrochen werden. Wenn DROPVIEW nicht beendet und neu gestartet wird, bleibt dieser Fehler bestehen.

Vor Beginn der eigentlichen Messung kann die Elektrode vorbehandelt werden (*Pre-treatment*). Dabei kann man das Potential und dessen Dauer für Konditionierung (E_{cond} , t_{cond}) und Abscheidung (E_{dep} , t_{dep}) auswählen und zusätzlich noch eine Zeit zur Equilibrierung einstellen (t_{equil}). Werden in die Felder für Konditionierung Werte eingegeben, aber nicht in die Felder für Abscheidung, so erscheint die Fehlermeldung "*Uncaught Error: Sorry, an error has occurred. Try to save your work and restart DropView, if possible. Please send an email to info@dropsens.com detailing the cause of the crash. Thank you for your help.*" (siehe Abbildung 3.11). Trotz dieser Fehlermeldung werden Konditionierung und Messung durchgeführt und das Programm läuft weiter. Bei folgenden Messungen mit

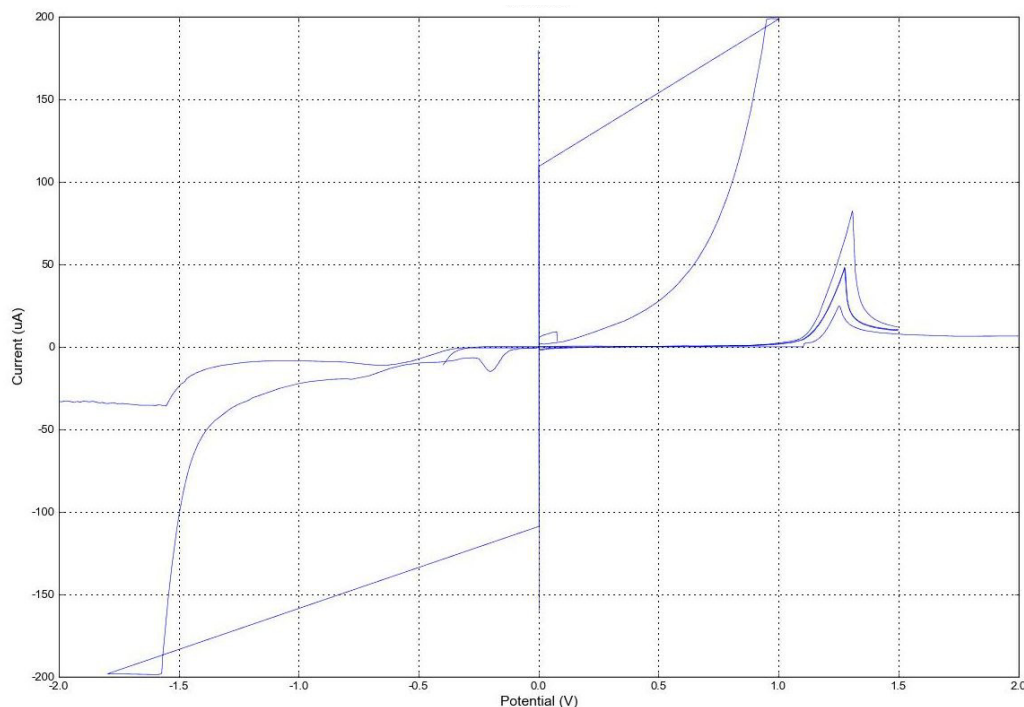


Abbildung 3.10.: Fehler bei LS-Messkurve nach CV-Messung. – Potential kehrt zum Ausgangspotential zurück, Messung wird nicht beendet.

gleicher Methode erscheint keine weitere Fehlermeldung. Ob in das Feld *tequil* ein Wert eingegeben wird ist dabei irrelevant.

Unspezifische Fehler

Wird häufig zwischen Messmodi gewechselt stürzt das Programm ab. Teilweise ist der ganze PC betroffen und muss neu gestartet werden um DROPVIEW überhaupt beenden zu können. Bei längerer Anwendung von DROPVIEW kommt es vor, dass die Verbindung zum Potentiostat nicht getrennt werden kann. Die Stromversorgung wird zwar unterbunden, denn die Kontrolllampe des Potentiostats erlischt, doch im Kontrollfenster wird weiterhin der Status "*verbunden*" angezeigt. Es sind keine weiteren Befehle möglich, das Programm reagiert nicht mehr und das Beenden muss erzwungen werden.

Das Programmfenster von DROPVIEW kann sich nicht an jede Bildschirmgröße anpassen. Das Kurvenfenster der Bedienoberfläche ist variabel und passt sich dem Platz auf dem Bildschirm in Höhe und Breite an. Die Seitenleiste mit den Steuerungsebenen hat eine starre Größe. Das führt dazu, dass auf kleinen Bildschirmen nur der obere Ausschnitt der noch auf den Bildschirm passt sichtbar ist. Es gibt keine Möglichkeit, das Fenster im Bildausschnitt zu bewegen, um den unteren Teil der Steuerungsebene zu bedienen (siehe Abbildung 3.12).

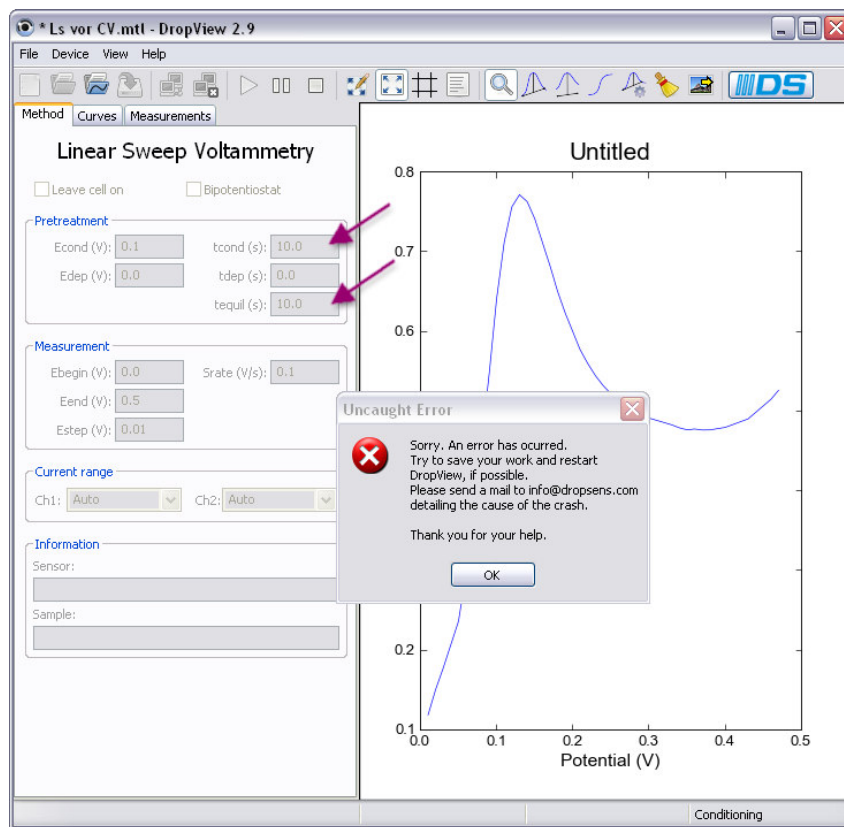


Abbildung 3.11.: Fehlermeldung bei Verwendung von Konditionierung (*Pretreatment*). – Messung läuft dennoch einwandfrei.

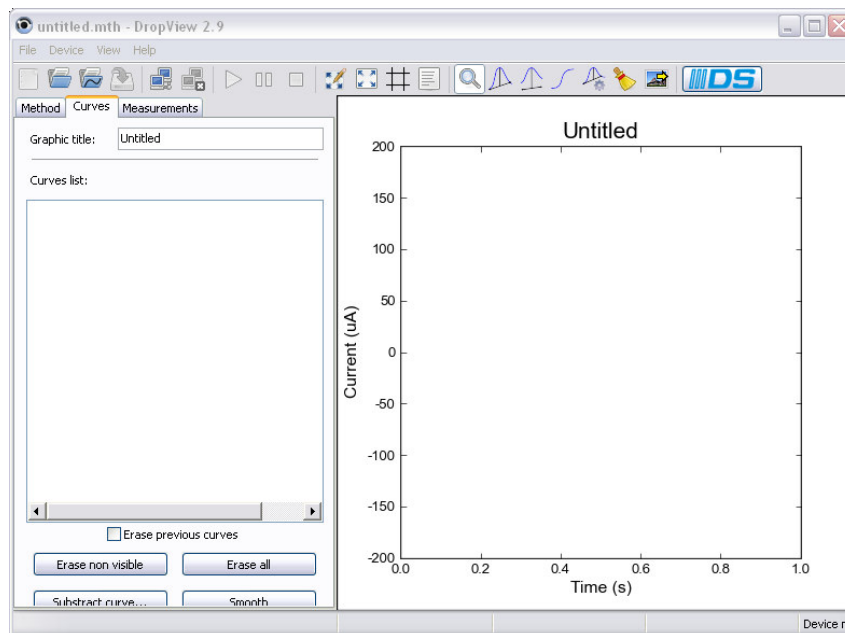


Abbildung 3.12.: Fehlende Größenanpassung der DROPVIEW-Oberfläche. – Untere Befehls-Tasten bei kleinem Programm-Fenster nicht verwendbar.

3.3.3. Funktions-Qualifizierung der Elektroden

3.3.3.1. Oberflächenbeschaffenheit

Die Oberflächenbeschaffenheit einer Elektrode hat großen Einfluss auf das Messsignal, wobei eine glatte Oberfläche zu geringerem Rauschen der Signale führt. Außerdem ist der Strom direkt proportional zur Fläche der Elektrode (vgl. Gleichung (2.2)) Die Oberfläche der hier verwendeten Elektroden von DROPSSENS wurden aus diesem Grund unter einem Mikroskop (Leica DM LS) untersucht.

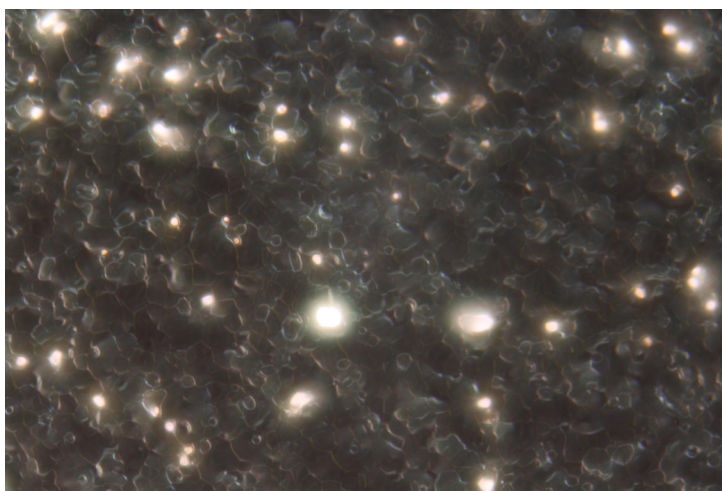


Abbildung 3.13.: Mikroskopische Vergrößerung der Silber-Elektrode (DRP-550).

Wie aufgrund des Herstellungsverfahrens Siebdruck zu erwarten war, sind die Oberflächen der Elektroden nicht nur rau, sondern weisen eine netzartige Struktur mit Lücken auf, was Abbildung 3.13 zeigt. Dadurch kann die tatsächliche Ausdehnung der Oberfläche nur annähernd bestimmt werden.

Dass sich die Oberfläche der Elektroden während der Messung durch Adsorption oder Reaktion verändert, zeigt sich besonders deutlich an der Silber-Elektrode. Wird ein Elektrodenstreifen in eine saure Iodlösung getaucht, so geht der silberne Glanz verloren und die Elektrode wird schwarz, selbst wenn kein Potential angelegt wird. In der mikroskopische Aufnahme (siehe Abbildung 3.14) wird die Veränderung deutlich. Es sind kaum noch Fehlstellen im Elektrodenfilm sichtbar.

3.3.3.2. Benetzungseigenschaften

Die Benetzungseigenschaften der Elektrodenstreifen verändern sich im Laufe der Messungen. Dies zeigt sich bei Messungen von einzelnen Tropfen auf dem Elektrodenstreifen. Das erste Aufbringen der Probelösung gestaltet sich schwierig. Probelösungen von 50 μ L Volumen müssen auf neuen Elektrodenstreifen manuell über die Elektroden verteilt werden.



Abbildung 3.14.: Mikroskopische Vergrößerung der Silber-Elektrode nach Oxidation (DRP-550).

Da dies mit einer Pipette oder Spritze geschieht, besteht die Gefahr bei diesem Vorgang die Oberfläche der Elektroden zu berühren und damit zu verändern. Auf bereits benutzten aber wieder trockenen Elektrodenstreifen läuft ein Probenvolumen von 50 μL gleichmäßig über die drei Elektroden. Dabei ist es unerheblich, ob mit den Elektroden eine Messung durchgeführt wurde, oder sie nur abgespült worden ist.

Die Benetzungseigenschaft hängt von der Oberflächenenergie des Feststoffes γ_s , von der Oberflächenspannung der benetzenden Flüssigkeit γ_l und von der Grenzflächenspannung γ_{sl} zwischen den Phasen ab. Die Oberflächenenergie eines Feststoffes direkt zu bestimmen ist nicht möglich. Stattdessen wird eine statische Kontaktwinkelmessung eines sitzenden Tropfens durchgeführt. Nach Young [31] ergibt sich der Kontaktwinkel aus dem Kräftegleichgewicht der drei Grenzflächenspannungen fest-flüssig γ_{sl} , fest-gasförmig γ_{sv} und flüssig-gasförmig γ_{lv} . Zusammengefasst wird das in der Young-Gleichung

$$\gamma_{lv} \cos \theta = \gamma_{sv} - \gamma_{sl} \quad (3.1)$$

Da die Young-Gleichung nur für ideale, glatte Oberflächen gilt, muss der Kontaktwinkel für raue Oberflächen um einen Faktor erweitert werden [32] zu

$$\cos \theta^* = r \cdot \cos \theta \quad (3.2)$$

Aus Gleichung (3.2) ergibt sich, dass durch die Rauheit hydrophile Oberflächen ($\theta < 90^\circ$) noch hydrophiler und hydrophobe Oberflächen ($\theta > 90^\circ$) noch hydrophober werden.

Da während der Messung auf einer Elektrode die gleiche Lösung verwendet wird, deren Oberflächenspannung sich unter Annahme gleichbleibender Umgebungsbedingungen nicht ändert, kann γ_{lv} durch die Konstante $k_{\gamma_{lv}}$ ersetzt werden (Gleichung (3.3)).

$$k_{\gamma_{lv}} \cos \theta^* = \gamma_{sv} - \gamma_{sl} \quad (3.3)$$

Für die Änderung der Benetzungseigenschaft bleibt der Term $\gamma_{sv} - \gamma_{sl}$. Bei hydrophilen Oberflächen kann γ_{sv} aufgrund der Adsorption von Lösungsmitteldämpfen an der Phasengrenze eine Rolle spielen. Bei hydrophoben Oberflächen kann γ_{sv} aber vernachlässigt werden [33]. Somit ist in diesem Fall nur die Grenzflächenspannung γ_{sl} und deren Änderung ausschlaggebend für die Größe des Kontaktwinkels.

Zur Untersuchung der Veränderung der Grenzflächenspannung, und damit der Benetzbarkeit der Elektrodenoberflächen, wurden Tropfen verschiedener Volumina wiederholt auf die selbe Elektrode aufgebracht⁴. Da es auch bei der statischen Kontaktwinkelmessung zur zeitabhängigen Veränderung des Kontaktwinkels kommt, wurde die Kontaktwinkelmessung bei jedem Volumen über einen Zeitraum von zwei Minuten durchgeführt. Die Arbeitselektrode stellt die größte zusammenhängende gedruckte Oberfläche dar mit einem Durchmesser von 4 mm, was in etwa einer Fläche von 12 mm² entspricht. Um den Kontaktwinkel dieser Fläche messen zu können, darf der applizierte Tropfen die Fläche nicht überschreiten und auch nicht die Grenze zur Keramikoberfläche erreichen. Diese Bedingung ist für Tropfen mit Volumina von 4 und 10 μL erfüllt worden. Ein Tropfen von 30 μL benetzte die gesamte Arbeitselektrodenfläche, konnte aber die Grenze zur Keramikoberfläche nicht überwinden. Alle drei Elektroden werden von einem Volumen von 100 μL voll benetzt (siehe Abbildung 3.15).

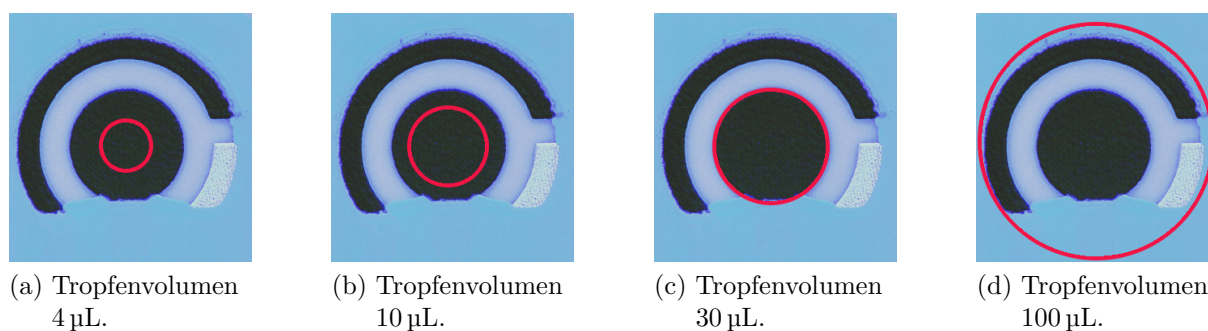


Abbildung 3.15.: Verschiedene Tropfen volumina auf der Oberfläche der Elektroden. – DRP-110.

⁴Durchführung:

Mit einer Kolbenhubpipette (10-200 μL) wird ein 10 μL Tropfen auf einen neuen Elektrodenstreifen (DRP-110) aufgebracht. Es werden drei Fotos im Abstand von 30 Sekunden aufgenommen. Das Volumen des Tropfens wird mit der Pipette in mehreren Schritten auf 120 μL erhöht wobei jedes Volumen über 90 Sekunden fotografiert wird. Der Tropfen wird mit Reinstwasser abgespült, die Elektrode mit einem weichen Zellstofftuch abgetupft und an der Luft getrocknet, bis sich die Farbe der Kohlenstoff-Elektrode von schwarz (nass) zu grau (trocken) geändert hatte. Ein weiterer 10 μL Tropfen wird auf die selbe Elektrode aufgebracht und nach der gleichen Methode bearbeitet. Der Kontaktwinkel wird graphisch anhand der Fotos bestimmt.

Benetzung der Kohlenstoff-Oberfläche

Der Versuch wurde sowohl mit reinem Britton-Robinson-Puffer (pH 4) als auch mit Paracetamol-haltigem Britton-Robinson-Puffer $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L durchgeführt. Eine Übersicht über die gemessenen Kontaktwinkel zeigen Tabelle A.12 und A.13.

Ein $4 \mu\text{L}$ Tropfen des Britton-Robinson-Puffers hatte zu Beginn einen Kontaktwinkel von $93,7^\circ$ und steigerte sich in 90 Sekunden auf $94,2^\circ$. Der Tropfendurchmesser sank von 59 auf 57 Punkte. Bei einem Tropfenvolumen von $10 \mu\text{L}$ maß der Kontaktwinkel $95,6^\circ$ und sank auf $93,5^\circ$ ab, wobei der Durchmesser von 77 auf 76 Punkte fiel. Einen Kontaktwinkel von anfangs $95,8^\circ$ zeigte das Tropfenvolumen $20 \mu\text{L}$. Dieser Winkel verringerte sich innerhalb von 90 Sekunden auf $95,0^\circ$. Der Tropfendurchmesser sank von 125 auf 124 Punkte.

Nach Spülen und Trocknen der Elektroden wurde ein Tropfenvolumen von $50 \mu\text{L}$ und $100 \mu\text{L}$ über 90 Sekunden beobachtet und fotografiert. Dies wurde zwei Mal wiederholt. Dabei wird deutlich, dass die Hydrophobie der Oberflächen abnimmt, da der Tropfendurchmesser je Volumen nach jedem Spülen und Trocknen größer wird. Die Kontaktwinkel werden nach jedem Spülen wenig kleiner, sind aber nicht signifikant voneinander verschieden (siehe Abbildung 3.16).

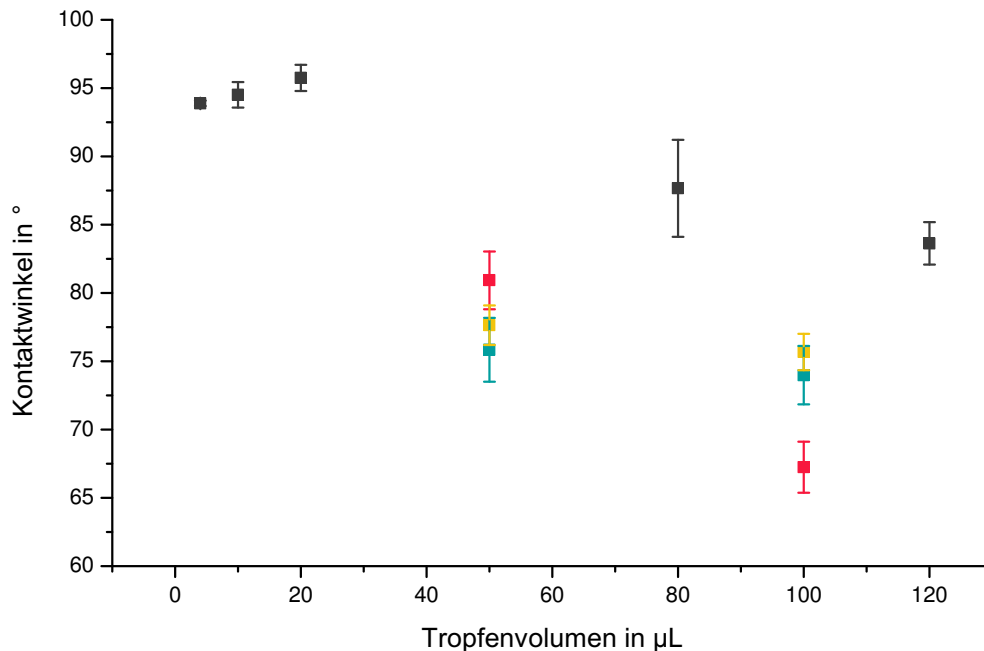


Abbildung 3.16.: Kontaktwinkel von Britton-Robinson-Puffer auf den Elektrodenoberflächen. – Tropfen 1 (schwarz) auf unbenutztem Elektrodenstreifen, Tropfen 2 (rot), Tropfen 3 (grün) und Tropfen 4 (gelb) jeweils auf getrocknetem Elektrodenstreifen. Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung. DRP-110.

Der Kontaktwinkel eines Tropfenvolumens von $4\ \mu\text{L}$ von $1 \cdot 10^{-4}\ \text{mol/L}$ Paracetamol in Britton-Robinson-Puffer stieg innerhalb der ersten 30 Sekunden von $75,2^\circ$ auf $82,9^\circ$ an um in der folgenden Minute auf $79,5^\circ$ zu sinken. Der Tropfendurchmesser verringerte sich konstant von 73 auf 71 Punkte. Der Tropfen mit einem Volumen von $10\ \mu\text{L}$ ist im Durchmesser von 99 auf 94 Punkte gesunken. Der Kontaktwinkel lag zwischen $66,4^\circ$ und $71,1^\circ$. Der $20\ \mu\text{L}$ -Tropfen ist über die Elektrodenfläche übergetreten und kann somit nicht ausgewertet werden.

Nachdem die Elektrode gespült und getrocknet worden war, wurde erneut ein Tropfen von $10\ \mu\text{L}$ aufgetragen. Der Tropfendurchmesser betrug 161 Punkte und saß damit nicht ausschließlich auf der Fläche der Arbeitselektrode, sondern war darüber hinaus gelaufen. Nach 90 Sekunden betrug der Durchmesser nur noch 158 Punkte. Der Kontaktwinkel sank von $32,6^\circ$ auf $29,5^\circ$.

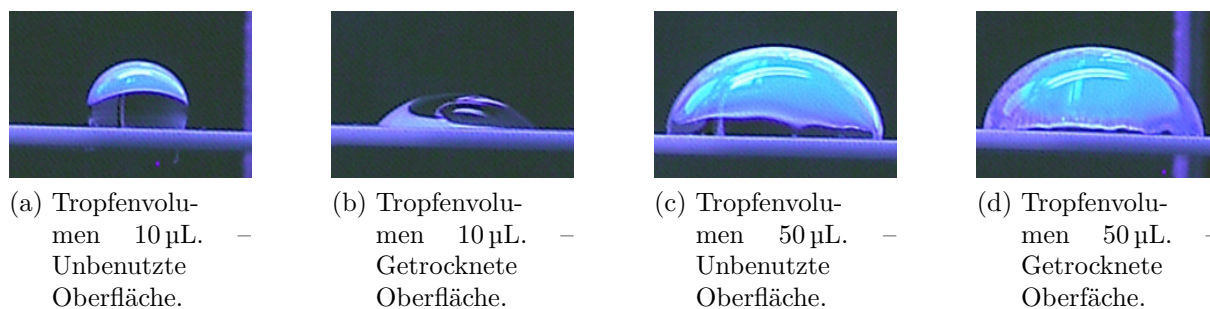


Abbildung 3.17.: Änderung der Kontaktwinkel auf unbenutzter und getrockneter Elektrodenoberfläche. – Britton-Robinson-Puffer, pH 4; DRP-110.

Benetzung der Platin-Oberfläche

Ein Tropfen eines Volumens von $4\ \mu\text{L}$ einer $0,1\ \text{mol/L}$ Kaliumchloridlösung hatte zu Beginn einen Kontaktwinkel von 94° , der nach 30 Sekunden auf 96° anstieg um dann wieder auf 93° zu fallen. Der Durchmesser verringerte sich von 61 auf 60,1 Punkte. Der Kontaktwinkel des Tropfens mit $10\ \mu\text{L}$ Volumen stieg von 96° auf 98° und sank wieder auf 96° ab. Der Tropfendurchmesser sank um einen Punkt von 81 auf 80 Punkte. Bei einem Tropfenvolumen von $20\ \mu\text{L}$ änderte sich der Kontaktwinkel im Laufe der 90 Sekunden von 92° auf 90° .

Nach Spülen und Trocknen der Elektrode wurde ein weiterer Tropfen eines Volumens von $10\ \mu\text{L}$ aufgebracht. Der Kontaktwinkel betrug 58° und der Durchmesser lag bei 139 Punkten. Dies zeigt, dass der Tropfen sich über die Fläche der Platin-Arbeitselektrode hinaus ausgebreitet hat. Nach weiterem Spülen und Trocknen der Elektrode wurde ein $4\ \mu\text{L}$ großer Tropfen auf die Elektrode aufgebracht. Der Winkel von 61° und der Durchmesser von 84 Punkten zeigt, dass sich der Tropfen nur auf der Platin-Fläche befindet, doch im

Vergleich zum ersten 4 μL ist der Kontaktwinkel stark abgeflacht (vgl. Tabelle A.14 und Abbildung 3.18).

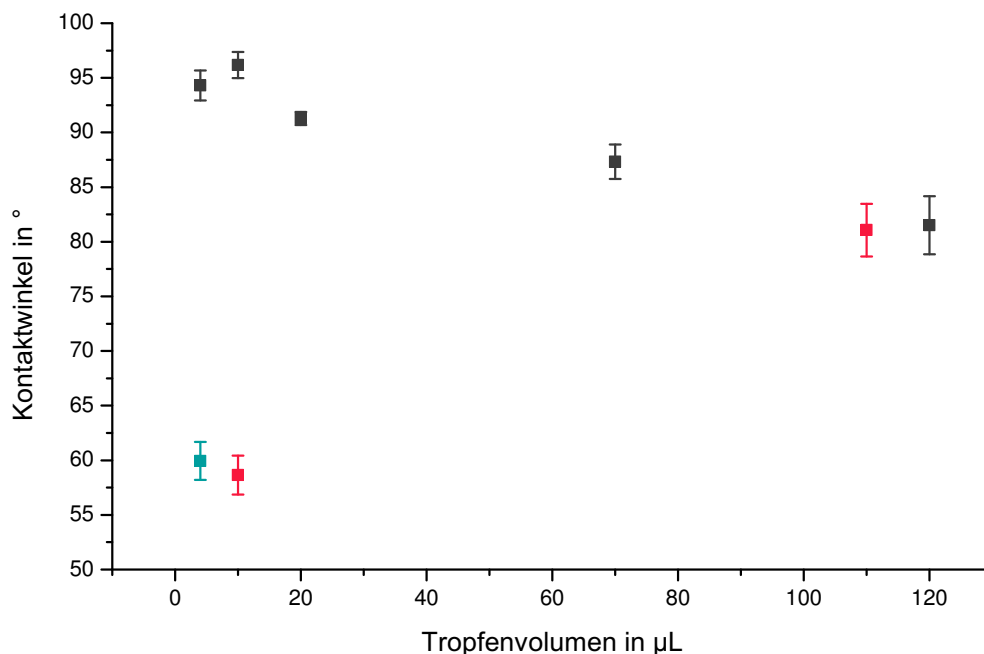


Abbildung 3.18.: Kontaktwinkel von 0,1 mol/L KCl-Lösung auf den Elektrodenoberflächen. – Tropfen 1 (schwarz) auf unbenutztem Elektrodenstreifen, Tropfen 2 (rot) und Tropfen 3 (grün) auf getrocknetem Elektrodenstreifen. Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung. DRP-550.

Benetzung der gesamten Elektroden-Oberflächen

Ein Tropfenvolumen von 100 μL reicht gut aus, um alle drei Elektroden zu benetzen. Messungen von Tropfen mit einem Volumen von 120 μL einer 0,1 mol/L Kaliumchloridlösung auf bisher unbenutzten Elektroden (DRP-550) ergaben Kontaktwinkel von 85°-79°. Nach Spülen und Trocknen betragen die Kontaktwinkel von 100 μL Tropfen 84°-79° (siehe Abbildung 3.18).

Bei großen Tropfenvolumina (über 100 μL) werden alle Elektroden und die umliegende Kunststoffschicht benetzt. Die Änderung der Oberflächenspannung des ganzen Elektrodenstreifen γ_s spielt keine entscheidende Rolle mehr. Der Kontaktwinkel ist nur noch von der umgebenden Kunststoffschicht abhängig.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass sich die Tropfen im Laufe der 90 Sekunden Beobachtung weder ausbreiten noch zusammenziehen. Die Verringerung des Durchmesser und der Höhe des Tropfens und damit des Volumens ist auf Verdunstung zurück zu führen. Beim Auftragen eines zweiten Tropfens nach Spülen der Elektroden, Abtupfen mit Zellstoff und Trocknen an der Luft, hat sich die Oberflächenspannung der Elektrode γ_s

soweit verringert, dass ein 10 μL großer Tropfen nicht mehr auf der Fläche der Arbeitselektrode gehalten werden kann, sondern sich über die die Elektrode umgebende, ebenfalls hydrophobe Kunststoffschicht ausbreitet. Dies gilt sowohl für die Kohlenstoff-Elektrode als auch für die Platin-Elektrode (vgl. Tabelle A.13 und A.14). Bei Tropfenvolumina ab 50 μL , die alle drei Elektroden benetzen, hängt der Kontaktwinkel von der Oberflächenspannung der Kunststoffschicht ab. Auch diese wird mit der Häufigkeit des Spülens des Elektrodenstreifens geringer. Für Messungen, bei denen die Elektrodenstreifen in die Lösung getaucht werden, ist die Änderung der Benetzbarkeit der Elektroden nicht relevant. Sollen aber Volumina kleiner als 50 μL auf einem Elektrodenstreifen gemessen werden, was nach Fanjul-Bolado et al.[34] möglich ist, so sollte dieser vor dem Aufbringen der Messlösung gespült und getrocknet werden, damit die Elektrodenoberflächen beim manuellen Überwinden der Grenzflächenspannung nicht beschädigt werden.

3.3.4. Funktions-Qualifizierung des Zubehörs

3.3.4.1. Eignung der Durchflusszelle

Die Durchflusszelle DRP-FLWCL besteht aus transparentem Methacrylat (siehe Abbildung A.5). Das hat den Vorteil, dass man den Probenraum von allen Seiten beobachten und auf Luftblasen prüfen kann. Ein Nachteil des Materials ist aber, dass nicht alle Lösungsmittel verwendet werden können, da starke Säuren die Oberfläche angreifen, und die Zelle an Transparenz verliert.

Zum Einlegen des Elektrodenstreifens wird die Zelle durch ein Scharnier geöffnet. Im oberen Teil der Zelle befinden sich Inlet (Probeneinlass) und Outlet (Probenablauf). Der Probeneinlass steht senkrecht zur Elektrodenoberfläche und mittig über der Arbeitselektrode, der Probenablauf steht im 45° Winkel dazu und befindet sich zwischen Arbeits- und Gegenelektrode (siehe Abbildung A.6). Im oberen Teil der Zelle befindet sich ein Dichtungsring, der im geschlossenen Zustand auf dem Elektrodenstreifen anliegt und den Probenraum um die drei Elektroden begrenzt und damit das Austreten von Flüssigkeit verhindert. Ober- und Unterteil der Zelle werden von Magneten geschlossen gehalten. In der Bodenplatte befinden sich rechts und links der Zelle je eine Bohrung, welche zum Befestigen der Zelle an einen stabilen Untergrund verwendet werden können. Aufgrund des Materials und der Größe von 3,3 cm x 6,0 cm x 3,3 cm (LxBxH) hat die Durchflusszelle ein geringes Eigengewicht von 49,7 g. Für die Gewinde des In- und Outlets sind standard HPLC-Verschraubungen geeignet.

Zum Verbinden der Elektroden mit einem Potentiostaten ist der kastenförmige Elektrodenadapter DRP-DSC nicht geeignet, da der Abstand von dem gesteckten Elektrodenstreifen zum Untergrund 15 mm, der Abstand von Elektrodenstreifen in der Durchflusszelle zum Untergrund jedoch nur 11 mm beträgt. Daher muss das Verbindungskabel

(DRP-CAST oder DRP-CAC) verwendet werden. Dabei muss die Durchflusszelle an einem stabilen Untergrund befestigt werden, da sie sonst durch das starre Verbindungskabel nicht nur auf dem Labortisch bewegt, sondern auch aus der waagerechten Lage verdreht werden kann. Dadurch können auch die Winkel von Inlet und Outlet verändert werden.

Zur Verwendung in der Durchflusszelle werden nur die klassischen Elektrodenstreifen empfohlen, bei denen die Elektroden mittig auf dem Porzellanstreifen angeordnet sind (z.B. DRP-110). Die Elektrodenstreifen der C-Serie (DRP-C110), bei welchen die Elektroden am Rand des Porzellanstreifens und damit weiter von den Kontakten entfernt angeordnet sind, können in der Durchflusszelle allerdings auch verwendet werden, doch die Ausrichtung der Elektroden unter dem Dichtungsring muss nach Augenmaß erfolgen.

Verwendung der Durchflusszelle

Inlet und Outlet der Durchflusszelle werden durch Verschraubungen mit Kapillaren (Durchmesser 1/16") verbunden, wobei dem Inlet ein Probeneinlassventil vorgeschaltet wird. Ein Elektrodenstreifen wird bis zum Anschlag in die Aussparung der geöffneten Durchflusszelle geschoben und die Zelle wird geschlossen. Trifft die Untersuchungsflüssigkeit auf die Elektroden, füllt diese den Probenraum und wird dann über den Auslauf abgeführt. Durch das transparente Material ist es möglich den Probenraum zu beobachten. Beim ersten Füllen des Probenraums mit trockenen Elektroden ist es nicht möglich, dies luftblasenfrei zu erreichen. Diese Luftblasen können nicht durch höheren Druck des Lösungsmittels, also eine höhere Durchlaufgeschwindigkeit, entfernen werden. Grund dafür ist die schlechte Benetzbarkeit eines neuen, trockenen Elektrodenstreifens (vgl. Abschnitt 3.3.3.2). Das Oberteil der Durchflusszelle muss angehoben werden, damit die Luft entweichen und sich der Probenraum mit Lösung füllen kann. Bei diesem Vorgang besteht die Gefahr, die Zelle zu weit zu öffnen, was bei der Überwindung der magnetischen Anziehungskraft leicht geschehen kann. Tritt bei diesem Vorgang zu viel Flüssigkeit aus, kann es dazu kommen, dass die Kontakte der Elektroden und damit auch die der Verbindungskabel benetzt werden und die Messung stark beeinträchtigt wird.

Das Befüllen des Probenraums wird erheblich erleichtert, wenn die Elektrodenfläche beim Einlegen in die Durchflusszelle bereits mit Lösungsmittel befeuchtet ist. Sollten durch die Kapillaren Luftblasen in den Probenraum gelangen, werden diese durch den Flüssigkeitsstrom mitgezogen und verbleiben nicht im Probenraum.

Bei einer Durchlaufgeschwindigkeit von 1 mL/min tritt keine Messlösung aus. Sowohl die Verschraubungen als auch der Dichtungsring um den Probenraum sind dicht.

3.3.4.2. Messungen mit der Durchflusszelle

AD-Messung

Die Chronoamperometrie misst über einen vorgegebenen Zeitraum den Strom bei einem festgelegten Potential. Dadurch ist die Methode geeignet, in der Durchflusszelle eine Änderung der Zusammensetzung der Untersuchungslösung zu messen. Bei der Verwendung der DROPSENS Elektrodenstreifen besteht das Problem, dass bei der AD-Messung selbst bei gleichbleibender Konzentration der Untersuchungslösung immer kleinere Stromsignale verzeichnet werden. Dies kann auf eine Veränderung der Elektrodenoberfläche zurückgeführt werden.

Bei dem Versuch über ein Probeneinlassventil mehrfach die gleiche Menge der selben Konzentration der Untersuchungslösung in einen Strom von Pufferlösung zu injizieren, zeigten sich immer kleiner werdende Peaks (siehe Abbildung 3.19). Das lässt darauf schließen, dass der Pufferstrom die Elektrodenoberfläche nicht wieder regenerieren konnte. Die Verringerung der Empfindlichkeit kann durch Adsorption und dadurch Verkleinerung der Elektrodenoberfläche hervorgerufen werden. Des Weiteren kommt es zu einer negativen Beeinflussung der Durchtrittsreaktion, was zu einer Verschiebung der Peaks zu höherem Potential führt. Dadurch entspricht das gewählte Potential der AD-Messung nicht mehr dem Maximum des Peaks, und das Stromsignal wird kleiner. Diese Peakverschiebung zu höheren Potentialen tritt besonders bei Messungen im LS-Modus bei wiederholter Messung der gleichen Lösung auf.

CV-Messung

Messungen im CV-Modus stellen eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung von Lösungen im Durchfluss dar. In der Steuerungssoftware kann die Anzahl der Messzyklen auf bis zu 100 Zyklen eingestellt werden. Die Zusammensetzung der Lösung kann also über einen gewissen Zeitraum beobachtet werden. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass auch Stoffe mit unterschiedlichen Redox-Potentialen detektiert werden können. Wird allerdings der Messbereich der CV-Messung zu weit eingestellt, dauert es länger, bis ein Zyklus gemessen wird. Ein kleines Volumen eines eingespritzten Analyten wird möglicherweise nicht erfasst. Des Weiteren wird eine mehrere Zyklen umfassende Messung im CV-Modus komplett als eine Messung gespeichert. Dadurch ist die Auswertung der Zyklen einzeln nicht möglich (vgl. Abbildung 3.20).

DPV-Messung

Die Messung im DPV-Modus kann je nach Einstellung sehr schnell erfolgen und damit auch zur Bestimmung von Lösungen im Durchfluss geeignet sein (vgl. Abbildung 3.21).

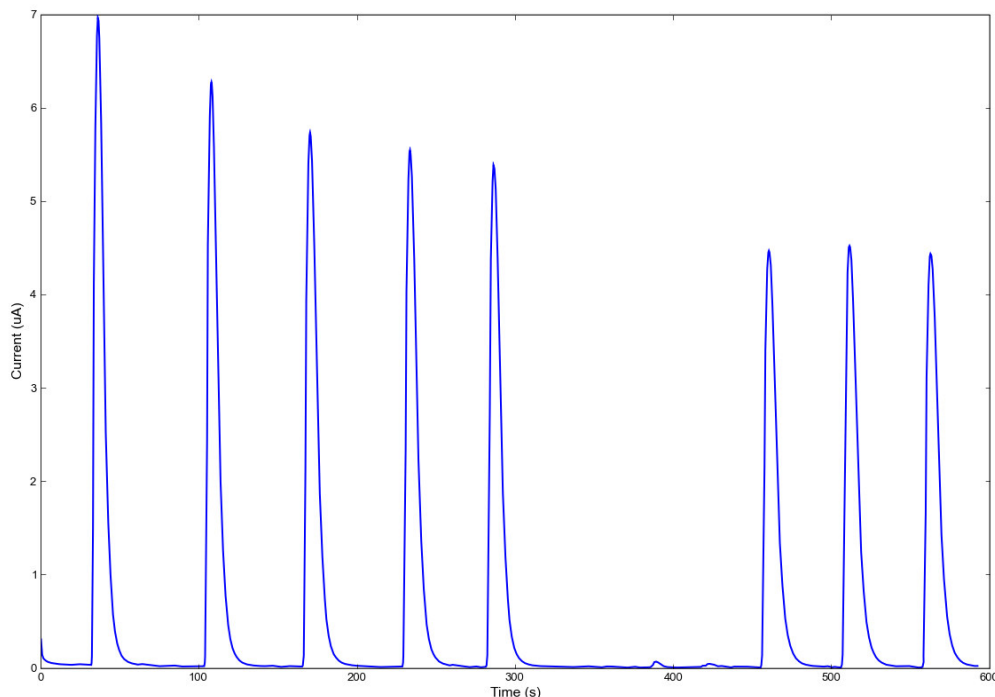


Abbildung 3.19.: AD-Messkurve von Mehrfachinjektion von Paracetamol $2 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer. – DRP-110; $E(V)$: 0,4; $Interval(s)$: 0,2; $T(s)$: 600.

Im Programm ist aber keine wiederholte Messung im DP-Modus vorgesehen. Soll über einen bestimmten Zeitraum gemessen werden, muss nach Durchlauf der Messung erneut auf *Begin Measurement* gedrückt werden, was nach der 12. Messung mit dem Erscheinen von Fehlermeldungen verbunden ist (vgl. Abschnitt 3.3.2.3).

Für Messung in der Durchflusszelle ist der AD-Modus am besten geeignet, da die Methode über einen längeren Zeitraum Signale erfassen kann. Die Messung ist aber auf ein bestimmtes Potential festzulegen, welches aufgrund der Veränderung der Oberfläche während der Messung wohl ausgewählt werden muss. Der CV-Modus bietet auch eine Möglichkeit über einen längeren Zeitraum im vielfach Zyklus zu messen. Die Auswertung ist allerdings umständlich, da der komplett Messzyklus mit einem weiteren EDV-Programm manuell in einzelne Zyklen geteilt werden muss. LS- oder DPV-Messungen müssten während des Durchflusses immer wieder manuell gestartet werden und sind in der aktuellen Software Version DROPVIEW 2.9 nicht zu gebrauchen.

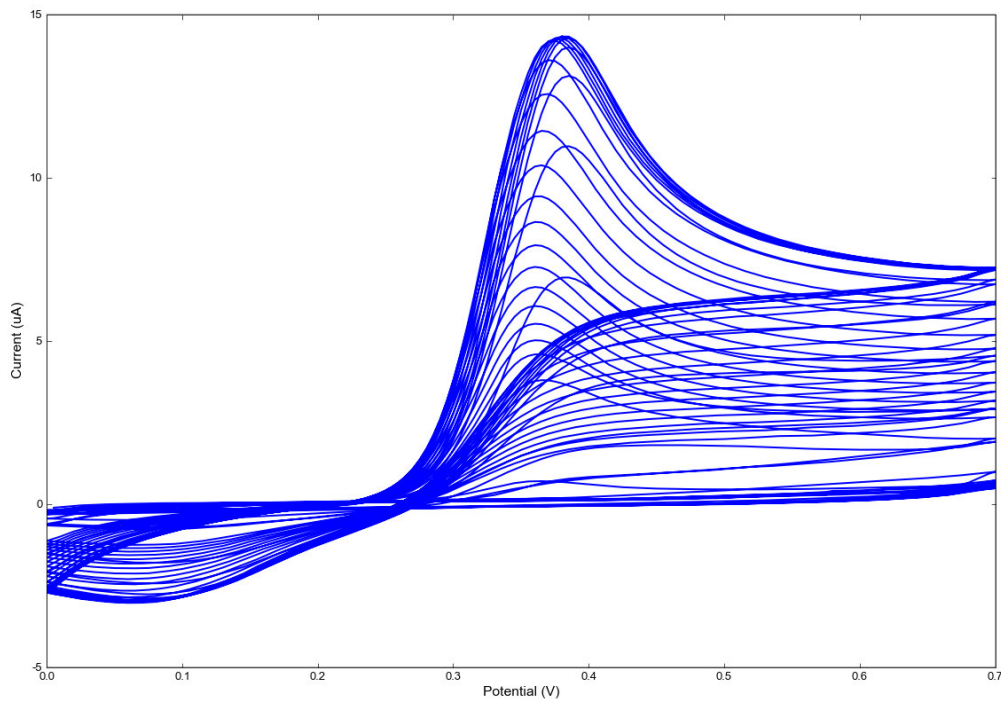


Abbildung 3.20.: CV-Messkurve von einer Injektion (1 mL) von Paracetamol $2 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer. – DRP-110; E_{begin} (V): 0,0; E_{vtx1} (V): 0,7; E_{vtxe} (V): 0; E_{step} (V): 0,005; $srate$ (V/s): 0,2; $ns-cans$: 100

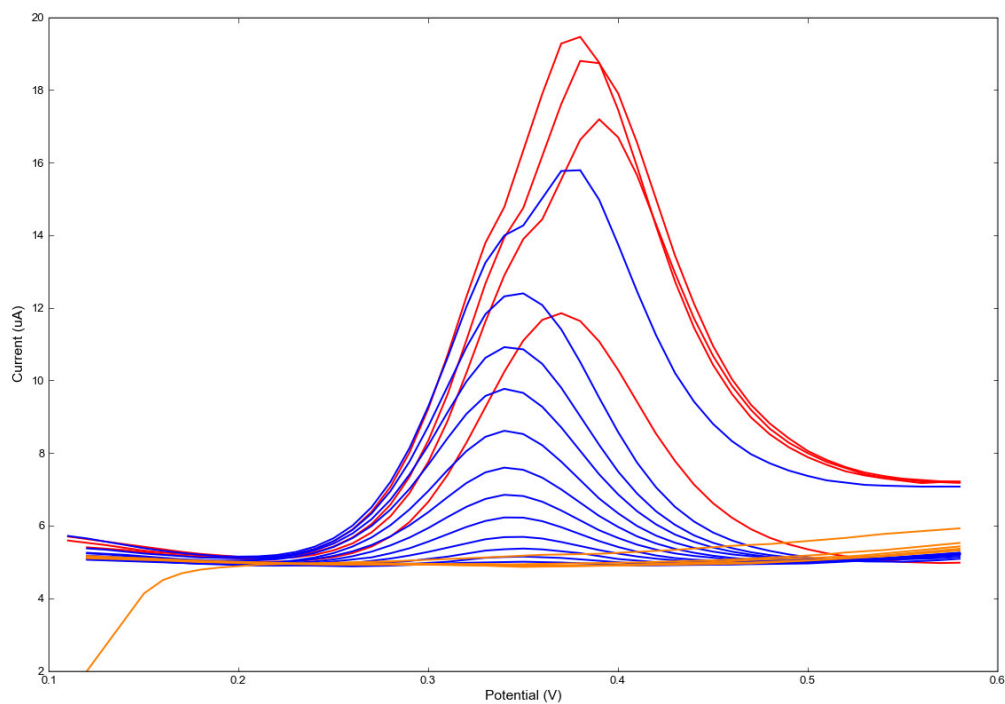


Abbildung 3.21.: DPV-Messung von einer Injektion (1 mL) von Paracetamol $2 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer. – Totvolumen (orange), Anfluten (rot) und Abklingen (blau) der der Paracetamol-Injektion. DRP-110; E_{begin} (V): 0,1; E_{end} (V): 0,6; E_{step} (V): 0,01; E_{puls} (V): 0,05; S_{rate} (V/s): 0,1; t_{puls} (ms): 10.

3.3.4.3. Eignung der Elektrodenverbindungskabel

Die verwendeten Elektrodenverbindungskabel sind

- DRP-CAST, welche den Elektrodenstreifen direkt erfasst und mit dem μ Stat verbindet
- DRP-CAC, welches den Elektrodenstreifen direkt erfasst und über die Anschlussstifte mit jedem Potentiostaten verbunden werden kann und
- DRP-DSC, das aus dem kastenförmigen Interface, in welches die Elektrodenstreifen direkt gesteckt werden, und einem weiteren Verbindungskabel besteht, welches einen direkten Anschluss an den μ Stat besitzt und mit den Anschlussstiften in das Interface gesteckt wird.

Allen Verbindungskabeln gemein ist das schwarze, 135 cm lange und steife Kabel. Dieses Kabel lässt sich gut bewegen, doch hält es sich nicht in der gewünschten Ausrichtung, sondern wird durch seine innere Spannung in eine bestimmte Lage gebracht.

Aus diesem Grund ist die Messung von einem Tropfen Analyt-Lösung direkt auf dem Elektrodenstreifen nur unter Verwendung des DRP-DSC-Interface möglich. Die schwarze Isolation des Verbindungskabels endet etwa 5 cm vor den Kontaktstiften, damit diese flexibel an mögliche Elektroden oder an das DRP-DSC-Interface angeschlossen werden können. Durch diesen Verlust an innerer Kabelspannung und dem Eigengewicht von 49,5 g, steht das kastenförmige Interface stabil und die Messung eines einzelnen Tropfens kann durchgeführt werden. Bei Verwendung der Kabel DRP-CAST und DRP-CAC, welche beide den direkten Anschluss der Elektrodenstreifen an den blauen Kabel-Adapter besitzen, ist es nicht möglich den Elektrodenstreifen im Anschluss waagrecht zu positionieren. Um diese Verbindungskabel für die Messung von geringen Volumina direkt auf den Elektroden zu nutzen, muss der blaue Anschluss zum Beispiel durch eine Klemme so fixiert werden, dass die Elektroden sich in der Waagerechten befinden. Geringe Abweichungen von der waagerechten Position des Elektrodenstreifens haben keine Auswirkung auf das Messergebnis.

Die Messung in dem kleinen Messgefäß DRP-CELL, das auf etwa 10 mL Untersuchungslösung ausgelegt ist, mit dem zugehörigen Deckel ist nicht mit dem Verbindungskabel und kastenförmigen Interface DRP-DSC möglich. Es können nur die Verbindungskabel DRP-CAST und DRP-CAC verwendet werden. In diesem Fall muss zusätzlich ein Standring um das Messgefäß gelegt werden, der es am Umfallen hindert, denn selbst das mit Lösungsmittel und Rührkern befüllte Messgefäß hat nur ein Eigengewicht von 21,2 g. Bei dem Bodendurchmesser von 2,7 cm wird das Messgefäß von den Verbindungskabeln umgeworfen. Der Standring mit einem Eigengewicht von 45,5 g und einem Durchmesser von 7,1 cm erhöht die Stabilität des Messgefäßes, so dass es stabil steht.

Die Messung mit den Verbindungskabeln DRP-CAST und DRP-CAC in dem Messgefäß mit Standring funktioniert. Bei der Verwendung des Standgefäßes ist zu beachten, dass die Elektrodenstreifen der C-Serie (z.B. DRP-C110) besser geeignet sind, da weniger Untersuchungslösung benötigt wird um die Elektroden zu benetzen. Bei den klassischen Elektrodenstreifen (z.B. DRP-110) liegen die Elektroden auf dem Porzellanstreifen näher an den Kontakten und damit weiter oben und somit muss das Messgefäß höher befüllt werden. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die Kontakte des Elektroden-Adapters von der Lösung benetzt werden. Das Befeuchten der Kontakte führt einerseits zur sofortigen Störung der Messung und andererseits auf lange Sicht vom Lösungsmittel abhängig zur Korrosion der Kontakte der Verbindungskabel.

3.3.5. Diskussion

Ziel der FQ war es, die einzelnen Bestandteile des Voltammetrie-Messsystems sowie das allgemeine Handling des Systems zu prüfen. Der Potentiostat wurde auf Potentialbereich, -auflösung, Genauigkeit des Potentials, sowie Strombereiche, -auflösung und Anstiegszeit getestet. Die Funktionalität des Geräts entspricht der Spezifikation. Folglich kann der Potentiostat zur Voltammetrie eingesetzt werden.

Die Prüfung der Elektroden bezog sich nur auf deren Oberflächenbeschaffenheit. Vor Beginn der Untersuchung wurde davon ausgegangen, dass die Elektrodenstreifen sowohl zur Messung in Lösung, als auch zur Messung von kleinen Probevolumina direkt auf dem Elektrodenstreifen verwendet werden können. Die Untersuchung der Benetzungseigenschaften hat gezeigt, dass es schwierig ist, ein kleines Probenvolumen von bis zu 100 μL auf den drei Elektroden zu verteilen, ohne dabei deren Oberfläche zu beschädigen. Aus diesem Grund sind Messungen mit den Elektroden in Lösung zu bevorzugen.

Für die Messung in Lösung ist ein Messgefäß für ein Probenvolumen von etwa 10 mL vorgesehen. In diesem Gefäß kann mit allen von DROPSSENS vertriebenen Elektrodenstreifen gemessen werden, doch eignen sich die Elektrodenstreifen der C-Serie (z.B. DRP-C110) besser, da die Elektroden weiter von den Kontakten entfernt liegen. Zusätzlich kann das Messgefäß mit weniger Volumen befüllt werden, wodurch eine Benetzung der Kontakte mit Probelösung weniger wahrscheinlich wird.

In der Durchflusszelle sollten dagegen nur die klassischen Elektrodenstreifen verwendet werden, bei welchen die Elektroden mittig auf dem Streifen angeordnet sind. Diese können präzise in die Zelle eingelegt werden, sodass sich alle drei Elektroden im Probenraum befinden und die Zelle dicht hält. Vor dem Einlegen des Elektrodenstreifens sollten die Elektroden mit Lösungsmittel befeuchtet werden, da sonst eine Benetzung durch den Fließmittelstrom in der Durchflusszelle nicht erreicht werden kann und sich Luftblasen im Probenraum nicht entfernen lassen.

Die Elektroden lassen sich passgenau in den Adapter der Verbindungskabel einsetzen und auch der Anschluss an einen Potentiostaten funktioniert. Im Vergleich zur Durchflusszelle oder des Messgefäßes sind die Verbindungskabel schwer, wodurch der Aufbau des Messsystems instabil wird. Um den Aufbau zu stabilisieren, ist die Durchflusszelle mit Bohrungen versehen, mit denen sie an einen festen Untergrund angeschraubt werden kann. Für das Messgefäß ist ein beschwerender Standring erhältlich. Werden solche Vorkehrungen getroffen, können die Verbindungskabel mit Durchflusszelle und Messgefäß verwendet werden.

Die Prüfung der Software DROPVIEW hat viele Schwachstellen aufgedeckt. Abgesehen von einigen, das Programm nicht beeinträchtigenden Fehlermeldungen, sind auch Fehler aufgetreten, wodurch der Programmablauf oder das Speichern von Daten negativ beeinträchtigt wurden. Werden nicht mehr als zwölf Messungen durchgeführt, der Messmodus nicht gewechselt und keine extremen Methodenparameter eingestellt, entstehen keine Fehler. Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeiten der Methodenprogrammierung ist die Software für die Anwendung in der Routineanalytik in dieser Form nicht geeignet.

Werden die Eigenheiten der Einzelbestandteile des Voltammetrie-Messsystems beachtet, können damit Messungen durchgeführt werden. Die zusätzliche Anwendungsmöglichkeit des portablen Gerät z. B. Wasserproben direkt vor Ort zu bestimmen, ist von bestimmten Voraussetzungen abhängig. Zum einen muss ein fester, stabiler Untergrund für das Messsystem vorhanden sein. Darüber hinaus ist im Umgang mit den Elektrodenstreifen zu beachten, dass die Kontakte nicht nass werden dürfen. Aufgrund der sensiblen Messanordnung ist die Anwendung im Labor zu empfehlen.

3.4. Leistungs-Qualifizierung des Voltammetrie-Messsystems

Für die Leistungs-Qualifizierung wurde das Gerät als Ganzes inklusive der Elektroden und der Software betrachtet.

3.4.1. Präzision – Paracetamol-Versuche auf und zwischen Elektroden

Um die Präzision von Messungen auf einem Elektrodenstreifen (DRP-110) zu untersuchen, wurden jeweils 20 Messungen im CV-Modus durchgeführt⁵. Höhe und Lage des Oxidationspeaks wurden mit dem *Peak-Werkzeug 1* bestimmt. Die Höhe der Peaks sinkt mit jeder folgenden Messung ab und auch das Peakpotential strebt mit jeder Messung weiter ins Positive, wobei beide Werte etwa ab der 6. Messung einen Steady State erreichen, was in Abbildung 3.22 zu sehen ist.

Der Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung der Peakhöhen aller 20 Messwerte ergibt bei einem Signifikanzniveau von 0,05 keine Normalverteilung. Werden nur die Messungen 6 bis 20 einbezogen, so sind die Peakhöhen nach Shapiro-Wilk normal verteilt. Wird die Normalverteilung nach Lillefors oder Kolmogorov-Smirnov geprüft, so ergeben diese auch für alle 20 Messwerte bei gleichem Signifikanzniveau Normalverteilung. Die Untersuchung der Peakpotentiale ergibt nach keinem Verfahren eine Normalverteilung, weder für alle 20 Messungen, noch für die Messungen 6 bis 20.

Die relative Standardabweichung aller 20 Messwerte beträgt 2,23%, welche auf 1,07% sinkt, wenn die ersten 5 Messwerte nicht mit einbezogen werden. Betrachtet man die relative Standardabweichung der Peaklage, so beträgt diese für alle 20 Messungen 11,38%, doch für die Messungen 6 bis 20 nur noch 1,97%.

Anhand dieser Beobachtungen sollte man die ersten fünf Messungen auf einem Elektrodenstreifen als Konditionierung der Elektroden ansehen und nur die folgenden Messungen zur Auswertung heranziehen (vgl. Tabelle 3.8).

5

Methode – CV

	<i>Ebegin (V)</i>	<i>Evtx1(V)</i>	<i>Evtx2(V)</i>	<i>Estep(V)</i>	<i>Srate(V/s)</i>	<i>nscans</i>
	-0,4	+0,6	-0,4	0,01	0,05	1
PCM-Messlösung:	Paracetamol $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer, pH 9,6.					
Durchführung:	Nach jeder Messung eines Tropfen Messlösung Spülen der Elektroden mit Britton-Robinson-Puffer. Aufbringen eines neuen Tropfens PCM-Messlösung.					

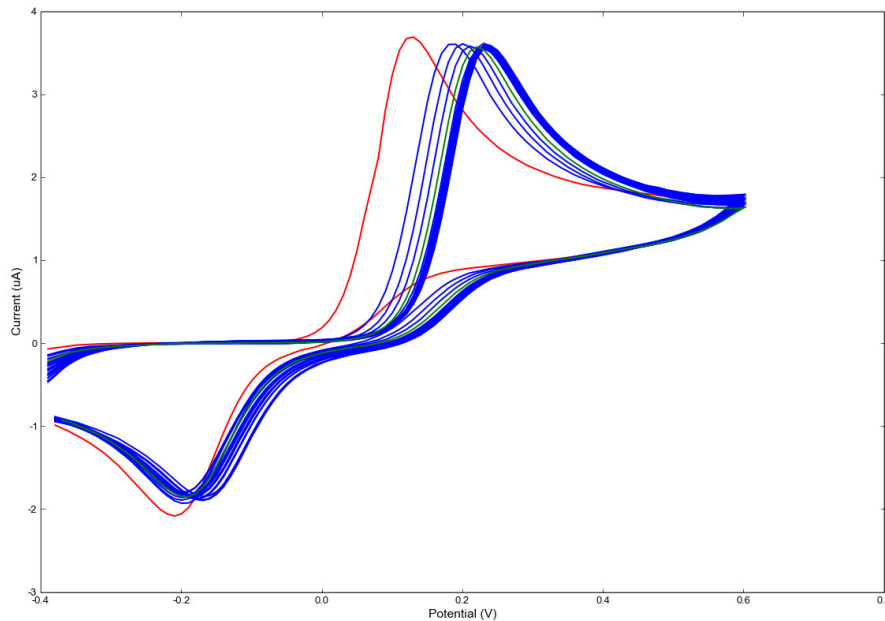


Abbildung 3.22.: 20 Messkurven von Paracetamol-Lösung auf einem Elektrodenstreifen. – Paracetamol-Lösung $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer, pH 9,6; DRP-110. Messung im CV-Modus. 1. Messung rot, 5. Messung grün dargestellt.

Gleiche Lösung auf 20 Elektroden je 20 Mal gemessen

Die Versuchsdurchführung wurde auf 19 weiteren Elektrodenstreifen wiederholt⁶. Es wurden jeweils die Messungen 6 bis 20 in die statistische Auswertung einbezogen. Der Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk ergab nur für Elektrode 9 und 17 keine Normalverteilung. Nach Lillefors dagegen waren die Peakhöhen auf Elektrode 4 und 9 nicht normal verteilt. Nach Kolmogorov-Smirnov waren die Peakhöhen der 15 Messungen auf allen 20 Elektroden normal verteilt. Also wurden die Messreihen aller Elektrodenstreifen als normal verteilt angesehen.

Die Vertrauensbereiche des Mittelwerts aus allen Stichproben und der Mittelwerte der einzelnen Elektrodenstreifen überschneiden sich. Dies zeigt, dass die Messergebnisse der gleichen Lösung auf verschiedenen Elektrodenstreifen (DRP-110) nicht signifikant voneinander verschieden sind. Man kann davon ausgehen, dass alle Messungen Stichproben aus einer Grundgesamtheit darstellen [35] (siehe Abbildung 3.23).

Der Mittelwert aus allen Stichproben beträgt $3,0967 \mu\text{A}$ mit einer gemittelten Standardabweichung von $0,0472 \mu\text{A}$. Wird die Standardabweichung aus der Grundgesamtheit von $n=300$ berechnet, so beträgt diese $0,0706 \mu\text{A}$ und die relative Standardabweichung beträgt 2,28%.

⁶Die Versuche fanden im Sommer statt, bei einer durchschnittlichen Temperatur von 25°C .

Das Unsicherheitsintervall für einen Einzelwert ergibt sich nach

$$x \pm SD * t(P, f) = x \pm \Delta x \quad (3.4)$$

mit $P = 95\%$, f der Zahl der Freiheitsgrade (300) und SD der Standardabweichung zu $x \pm 0,1383\mu A$ für eine CV-Messung einer $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L Paracetamol-Lösung auf einem Kohlenstoff-Elektrodenstreifen (DRP-110).

Die Peaklage der 20 Messungen schwankt auch auf den 19 weiteren Elektrodenstreifen. Die Spanne zwischen der Lage des Oxidationspeaks der ersten und der 20. Messung auf einem Elektrodenstreifen liegt zwischen 0,10 und 0,14 V. Die Tests auf Normalverteilung waren nach Shapiro-Wilk bei keinem Elektrodenstreifen positiv, nach Lillefors war die Messungen des Elektrodenstreifen 6 normal verteilt und nach Kolmogorov-Smirnov ergaben insgesamt 14 Elektrodenstreifen Normalverteilung. Werden hier nur die Messungen 6 bis 20 einbezogen, so ändert sich die Peaklage nur noch um 0,01 bis 0,05 V. Doch der Test auf Normalverteilung fällt weitestgehend negativ aus.

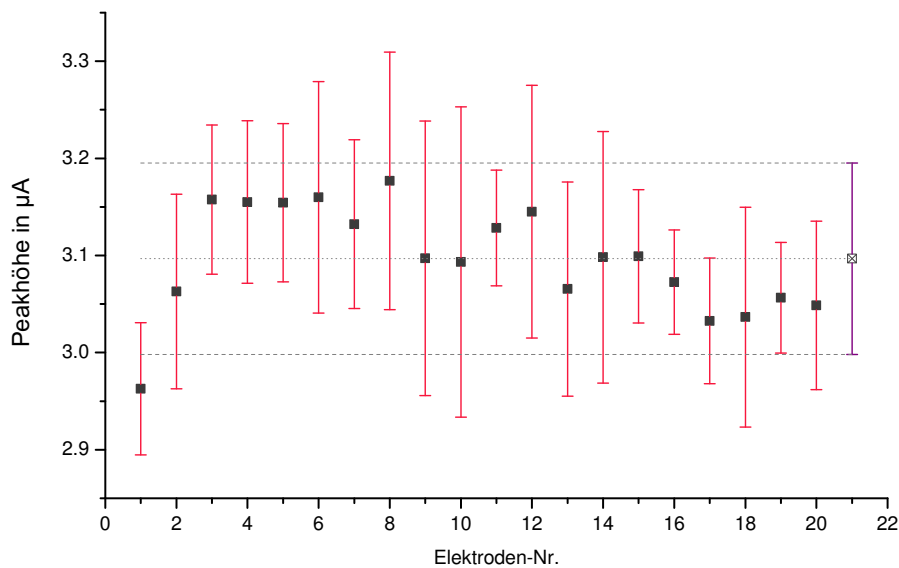


Abbildung 3.23.: Mittlere Peakhöhe der Messungen 6–20 auf 20 Elektrodenstreifen. – Schwarzer Kasten: Mittelwerte der Peakhöhe der Elektrodenstreifen, halber Kasten: Mittelwert der Grundgesamtheit. Fehlerbalken entsprechen den Vertrauensbereichen. Paracetamol-Lösung $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer, pH 9,6; DRP-110. Messung im CV-Modus.

Tabelle 3.8.: Statistik der Peakauswertung des Oxidationspeaks von Paracetamol Messungen auf 20 Elektrodenstreifen. – Paracetamol-Lösung $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer, pH 9,6; DRP-110. Messung im CV-Modus im Sommer

Elektrodenstreifen	Laufnummer	MW	SD	rel. SD	Vertrauensbereich
		μA	μA	%	μA
1	1 – 20	2,9939	0,0668	2,2322	0,1397
1	6 – 20	2,9627	0,0318	1,0737	0,0681
2	6 – 20	3,0629	0,0468	1,5289	0,1002
3	6 – 20	3,1575	0,0359	1,1354	0,0767
4	6 – 20	3,1549	0,0391	1,2396	0,0837
5	6 – 20	3,1543	0,0380	1,2060	0,0814
6	6 – 20	3,1599	0,0557	1,7617	0,1191
7	6 – 20	3,1323	0,0406	1,2965	0,0869
8	6 – 20	3,1769	0,0619	1,9494	0,1325
9	6 – 20	3,0971	0,0660	2,1310	0,1412
10	6 – 20	3,0932	0,0747	2,4143	0,1598
11	6 – 20	3,1283	0,0279	0,8912	0,0597
12	6 – 20	3,1451	0,0608	1,9319	0,1300
13	6 – 20	3,0654	0,0516	1,6827	0,1104
14	6 – 20	3,0982	0,0605	1,9537	0,1295
15	6 – 20	3,0991	0,0321	1,0358	0,0687
16	6 – 20	3,0725	0,0251	0,8176	0,0538
17	6 – 20	3,0326	0,0302	0,9972	0,0647
18	6 – 20	3,0365	0,0529	1,7415	0,1132
19	6 – 20	3,0565	0,0266	0,8709	0,0570
20	6 – 20	3,0486	0,0405	1,3295	0,0867

3.4.2. Wiederholpräzision – Sommer und Winter (μ Stat)

Die zykl voltammetrischen Messungen von Paracetamol-Lösung auf 20 Elektroden wurde bei niedrigerer Raumtemperatur von durchschnittlich 22° C im Winter wiederholt. Es wurden ebenfalls 20 Messungen pro Elektrodenstreifen durchgeführt. Die Daten der Oxidationspeaks zeigt Tabelle A.16. Für die einzelnen Elektrodenstreifen wurde ein Test auf Normalverteilung durchgeführt. Werden alle 20 Messungen zur Auswertung der Peakhöhe herangezogen, so ergibt der Test nach Shapiro-Wilk für die Elektrodenstreifen 1 und 5 und nach Lilliefors der Elektrodenstreifen 5 keine Normalverteilung. Nach Kolmogorov-Smirnov sind die Messungen auf allen Elektrodenstreifen normal verteilt. Werden nur die Messungen 6–20 auf Normalverteilung überprüft, so zeigt nur Elektrodenstreifen 10 nach Shapiro-Wilk und Lilliefors keine Normalverteilung. Das Peakpotential der 20 Messungen auf jedem Elektrodenstreifen unterliegt einer sichtlichen Verschiebung zu positiverem Potential mit jeder Messung. Die Spanne zwischen der ersten und 20. Messung beträgt 0,09 V bis 0,17 V. Dennoch fallen die Test auf Normalverteilung nur für wenige Elektrodenstreifen negativ aus. Bei Auswertung der Messungen 6–20 zeigt sich eine deutlich Abnahme der Potentialverschiebung um 0,03 V bis 0,08 V. Ein Test auf Normalverteilung fällt nach Shapiro-Wilk für 3 und nach Lilliefors für 6 Elektrodenstreifen negativ aus. Nach Kolmogorov-Smirnov sind die Messungen auf allen Elektrodenstreifen normal verteilt. Wie auch bei der Versuchsreihe im Sommer gehen nur die Messungen 6–20 in die statistische Auswertung ein, siehe Tabelle 3.9.

Da sich die Vertrauensbereiche der 20 Elektrodenstreifen überlagern, kann man davon ausgehen, dass die Messwerte alle Stichproben einer Grundgesamtheit angehören. Der Mittelwert der Messungen 6–20 auf 20 Elektroden beträgt 2,720 μ A mit einer gemittelten Standardabweichung von 0,056 μ A, was 2,04 % entspricht. Wird die Berechnung der Standardabweichung von einer Stichprobengröße von $n = 300$ durchgeführt, so ergibt sich eine Standardabweichung von 0,099 μ A und eine relative Standardabweichung von 3,90 %. Das aus diesem Wert berechnete Unsicherheitsintervall eines gemessenen Einzelwerts einer CV-Messung von einer $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L Paracetamol-Lösung auf einem Kohlenstoff-Elektrodenstreifen (DRP-110) beträgt $x \pm 0,193 \mu$ A, und damit 7,10 %.

Vergleich der beiden Messreihen

Um festzustellen, ob sich die beiden Schätzwerte der Standardabweichungen der beiden Messreihen Sommer und Winter (s_1 und s_2) auf die gleiche Varianz σ^2 der normalverteilten Grundgesamtheit zurückführen lassen, wird ein F-Test durchgeführt. Die Hypothese $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$ muss verworfen werden, wenn $F = \sigma_1^2/\sigma_2^2$ und $F > F(P, f_1, f_2)$ ist. In diesem Fall ist $F = 1,96$ und $F(P, f_1, f_2) = 1$ mit $P = 0,95$ und $f_1, f_2 = \infty$ und somit liegt der Unterschied der beiden Standardabweichungen nicht im Rahmen der möglichen Zufalls-

Tabelle 3.9.: Statistik der Peakauswertung des Oxidationspeaks von Paracetamol Messungen auf 20 Elektrodenstreifen. – Paracetamol-Lösung $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer, pH 9,6; DRP-110. Messung im CV-Modus im Winter.

Elektrodenstreifen	Laufnummer	MW	SD	rel. SD	Vertrauensbereich
		μA	μA	%	μA
1	1 – 20	2,7130	0,0536	1,9757	0,1120
1	6 – 20	2,6899	0,0272	1,0101	0,0581
2	6 – 20	2,7105	0,0369	1,3610	0,0789
3	6 – 20	2,6651	0,0420	1,5759	0,0899
4	6 – 20	2,6930	0,0574	2,1300	0,1228
5	6 – 20	2,5475	0,0475	1,8642	0,1016
6	6 – 20	2,7081	0,0483	1,7843	0,1034
7	6 – 20	2,5619	0,0534	2,0836	0,1142
8	6 – 20	2,6201	0,0573	2,1850	0,1225
9	6 – 20	2,6503	0,0363	1,3712	0,0778
10	6 – 20	2,7243	0,1357	4,9826	0,2905
11	6 – 20	2,6920	0,0546	2,0282	0,1168
12	6 – 20	2,7979	0,0395	1,4132	0,0846
13	6 – 20	2,8029	0,0457	1,6301	0,0978
14	6 – 20	2,7285	0,0420	1,5382	0,0898
15	6 – 20	2,8107	0,0464	1,6512	0,0993
16	6 – 20	2,7277	0,0522	1,9148	0,1118
17	6 – 20	2,7793	0,0784	2,8223	0,1679
18	6 – 20	2,8331	0,0337	1,1888	0,0721
19	6 – 20	2,8133	0,0426	1,5150	0,0912
20	6 – 20	2,8449	0,0408	1,4327	0,0872

schwankungen. Der t-Test an zwei Stichproben unter Annahme von Heteroskedastizität ergibt, dass die Mittelwerte der beiden Stichproben signifikant voneinander verschieden sind.

3.4.3. Wiederholpräzision – μ Stat und Trace Analyser

Als weitere Möglichkeit die Wiederholpräzision zu testen, wurde statt dem μ STAT 200 der 746 VA TRACE ANALYZER der Firma METROHM als Potentiostat mit den Elektrodenstreifen DRP-110 verbunden und eine $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L Paracetamol-Lösung darauf gemessen. Zunächst wurden zykl voltammetrische Messungen durchgeführt⁷. Die Auswertung der Messungen konnte nicht direkt erfolgen, da in der Software des TRACE ANALYZERS bei der zykl voltammetrischen Messung keine Peakbearbeitung vorgesehen ist. Es ist nur eine automatische Peakerkennung möglich, doch diese erkennt die Peakgrenzen nicht zuverlässig. Die Peaks wurden manuell ausgewertet, indem die Messpunktlisten ausgelesen und die Peakhöhen durch ORIGIN bestimmt wurden. Um die Peakauswertung durch ORIGIN zu umgehen, wurden auf einem weiteren Elektrodenstreifen jeweils zwei Linear-Sweep-

7

Methode: – <i>CYCMODE</i> – 746 VA TRACE ANALYZER					
RAMP	<i>U.start (mV)</i>	<i>U.end (mV)</i>	<i>U.step (mV)</i>	<i>t.step (s)</i>	<i>Sw.rate (mV/s)</i>
	–400	+600	10	0,2	50
entspricht DROPVIEW					
	<i>Ebegin (V)</i>	<i>Evtx1(V)</i>	<i>Estep(V)</i>	–	<i>Srate(V/s)</i>
	–0,4	+0,6	0,01	–	0,05
RAMP	<i>U.start (mV)</i>	<i>U.end (mV)</i>	<i>U.step (mV)</i>	<i>t.step (s)</i>	<i>Sw.rate (mV/s)</i>
	+600	–400	10	0,2	50
entspricht DROPVIEW					
	<i>Ebegin (V)</i>	<i>Evtx1(V)</i>	<i>Estep(V)</i>	–	<i>Srate(V/s)</i>
	+0,6	–0,4	0,01	–	0,05
PCM-Messlösung:	Paracetamol $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer, pH 9,6.				
Durchführung:	Aufbringen eines Tropfens Messlösung auf den Elektrodenstreifen. Nach Durchlaufen der Methode <i>CYCMODE</i> Spülen der Elektroden mit Britton-Robinson-Puffer. Aufbringen eines neuen Tropfens PCM-Messlösung.				

Messungen zuerst in positiver, dann in negativer Richtung durchlaufen⁸. Eine Messkurve im LS-Modus kann mit der Software des TRACE ANALYZERS bearbeitet werden, und somit können Höhe und Lage des Oxidationspeaks direkt ermittelt werden (vgl. Tabelle 3.10).

Wie aus Tabelle 3.10 ersichtlich, verschiebt sich die Peaklage der Oxidations- und Reduktionspeaks auch bei den Messungen am TRACE ANALYZER. Der t-Test der Oxidationspeak-Potentiale ergibt, dass sowohl die CYCMODE-Methode mit der Linear-Sweep-Methode des TRACE ANALYZERS als auch die CYCMODE-Methode mit der CV-Methode am μ STAT nicht signifikant voneinander verschieden sind. Die Potentialdifferenzen zwischen Oxidations- und Reduktionspeak der jeweiligen Methode wurden auch über einen t-Test geprüft. Die Potentialdifferenzen der beiden TRACE ANALYZER-Methoden als auch der CYCMODE-Methode und der CV-Methode von DROPVIEW waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

Da die Bestimmung der Peakhöhe für die zyklischen Messungen am TRACE ANALYZER mit ORIGIN durchgeführt wurde, wurden die zyklischen Messungen am μ STAT sowohl durch DROPVIEW als auch durch ORIGIN ausgewertet.

Anhand des F-Test wird deutlich, dass der Schätzwert der Verteilung CYCMODE nicht aus der gleichen Grundgesamtheit stammt, wie die Schätzwerte der übrigen Verteilungen. Die Schätzwerte der Linear-Sweep-Methode am TRACE ANALYZER und der CV-Methode am μ STAT stammen aus der gleichen Grundgesamtheit. Wird nun ein t-Test durchgeführt, unter der jeweiligen Annahme von Hetero- bzw. Homoskedastizität, ergibt sich für die Messreihe im CYCMODE sowohl zu der Linear-Sweep-Methode am TRACE ANALYZER als auch zu der CV-Methode am μ STAT mit ORIGIN ausgewertet ein signifikanter Unterschied.

8

Methode – DCTMODE – 746 VA TRACE ANALYZER					
Linear Sweep 1	<i>U.start (mV)</i>	<i>U.end (mV)</i>	<i>U.step (mV)</i>	<i>Sw.rate (mV/s)</i>	<i>t.meas (ms)</i>
	–400	+600	10	50	40
entspricht DROPVIEW:					
	<i>Ebegin (V)</i>	<i>Evtx1(V)</i>	<i>Estep(V)</i>	<i>Srate(V/s)</i>	–
	–0,4	+0,6	0,01	0,05	–
Linear Sweep 2	<i>U.start (mV)</i>	<i>U.end (mV)</i>	<i>U.step (mV)</i>	<i>Sw.rate (mV/s)</i>	<i>t.meas (ms)</i>
	+600	–400	10	50	40
entspricht DROPVIEW:					
	<i>Ebegin (V)</i>	<i>Evtx1(V)</i>	<i>Estep(V)</i>	<i>Srate(V/s)</i>	–
	+0,6	–0,4	0,01	0,05	–
PCM-Messlösung:	Paracetamol $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer, pH 9,6.				
Durchführung:	Aufbringen eines Tropfens Messlösung auf den Elektrodenstreifen. Nach Durchlaufen von Methode Linear Sweep 1 und Linear Sweep 2 Spülen der Elektroden mit Britton-Robinson-Puffer. Aufbringen eines neuen Tropfens PCM-Messlösung.				

Tabelle 3.10.: CV-Messungen am 746 VA TRACE ANALYZER und am μ STAT 200. – Echte zyklische Messungen (CYCMODE) mit Peakauswertung durch ORIGIN, Linear Sweep Messungen in positiver und negativer Richtung mit Peakauswertung durch TRACE ANALYZER und CV-Messung durch μ STAT 200 mit Peakauswertung durch DROPVIEW. Paracetamol-Lösung $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer, pH 9,6; DRP-110.

Laufnummer	TRACE ANALYZER CYCMODE				TRACE ANALYZER Linear Sweep 1 & 2				μ STAT 200 CV-Messung			
	Potential V	Höhe μ A	Potential V	Höhe μ A	Potential V	Höhe μ A	Potential V	Höhe μ A	Potential V	Höhe μ A	Potential V	Höhe μ A
1	0,13	3,235	-0,11	-1,859	0,13	3,240	-0,11	-1,490	0,11	3,252	-0,17	-1,804
2	0,16	3,234	-0,12	-1,762	0,18	3,220	-0,12	-1,470	0,14	3,222	-0,17	-1,690
3	0,18	3,153	-0,13	-1,619	0,19	3,190	-0,12	-1,440	0,17	3,170	-0,17	-1,648
4	0,18	3,083	-0,12	-1,596	0,19	3,190	-0,12	-1,420	0,18	3,175	-0,17	-1,526
5	0,20	3,121	-0,13	-1,593	0,20	3,100	-0,13	-1,380	0,19	3,165	-0,16	-1,540
6	0,21	3,127	-0,15	-1,442	0,21	3,110	-0,13	-1,350	0,21	3,117	-0,16	-1,490
7	0,21	3,104	-0,16	-1,430	0,21	3,090	-0,13	-1,360	0,21	3,096	-0,17	-1,457
8	0,24	3,009	-0,14	-1,432	0,21	3,100	-0,13	-1,340	0,22	3,093	-0,17	-1,440
9	0,22	3,026	-0,16	-1,411	0,22	3,090	-0,14	-1,330	0,22	3,084	-0,17	-1,415
10	0,23	3,026	-0,16	-1,358	0,22	3,100	-0,13	-1,330	0,22	3,090	-0,17	-1,441
11	0,23	3,040	-0,16	-1,347	0,22	3,080	-0,13	-1,330	0,23	3,056	-0,17	-1,377
12	0,21	2,954	-0,16	-1,330	0,22	3,070	-0,14	-1,310	0,23	3,055	-0,17	-1,417
13	0,21	2,898	-0,17	-1,328	0,22	3,000	-0,14	-1,310	0,23	3,050	-0,17	-1,415
14	0,21	2,884	-0,17	-1,303	0,22	3,070	-0,14	-1,310	0,23	3,027	-0,17	-1,390
15	0,21	2,884	-0,18	-1,278	0,22	3,020	-0,14	-1,300	0,23	3,036	-0,17	-1,382
16	0,20	2,867	-0,16	-1,305	0,22	3,030	-0,14	-1,300	0,23	3,021	-0,17	-1,362
17	0,19	2,875	-0,18	-1,243	0,22	3,060	-0,13	-1,310	0,23	2,984	-0,17	-1,390
18	0,19	2,880	-0,19	-1,330	0,22	3,030	-0,13	-1,290	0,23	3,008	-0,17	-1,378
19	0,19	2,895	-0,19	-1,280	0,22	3,040	-0,13	-1,300	0,23	3,016	-0,17	-1,390
20	0,20	2,887	-0,19	-1,218	0,22	3,080	-0,13	-1,330	0,23	2,996	-0,16	-1,401

Der t-Test der Linear-Sweep-Methode am TRACE ANALYZER mit der CV-Methode am μ STAT ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Dennoch überlagern sich die Vertrauensbereiche der Mittelwerte der Oxidationspeaks der Messungen 6–20 auf den Elektrodenstreifen am TRACE ANALYZER und am μ STAT, was Abbildung 3.24 zeigt. Aufgrund dieser Überschneidung der Vertrauensbereiche kann man davon ausgehen, dass die ermittelten Peakhöhen der Oxidationspeaks von Paracetamol-Lösung $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer (pH 9,6) auf den Elektrodenstreifen DRP-110, gemessen am TRACE ANALYZER und am μ STAT, gleich sind.

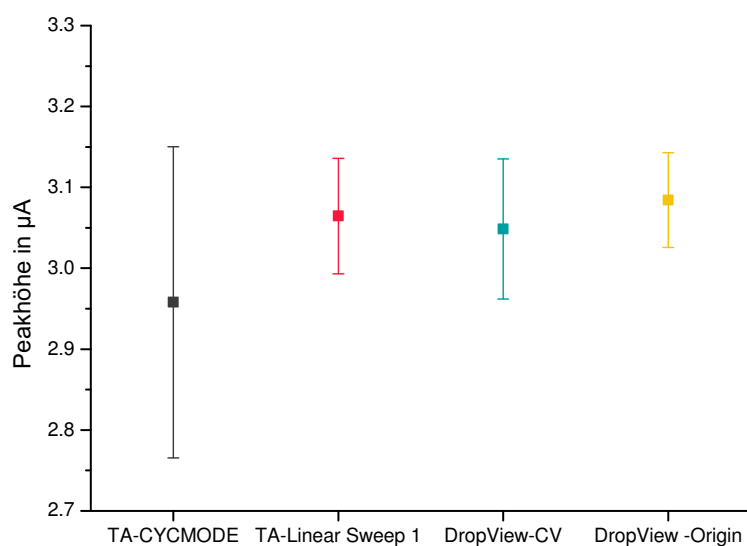


Abbildung 3.24.: Mittlere Peakhöhe der Messungen 6 - 20 auf einem Elektrodenstreifen. – Messungen im CV- (schwarz) und LS-Modus (rot) am 746 VA TRACE ANALYZER. Messungen im CV-Modus am μ STAT mit Auswertung durch DROPVIEW (grün) und ORIGIN (gelb). Fehlerbalken entsprechen den Vertrauensbereichen. Paracetamol-Lösung $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer, pH 9,6; DRP-110.

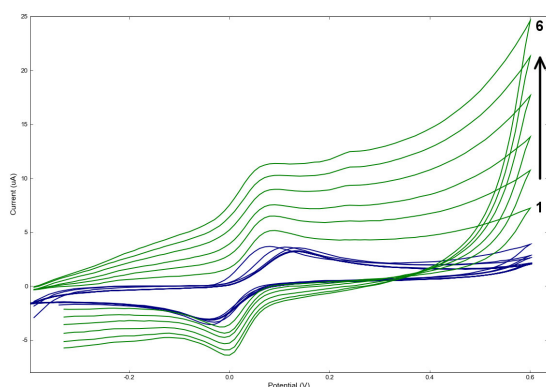
3.4.4. Konditionierung der Elektroden DRP-110

Bei der wiederholten Messung mit einer Feststoffelektrode verändert sich das Messsignal durch die Veränderung der Elektrodenoberfläche durch Adsorption oder Oxidation. Bei Feststoffelektroden aus Edelmetallen oder Glaskohlenstoff kann die Oberfläche durch Polieren gereinigt werden. Die Möglichkeit einer mechanischen Reinigung besteht bei den Elektrodenstreifen von DROPSENS nicht, da die Elektrodenoberflächen auf Grund des Siebdruckherstellungsverfahrens nicht ebenmäßig ist (vgl. 3.3.3.1). Ziel der Konditionierung

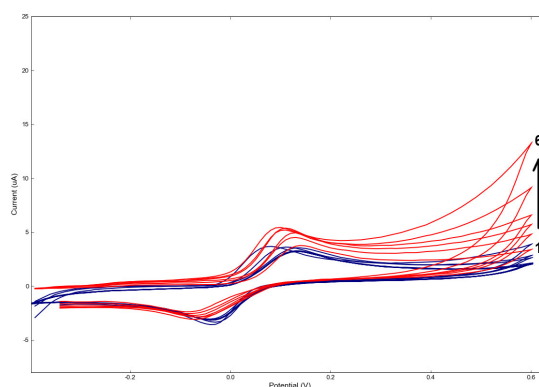
ist es nicht, den Zustand der Elektroden vor der ersten Messung wieder herzustellen, sondern eine Elektrodenoberflächen zu schaffen, die reproduzierbare Messkurven liefert.

3.4.4.1. Konditionierung bei festem Potential – CV-Messung

In der Ebene *Method* des Bearbeitungsfeldes von DROPVIEW kann eine Konditionierung der Elektrode bei einem festen Potential über einen definierten Zeitraum vor die eigentliche Messung geschaltet werden. Eine Vorbehandlung (*Pretreatment*) über fünf Minuten bei stark negativem bzw. stark positivem Potential wurde vor eine CV-Messung programmiert⁹. Abbildung 3.25a zeigt sechs aufeinander folgende CV-Messungen mit Konditio-



(a) Konditionierung bei $-1,5\text{ V}$.



(b) Konditionierung bei $+2,0\text{ V}$.

Abbildung 3.25.: CV-Messkurven von Paracetamol-Lösung (pH 9,6) in Britton-Robinson-Puffer nach Konditionierung bei festem Potential über 300 s. – Konditionierung bei $-1,5\text{ V}$ in grün, bei $+2,0\text{ V}$ in rot und ohne Konditionierung in blau dargestellt.

nierung bei $-1,5\text{ V}$ vor jeder Messung im Vergleich zu sechs Messungen ohne Konditionierung. Bei den CV-Messungen ohne Konditionierung ändert sich der Grundstrom der Strom-Spannungskurven nicht, aber das Peakpotential des Oxidationspeaks verlagert sich

9

Methode – CV

<i>Pretreatment:</i>	$E_{cond} (V)$	$t_{cond}(s)$	$E_{dep} (V)$	$t_{dep} (s)$	$t_{equil} (s)$	
	+2,0 / -1,5	200,0	0,0	0,0	300,0	
<i>Measurement:</i>	$E_{begin} (V)$	$E_{vtx1}(V)$	$E_{vtx2}(V)$	$E_{step}(V)$	$S_{rate}(V/s)$	n_{scans}
	-0,4	+0,6	-0,4	0,01	0,05	1

PCM-Messlösung: Paracetamol $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer, pH 9,6.

Durchführung: Aufbringen eines Tropfens ($50\ \mu\text{L}$) Messlösung auf den Elektrodenstreifen. Durchführung einer Messung mit Konditionierung. Nach jeder Messung Abspülen des Tropfens mit Pufferlösung und Trocknen der Elektrode mit Zellstoff. Aufbringen eines neuen Tropfens PCM-Messlösung.

mit jeder Messung weiter ins Positive. Der Reduktionspeak wird vernachlässigt, da dieser kleiner als der Oxidationspeak ist und allgemein eine geringere Präzision von Höhe und Lage hat.

Die sechs Messung mit Konditionierung im Negativen weisen einen deutlichen Anstieg beim Grundstrom auf. Das Peakpotential des Oxidationspeak verlagert sich leicht ins Negative, aber die Peakhöhe bleibt trotz des steiler werdenden Grundstroms gleich (vgl. Tabelle 3.11).

Tabelle 3.11.: Peakauswertung der Oxidationspeaks von CV-Messungen von Paracetamol-Lösung mit Konditionierung im stark Negativen und stark Positiven. – n = 6

Potential	Oxidationspeak			Reduktionspeak		
	MW V	SD V	rel. SD %	MW V	SD V	rel. SD %
Konditionierung bei –1,5 V	0,093	0,005	5,53	–0,010	0,006	–63,25
Konditionierung bei +2,0 V	0,120	0,015	12,91	–0,075	0,008	–11,16
Höhe	μ A	μ A	%	μ A	μ A	%
Konditionierung bei –1,5 V	3,5832	0,0747	2,09	–3,8625	0,3236	–8,38
Konditionierung bei +2,0 V	4,0027	0,2730	6,82	–2,6320	0,2308	–8,77

Nach der Konditionierung der Elektroden im stark Positiven vor jeder Messung steigt der Grundstrom der folgenden CV-Messung kaum an im Vergleich zu den Messungen nach Konditionierung im Negativen. Die Peakhöhe steigt mit jeder Messung leicht an. Das Peakpotential des Oxidationspeaks liegt nach jeder Konditionierung bei negativerem Potential (siehe Abbildung 3.25b).

Die Reproduzierbarkeit der CV-Messungen der Paracetamol-Lösung ist durch Konditionierung bei konstantem Potential nicht erheblich besser geworden. Peakpotential und -höhe des Oxidationspeaks nach Konditionierung bei negativem Potential haben eine geringe Standardabweichung, doch der Grundstrom der CV-Kurven steigt stark an. Nach Konditionierung bei +2,0V ist die Peakhöhe leicht gestiegen, dennoch sind die Abweichungen von Peakhöhe und -potential nicht geringer geworden.

3.4.4.2. Konditionierung durch vorgeschaltete Zyclovoltammetrie über einen weiten Potentialbereich – CV-Messung

Eine elektrochemische in situ Methode zur Reinigung der Elektrodenoberfläche wurde von Wang und Lin [36] vorgestellt, wobei an die Elektrode vor jeder Messung ein Square Wave-Modus über mehrere Potential-Zyklen angelegt wurde. Mit dieser Reinigungsmethode erreichten Wang und Lin ähnliche Präzision der Peakströme wie nach mechanischer

Reinigung. Über die Steuersoftware DROPVIEW ist es nicht möglich, eine SWV-Messung zyklisch durchzuführen. Aus diesem Grund wurde eine einfache CV-Modus-Messung zur Reinigung/Konditionierung verwendet.

Die Konditionierung findet durch 10-fache CV-Zyklen von $-1,5\text{ V}$ bis $+1,5\text{ V}$ statt. Nach jeder Konditionierung wird eine CV-Messung durchgeführt¹⁰. Abbildung 3.26 zeigt die Messungen von einem Tropfen Paracetamol-Lösung mit und ohne Konditionierung vor jeder Messung.

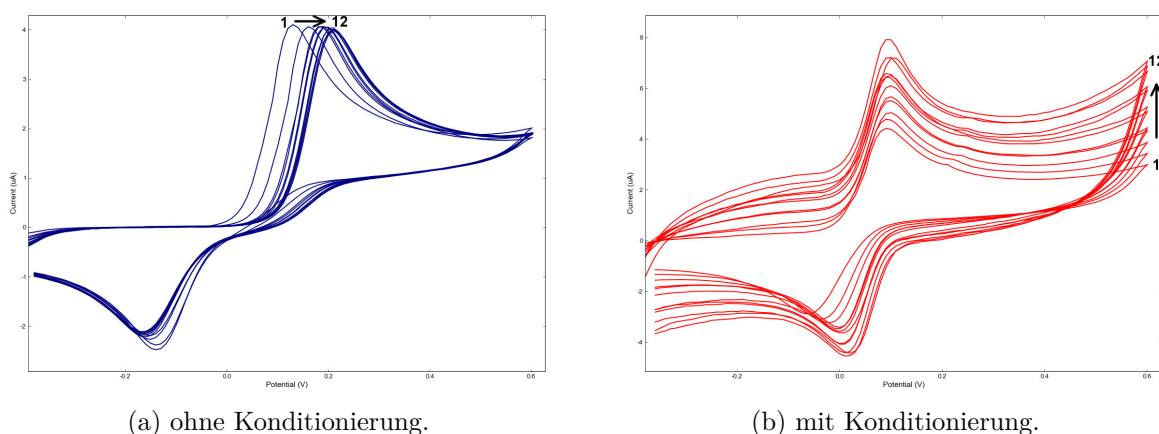


Abbildung 3.26.: CV-Messkurven von Paracetamol-Lösung mit und ohne Konditionierung.

Bei den Messungen ohne Konditionierung verlagert sich das Peakpotential des Oxidationspeaks zu positiveren Werten mit einer relativen Standardabweichung von 12,9%, die Peakhöhe sinkt mit jeder Messung leicht ab und ändert sich dabei um 1,2%. Bei den Messungen mit vorgeschalteter Konditionierung bleibt das Peakpotential konstant zwischen 0,9 V und 1,0 V, doch der Grundstrom steigt mit jeder Konditionierung an. Die Peakhöhe

10

Methode

Konditionierung – CV

Measurement:	$E_{begin} (V)$	$E_{vtx1}(V)$	$E_{vtx2}(V)$	$E_{step}(V)$	$S_{rate}(V/s)$	n_{scans}
	-1,5	+1,5	-1,5	0,033	1,0	10

Messung – CV

Measurement:	$E_{begin} (V)$	$E_{vtx1}(V)$	$E_{vtx2}(V)$	$E_{step}(V)$	$S_{rate}(V/s)$	n_{scans}
	-0,4	+0,6	-0,4	0,01	0,05	1

PCM-Messlösung: Paracetamol $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer, pH 9,6.

Durchführung: Aufbringen eines Tropfens ($50\ \mu\text{L}$) Messlösung auf den Elektrodenstreifen. Durchführung des 10-fach Zyklus zur Konditionierung und Messung. Nach jeder Messung Abspülen des Tropfens mit Pufferlösung und Trocknen der Elektrode mit Zellstoff. Aufbringen eines neuen Tropfens PCM-Messlösung.

steigt mit jeder Messung. Die Änderung vom ersten zum letzten Wert beträgt 6,5 %. Die Strom-Spannungskurven der Konditionierungs-Zyklen sind in Abbildung A.7 dargestellt.

Geht man davon aus, dass auf dem Elektrodenstreifen ohne Konditionierung durch Potentialzyklen die ersten fünf Messungen zur Konditionierung der Elektrode dienen, verbessert sich die Präzision für die verbleibenden sieben Messungen, da die rel. SD für die Peaklage auf 3,8 % und für die Peakhöhe auf 0,5 % sinkt. Bei dem Elektrodenstreifen mit Konditionierung durch Potentialzyklen ändert sich die Präzision durch Vernachlässigen der ersten fünf Messungen in Bezug auf die Peakhöhe nur gering (rel. SD 4,9 %) und in Bezug auf die Peaklage gar nicht (vgl. Tabelle 3.12).

Tabelle 3.12.: Peakauswertung der Oxidationspeaks von CV-Messungen von Paracetamol-Lösung mit und ohne Konditionierung.

	Messungen 1–12			Messungen 6–12		
	MW V	SD V	rel. SD %	MW V	SD V	rel. SD %
Potential						
ohne Konditionierung	0,192	0,025	12,94	0,206	0,008	3,82
mit Konditionierung	0,096	0,005	5,37	0,096	0,005	5,58
Höhe	μA	μA	%	μA	μA	%
ohne Konditionierung	4,0035	0,0464	1,16	3,9723	0,0196	0,49
mit Konditionierung	4,3182	0,2813	6,51	4,4921	0,2187	4,87

Bei Messungen ohne Konditionierung beginnt die Oxidation von Paracetamol erst bei 0,13 V und verschiebt sich im Laufe von 12 Messungen zu 0,21 V. Die Peakhöhe sinkt mit jeder Messung leicht ab, ändert sich im Mittel aber kaum. Das Anlegen eines zyklischen Potentials über zehn Zyklen verändert die Elektrodenoberfläche. Die Oxidation von Paracetamol wird erleichtert, da das Oxidationspotential konstant bei etwa 0,9 V liegt. Die Peakhöhe unterliegt einer stetigen Steigerung, was ein Hinweis auf Adsorption während der Konditionierung sein könnte.

3.4.4.3. Konditionierung durch vorgeschaltete Zyclovoltammetrie über einen weiten Potentialbereich – DPV-Messung

Um eine zyclovoltammetrische Konditionierung automatisch vor einer Differentiellen-Puls-Methode laufen zu lassen, gibt es keine Möglichkeit in dem Steuerungsprogramm DROPVIEW. Die CV-Methode muss geöffnet und durchgeführt werden und danach muss die DPV-Methode geöffnet, durchgeführt und gespeichert werden¹¹. Daraufhin kann wie-

¹¹

der die Konditionierung mit der CV-Methode durchgeführt werden usw. Dabei kommt es bei der DPV-Methode zu Speicherfehlern (vgl. 3.3.2.4). Die Auswertung der Peaklage der Messungen mit Konditionierung wird dadurch beeinflusst.

Bei Messungen im DPV-Modus ohne Vorbehandlung kommt es bei wiederholter Messung von einem Tropfen Paracetamol-Lösung auf einem Elektrodenstreifen zur Veränderung der Peakhöhe und des Peakpotentials (siehe Abbildung 3.27a). Nach Konditionierung der Elektroden über zehn Zyklen ist die Oxidation von Paracetamol erleichtert, da das Potential des Oxidationspeaks im Mittel bei 0,05 V statt bei 0,15 V ohne Konditionierung liegt. Der Grundstrom aber auch das Peakpotential der DPV-Messung steigen nach jeder Konditionierung an. In Abbildung 3.27b wird auch die Verkürzung der Messkurven sichtbar, obwohl bei jeder Messung das selbe Endpotential eingestellt war.

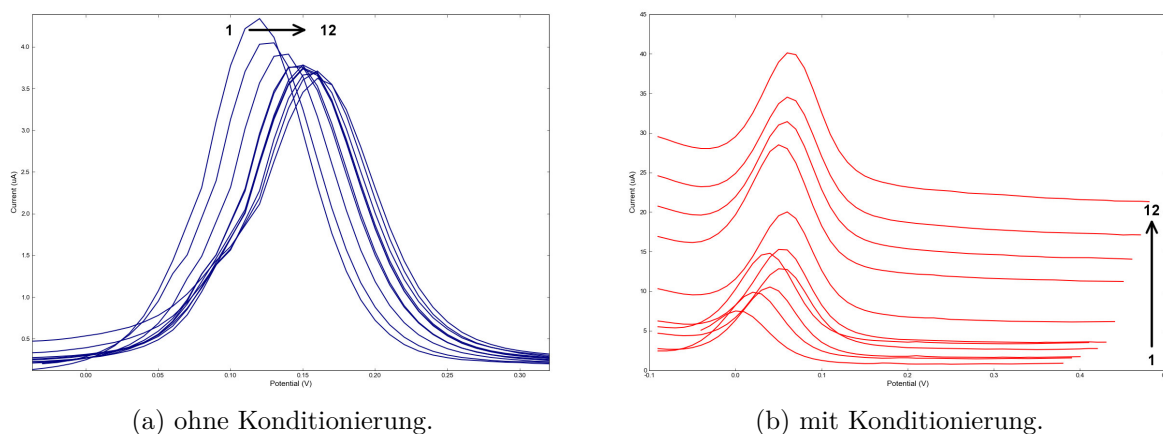


Abbildung 3.27.: Elf DPV-Messkurven von Paracetamol-Lösung mit und ohne Konditionierung vor jeder Messung.

Werden die ersten fünf der direkten Messungen ohne zehnfache zyklische Konditionierung als Elektroden-Konditionierung angesehen und nur die folgenden sechs Messungen zur Auswertung herangezogen, so steigt die Präzision des Peakpotentials (rel. SD fällt

Methode						
Konditionierung – CV						
<i>Measurement:</i>	<i>Ebegin (V)</i>	<i>Evtx1(V)</i>	<i>Evtx2(V)</i>	<i>Estep(V)</i>	<i>Srate(V/s)</i>	<i>nscans</i>
	-1,5	+1,5	-1,5	0,033	1,0	10
Messung – DPV						
<i>Measurement:</i>	<i>Ebegin (V)</i>	<i>Eend(V)</i>	<i>Estep(V)</i>	<i>Epuls(V)</i>	<i>Srate(V/s)</i>	<i>tpuls (ms)</i>
	-0,1	+0,5	0,01	0,05	0,01	50,0
PCM-Messlösung:	Paracetamol $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer, pH 9,6.					
Durchführung:	Aufbringen eines Tropfens (50 µL) Messlösung auf den Elektrodenstreifen. Durchführung des 10-fach Zyklus zur Konditionierung. Wechsel des Messmodus zu DPV und Durchführung der Messung. Nach jeder Messung Abspülen des Tropfens mit Pufferlösung und Trocknen der Elektrode mit Zellstoff. Aufbringen eines neuen Tropfens PCM-Messlösung.					

von 8,6 % auf 3,5 %) sowie die der Peakhöhe (rel. SD sinkt von 7,2 % auf 3,1 %). Auch auf der Elektrode mit Konditionierung vor jeder Messung zeigt sich eine bessere Präzision für Peakhöhe und -lage, wenn die ersten fünf Messungen außer Acht gelassen werden (vgl. Tabelle 3.13).

Tabelle 3.13.: Peakauswertung von DPV-Messungen von Paracetamol-Lösung mit und ohne Konditionierung.

	Messungen 1–12			Messungen 6–12		
	MW V	SD V	rel. SD %	MW V	SD V	rel. SD %
Potential						
ohne Konditionierung	0,147	0,013	8,64	0,155	0,005	3,53
mit Konditionierung	0,045	0,019	43,02	0,057	0,005	9,11
Höhe	μA	μA	%	μA	μA	%
ohne Konditionierung	3,5824	0,2578	7,20	3,4297	0,1054	3,07
mit Konditionierung	10,7462	2,7822	25,89	12,8093	1,5549	12,14

Durch die zykl voltammetrische Konditionierung über einen weiten Potentialbereich vor jeder Messung im DPV-Modus verschlechtert sich die Präzision von Peaklage und Peakhöhe. Eine solche Konditionierung vor jeder Messung ist auch aufgrund des Wechsels zwischen den Messmodi und den daraus resultierenden Veränderungen der Messkurve nicht geeignet.

3.4.4.4. Konditionierung durch vorgeschaltete Zyclovoltammetrie im Messbereich – CV-Messung

Eine zykl voltammetrische Konditionierung über einen weiten Potentialbereich, der über den nutzbaren Bereich des Grundelektrolyten hinausgeht, kann nicht nur zur Regeneration der Elektrodenoberfläche, sondern auch zur Adsorption von Wasserstoff (in Form von H und H₂) bzw. Sauerstoff (als O und O₂) führen. Da diese Konditionierung nicht zur Verbesserung der Präzision der Peakhöhe geführt hat, wurde der Konditionierungsbereich auf den tatsächlichen Messbereich eingeschränkt¹².

¹²

Methode

Konditionierung – CV

<i>Measurement:</i>	<i>Ebegin (V)</i>	<i>Evtx1(V)</i>	<i>Evtx2(V)</i>	<i>Estep(V)</i>	<i>Srate(V/s)</i>	<i>nscans</i>
	-0,4	+0,6	-0,4	0,01	0,05	1

Messung – CV

<i>Measurement:</i>	<i>Ebegin (V)</i>	<i>Evtx1(V)</i>	<i>Evtx2(V)</i>	<i>Estep(V)</i>	<i>Srate(V/s)</i>	<i>nscans</i>
	-0,4	+0,6	-0,4	0,01	0,05	1

Vor jeder Messung eines Tropfens der Paracetamol-Lösung wurde ein Tropfen der reinen Pufferlösung gemessen. Der Oxidationspeak einer bei pH 9,6 gepufferten Paracetamol-Lösung zeigt weiterhin eine Verlagerung zu positiverem Potential, und erreicht erst nach acht Messungen einen Steady State bei 0,23 V. Eine Paracetamol-Lösung mit einem niedrigeren pH-Wert von 4 zeigt bei gleicher Durchführung ein anderes Voltammogramm (siehe Abbildung 3.28).

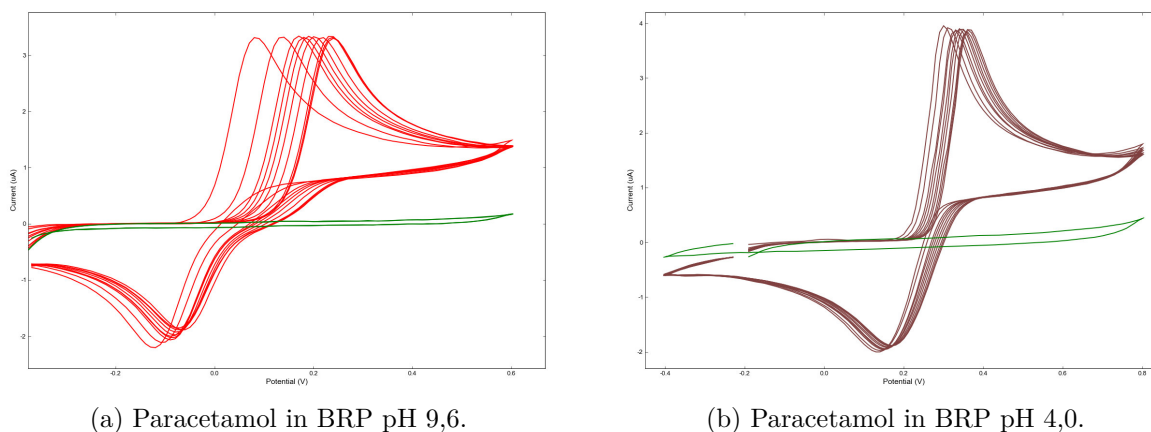


Abbildung 3.28.: CV-Messkurven von Paracetamol-Lösung $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L nach Konditionierung der Elektroden (DRP-110) mit Britton-Robinson-Puffer.

Tabelle 3.14.: Peakauswertung der Oxidationspeaks von CV-Messungen von Paracetamol-Lösung pH 9,6 und 4 nach Konditionierung der Elektroden mit Britton-Robinson-Puffer.

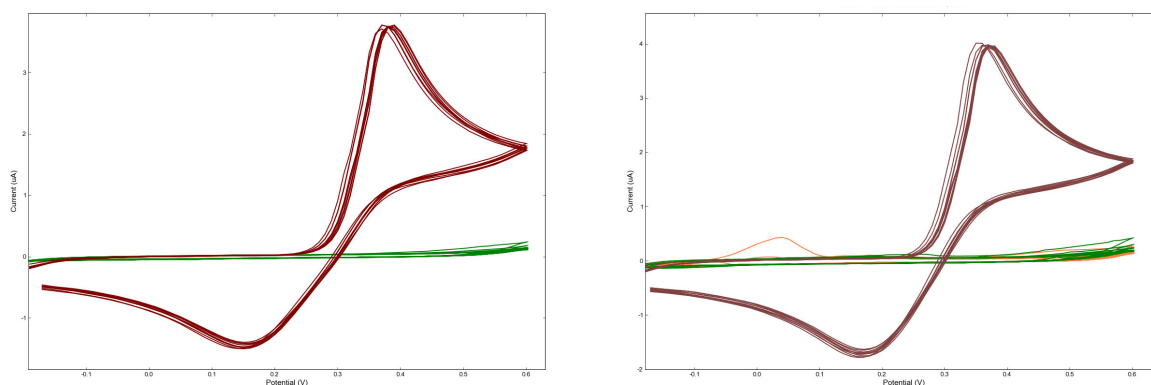
Potential	Messungen 1–10			Messungen 6–10		
	MW V	SD V	rel. SD %	MW V	SD V	rel. SD %
pH 9,6	0,189	0,050	26,57	0,226	0,017	7,40
pH 4,0	0,339	0,021	6,29	0,356	0,005	1,54
Höhe	μA	μA	%	μA	μA	%
pH 9,6	3,3106	0,0152	0,46	3,3044	0,0125	0,38
pH 4,0	3,8698	0,0292	0,75	3,8582	0,0181	0,47

PCM-Messlösung: Paracetamol $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer, pH 9,6 oder pH 4.
 Durchführung: Aufbringen eines Tropfens (50 μL) Pufferlösung auf den Elektrodenstreifen. Durchführung der Konditionierung. Abspülen und Trocknen der Elektrode. Aufbringen eines Tropfens (50 μL) Messlösung auf den Elektrodenstreifen und Messung. Abspülen des Tropfens mit Pufferlösung und Aufbringen eines neuen Tropfen Pufferlösung.

Da die Oxidation von Paracetamol pH-abhängig ist, verlagert sich das Peakpotential bei saurem pH-Wert ins Positive zu 0,34 V. Die Verschiebung des Oxidationspeak-Potentials der folgenden Messungen ist mit einer rel. SD von 6,3% geringer ausgeprägt, als mit 26,6% im Basischen, und sinkt noch weiter auf 1,5%, wenn die ersten fünf Messungen vernachlässigt werden. Die Peakhöhe sinkt bei jeder folgenden Messung leicht, doch die Änderung bleibt unter 1% (vgl. Tabelle 3.14). Der Abstand zwischen Oxidationspotential und Reduktionspotential von Paracetamol verringert sich von 0,28 V bei pH 9,6 auf 0,18 V bei pH 4. Dies zeigt, dass die Reversibilität der Reaktion von Paracetamol bei niedrigem pH-Wert erhöht ist.

Einmalige Konditionierung durch vorgeschaltete Zyclovoltammetrie im Messbereich – CV-Messung

Zur Vereinfachung der Durchführung wurde nur zu Beginn auf einem neuen Elektrodenstreifen eine Konditionierung durchgeführt. Zum einen wurden die Elektroden nur mit Pufferlösung, zum anderen wurde mit Schwefelsäure (1 mol/L) gefolgt von Pufferlösung im CV-Modus über zehn Zyklen konditioniert (siehe Abbildung 3.29).



(a) Konditionierung mit Britton-Robinson-Puffer. (b) Konditionierung mit 1M Schwefelsäure gefolgt von Pufferlösung.

Abbildung 3.29.: CV-Messkurven von Paracetamol-Lösung nach Konditionierung mit 1M Schwefelsäure und Pufferlösung im 10-fach CV-Zyklus. – Konditionierung mit Schwefelsäure in orange und Britton-Robinson-Puffer (pH 4) in grün, CV-Messungen von Paracetamol $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer (pH 4) in braun dargestellt.

Wie die Auswertung der Peaks in Tabelle 3.15 zeigt, ist die Verschiebung der Peakpotentiale stark zurückgegangen und liegt bei beiden Konditionierungsmethoden unter 2%. Auch die Peakhöhe bleibt mit einer Präzision unter 1% konstant.

Eine Konditionierung der Elektroden im CV-Modus über zehn Zyklen vor jeder CV-Messung bringt keine Verbesserung der Präzision der Peakhöhe. Die Verschiebung der

Tabelle 3.15.: Peakauswertung der Oxidationspeaks von CV-Messungen von Paracetamol-Lösung (pH 4) nach Konditionierung mit Britton-Robinson-Puffer und Schwefelsäure.

Potential	Messungen 1–10			Messungen 6–10		
	MW V	SD V	rel. SD %	MW V	SD V	rel. SD %
Konditionierung BRP	0,379	0,007	1,95	0,384	0,005	1,43
Konditionierung H ₂ SO ₄	0,367	0,007	1,84	0,370	0,000	0,00
Höhe	μ A	μ A	%	μ A	μ A	%
Konditionierung BRP	3,6962	0,0196	0,53	3,6882	0,0156	0,42
Konditionierung H ₂ SO ₄	3,9046	0,0259	0,66	3,8848	0,0218	0,56

Peaklage kann jedoch verringert werden. Dennoch ist diese Verschiebung bei dem untersuchten Stoff Paracetamol weiterhin vom pH-Wert der Pufferlösung abhängig. Die besten Ergebnisse der Präzision sowohl für die Peaklage als auch Peakhöhe wurden nach einmaliger Konditionierung des Elektrodenstreifens mit Pufferlösung im 10-fach Zyklus bei pH 4 erzielt.

3.4.4.5. Konditionierung durch vorgeschaltete Zyclovoltammetrie im Messbereich – LS-Messung

Die wiederholte Messung eines Tropfens Paracetamol-Lösung auf einem Elektrodenstreifen im Linear-Sweep-Modus führte zu stark veränderten Peaks. Es ergibt sich die Frage, ob eine Konditionierung mit der Pufferlösung im CV-Modus auch bei LS-Messungen zu besseren Ergebnissen führen kann¹³?

13

Methode

Konditionierung – CV

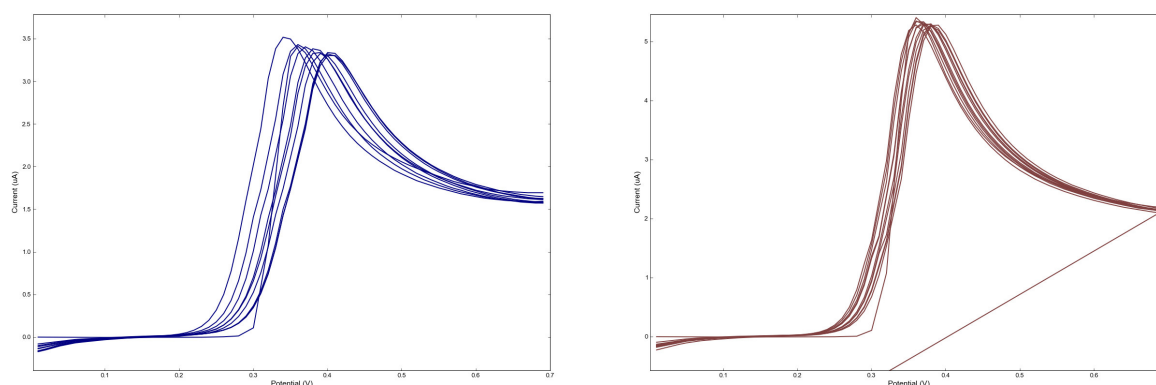
Measurement: *Ebegin* (V) *Evtx1*(V) *Evtx2*(V) *Estep*(V) *Srate*(V/s) *nscans*
 –0,2 +0,6 –0,2 0,01 0,05 10

Messung – LS

Measurement: *Ebegin* (V) *Eend*(V) *Estep*(V) *Srate*(V/s)
 0,0 +0,7 0,01 0,01

PCM-Messlösung: Paracetamol $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer, pH 4.

Durchführung: Aufbringen eines Tropfens (50 μ L) Pufferlösung auf den Elektrodenstreifen. Durchführung der Konditionierung im CV-Modus. Abspülen und Trocknen der Elektrode. Aufbringen eines Tropfens (50 μ L) Messlösung auf den Elektrodenstreifen und Messung im LS-Modus. Abspülen des Tropfens mit Pufferlösung, Trocknen der Elektroden und Aufbringen eines neuen Tropfen PCM-Messlösung.



(a) Ohne Konditionierung.

(b) Konditionierung mit Britton-Robinson-Puffer.

Abbildung 3.30.: LS-Messkurven von Paracetamol-Lösung (pH 4) ohne und mit Konditionierung durch Pufferlösung im 10-fach CV-Zyklus.

Um nach der Konditionierung im LS-Modus messen zu können, muss der Messmodus gewechselt werden. Nach dem Wechsel der Messmodi zeigt das Programm keinen Fehler an. Doch die lineare Messung endet nicht am eingegebenen Endpotential sondern springt zum Anfangspotential zurück, während die Messung aktiv bleibt und manuell abgebrochen werden muss (vgl. Abschnitt 3.3.2.4). Wird das Programm nicht neu gestartet bleibt der Fehler weiterhin bestehen. Die Messkurven können dennoch ausgewertet werden.

Abbildung 3.30 zeigt die LS-Messungen auf einem Elektrodenstreifen ohne und mit Konditionierung durch zehn Zyklen im CV-Modus. Nach der Konditionierung ist die Verschiebung der Peaklage mit 2,7% deutlich niedriger als mit 5,5% ohne Konditionierung. Das Absinken der Peakhöhe mit jeder folgenden Messung ist auch ohne Konditionierung mit 1,8% gering, und sinkt auf 0,5% durch Vernachlässigen der ersten fünf Messungen. Nach Konditionierung mit Pufferlösung schwankt die Peakhöhe um 1,3% bzw. 0,5% bei den Messungen 6–12 (vgl. Tabelle 3.16).

Messungen im Linear-Sweep-Modus mit vorhergehender Konditionierung mit Pufferlösung im CV-Modus weisen deutlich weniger Verschiebung in Bezug auf die Peaklage auf. Die Änderung der Peakhöhe von Paracetamol-Lösung bei pH 4 ist sehr klein und wird durch die Konditionierung nur wenig kleiner. Werden die ersten fünf Messungen auf einem neuen Elektrodenstreifen als Konditionierung angesehen, besteht in Bezug auf die Präzision kein Vorteil durch Konditionierung im CV-Modus.

Tabelle 3.16.: Peakauswertung der Oxidationspeaks von LS-Messungen von Paracetamol-Lösung (pH 4) nach Konditionierung mit Britton-Robinson-Puffer und Schwefelsäure.

Potential	Messungen 1–10			Messungen 6–10		
	MW V	SD V	rel. SD %	MW V	SD V	rel. SD %
mit Konditionierung	0,372	0,010	2,65	0,379	0,006	1,69
ohne Konditionierung	0,380	0,021	5,52	0,398	0,007	1,88
Höhe	μA	μA	%	μA	μA	%
mit Konditionierung	5,2029	0,0678	1,30	5,1677	0,0240	0,46
ohne Konditionierung	3,3853	0,0623	1,84	3,3370	0,0175	0,52

3.4.5. Adsorption an der Elektrodenoberfläche – Nimodipin

Bei der Verwendung von Kohlenstoffelektroden in der Voltammetrie muss der Veränderung der Elektrodenoberfläche insbesondere durch Adsorption besondere Beachtung geschenkt werden. Bei Messungen von Nimodipin im DPV-Modus fiel auf, dass die Dauer der Pause zwischen Messungen einen Einfluss auf die Peakhöhe hat. Im Folgenden wurde die zeitabhängige Adsorption des Stoffes an die Elektrodenoberfläche untersucht¹⁴. Während der Rührdauer wurde kein definiertes Potential an die Elektroden angelegt. Wie in Abschnitt 3.3.1.4 gezeigt wurde, strebt das Potential nach Ende einer Messung asymptotisch dem Ruhepotential der Lösung entgegen. Die Adsorption an die Elektrode findet also noch bei positiven Potentialen statt.

Vor der Verwendung eines Elektrodenstreifens DRP-110 zur DPV-Messung wurden in der Pufferlösung zehn zyklische Messungen zur Konditionierung der Elektroden durchgeführt. Der Grundstrom sank erheblich im Verlauf der zehn zyklischen Messungen, beson-

14

Methode – DPV

<i>Ebegin</i> (V)	<i>Eend</i> (V)	<i>Estep</i> (V)	<i>Epuls</i> (V/s)	<i>Srate</i> (V/s)	<i>tpuls</i> (ms)
+0,2	+0,8	0,01	0,025	0,01	200

Nimodipin-

Stammlösung: Nimodipin 0,002 39 mol/L in Methanol.

Borat-Standard: 0,005 mol/L Natriumtetraborat in Reinstwasser.

Nimodipin-

Messlösung: Nimodipin-Stammlösung zu 10 mL Borat-Standard:Methanol (4:1).

Durchführung: Eintauchen der Elektrode in die Lösung im Messgefäß. Vor jeder Messung Rühren der Lösung für eine festgelegte Dauer und Warten für 40 Sekunden. Beginn der Messung. Ggf. Addition von Stammlösung.

Tabelle 3.17.: Steigung der verschiedenen Rührdauern von Nimodipinlösung.

Konzentration mol/L	Steigung $\mu\text{A}/\text{min}$	y-Achsen- abschnitt μA	Bestimmt- heitsmaß
$4,77 \cdot 10^{-6}$	0,006	0,038	0,2088
$9,52 \cdot 10^{-6}$	0,059	0,126	0,8452
$1,66 \cdot 10^{-5}$	0,223	0,331	0,8165
$2,37 \cdot 10^{-5}$	0,481	0,476	0,9821
$4,69 \cdot 10^{-5}$	0,836	1,013	0,9933

ders im Potentialbereich von 0,2V und 0,8V, in welchem die Oxidation von Nimodipin stattfindet (vgl. Abbildung 3.31). Auf dem vorbehandelten Elektrodenstreifen wurde je-

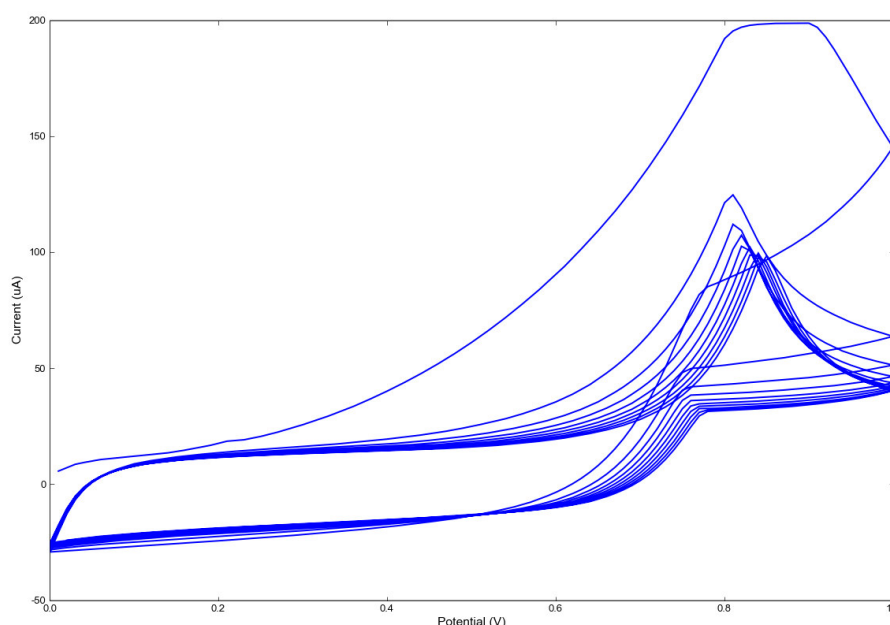


Abbildung 3.31.: CV-Messkurven von Natriumtetraborat-Standardpuffer zur Konditionierung der Elektroden (DRP-110).

de der fünf Konzentration ($4,77 \cdot 10^{-6}$ mol/L bis $4,69 \cdot 10^{-5}$ mol/L) der Nimodipin-Lösung nach Rührdauern von 1 Minute, 3 Minuten, 5 Minuten oder ohne Rühren und ohne Warten je drei Mal gemessen.

Trägt man die Peakhöhen der Messungen in Abhängigkeit von der Rührdauer auf, so wird ein linearer Zusammenhang deutlich (siehe Abbildung 3.32). Die Peakhöhe steigt proportional zur Rührdauer, und die Steigung erhöht sich mit zunehmender Konzentration. Die Daten der linearen Regression sind in Tabelle 3.17 zusammengestellt.

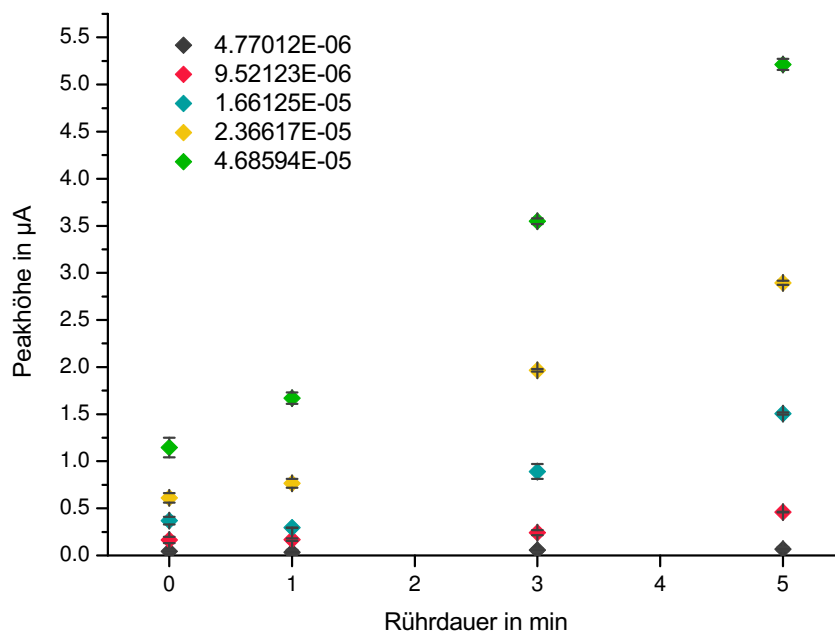


Abbildung 3.32.: DPV-Messungen von Nimodipin in Natriumtetraborat-Puffer. – Unterschiedliche Konzentrationen.

Abbildung 3.33 zeigt die Peakhöhen der verschiedenen Rührdauern in Abhängigkeit von der Konzentration dargestellt. Es zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen Peakhöhe und Konzentration der Nimodipin-Lösung. Die Steigung einer Ausgleichsgeraden nimmt mit der Dauer des Rührens zu. Die Geraden der Messungen mit fünf-minütiger Rührdauer und Messungen ohne Warten haben ein Bestimmtheitsmaß von über 0,98. Die Empfindlichkeit der Methode mit fünf-minütiger Rührdauer ist viel höher, da die Steigung der Geraden etwa vier Mal so hoch wie nach Messungen ohne Warten und Rühren ist. Die berechnete Erfassungsgrenze von $2,44 \cdot 10^{-6}$ mol/L ohne Rühren und Warten ist sogar etwas niedriger als $2,91 \cdot 10^{-6}$ mol/L bei einer Rührdauer von fünf Minuten (vgl. Tabelle 3.18).

Ob eine Konzentration im Bereich der berechneten Erfassungsgrenze tatsächlich erfasst werden könnte, wurde anhand einer $2,39 \cdot 10^{-6}$ mol/L Nimodipin-Lösung überprüft. Mit einem zuvor in der Puffer-Lösung konditionierten Elektrodenstreifen wurde ein Mal die Pufferlösung und dann die Nimodipin-Lösung ein Mal mit einer Minute, ein Mal mit fünf Minuten und drei Mal mit zehn Minuten Rührdauer im DPV-Modus gemessen (siehe Abbildung 3.34). Die Peaks der Rührdauern 1 und 5 Minuten sind sehr flach und können kaum vom Rauschen der Kurve unterschieden werden. Es besteht ein hohes Risiko einer falsch negativen Entscheidung, also Ablehnung der Hypothese, dass Nimodipin in der Lösung enthalten ist. Die Peaks der Messungen mit zehn Minuten Rührdauer dagegen sind deutlich ausgeprägt und haben eine mittlere Höhe von $0,292 \mu\text{A}$. Bei sehr niedrigen

Tabelle 3.18.: Kalibriergeraden, Erfassungs- und Bestimmungsgrenzen der verschiedenen Rührdauern von Nimodipin-Lösung.

Rührzeit min	Steigung $\mu\text{A}/(\text{mol/L})$	y-Achsen- abschnitt μA	Bestimmt- heitsmaß	Erfassungs- grenze (DL) mol/L	Bestimmungs- grenze (QL) mol/L
1	39 866,695	-0,211	0,9791	$3,56 \cdot 10^{-6}$	$1,08 \cdot 10^{-5}$
3	86 592,925	-0,416	0,9790	$3,36 \cdot 10^{-6}$	$1,02 \cdot 10^{-5}$
5	125 729,486	-0,522	0,9842	$2,91 \cdot 10^{-6}$	$8,82 \cdot 10^{-6}$
0	26 367,800	-0,068	0,9888	$2,44 \cdot 10^{-6}$	$7,41 \cdot 10^{-6}$

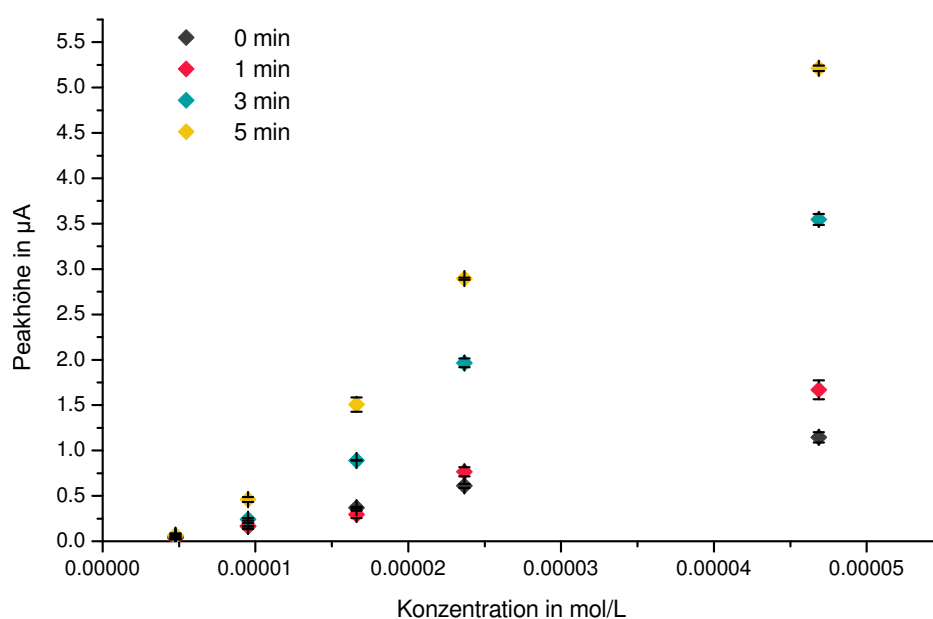


Abbildung 3.33.: DPV-Messungen von Nimodipin in Natriumtetraborat-Puffer. – Unterschiedliche Rührzeiten.

Konzentrationen im Bereich der Erfassungsgrenze führt eine verlängerte Adsorptionszeit von fünf auf zehn Minuten zu einem deutlich höheren Oxidationspeak und damit sinkt die Wahrscheinlichkeit einer falsch negativen Entscheidung.

Die Bestimmung von Erfassungsgrenze und Einfluss der Adsorptionzeit wurde auch von Gupta et al. [18] untersucht. Es wurde eine Adsorptive-Stripping-Methode in Kombination mit Differentieller-Puls- oder Square-Wave-Voltammetrie an der Hängenden-Quecksilbertropfen-Elektrode mit einer Silber-Silberchlorid-Referenzelektrode und einer Kohlenstoffstab-Gegenelektrode angewendet. Lösungsmittel war Dioxan und als Elektrolyt wurde Kaliumchlorid verwendet. Die erreichten Erfassungsgrenzen bei einer Adsorptionzeit von 40 Sekunden bei -0,5 V waren für DPV 32,92 ng/mL und für SWV 7,11 ng/mL. Mit der hier vorgestellten Methode konnte eine Erfassungsgrenze von 1,49 ng/mL (ent-

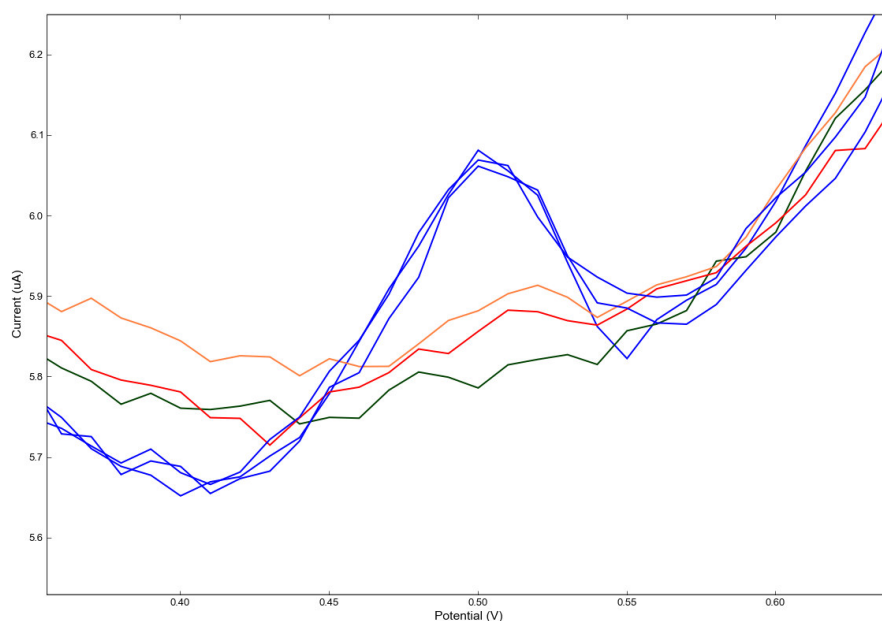


Abbildung 3.34.: DPV-Messkurven von Nimodipin ($2,39 \cdot 10^{-6}$ mol/L) in Natriumtetraborat-Standardpuffer. – Puffer-Lösung in grün, Nimodipin-Lösung mit 1 Minute orange, 5 Minuten rot und 10 Minuten Rührdauer in blau dargestellt. DRP-110.

sprechend $3,56 \cdot 10^{-6}$ mol/L) bei einer ähnlich kurzen Adsorptionszeit von 60 Sekunden erreicht werden.

Nimodipin kann mit der hier vorgestellten Methode bis zu einer Grenze von $1 \cdot 10^{-5}$ mol/L quantitativ erfasst werden. Die Dauer zwischen den Messungen hat großen Einfluss auf die Peakhöhe. Eine längere Rührdauer vor der Messung erhöht die Empfindlichkeit der Methode. Auch die Abhängigkeit der Peakhöhen aufeinander folgender Messungen ohne Rühren von der Konzentration zeigt gute Linearität und führt zu einer niedrigen Erfassungs- und Bestimmungsgrenze.

3.4.6. Untersuchung der Cobalt-Phthalocyanin-Elektroden und Kohlenstoff-Nanoröhren-Elektroden – Oxalsäure

Die klassischen Kohlenstoff-Elektroden (DRP-110) sind bisher eingehend untersucht worden. Nun sollen diese einfachen Arbeitselektroden mit weiteren Arbeitselektroden auf Kohlenstoffbasis verglichen werden. Zum einen handelt es sich um Cobalt-Phthalocyanin-haltigen Kohlenstoff (DRP-410) und zum anderen um Kohlenstoff-Nanoröhren als Arbeitselektroden (DRP-110CNT), die jeweils mit Kohlenstoff als CE und Silber als RE kombiniert sind.

Phthalocyanin-Metall-Komplexe sind schon lange bekannt für ihre katalytische Eigenschaft bei einer Vielzahl von chemischen Reaktionen [37, 38]. Durch die Kombination von Cobalt-Phthalocyanin-Komplexen mit Elektroden auf Kohlenstoffbasis kann das Oxidationspotential verschiedener oxidierbarer Stoffe herabgesetzt werden und damit auch die Nachweisgrenze verbessert werden [39, 40]. Die Firma DROPSSENS empfiehlt die Anwendung für Peroxide [41].

Seit der Entdeckung von Kohlenstoff-Nanoröhren (eng. (Carbon nano tubes), CNT) 1991 [42] wurden diese von unzähligen Arbeitskreisen für elektrochemische Anwendungen verwendet und ihre Eigenschaften untersucht [43, 44]. CNTs weisen schnelle Elektronenübertragungsraten auf, haben eine große Oberfläche, eine geringe Überspannung und scheinen eine Art Schutz gegen Oberflächenveränderung zu haben [45, 46]. DROPSSENS bewirbt ihre verbesserte Elektrodeneigenschaft [47].

Die Eignung dieser Arbeitselektroden wurden anhand der Modellschubstanz Oxalsäure mit Zyklischer- und Differentieller-Puls-Voltammetrie überprüft.

3.4.6.1. Co-Phthalocyanin vs. Kohlenstoff – CV-Messungen

Mit einem neuen Elektrodenstreifen wurde zuerst die Pufferlösung sechs Mal zykl voltammetrisch gemessen, wobei die Messungen 2–6 zur Auswertung herangezogen wurden. Daraufhin wurde mit dem selben Elektrodenstreifen eine Oxalsäure-Lösung (0,045 g/L) fünf Mal gemessen. Die Elektroden wurden mit Reinstwasser abgespült und die Pufferlösung erneut gemessen¹⁵. Abbildung 3.35 zeigt jeweils eine Messung der Pufferlösung und der Oxalsäure-Pufferlösung, die sowohl mit einer Kohlenstoffarbeitselektrode (DRP-C110) als auch mit einer Cobalt-Phthalocyanin beschichteten Arbeitselektrode (DRP-410) durchgeführt worden sind.

Die Messungen der Pufferlösung mit dem Elektrodenstreifen DRP-C110 weisen einen mittleren Oxidationspeak bei 1,34 V auf. Messungen der Oxalsäure-Lösung auf der selben Elektrode zeigen keinen erkennbaren Peak für Oxalsäure, doch der Oxidationspeak

¹⁵

Methode – CV

	<i>Ebegin</i> (V)	<i>Evtx1</i> (V)	<i>Evtx2</i> (V)	<i>Estep</i> (V)	<i>Srate</i> (V/s)	<i>nscans</i>
	0,0	+1,8	−0,2	0,01	0,05	1
Oxalat-Messlösung:	Oxalsäuredihydrat 0,045 g/L in Essigsäure-Acetat (pH 3,5) gepufferter 0,05 mol/L NaCl-Lösung.					
Puffer-Lösung:	Essigsäure-Acetat (pH 3,5) gepufferte 0,05 mol/L NaCl-Lösung.					
Durchführung:	Eintauchen der Elektrode in die Lösung im Messgefäß. Nach jeder Messung Rühren der Lösung für etwa 30 Sekunden. Mit einem neuen Elektrodenstreifen Messung von Pufferlösung (6 Mal) dann Messung von Oxalsäure-Lösung (5 Mal), Spülen mit Reinstwasser und Messung von Pufferlösung (2 Mal).					

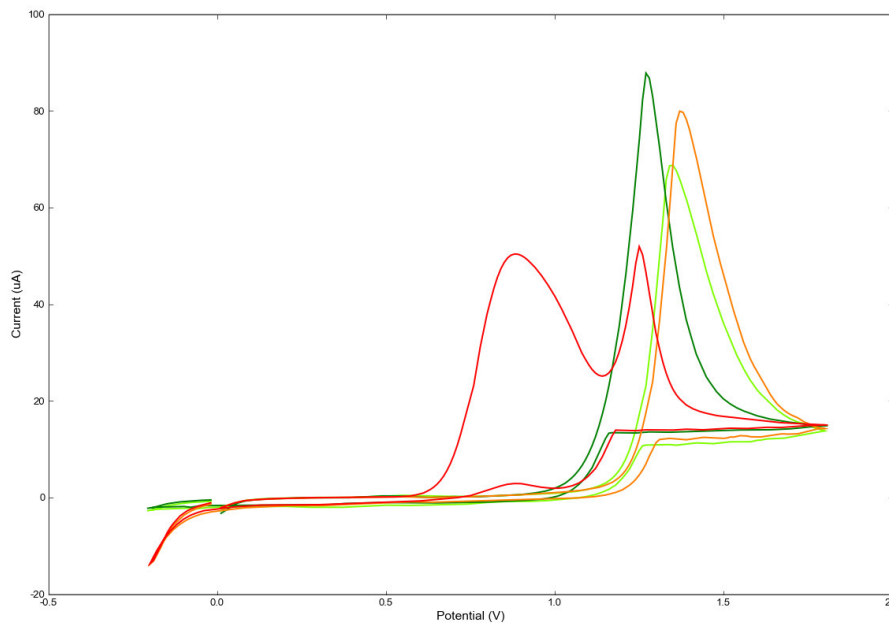


Abbildung 3.35.: CV-Messkurven von Acetat-Puffer (pH 3,5) und Oxalsäurelösung mit Elektrodenstreifen DRP-C110 und DRP-410. – DRP-C110: Puffer in hellgrün, Oxalsäure-Lösung in dunkelgrün dargestellt. DRP-410: Puffer in orange, Oxalsäure-Lösung in rot dargestellt.

des Grundelektrolyten ist erhöht und zu einem niedrigeren Potential von 1,28 V verschoben. Die anschließende Messung der Pufferlösung zeigt den Oxidationspeak wie zuvor bei 1,34 V, doch die Peakhöhe ist noch weiter angestiegen.

Die CV-Messung der Pufferlösung mit dem Elektrodenstreifen (DRP-410) zeigt den Oxidationspeak des Grundelektrolyten ebenso bei 1,36 V und Reduktion beginnt kurz vor der Potentialumkehr bei $-0,15$ V. Bei der Messung der Oxalsäure-Lösung entsteht vor dem Oxidationspeak des Grundelektrolyten bei 1,26 V ein weiterer Oxidationspeaks bei 0,88 V, welcher der Oxalsäure zugeordnet wird. Zusätzlich entsteht beim Rücklauf ein flacher Peak bei 0,99 V. Der Reduktionspeak des Grundelektrolyten beginnt bei $-0,15$ V. Bei den nachfolgenden Messungen der Pufferlösung auf dem selben Elektrodenstreifen war kein Peak bei 0,88 V zu erkennen und die Oxidation des Grundelektrolyten erfolgte bei 1,36 V. Die Höhe des Peaks der Pufferlösung hat sich im Vergleich zu den Messungen vor der Oxalsäure-Lösung deutlich erhöht (vgl. Tabelle 3.19).

Dieser Versuch zeigt, dass das Oxidationspotential der Oxalsäure unter Verwendung der Cobalt-Phthalocyanin beschichteten Arbeitselektrode (DRP-410) herabgesetzt ist und es zu einem separaten Peak vor der Oxidation des Grundelektrolyten kommt. Wird die einfache Kohlenstoff-Arbeitselektrode verwendet, ist die Oxidation der Oxalsäure der Oxidation des Grundelektrolyten überlagert, so dass diese bei niedrigerem Potential liegt.

Tabelle 3.19.: Peakauswertung der CV-Messungen von Oxalsäure-Lösung mit Elektrodenstreifen DRP-C110, DRP-410 und DRP-110CNT.

	n	Peaklage			Peakhöhe		
		MW V	SD V	rel. SD %	MW μA	SD μA	rel. SD %
DRP-410							
Puffer-Lösung	5	1,356	0,017	1,23	61,667	12,068	19,57
Oxalsäure-Lösung	5	0,876	0,008	0,93	53,556	2,325	4,34
	5	1,256	0,013	1,07	41,058	5,219	12,71
	5	0,992	0,004	0,45	12,213	0,473	3,87
Puffer-Lösung	3	1,357	0,015	1,13	139,870	1,583	1,13
DRP-C110							
Puffer-Lösung	5	1,342	0,004	0,33	58,472	5,495	9,40
Oxalsäure-Lösung	5	1,284	0,011	0,89	103,840	13,477	12,98
Puffer-Lösung	2	1,340	0,000	0,00	134,435	3,743	2,78
DRP-CNT110							
Puffer-Lösung	5	1,320	0,016	1,20	73,073	14,587	19,96
Oxalsäure-Lösung	5	1,282	0,011	0,85	120,384	7,241	6,01
Puffer-Lösung	2	1,505	0,007	0,47	175,668	14,504	8,26

3.4.6.2. CNT vs. Kohlenstoff – CV-Messungen

Die Durchführung des Versuchs erfolgte analog zum Vergleich der klassischen Kohlenstoffelektrode mit der mit Cobalt-Phthalocyanin beschichtete Kohlenstoff-Elektrode (Abschnitt 3.4.6.1). Wie in Abbildung 3.36 zu sehen ist, erscheint auf der Kohlenstoff-Nanoröhren-Arbeitslektrode kein separater Oxidationspeak der Oxalsäure. Die mittlere Oxidationspeaklage des Grundelektrolyten ist mit beiden Elektrodenstreifen (DRP-C110, DRP-110CNT) bei 1,34 V bzw. 1,32 V. Die Messungen der Oxalsäurelösung zeigt mit beiden Elektrodenstreifen einen zu niedrigerem Potential verschobenen Oxidationspeak bei 1,28 V (vgl. Tabelle 3.19). Bei der erneuten Messung der Pufferlösung erfolgte die Oxidation des Grundelektrolyten auf den DRP-110CNT-Elektroden bei noch höheren Potentialen von 1,50 V, wobei das Oxidationspotential der DRP-C110-Elektroden bei 1,36 V blieb. Die Peakhöhe stieg bei beiden weiter an.

Die den Kohlenstoff-Nanoröhren nachgesagten Eigenschaften konnten an der Beispielsubstanz Oxalsäure nicht bestätigt werden. Gleichwohl weisen die Messungen mit den Elektrodenstreifen DRP-110CNT eine höhere Empfindlichkeit auf als die Messungen mit den einfachen DRP-C110 Elektroden, was durch die höheren Peakströme deutlich wird.

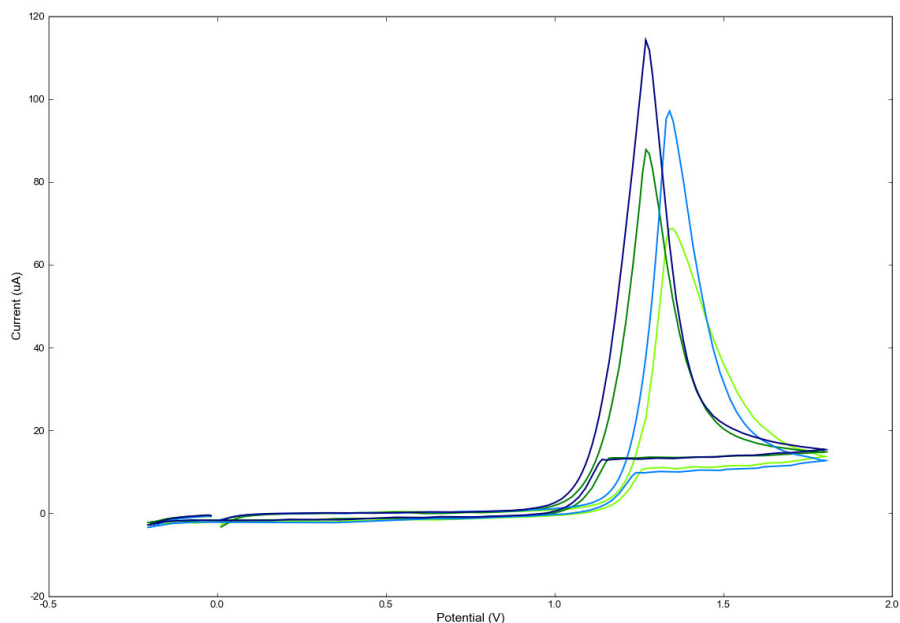


Abbildung 3.36.: CV-Messkurven von Acetat-Puffer (pH 3,5) und Oxalsäurelösung mit Elektrodenstreifen DRP-C110 und DRP-CNT110. – DRP-C110: Puffer in hellgrün, Oxalsäure-Lösung in dunkelgrün dargestellt. DRP-CNT110: Puffer in hellblau, Oxalsäure-Lösung in dunkelblau dargestellt.

3.4.6.3. DPV-Messungen mit Co-Phthalocyanin-Elektroden und Kohlenstoff-Nanoröhren-Elektroden

Um die Reaktion an den verschiedenen Elektroden besser beurteilen zu können, wurden Messungen mit Differenzieller Puls Voltammetrie¹⁶ durchgeführt.

Wie Abbildung 3.37a zeigt, findet auf dem Elektrodenstreifen DRP-410, wie erwartet, bei 0,87 V eine Oxidation von Oxalsäure statt. Die DP-Messung von Oxalsäure-Lösung auf einem DRP-110CNT-Elektrodenstreifen zeigt wie auch bei der CV-Messung nur eine

¹⁶

Methode – DPV

<i>Ebegin (V)</i>	<i>Eend(V)</i>	<i>Estep(V)</i>	<i>Epuls (V/s)</i>	<i>Srate(V/s)</i>	<i>tpuls (ms)</i>
0,0	+1,2	0,01	0,025	0,02	200

Oxalat-Messlösung: Oxalsäuredihydrat 0,045 g/L in Essigsäure-Acetat (pH 3,5) gepufferter 0,05 mol/L NaCl-Lösung.

Puffer-Lösung: Essigsäure-Acetat (pH 3,5) gepufferte 0,05 mol/L NaCl-Lösung.

Durchführung: Eintauchen der Elektrode in die Lösung im Messgefäß. Nach jeder Messung Rühren der Lösung für etwa 30 Sekunden. Mit einem neuen Elektrodenstreifen Messung von Pufferlösung (6 Mal) dann Messung von Oxalsäure-Lösung (5 Mal), Spülen mit Reinstwasser und Messung von Pufferlösung (2 Mal).

Oxidation der Pufferlösung bei niedrigerem Potential, aber keinen abgrenzbaren Peak für Oxalsäure (siehe Abbildung 3.37b).

Die Elektrodenstreifen DRP-110CNT sind im Gegensatz zu den Elektrodenstreifen DRP-410 nicht für die Erfassung von Oxalsäure in Essigsäure-Acetat-Puffer (pH 3,5) geeignet.

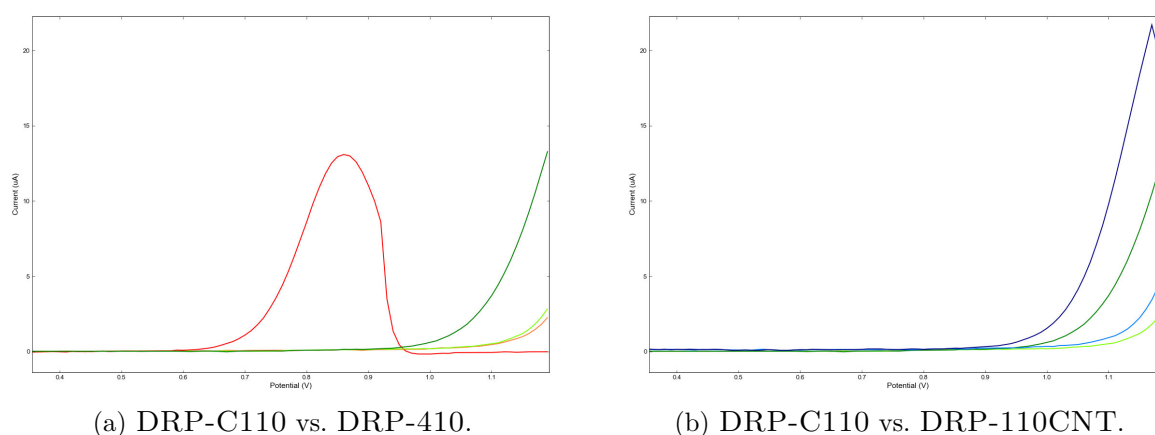


Abbildung 3.37.: DPV-Messkurven von Acetat-Puffer (pH 3,5) und Oxalsäurelösung mit Elektrodenstreifen DRP-C110, DRP-110CNT und DRP-410. – DRP-C110: Puffer in hellgrün, Oxalsäure-Lösung in dunkelgrün dargestellt. DRP-110CNT: Puffer in hellblau, Oxalsäure-Lösung in dunkelblau dargestellt. DRP-410: Puffer in orange, Oxalsäure-Lösung in rot dargestellt.

3.4.7. Langzeitstabilität und schnelles Ansprechen der Elektroden – Titration

Obwohl die Elektroden von DROPVIEW als Einweg-Elektroden konzipiert wurden, ist bereits gezeigt worden, dass unter geeigneten Bedingungen eine Messreihe mit mehr als 20 Messungen auf den Elektroden durchgeführt werden kann (vgl. Abschnitt 3.4.1). Nun soll geprüft werden, ob ein Elektrodenstreifen auch bei der Titration zur Indikation des Endpunkts geeignet ist. Bei der Titration kommt es nicht nur darauf an, dass die Änderung der Konzentrationen gemessen als Stromfluss bzw. Potential schnell registriert wird sondern auch auf die Langzeitstabilität der Elektrodenoberfläche.

Kohlenstoffelektroden sind als Indikatorelektroden wenig verbreitet, obwohl es in den 1970er Jahren einige Ansätze gab, Kohlenstoffelektroden zur Indikation von Redox- und Säure-Base-Titrationen einzusetzen [48, 49]. Dennoch hat sich dies nicht durchgesetzt und heute werden hauptsächlich Glaselektroden zur Indikation von Säure-Base-Reaktionen und Doppel-Platin-Elektroden zur Indikation von Redoxreaktionen verwendet [50]. Aus diesem Grund werden zur Titration hier nicht die Elektrodenstreifen DRP-110 mit Arbeits- und Gegenelektrode aus Kohlenstoff, sondern die Elektrodenstreifen DRP-550

verwendet, deren Arbeits- und Gegenelektrode aus Platin und die Referenzelektrode aus Silber besteht.

Zum einen werden durch die Biamperometrie die Arbeits- und Gegenelektrode aus Platin mit klassischen Doppelplatin-Elektroden verglichen. Zum anderen wird mit der Monoamperometrie die Eignung der aus reinem Silber bestehenden Pseudo-Referenzelektrode untersucht, indem die Arbeitselektrode auch mit einer echten Referenzelektrode aus Silber-Silberchlorid kombiniert wird. Die Titrationsen wurden anhand des Redox-titration-Systems Ascorbinsäure als nicht elektrochemisch aktivem Analyt mit Iod als elektrochemisch aktivem Titrator untersucht.

3.4.7.1. Auswertung der Titrationsen

Um systematische Fehler bei der Titration ausschließen zu können, wird zur Auswertung der Titration ein modifiziertes Auswerteverfahren verwendet, welches das verbrauchte Volumen V_{EP} als Funktion der Einwaage darstellt [51]. Nach der Reaktionsgleichung einer Titration einer Substanz S mit einem Reagenz R



gilt für die Stoffmengen n

$$\frac{n_S}{n_R} = \frac{z_1}{z_2} \quad (3.6)$$

Nach Einsetzen der Stoffmengenkonzentration der Maßlösung c_R , Volumenverbrauch am Endpunkt V_{EP} , der Masse m_S und der molaren Masse der Substanz M_S in Gleichung (3.6) ergibt sich die Gleichung

$$m_S = \frac{z_1}{z_2} \cdot M_S \cdot c_R \cdot V_{EP} \quad (3.7)$$

Das Volumen V_{EQ} an Maßlösung, das zum Umsetzen der Stoffmenge Substanz verbraucht wird ist nicht zwingend gleich dem Volumen am Endpunkt V_{EP} . Ein Mehrverbrauch an Maßlösung V_1 kann durch Verunreinigung im Lösungsmittel, Nebenreaktionen der Reagenzien oder Fehler in der Indikationsmethode zustande kommen. Durch Umstellung der Gleichung (3.7) wird das bis zum Endpunkt verbrauchte Volumen V_{EP} als Funktion der Einwaage EW dargestellt.

$$V_{EP} = f(EW) = \frac{z_2 \cdot w_S}{M_S \cdot c_R \cdot z_1} \cdot EW + V_1 = a_1 \cdot EW + a_0 \quad (3.8)$$

Aus mehreren verschiedenen Einwaagen lassen sich nach linearer Regression die Steigung a_1 und der y-Achsenabschnitt a_0 bestimmen. Die Steigung beinhaltet proportionale Fehler wie zum Beispiel den Faktor der Maßlösung. Der Ordinatenabschnitt erfasst additive Fehler u.a. die Reaktionsgeschwindigkeit der Elektroden. Der Gehalt einer Probe w_S be-

rechnet sich nach

$$w_S = a_1 \cdot M_S \cdot c_R \cdot \frac{z_1}{z_2} \quad (3.9)$$

Das Ergebnis ist unabhängig von Lösungsmiteleinflüssen und Fehlern der Indikationsmethode. Die relative Standardabweichung im Ergebnis $relSD_{w_S}$ ist gleich der relativen Standardabweichung in a_1 ($relSD_{a_1}$), die man aus der Regressionsrechnung erhält.

3.4.7.2. Titration mit zwei Platinelektroden – Biamperometrie

Der Verlauf der Titrationsen wurde durch drei Methoden aufgezeichnet. Für **Methode 1** wurden das Voltammetrie-Messsystem mit den DRP-550 Elektrodenstreifen im AD-Modus verwendet. Bei **Methode 2** wurden die Elektrodenstreifen DRP-550 über das Interface DRP-CAC an den TITRANDO (888 Titrande mit Touch Control 900) von METROHM angeschlossen und über dessen Steuersoftware gesteuert. **Methode 3** gilt als Referenzmethode, da eine Doppelplatin-Elektrode von METROHM am TITRANDO für die Aufzeichnung der Titration verwendet wurde. Methoden 1 und 3 wurden parallel bei den selben Titrationsen durchgeführt.

Es wurden zyklische Messungen durchgeführt, um ein geeignetes Potential für die AD-Messung durch DROPVIEW zu finden, bei welchem auch eine Stromänderung bei der Titration festzustellen sein würde. Die zyklischen Messungen wurden vor Beginn der Titration, kurz vor und nach dem Äquivalenzpunkt aufgenommen (siehe Abbildung 3.38). Die Elektrodenstreifen wurden vor Beginn der Titration etwa zwei Minuten in die gerührte Lösung gehängt und das geeignete Potential angelegt, damit der Stromfluss sich stabilisieren konnte.

Der Kurvenverlauf einer biamperometrisch indizierten Titration von Ascorbinsäure mit Iodlösung zeigt bis zum Äquivalenzpunkt keinen Stromfluss. Nachdem die Ascorbinsäure vollständig durch Iod oxidiert worden ist, erfolgt die Redoxreaktion von Iod und Iodid an den zwei polarisierten Platinelektroden und es kommt zum proportional zur Zugabe an Iodlösung steigenden Stromfluss (Dead-Stop-Verfahren) [4]. Der Äquivalenzpunkt, der durch den Knickpunkt der beiden geraden Kurvenäste gekennzeichnet ist, wird über ein Glättungs-Ableitungsverfahren nach Savitzky und Golay [52] aus den Daten der Messpunktliste ermittelt. Es wurden je Methode fünf Titrationsen mit unterschiedlicher Einwage von Ascorbinsäure durchgeführt.

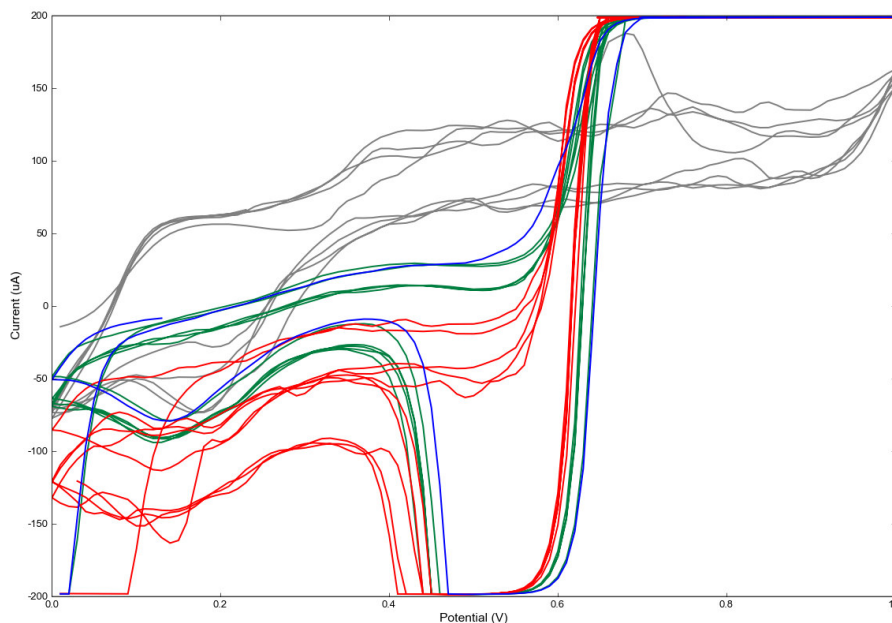


Abbildung 3.38.: Strom-Spannungskurven bei verschiedenen Umsetzungstufen der Titration von Ascorbinsäure mit Iod-Lösung zur Ermittlung des geeigneten Potentials. – Scan vor Beginn der Titration in grau, Umsetzung $\tau = 0,9$ in blau, $\tau = 1$ in grün und $\tau = 1,1$ in rot dargestellt.

Für die AD-Messung mit den Elektroden DRP-550 durch DROPVIEW (Methode 1¹⁷) wurde ein Potential von 0,35 V ausgewählt, weil bei diesem Potential noch keine Oxidation der Ascorbinsäure erzwungen wird. Trotz der zwei-minütigen Equilibrierungsdauer wird während der ersten 40 Sekunden bzw. 0,5 mL Maßlösungszugabe der Titration noch ein sinkender Strom registriert. Dann liegt der gemessene Strom bis zum Äquivalenzpunkt um $-0,04 \mu\text{A}$. Ab dem Äquivalenzpunkt fällt der Strom ab, doch die Kurve rauscht stark (siehe Abbildung 3.39a). Das Rauschen kann durch die kurzen Messintervalle von 1 Sekunde und durch die Konvektion der Lösung hervorgerufen worden sein. Das Absinken der Kurve nach dem Äquivalenzpunkt wird durch die Reduktion von Iod an der Arbeitselek-

17

Methode – AD

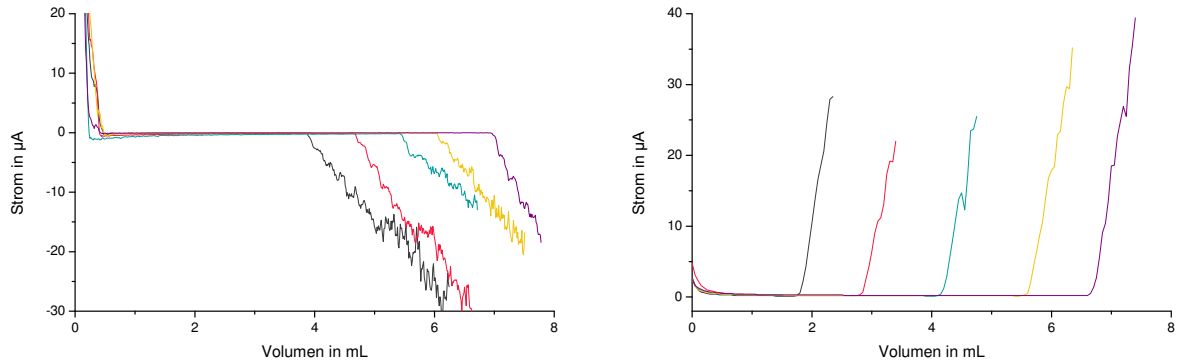
E (V)	Intervall (s)	T (s)
0,35	1,0	100,0

Titrationlösung: Ascorbinsäure gelöst in 0,5 mol/L Schwefelsäure.

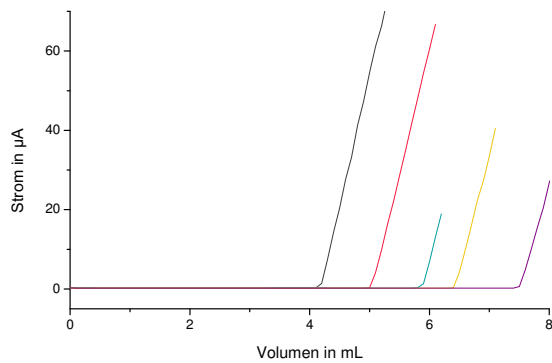
Maßlösung: 0,05 mol/L Iodlösung

Durchführung: Elektrodenstreifen DRP-550 wird in die gerührte Titrationlösung gehängt und die AD-Messung gestartet. Unter Rühren der Lösung wird durch den TITRANDO monoton Maßlösung zudosiert.

trode hervorgerufen. Der AD-Modus von DROPVIEW ist also eine monoamperometrische Detektionsmethode, die mit der Dreielektrode-Technik (vgl. Abschnitt 3.3.1.1) arbeitet.



- (a) AD-Messung $\mu\text{STAT 200 DRP-550}$. – Methode 1. Einwaagen zwischen 35 mg (schwarz) und 65 mg (violett).
 (b) Biamperometrie TITRANDO DRP-550. – Methode 2. Einwaagen zwischen 15 mg (schwarz) und 60 mg (violett).



- (c) Biamperometrie TITRANDO Doppelplatin-Elektroden. – Methode 3. Einwaagen zwischen 35 mg (schwarz) und 65 mg (violett).

Abbildung 3.39.: Biamperometrische Titrationskurven von Ascorbinsäure mit 0,05 mol/L Iod-Lösung.

Bei Methode 2¹⁸ sinkt der Strom auch erst während der ersten Zugaben von Maßlösung ab, liegt dann um 0,2 μA und bleibt konstant bis zum Äquivalenzpunkt. Durch das Redoxpotential von überschüssigem Iod und Iodid steigt die Kurve nach dem Äquivalenzpunkt steil an (siehe Abbildung 3.39b). Bei der Indiktion der Titration mit Doppelplatinelektroden am TITRANDO (Methode 3) wird von Beginn der Titration an kein (0 μA) Stromfluss verzeichnet und ab dem Äquivalenzpunkt steigt der Strom proportional zur Zugabe der Maßlösung (vgl. Abbildung 3.39c).

Der Gehalt der Ascorbinsäureproben durch Indikation mit den Methoden 1–3 wurde anhand des modifizierten Auswerteverfahrens über eine Einwaage-Verbrauchskurve bestimmt (vgl. Abschnitt 3.4.7.1). Bei der Gehaltsbestimmung werden die Methoden zunächst anhand der Parameter der Kalibriergeraden untersucht. Falls kein additiver Fehler vorliegt, dürfte der y-Achsenabschnitt nicht von Null verschieden sein. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % ist nur der y-Achsenabschnitt der Methode 3 nicht von 0 verschieden (siehe Tabelle 3.20). Die theoretische Steigung der Einwaage-Verbrauchskurve beträgt 0,1135 mL/g. Dieser Wert wird vom Vertrauensbereich der Steigungen der Methoden 2 und 3 eingeschlossen. Damit sind die Steigungen nicht signifikant vom theoretischen Wert verschieden. Methoden 2 und 3 haben eine gute Präzision, da die Reststandardabweichung nur 0,0289 mL beträgt. Methode 1 hat eine Reststandardabweichung von 0,137 mL und ist damit weniger präzise. Die Titration mit den klassische Doppelplatinelektroden direkt am TITRANDO (Methode 3) ergab einen Gehalt von 99,38 % \pm 1,42 %. Die Elektroden DRP-550 an den TITRANDO angeschlossen (Methode 2) führten zu einem Gehalt von 100,34 % \pm 0,91 % und sind dadurch nicht signifikant voneinander verschieden. Methode 1, die keine biamperometrische Methode ist, erzielte einen Gehalt von 115,87 % \pm 6,68 %. Der stark erhöhte Gehalt und auch die Werte von y-Achsenabschnitt und Steigung führen zu dem Ergebniss, dass die Methode nicht zur Indikation einer Titration von Ascorbinsäure mit Iod-Lösung geeignet ist.

18

Methode – Monotone Upol-Titration

Titrationparameter:

<i>Volumen-</i> <i>inkrement (mL)</i>	<i>Dosierate</i> <i>(mL/min)</i>	<i>Messwert-</i> <i>drift ($\mu\text{A}/\text{min}$)</i>	<i>Maximale</i> <i>Wartezeit (s)</i>
0,100	1,0	50,0	26

Titrationlösung: Ascorbinsäure gelöst in 0,5 mol/L Schwefelsäure.

Maßlösung: 0,05 mol/L Iod-Lösung

Durchführung: Elektrodenstreifen DRP-550 oder andere Elektroden werden in die gerührte Titrationlösung gehängt und die Titration gestartet. Unter Rühren der Lösung wird durch den TITRANDO monoton Maßlösung zudosiert.

Bei Methode 1, die mit dem Voltammetrie-Messsystem durchgeführt wurde, liegt mit 95 prozentiger Wahrscheinlichkeit ein Proportionalitätsfehler und ein additiver Fehler vor. Da die Vergleichsmethode 3 in den selben Titrationsgefäßen keine dieser Fehler aufweist, können sie nicht durch die verwendeten Reagenzien, sondern nur durch die Indikationsmethode hervorgerufen worden sein. Bei Methode 2, bei der auch die Platinelektroden des Elektrodenstreifens DRP-550 verwendet worden sind, ist der Ordinatenabschnitt ebenfalls von Null verschieden. Der additive Fehler kann dadurch entstanden sein, dass die Elektroden zu langsam reagieren und dadurch die Verbräuche zu hoch sind. Da ein Proportionalitätsfehler nicht vorliegt, liefert die Auswertung über die Steigung der Geraden nach 3.8 richtige Ergebnisse.

3.4.7.3. Titration mit echter und Pseudo-Referenzelektrode – Monoamperometrie

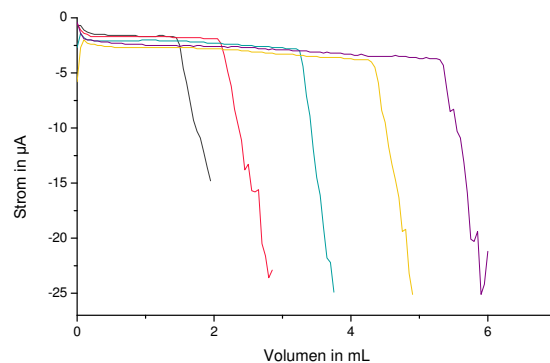
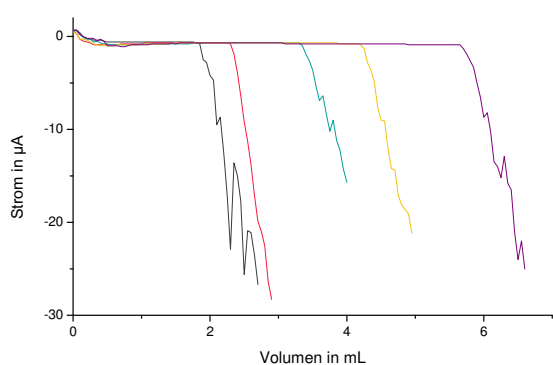
Bei der Monoamperometrie wird an eine Arbeitselektrode ein konstantes Potential angelegt und der Stromfluss gemessen. Das Potential der Arbeitselektrode wird gegen eine Referenzelektrode eingestellt, welche ein unveränderliches Potential liefert. Eine häufig verwendete Referenzelektrode ist die Silber-Silberchlorid-Elektrode, welche ein in sich geschlossenes System darstellt, das nur über ein Diaphragma mit der Untersuchungslösung verbunden ist und deren Elektrodenpotential nur von der Aktivität der Chlorid-Ionen abhängig ist [4].

Die Referenzelektrode der Elektrodenstreifen DRP-550 besteht aus Silber. Sie wird auch als Pseudoreferenzelektrode bezeichnet, da sich die Silberelektrode im direkten Kontakt mit der Untersuchungslösung befindet und sich das Elektrodenpotential durch Redoxvorgänge verändern kann. Bei der Titration mit Iod-Lösung wurde beobachtet, dass die Silberelektrode ihren Glanz verliert und mit jeder Messung dunkler wird. Ob diese Veränderung Einfluss auf die Reaktionsfähigkeit der Elektrode und die Ergebnisse der Titration hat, wurde untersucht, indem vier verschiedenen Elektrodenkombinationen an den TITRANDO angeschlossen und von diesem gesteuert wurden.

Bei **Methode 4** wurden die Arbeitselektrode aus Platin und die Referenzelektrode aus Silber des Elektrodenstreifens DRP-550 an den TITRANDO angeschlossen. Bei **Methode 5** wurde die Arbeitselektrode aus Platin des Elektrodenstreifens DRP-550 und eine große Silberelektrode von METROHM verwendet. Bei **Methode 6** wurde die Arbeitselektrode aus Platin des Elektrodenstreifens DRP-550 mit einer echten Silber-Silberchlorid-Referenzelektrode kombiniert. **Methode 7** dient als Vergleichsmethode, da eine Platinblech-Elektrode und eine echte Silber-Silberchlorid-Referenzelektrode zur Indikation der Titration von Ascorbinsäure mit Iod-Lösung verwendet wurden (siehe Abbildung 3.40).

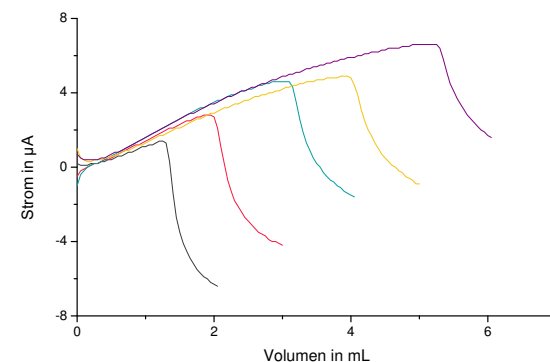
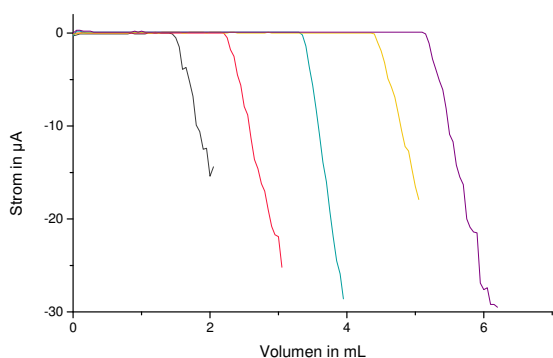
Tabelle 3.20.: Vergleich der biamperometrischen Indikation (Methoden 2–3), der monoamperometrischen Indikation (Methoden 4–7) und der Indikation durch das Voltammetrie-Messsystem (Methode 1) der Titration von Ascorbinsäure mit Iodlösung 0,05 mol/L.

		DROPVIEW	Biamperometrie		Monoamperometrie			
		Methode 1	Methode 2	Methode 3	Methode 4	Methode 5	Methode 6	Methode 7
y-Achsenabschnitt	mL	-1,207	0,097	0,063	0,361	0,262	0,163	0,019
Standardfehler	mL	0,315	0,033	0,067	0,291	0,066	0,042	0,070
Vertrauensbereich	mL	0,392	0,041	0,084	0,362	0,082	0,052	0,087
Steigung der Geraden	mL/g	0,132	0,114	0,113	0,116	0,114	0,116	0,113
Standardfehler	mL/g	0,006	0,001	0,001	0,010	0,002	0,001	0,002
Vertrauensbereich	mL/g	0,008	0,001	0,002	0,012	0,003	0,002	0,003
Bestimmtheitsmaß		0,994	1,000	1,000	0,979	0,999	1,000	0,999
Quadratsumme der Residuen	mL ²	0,057	0,002	0,003	0,210	0,012	0,004	0,013
Reststandardabweichung	mL	0,137	0,029	0,029	0,265	0,062	0,037	0,065
Gehalt	%	115,87	100,34	99,38	102,05	100,68	102,02	99,23
rel. Standardabweichung	%	4,64	0,73	1,15	8,43	1,98	1,23	2,03
Vertrauensbereich	%	6,68	0,91	1,42	10,70	2,47	1,55	2,51



(a) Platin- und Silberelektrode von DRP-550, – Methode 4. Einwaagen zwischen 10 mg (schwarz) und 45 mg (violett).

(b) Platinelektrode von DRP-550 gegen große Silberelektrode. – Methode 5. Einwaagen zwischen 10 mg (schwarz) und 45 mg (violett).



(c) Platinelektrode von DRP-550 gegen echte Silber-Silberchlorid Referenzelektrode. – Methode 6. Einwaagen zwischen 11 mg (schwarz) und 43 mg (violett).

(d) Platinblechelektrode gegen echte Silber-Silberchlorid Referenzelektrode. – Methode 7. Einwaagen zwischen 11 mg (schwarz) und 46 mg (violett).

Abbildung 3.40.: Monoamperometrische Titrationskurven von Ascorbinsäure mit 0,05 mol/L Iod-Lösung.

Kombiniert man die Arbeitselektrode von DRP-550 mit einer Silberelektrode, so fällt der Strom zu Beginn der Titration stärker ab, um dann bis zum Äquivalenzpunkt leicht zu sinken. Nach dem Äquivalenzpunkt fällt der Strom plötzlich stark ab. Die Titrationskurve weist einen deutlichen Knickpunkt auf.

Bei Methode 6 wird die Arbeitselektrode von DRP-550 mit einer echten Referenzelektrode kombiniert. Vor dem Äquivalenzpunkt sinkt der Strom nicht ab, wie bei den Silberreferenzelektroden, sondern steigt leicht an. Nach dem Knickpunkt fällt der Strom ebenfalls steil ab. Vergleichsmethode 7 zeigt eine deutliche Steigung des Stroms bis zum Äquivalenzpunkt. Danach fällt der Strom nur kurz steil und flacht dann ab. Der Kurven-

verlauf unterscheidet sich deutlich von den anderen drei monoamperometrischen Indikatormethoden.

Zur Gehaltsbestimmung werden die Parameter der linearen Regression der Einwaage-Verbrauchskurve herangezogen. Der y-Achsenabschnitt der Methoden 4 und 7 ist mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % nicht von Null verschieden. Der Vertrauensbereich der Steigung der Geraden von Methode 4, 5 und 7 schließt den theoretisch berechneten Wert von 0,113 55 mL/g ein, wodurch ein Proportionalitätsfehler ausgeschlossen werden kann. Der Gehalt der Ascorbinsäure Proben beträgt $99,23 \% \pm 2,51 \%$ berechnet nach der Vergleichsmethode 7. Methode 4, die nach Betrachtung des y-Achsenabschnitts und der Steigung keine additiven oder systematischen Fehler aufweist, ergibt einen Gehalt von $102,05 \% \pm 10,70 \%$. Methode 5 und 6, welche nach Betrachtung der Geradenparameter Fehler aufweisen, ergeben Gehalte von $100,68 \% \pm 2,47 \%$ bzw. $102,02 \% \pm 1,55 \%$. Die Reststandardabweichung der Vergleichsmethode 7 liegt bei 0,065 mL. Methoden 5 und 6 haben eine niedrigere Reststandardabweichung. Methode 4 hat mit 0,265 mL die größte Reststandardabweichung und damit auch die schlechteste Präzision (vgl. Tabelle 3.20).

3.4.8. Bestimmungsgrenze, Erfassungsgrenze – Paracetamol und 4-Aminophenol

Laut Vorgabe aus der Monographie von Paracetamol im Europäischen Arzneibuch 7.0 [53] beträgt der Grenzwert für die Verunreinigung K (4-Aminophenol) 50 ppm, was bei der Prüfung auf Reinheit durch Flüssigchromatographie geprüft wird. Um zwei Stoffe in einer Probe quantitativ bestimmen zu können, müssen die Peakpotentiale beider Stoffe selektiv ermittelbar sein. Der Oxidationspeak von 4-Aminophenol liegt bei 0,08 V und der von Paracetamol bei etwa 0,40 V. Eine Entfernung von etwa 0,3 V zwischen den Oxidationspeaks deutet darauf hin, dass beide Stoffe quantifiziert werden können. Im folgenden werden sowohl die Erfassungs- und Bestimmungsgrenzen von Paracetamol und 4-Aminophenol in Lösung ermittelt, als auch die Erfassungsgrenze der Verunreinigung 4-Aminophenol in Anwesenheit von Paracetamol auf die Vorgabe des Europäischen Arzneibuchs 7.0 untersucht.

Voraussetzung für die spezifische Bestimmung der Stoffe durch Voltammetrie ist eine ausreichende Entfernung der Peakpotentiale. Da der Oxidationspeak von 4-Aminophenol bei 0,08 V und der von Paracetamol bei etwa bei 0,40 V liegt, sollten die Peaks getrennt voneinander quantifizierbar sein. Dafür werden sowohl die Erfassungs- und Bestimmungsgrenzen von Paracetamol und 4-Aminophenol in Lösung ermittelt, als auch die Erfassungsgrenze der Verunreinigung 4-Aminophenol in Anwesenheit von Paracetamol auf die Vorgabe des Europäischen Arzneibuchs 7.0 untersucht.

Die Ermittlung der Grenzwerte erfolgte nach der Definition der ICH. Ob die Empfindlichkeit und Spezifität der Monographie auch durch Anwendung des Voltammetrie-Geräts erreicht werden kann, soll im nachfolgenden Versuch geklärt werden.

3.4.8.1. Definitionen von Bestimmungs- und Erfassungsgrenze nach ICH – Q2 (R1)

Nach der Richtlinie Q2(R1) über Validierung von analytischen Verfahren der ICH [54] können Bestimmungs- und Erfassungsgrenze durch Parameter der Kalibriergeraden berechnet werden. Voraussetzung dafür ist Linearität der Messdaten in dem verwendeten Bereich. Eine Beurteilung der Linearität kann über die Parameter erfolgen, die eine lineare Regression über die Methode der kleinsten Fehlerquadrate, liefert. Während der Korrelationskoeffizient und die Quadratsumme der Residuen (RSS) nur die Güte der Ausgleichsgeraden beschreiben, zeigt erst die Prüfung eines Residuen-Plots, ob tatsächlich ein linearer Zusammenhang vorliegt.

Die Erfassungsgrenze (Detection Limit, DL) wird durch die Standardabweichung des Ansprechverhaltens σ und die Steigung der Kalibriergeraden a_1 ermittelt.

$$DL = \frac{3,3 * \sigma}{a_1} \quad (3.10)$$

Die Standardabweichung des y-Achsenabschnitts wird als Standardabweichung des Ansprechverhaltens σ verwendet.

Die Bestimmungsgrenze (Quantitation Limit, QL) beträgt etwa das dreifache der Erfassungsgrenze und wird durch

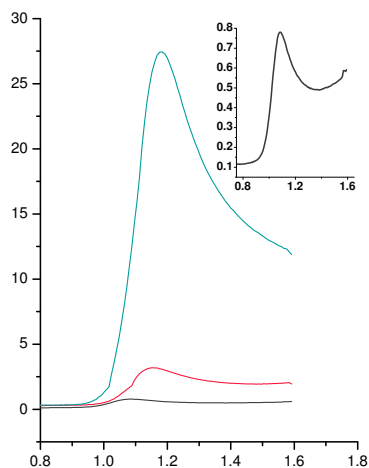
$$QL = \frac{10 * \sigma}{a_1} \quad (3.11)$$

berechnet.

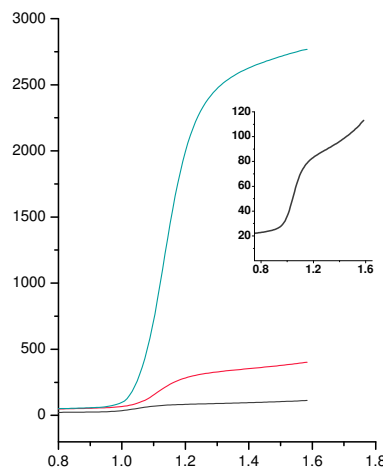
3.4.8.2. Kurvenauswertung durch Faltung und Ableitung

Zur Bestimmung der Peakhöhe wurde zusätzlich zu der direkten Auswertung der Signalkurven durch das Stufen-Werkzeug von DROPVIEW **Methode A** eine Konvolution und Ableitung der Kurven mit anschließender Peakbestimmung durch ORIGIN **Methode B** herangezogen. Die Konvolution, auch Faltung genannt, ist ein mathematischer Operator, der für zwei Funktionen eine dritte liefert. Im vorliegenden Fall werden die Daten des Messsignals mit dem Reziprok der Wurzel der Zeit gefaltet [55]. Dabei entsteht aus der peakförmigen Kurve eine stufenförmige Kurve, wie man sie aus der Polarographie kennt. Von den entstandenen Daten wird die Ableitung gebildet, wodurch aus der Stufe ein deutlich ausgeprägter Peak wird. Anschließend wird die Kurve geglättet (siehe Abbildung 3.41). Die

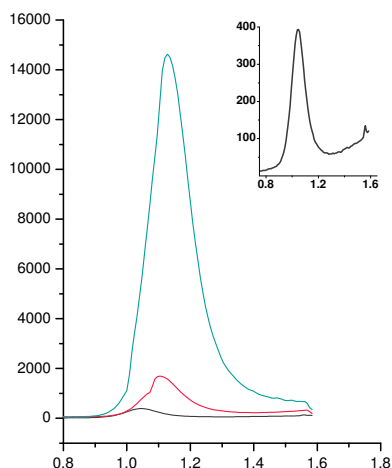
auf diese Weise erhaltenen Peaks sind symmetrischer und steiler und die Peakhöhe lässt sich besser mit dem Peakbestimmungs-Werkzeug von ORIGIN ermitteln.



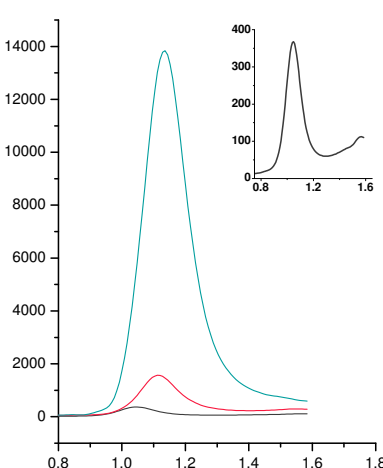
(a) Original Daten der Messung.



(b) Daten (a) mit dem Reziprok der Wurzel der Zeit gefaltet. – Semi-Integral.



(c) Ableitung der gefalteten Funktion (b). – Semi-Differential.



(d) Geglättete Ableitung der gefalteten Funktion (c).

Abbildung 3.41.: Einzelne Schritte der Kurvenbearbeitung durch Faltung der Messsignale. – Paracetamol-Lösung $5 \cdot 10^{-4}$ g/L in grün, $5 \cdot 10^{-5}$ g/L in rot und $1 \cdot 10^{-5}$ g/L in schwarz dargestellt.

3.4.8.3. Paracetamol

Das Signal des Oxidationspeak von Paracetamol ist über einen weiten Bereich proportional zur Konzentration. In Abbildung 3.42 sind Peaks von Paracetamol-Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-5}$ g/L bis $1 \cdot 10^{-3}$ g/L abgebildet. Die zugehörige Kalibriergerade mit jeweils drei Messungen pro Konzentration zeigt Abbildung 3.44. Der y-Achsenabschnitt ist nach

den Auswertungsmethoden A und B nicht von Null verschieden, doch die Steigungen der beiden Geraden sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% von Null verschieden. Die Steigungen der beiden Methoden können nicht miteinander verglichen werden, da durch die Faltung und Ableitung die Einheiten der y-Achse verändern. Dennoch wird anhand der Residuenplots deutlich, dass die Entfernung der einzelnen Messwerte von der Ausgleichsgeraden nach beiden Auswertemethoden sehr ähnlich ist. Die Parameter der Kalibriergeraden sind in Tabelle 3.23 zusammengestellt.

Um zu prüfen, ob Paracetamol und 4-Aminophenol selektiv erfasst werden können, wurde eine Probe mit beiden Stoffen in gleicher Konzentration zykl voltammetrisch bestimmt¹⁹. Abbildung 3.43 zeigt, dass die Messkurve der beiden Stoffe zwei einzelne Peaks aufweist, die den Oxidationspeaks der jeweils einzeln gemessenen Stoffe entsprechen. Da die Voraussetzung für eine selektive Bestimmung von 4-Aminophenol neben Paracetamol durch die ausreichend voneinander entfernt liegenden Oxidationspeaks gegeben ist, kann nun geprüft werden, ob die Vorgaben der Grenzprüfung vom Europäischen Arzneibuch 7.0 erfüllt werden.

19

Methode – CV

	<i>Ebegin</i> (V)	<i>Evtx1</i> (V)	<i>Evtx2</i> (V)	<i>Estep</i> (V)	<i>Srate</i> (V/s)	<i>nscans</i>
	-0,2	+0,25	-0,2	0,004	0,5	1
PCM-Stammlösung:	Paracetamol $7,5 \cdot 10^{-1}$ g/L in 0,05 molarer schwefelsaurer Lösung					
4-AP-Stammlösung:	4-Aminophenol $3,6 \cdot 10^{-5}$ g/L in 0,05 molarer schwefelsaurer Lösung					
Messlösung:	10 ml Wasser, 1 ml Ammoniak-Puffer pH 9,5 und ggf. Stammlösung					
Zubehör:	Standmessgefäß					
Durchführung:	Nach jeder Messung und jeder Zugabe von Stammlösung wurde die Lösung für etwa 30 Sekunden gerührt.					

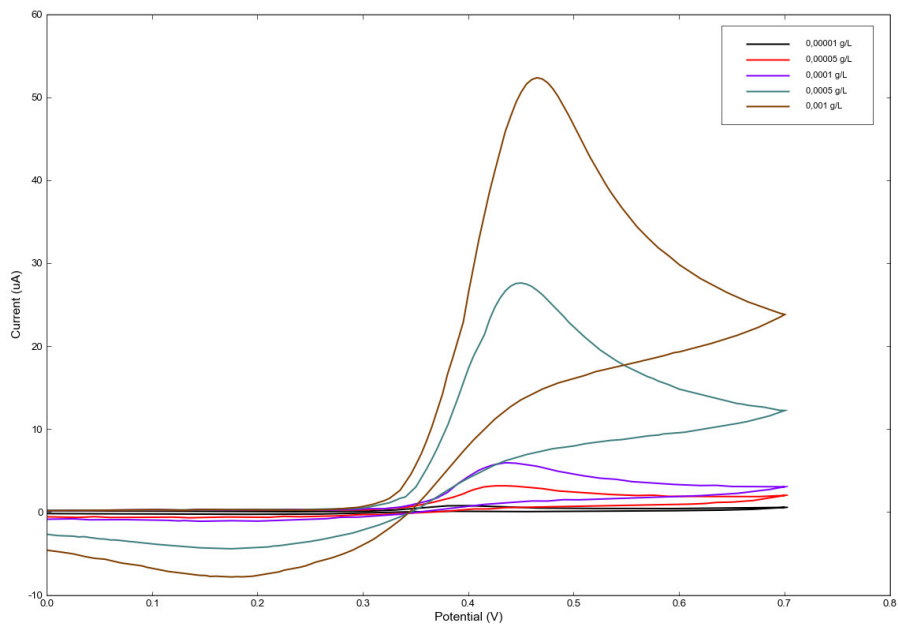


Abbildung 3.42.: CV-Messkurven von Paracetamol-Lösung zur Erstellung einer Kalibrierung auf einem Elektrodenstreifen. – Konzentration von Paracetamol zwischen $1 \cdot 10^{-5}$ g/L und $1 \cdot 10^{-3}$ g/L.

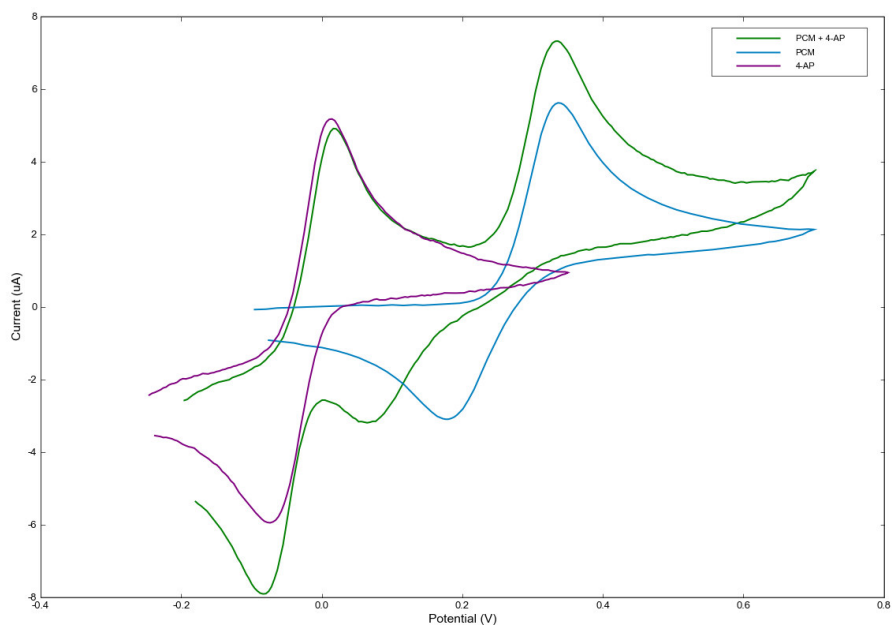
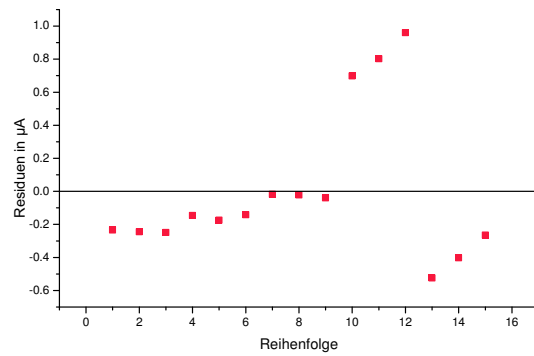
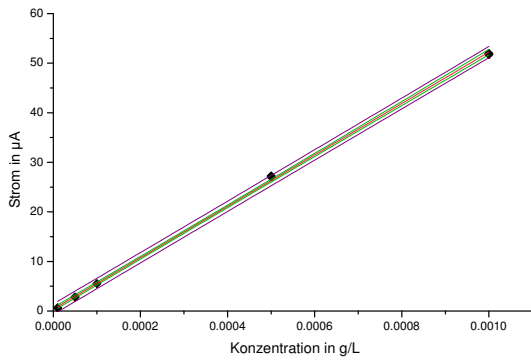
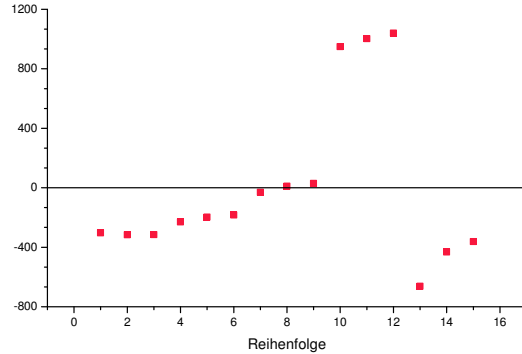
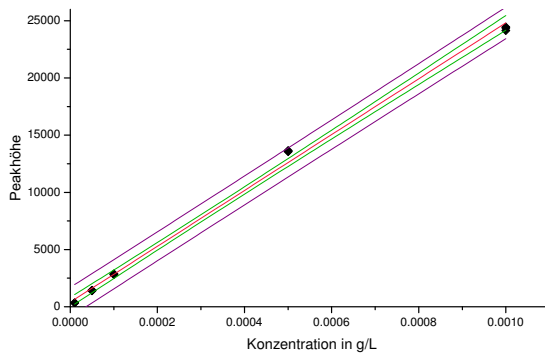


Abbildung 3.43.: CV-Messkurven von Paracetamol und 4-Aminophenol in gleicher Konzentration. – Paracetamol in blau, 4-Aminophenol in lila und beide Stoffe zusammen in grün dargestellt.



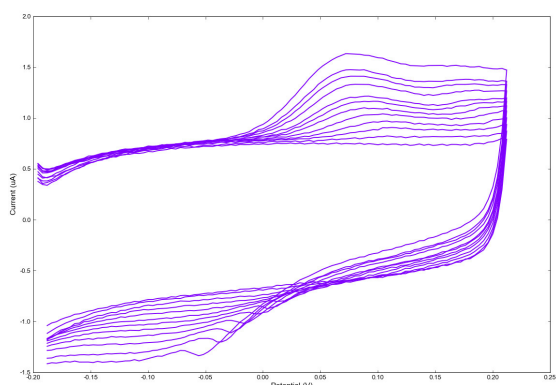
(a) Lineare Regression der Paracetamol-Peaks. – (b) Residuen vs. Reihenfolge der Datenpunkte der Methode A.



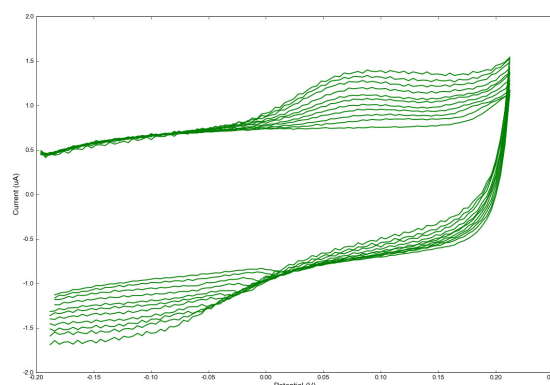
(c) Lineare Regression des Paracetamol-Peaks. – (d) Residuen vs. Reihenfolge der Datenpunkte der Methode B.

Abbildung 3.44.: Linearität und Streuung der Kalibrierdaten von Paracetamol. – Auswertung der Signale direkt durch DROPVIEW (Methode A) und durch ORIGIN (Methode B) nach Faltung und Ableitung der Kurven.

3.4.8.4. 4-Aminophenol



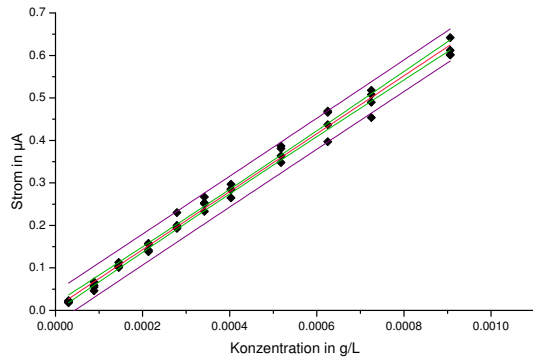
(a) 4-Aminophenol ohne Paracetamol.



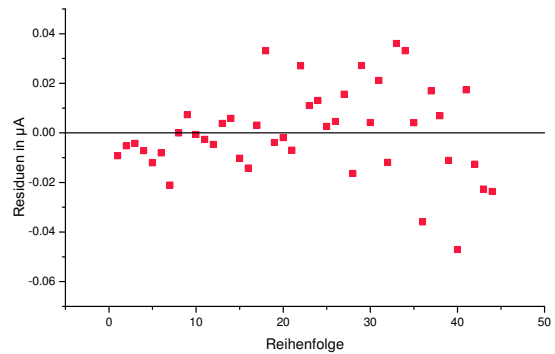
(b) 4-Aminophenol mit Paracetamol.

Abbildung 3.45.: CV-Messkurven zur Grenzprüfung von 4-Aminophenol ohne und mit Paracetamol. – Konzentration der 4-Aminophenol-Lösung von $3,0 \cdot 10^{-5}$ g/L bis $9,1 \cdot 10^{-4}$ g/L

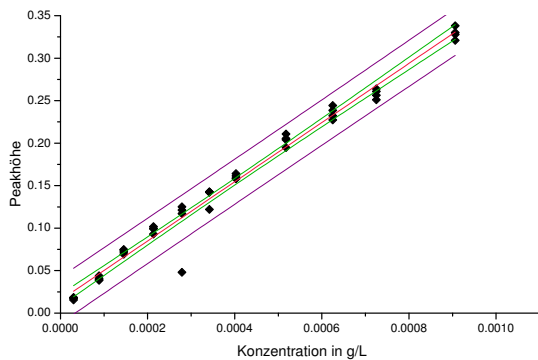
Zunächst wurde die Empfindlichkeit der zykl voltammetrischen Messung von 4-Aminophenol ohne Zusatz von Paracetamol untersucht. Für die Kalibriergerade wurden mit einem in die Messlösung eingetauchten Elektrodenstreifen elf Konzentrationen von 4-Aminophenol von $2,99587 \cdot 10^{-5}$ g/L bis $9,0625 \cdot 10^{-4}$ g/L jeweils vier mal im CV-Modus gemessen (siehe Abbildung 3.45a). Zuvor wurde die Pufferlösung zur Konditionierung vier Mal ohne 4-Aminophenol gemessen. Nach Auswertung des Oxidationspeaks der Messkurven nach Methode A ergibt sich die Kalibriergerade aus der Linearen Regression zu $y = 0,0068 + 681,8x$ mit $R^2 = 0,9909$, $RSS = 0,0133 \mu A^2$ und der Reststandardabweichung von $0,0178 \mu A$ (vgl. Abbildung 3.46 und Tabelle 3.23). Der y-Achsenabschnitt ist nicht von Null verschieden, aber die Steigung ist es jeweils mit 95-prozentiger Wahrscheinlichkeit. Die Betrachtung der Residuenplots zeigt, dass die Messwerte nach beiden Auswertemethoden gleichmäßig um die Ausgleichsgerade verteilt sind. Nach Methode B wurde die Kurve aber so manipuliert, dass ein Wert stark von den anderen abweicht. Nach einem Test nach Dixon [56] ist dieser Wert als Ausreißer anzusehen. Die Erfassungsgrenze (DL) berechnet sich zu $2,2990 \cdot 10^{-5}$ g/L (Methode A) bzw. $3,2890 \cdot 10^{-5}$ g/L (Methode B).



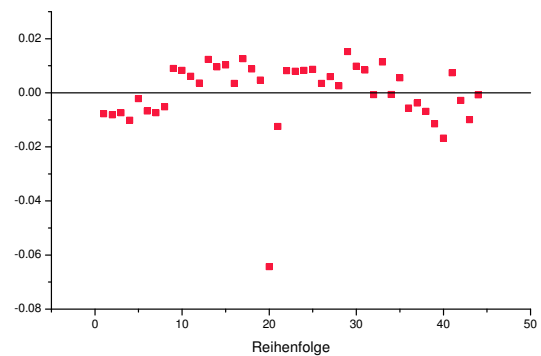
(a) Lineare Regression der Peaks von 4-Aminophenol. – Methode A.



(b) Residuen vs. Reihenfolge der Datenpunkte der 4-Aminophenol Peaks. – Methode A.



(c) Lineare Regression der Peaks von 4-Aminophenol. – Methode B.



(d) Residuen vs. Reihenfolge der Datenpunkte der 4-Aminophenol Peaks. – Methode B.

Abbildung 3.46.: Linearität und Streuung der Kalibrierdaten von 4-Aminophenol. – Auswertung der Daten nach Methode A und B.

4-Aminophenol in Anwesenheit von Paracetamol auf einem Elektrodenstreifen gemessen

Im Folgenden wurde geprüft, wie sich die Empfindlichkeit der Methode verhält, wenn zu der 4-Aminophenol-Probe eine große Menge Paracetamol hinzugefügt wird, die dem Verhältnis von 4-Aminophenol zu Paracetamol von 50 ppm entspricht. Es wurden neun Konzentrationen von $3,3514 \cdot 10^{-5}$ g/L bis $1,9241 \cdot 10^{-4}$ g/L 4-Aminophenol mit etwa 0,67 g/L Paracetamol in der Lösung mit zyklischer Voltammetrie gemessen (siehe 3.45b). Die Laufrichtung der zyklischen Messung wurde bei +0,2 V, also noch vor Beginn der Paracetamol-Oxidation, umgekehrt, da bei dieser extrem hohen Paracetamol-Konzentration die Oberfläche der Arbeitselektrode schon nach einer Messung zu stark beeinträchtigt werden würde.

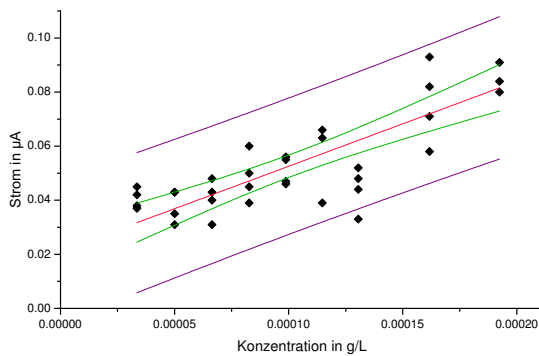
Tabelle 3.21.: Erfassungsgrenze von 4-Aminophenol in Anwesenheit von Paracetamol nach ICH-Auswertung. – Alle Messungen auf einem Elektrodenstreifen. Auswertung nach Methode A und B.

	Methode B	Methode A
berechnete Grenze von 4-AP (g/L)	$3,4860 \cdot 10^{-5}$	$5,0050 \cdot 10^{-5}$
entspricht PCM Konz. (g/L) im Messgefäß	0,6718	0,6691
entspricht ppm 4-AP in PCM	51,8815	74,8113

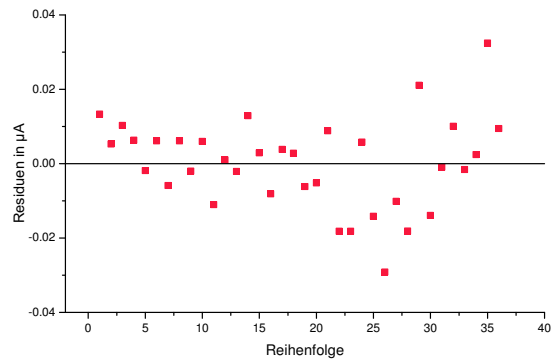
Nach Auswertung nach Methode A berechnet sich die Regressionsgerade zu $y = 0.02118 + 313.8x$ mit $R^2 = 0.62669$, $RSS = 0.00510 \mu A^2$ und der Reststandardabweichung von $0,01225 \mu A$ (Abbildung 3.47, Tabelle 3.23). Obwohl das Bestimmtheitsmass weit von 1 entfernt ist, liegen die Residuen gleichmäßig um die Ausgleichsgerade verteilt und es kann von einem linearen Zusammenhang ausgegangen werden. In diesem Fall ist sowohl die Steigung als auch der y-Achsenabschnitt mit 95-prozentiger Wahrscheinlichkeit von Null verschieden. Auch die Empfindlichkeit der Bestimmung sinkt von etwa $681,8 \mu A/(g/L)$ ohne Paracetamol auf $313,8 \mu A/(g/L)$ mit 4-Aminophenol und Paracetamol. Das bedeutet, dass der Zusatz von Paracetamol die Bestimmung von 4-Aminophenol erheblich beeinflusst. Die Erfassungsgrenze (DL) berechnet sich zu $5,005 \cdot 10^{-5} g/L$, was etwa doppelt so hoch ist wie bei der Bestimmung von reinem 4-Aminophenol. Diese Erfassungsgrenze entspricht bei der anwesenden Konzentration von Paracetamol ($0,66906 g/L$) $74.81129 ppm$ (vgl. Tabelle 3.21).

Bei der Auswertung nach Methode B sind ebenfalls y-Achsenabschnitt und Steigung von Null verschieden. Die Steigung ist etwa um die Hälfte flacher ($139,2 \mu A/(g/L)$) als bei reinem 4-Aminophenol, doch die Erfassungsgrenze von $3,486 \cdot 10^{-5} g/L$ ist kaum gestiegen ($3,289 \cdot 10^{-5} g/L$ ohne Paracetamol). Das Verhältnis von 4-Aminophenol zu Paracetamol an der Erfassungsgrenze beträgt $51.88148 ppm$.

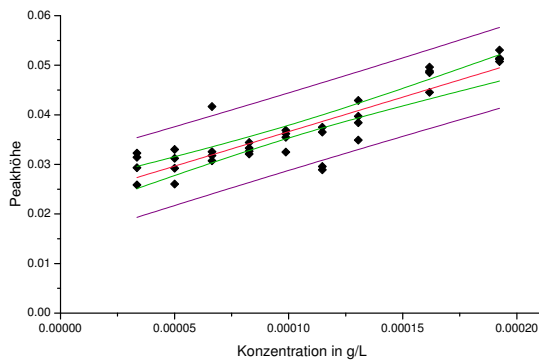
Dies zeigt, dass der vom Arzneibuch vorgeschriebene Gehalt von $50 ppm$ an 4-Aminophenol in Paracetamol nach Auswertung durch Methode B detektiert werden kann. Wird die Berechnung mit den Ergebnissen der Methode A durchgeführt, liegt der Grenzwert von $74,8 ppm$ nur wenig über dem vorgeschriebenen Wert.



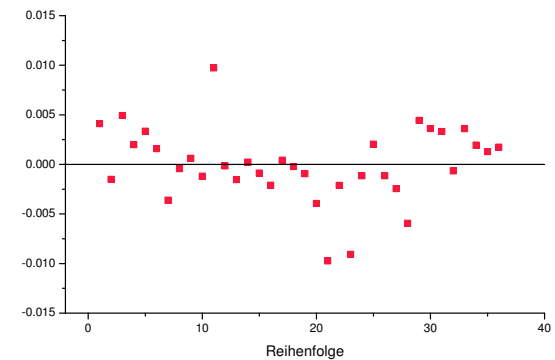
(a) Lineare Regression der Peaks von 4-Aminophenol. – Methode A.



(b) Residuen vs. Reihenfolge der Datenpunkte der 4-Aminophenol Peaks. – Methode A.



(c) Lineare Regression der Peaks von 4-Aminophenol. – Methode B.



(d) Residuen vs. Reihenfolge der Datenpunkte der 4-Aminophenol Peaks. – Methode B.

Abbildung 3.47.: Linearität und Streuung der Kalibrierdaten von 4-Aminophenol in Anwesenheit von Paracetamol. – Auswertung der Daten nach Methode A und B.

4-Aminophenol in Anwesenheit von Paracetamol jede Konzentration auf einem separaten Elektrodenstreifen gemessen

Um den Einfluss der Veränderung der Elektrodenoberfläche während aufeinanderfolgender Messungen durch unterschiedliche Konzentrationen des Analyten auszuschließen, wurden zur Erstellung einer Kalibriergeraden zur Ermittlung der Grenzwerte die verwendeten Konzentrationen auf separaten Elektrodenstreifen gemessen. Da die Elektrodenoberfläche sich dennoch mit jeder Messung ändert, wurden zum einen alle zehn durchgeführten Messungen ausgewertet und zum anderen nur die ersten vier Messungen zur Auswertung verwendet. Dadurch kann diese Messreihe besser mit der vorgehenden verglichen werden, wo alle Konzentrationen auf einer Elektrode je vier Mal gemessen worden waren.

Tabelle 3.22.: Erfassungsgrenze von 4-Aminophenol in Anwesenheit von Paracetamol nach ICH-Auswertung. – Alle Messungen auf separaten Elektrodenstreifen. Auswertung nach Methode A und B.

	Methode B	Methode A
<u>Kurven 1 – 10</u>		
berechnete Erfassungsgrenze (g/L)	$3,5020 \cdot 10^{-5}$	$3,4670 \cdot 10^{-5}$
entspricht PCM Konz. (g/L) im Messgefäß	0,3403	0,3404
entspricht ppm 4-AP in PCM	102,9160	101,8598
<u>Kurven 1 – 4</u>		
berechnete Erfassungsgrenze (g/L)	$4,6080 \cdot 10^{-5}$	$4,9020 \cdot 10^{-5}$
entspricht PCM Konz. (g/L) im Messgefäß	0,3393	0,3390
entspricht ppm 4-AP in PCM	135,8252	144,6024

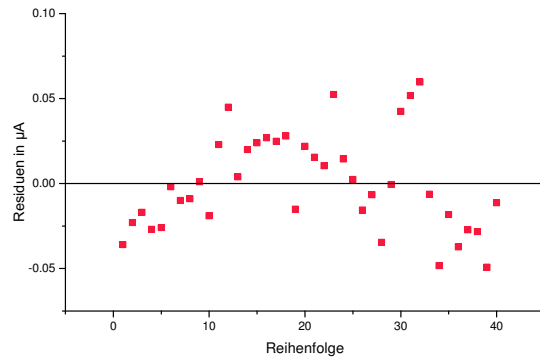
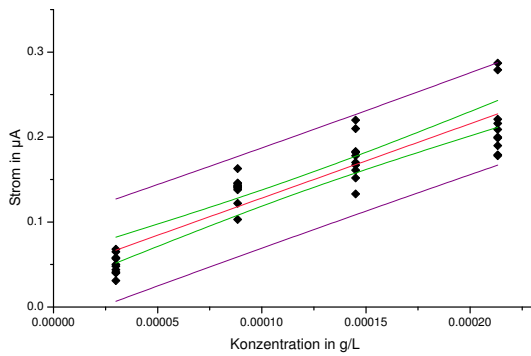
Es wurden vier Konzentrationen von $3,2657 \cdot 10^{-5}$ g/L bis $2,3138 \cdot 10^{-4}$ g/L 4-Aminophenol in Anwesenheit von etwa 0,340 54 g/L Paracetamol jeweils zehn Mal gemessen. Wie aus Abbildung 3.48 ersichtlich, streuen die Messwerte der einzelnen Konzentrationen bei beiden Auswertemöglichkeiten stark. Der Residuenplot der Methode A zeigt eine gleichmäßige Verteilung der Werte um die Ausgleichsgerade. Nach Methode B hingegen ist für die Messungen auf einem Elektrodenstreifen ein Trend zu erkennen, der aber bei der Elektrode der geringsten Konzentration steigend und bei höheren Konzentrationen fallend ist. Allgemein sind die Messwerte aber über den Kalibrierbereich gleichmäßig verteilt. Der y-Achsenabschnitt ist mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % von Null verschieden. Dennoch ist es möglich einen Gehalt von etwa 102 ppm 4-Aminophenol in Paracetamol zu bestimmen (vgl. 3.23 und Tabelle 3.22).

Wird die Auswertung nur anhand der ersten vier Messungen auf einer Elektrode durchgeführt, wird die Steigung der Kalibriergeraden etwas steiler und nach der Auswertung nach Methode A ist der y-Achsenabschnitt nicht von Null verschieden. Auch die Verfahrensstandardabweichung wird etwas kleiner, dafür steigt der Grenzwert des 4-Aminophenolgehalts auf 136 ppm (Methode B) bzw. 145 ppm (Methode A) an (siehe Abbildung 3.49, Tabelle 3.23 und 3.22).

Die Messung der Konzentrationen auf einzelnen Elektroden bietet gegenüber der Messung auf einer einzelnen Elektrode bei der Bestimmung der Grenzwerte keinen entscheidenden Vorteil.

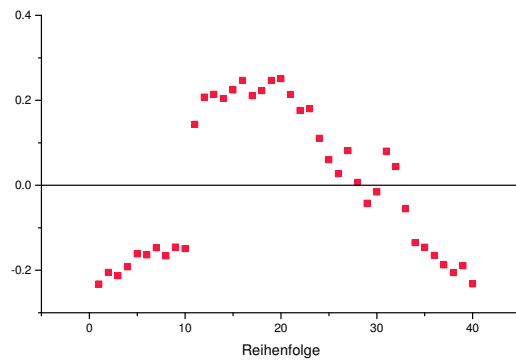
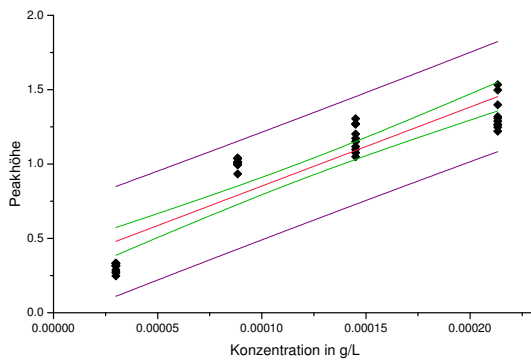
Tabelle 3.23.: Parameter der Kalibrierfunktionen von Paracetamol und 4-Aminophenol bei der Grenzprüfung. – Auswertung nach Methode A und B. Messung im CV-Modus.

	Paracetamol		4-Aminophenol			
	Methode B	Methode A	Methode B	Methode A		
y-Achsenabschnitt (μA)	0,4018	0,3733	0,0153	0,0068		
Standardfehler (μA)	0,1946	0,1600	0,0035	0,0048		
Steigung der Geraden ($\mu\text{A}/(\text{g/L})$)	24 411,3787	51 864,4516	348,1919	681,8043		
Standardfehler ($\mu\text{A}/(\text{g/L})$)	387,2352	318,3840	7,3672	10,0800		
Bestimmtheitsmaß	0,9967	0,9995	0,9815	0,9909		
Quadratsumme der Residuen (μA^2)	4,1608	2,8127	0,0071	0,0133		
Reststandardabweichung (μA)	0,5657	0,4652	0,0130	0,0178		
Detection Limit (g/L)	$2,6310 \cdot 10^{-5}$	$1,0180 \cdot 10^{-5}$	$3,2890 \cdot 10^{-5}$	$2,2990 \cdot 10^{-5}$		
Quantitation Limit (g/L)	$7,9710 \cdot 10^{-5}$	$3,0850 \cdot 10^{-5}$	$9,9660 \cdot 10^{-5}$	$6,9670 \cdot 10^{-5}$		
Verfahrensstandardabweichung (g/L)	$2,3180 \cdot 10^{-5}$	$8,9690 \cdot 10^{-6}$	$3,7310 \cdot 10^{-5}$	$2,6060 \cdot 10^{-5}$		
	4-Aminophenol mit Paracetamol					
	ein Elektrodenstreifen Messungen 1-4		separate Elektrodenstreifen Messungen 1-10		separate Elektrodenstreifen Messungen 1-4	
	Methode B	Methode A	Methode B	Methode A	Methode B	Methode A
y-Achsenabschnitt (μA)	0,0227	0,0212	0,3207	0,0407	0,2521	0,0265
Standardfehler (μA)	0,0015	0,0048	0,0564	0,0092	0,0862	0,0159
Steigung der Geraden ($\mu\text{A}/(\text{g/L})$)	139,1752	313,8280	5313,1320	874,7841	6175,1704	1067,7151
Standardfehler ($\mu\text{A}/(\text{g/L})$)	12,8757	41,5398	411,2519	67,0102	629,3034	115,7759
Bestimmtheitsmaß	0,7746	0,6267	0,8146	0,8177	0,8731	0,8587
Quadratsumme der Residuen (μA^2)	0,0005	0,0051	1,1838	0,0314	0,4074	0,0138
Reststandardabweichung (μA)	0,0038	0,0123	0,1765	0,0288	0,1706	0,0314
Detection Limit (g/L)	$3,4860 \cdot 10^{-5}$	$5,0050 \cdot 10^{-5}$	$3,5020 \cdot 10^{-5}$	$3,4670 \cdot 10^{-5}$	$4,6080 \cdot 10^{-5}$	$4,9020 \cdot 10^{-5}$
Quantitation Limit (g/L)	$1,0560 \cdot 10^{-4}$	$1,5170 \cdot 10^{-4}$	$1,0610 \cdot 10^{-4}$	$1,0510 \cdot 10^{-4}$	$1,3960 \cdot 10^{-4}$	$1,4850 \cdot 10^{-4}$
Verfahrensstandardabweichung (g/L)	$2,7300 \cdot 10^{-5}$	$3,9030 \cdot 10^{-5}$	$3,3220 \cdot 10^{-5}$	$3,2880 \cdot 10^{-5}$	$2,7620 \cdot 10^{-5}$	$2,9390 \cdot 10^{-5}$



(a) Lineare Regression der Peaks von 4-Aminophenol. – Methode A.

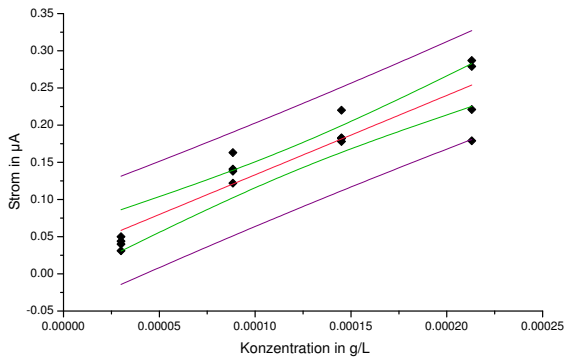
(b) Residuen vs. Reihenfolge der Datenpunkte der 4-Aminophenol Peaks. – Methode A.



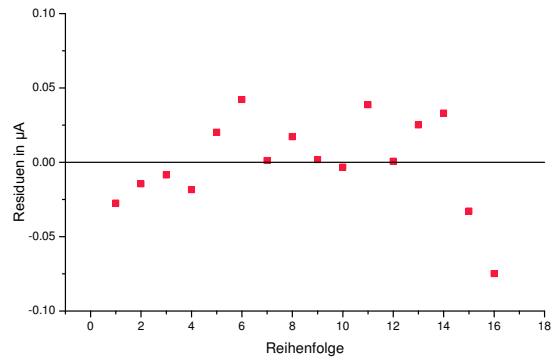
(c) Lineare Regression der Peaks von 4-Aminophenol. – Methode B.

(d) Residuen vs. Reihenfolge der Datenpunkte der 4-Aminophenol Peaks. – Methode B.

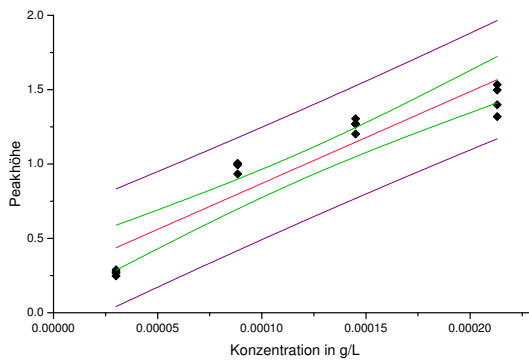
Abbildung 3.48.: Linearität und Streuung der Kalibrierdaten von 4-Aminophenol in Anwesenheit von Paracetamol. Je 10 Messungen auf separaten Elektroden. – Auswertung der Daten nach Methode A und B.



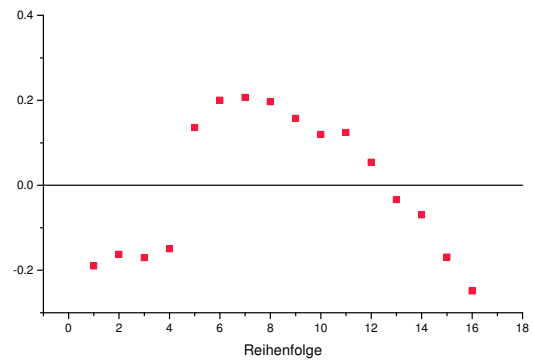
(a) Lineare Regression der Peaks von 4-Aminophenol. – Methode A.



(b) Residuen vs. Reihenfolge der Datenpunkte der 4-Aminophenol Peaks. – Methode A.



(c) Lineare Regression der Peaks von 4-Aminophenol. – Methode B.



(d) Residuen vs. Reihenfolge der Datenpunkte der 4-Aminophenol Peaks. – Methode B.

Abbildung 3.49.: Linearität und Streuung der Kalibrierdaten von 4-Aminophenol in Anwesenheit von Paracetamol. Peakhöhe der Messungen 1 – 4 auf separaten Elektroden. – Auswertung der Daten nach Methode A und B.

3.4.9. Robustheit der Paracetamolkalibrierung – Vergleich μ Stat 200 und Trace Analyzer

Um die Robustheit der Kalibrierung von Paracetamol zu prüfen, wurde die gleiche Methode mit zwei unterschiedlichen Steuergeräten durchgeführt. Es wurde je ein Elektrodenstreifen DRP-110 an den μ STAT 200 und an den TRACE ANALYZER von Methrom angeschlossen. An beiden Geräten wurde der gleiche Versuch zur gleichen Zeit durchgeführt. Anhand der Geradenparameter wird überprüft, ob die Methode robust ist.

Es wurden neun Konzentrationen zwischen $5,9 \cdot 10^{-6}$ mol/L und $2,9 \cdot 10^{-4}$ mol/L zu je 20 mL hergestellt und auf die jeweiligen Messgefäße verteilt. Es wurden zehn Messungen im LS-Modus von jeder Konzentration aufgenommen. Zwischen den Messungen wurde die Lösung für 30 Sekunden gerührt. Am TRACE ANALYZER wurden die zehn Messungen automatisiert durchgeführt²⁰.

Die Peakauswertung der einzelnen Konzentrationen ist in Tabelle 3.24 zusammengefasst.

Für jedes Gerät wurde eine Kalibriergerade erstellt (siehe Abbildung 3.50). Vergleicht man die Parameter der Kalibriergeraden, so zeigt sich, dass die Messungen des μ STAT größere Fehler aufweisen, als die des TRACE ANALYZERS. Schon die Auswertung der Messwerte der einzelnen Konzentrationen durch den TRACE ANALYZER zeigt geringere Schwankungen in Peakhöhe und -lage. Hinzu kommt, dass die Messungen mit dem μ STAT im Bereich der niedrigsten Konzentrationen sich kaum voneinander unterscheiden und nicht gut auf der Ausgleichsgeraden liegen, deren Bestimmtheitsmaß nur 0,9951 beträgt. Vom TRACE ANALYZER wurden auch die kleinen Konzentrationen differenziert bestimmt. Das Bestimmtheitsmaß von 0,9999 zeigt, dass die Ausgleichsgerade gut zu den Werten passt.

20

Methode – *DCTMODE* – 746 VA TRACE ANALYZER

SSWEEP:	<i>U.start (mV)</i>	<i>U.end (mV)</i>	<i>U.step (mV)</i>	<i>t.step (s)</i>	<i>S.rate (mV/s)</i>
	+100	+800	10	0,2	50

Methode: – LS – DROPVIEW

<i>Measurement:</i>	<i>Ebegin (V)</i>	<i>Eend(V)</i>	<i>Estep(V)</i>	<i>Srate(V/s)</i>
	+0,1	+0,8	0,01	0,05

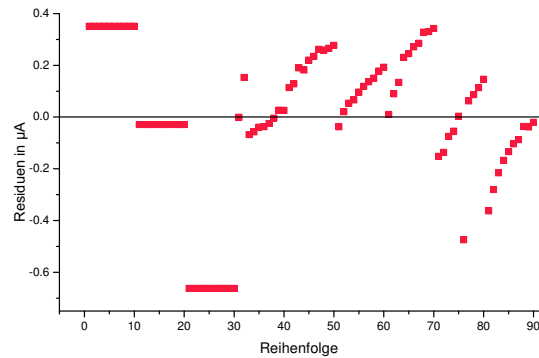
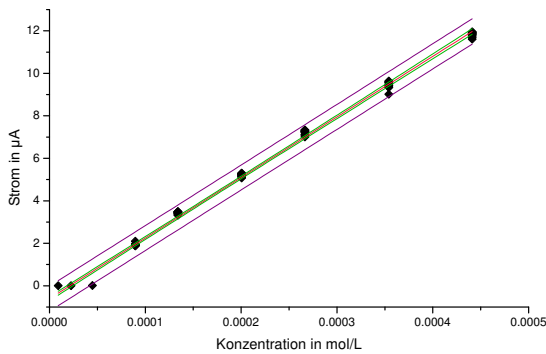
PCM-Stammlösung: Paracetamol $5,29 \cdot 10^{-2}$ mol/L (0,080g PCM in Ethanol angelöst, mit 0,5 mL verdünnter Schwefelsäure versetzt und zu 10,0 mL mit Reinstwasser verdünnt.)

Puffer: Ammoniumpuffer pH 9,5.

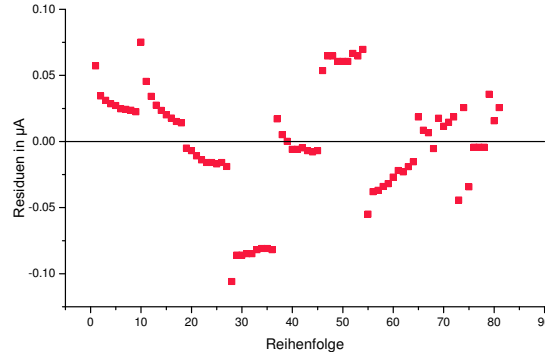
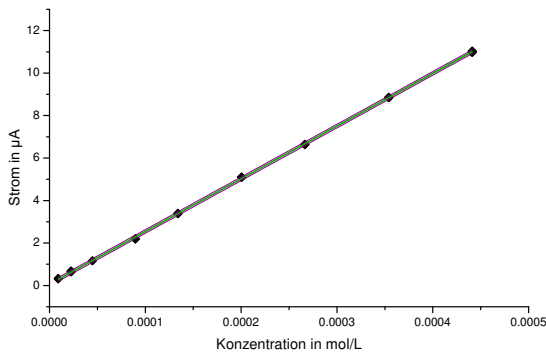
Messlösung: 20,0 mL Reinstwasser mit Dosimat dosiert, 2,0 mL Puffer und entsprechende Menge Stammlösung dazu gegeben. Nach Homogenisieren der Lösung Verteilung auf die beiden Messgeräte.

Durchführung: Einbringen des Elektrodenstreifens in die Messlösung. Rühren der Lösung für 30 Sekunden, warten für 30 Sekunden. Beginn der LS-Messung. 9 Wiederholungen. Spülen des Elektrodenstreifens und Wechsel der Messlösung.

Obwohl die berechneten Geradeparameter für die Messung und Auswertung durch den TRACE ANALYZER kleiner sind als die durch den μ STAT ermittelten, ist dennoch die Steigung von diesem höher. Da aber auch der Standardfehler der Steigung fast zehnfach erhöht ist, kann man nicht davon ausgehen, dass die Empfindlichkeit der Methode tatsächlich besser ist. Die Erfassungsgrenze liegt nach Auswertung durch den μ STAT bei $3,7 \cdot 10^{-6}$ mol/L und nach Auswertung durch den TRACE ANALYZER bei $6,5 \cdot 10^{-7}$ mol/L.



(a) Lineare Regression der Peaks von Paracetamol. – μ STAT. (b) Residuen vs. Reihenfolge der Datenpunkte der Paracetamol Peaks. – μ STAT.



(c) Lineare Regression der Peaks von Paracetamol. – TRACE ANALYZER. (d) Residuen vs. Reihenfolge der Datenpunkte der Paracetamol Peaks. – TRACE ANALYZER.

Abbildung 3.50.: Linearität und Streuung von Kalibrierdaten der LS-Messungen von Paracetamol. – Zehn Messungen der neun Konzentrationen auf einer Elektrode DRP-110 gemessen.

Im Allgemeinen waren die Messwertschwankungen je Konzentration bei den Messungen mit dem μ STAT etwas größer als bei den Messungen mit dem TRACE ANALYZER, was dazu führt, dass die Fehler der Kalibrierfunktion des μ STAT größer waren. Bei den kleinen Konzentrationen von $5,9 \cdot 10^{-6}$ mol/L bis $2,9 \cdot 10^{-5}$ mol/L sind die Peakströme des μ STAT um zwei Zehnerpotenzen kleiner als die der gleichen Konzentrationen gemessen am TRACE ANALYZER. Dies könnte auf einen Wackelkontakt am Verbindungskabel oder einen erhöh-

Tabelle 3.24.: Mittlere Peakhöhe und -lage der LS-Messungen von Paracetamol mit dem μ STAT und dem TRACE ANALYZER. – Alle Messungen je Gerät auf einem Elektrodenstreifen DRP-110 durchgeführt.

Konzentration mol/L	μ STAT				TRACE ANALYZER			
	MW V	SD V	MW μ A	SD μ A	MW V	SD V	MW μ A	SD μ A
$5,940 \cdot 10^{-6}$	0,410	0,000	0,003	0,000	0,387	0,001	0,313	0,004
$1,484 \cdot 10^{-5}$	0,390	0,000	0,006	0,000	0,381	0,001	0,644	0,010
$2,966 \cdot 10^{-5}$	0,380	0,000	0,011	0,000	0,384	0,002	1,161	0,004
$5,920 \cdot 10^{-5}$	0,404	0,016	1,944	0,063	0,369	0,002	2,200	0,002
$8,865 \cdot 10^{-5}$	0,450	0,000	3,440	0,047	0,390	0,002	3,383	0,004
$1,326 \cdot 10^{-4}$	0,390	0,000	5,223	0,055	0,378	0,001	5,099	0,003
$1,763 \cdot 10^{-4}$	0,423	0,005	7,246	0,083	0,390	0,002	6,646	0,007
$2,343 \cdot 10^{-4}$	0,411	0,003	9,455	0,178	0,396	0,001	8,859	0,008
$2,918 \cdot 10^{-4}$	0,390	0,000	11,850	0,083	0,387	0,002	11,011	0,021

ten Widerstand an den Kontakten zurückgeführt werden. Eine Erklärung dafür, dass die Messwertschwankungen innerhalb einer Konzentration allgemein beim TRACE ANALYZER geringer ausgeprägt sind, könnte an der automatisierten Durchführung liegen. Nachdem die Lösung in das Messgefäß gefüllt und die Elektroden hinein getaucht worden waren, lief das Programm von Rühren, Warten und Messen automatisch durch. Es können weniger Fehler durch kürzeres oder längeres Rühren oder Warten entstehen. Der Rührer des TRACE ANALYZER dreht sich mit einer weitaus höheren Geschwindigkeit, als der Magnetrührer, der beim Rühren der Messgefäßes des μ STAT verwendet wird. Dadurch wird die Lösung nach der Messung besser homogenisiert. Auf der Elektrode adsorbierte Stoffe werden möglicherweise stärker abgespült, was zu den geringeren Schwankungen der Messergebnisse innerhalb einer Konzentration geführt haben könnte.

Es ist möglich, eine Kalibriergerade bestehend aus insgesamt 90 gemessenen Werten auf einem Elektrodenstreifen (DRP-110) mit guten Geradenparametern zu erhalten. Werden die Messungen von einem Gerät gesteuert, mit welchem auch Rühr- und Wartezeiten programmiert werden können, so verbessern sich die Geradenparameter.

3.4.10. Diskussion

Während der PQ wurde die allgemeine Einsetzbarkeit des Voltammetriesystems anhand von speziellen Anwendungen überprüft.

Als ein grundlegendes Kriterium zur Feststellung der Qualität von Messgeräten gilt die Präzision von Messergebnissen. Nachfolgend wurde die Frage erörtert, welche Präzision mit Messungen sowohl auf einem Elektrodenstreifen als auch auf verschiedenen Elektro-

Tabelle 3.25.: Parameter der Kalibrierfunktionen von Paracetamol gemessen am μ STAT und am TRACE ANALYZER.

	μ STAT	TRACE ANALYZER
y-Achsenabschnitt (μ A)	-0,6042	0,0630
Standardfehler (μ A)	0,0483	0,0074
Steigung der Geraden (μ A/(mol/L))	43 095,6210	37 497,2132
Standardfehler (μ A/(mol/L))	322,8318	49,4430
Bestimmtheitsmaß	0,9951	0,9999
Quadratsumme der Residuen (μ A ²)	7,5727	0,1435
Reststandardabweichung (μ A)	0,2934	0,0426
Detection Limit (mol/L)	$3,6962 \cdot 10^{-6}$	$6,5037 \cdot 10^{-7}$
Quantitation Limit (mol/L)	$1,1201 \cdot 10^{-5}$	$1,9708 \cdot 10^{-6}$
Verfahrensstandardabweichung (mol/L)	$6,8081 \cdot 10^{-6}$	$1,1361 \cdot 10^{-6}$

denstreifen erreicht werden kann. Obwohl es sich bei den Elektrodenstreifen um Einweg-elektroden handelt, sind sie nicht dazu geeignet, nur eine Messung darauf durchzuführen. Die erste Messung unterscheidet sich in Peaklage und -höhe am deutlichsten von den folgenden Messungen. Ebenfalls unterscheiden sich die ersten Messungen auf verschiedenen Elektrodenstreifen stark voneinander.

Die Präzision von 20 Messungen auf einem Elektrodenstreifen liegt bei 2,5 %. Es hat sich gezeigt, dass durch eine Konditionierung der Elektroden, entweder in Form von einer zehnfachen CV-Messung der Pufferlösung oder durch fünf Messungen der ausgewählten Methode vor Beginn der eigentlichen Messungen, eine weitaus bessere Präzision für die folgenden Messungen zu erreichen war, was sich in relativen Standardabweichungen von 0,5 % bis 1,5 % widerspiegelt. Die Wiederholpräzision von 15 Messungen nach fünf Konditionierungsmessungen auf 20 Elektroden zeigte, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % alle Messwerte aus einer Grundgesamtheit stammten. Eine Wiederholung der Messreihe von 15 Messungen nach fünf Konditionierungsmessungen auf 20 Elektroden wurde ein halbes Jahr später durchgeführt. Die Messungen zählen mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % zu einer Grundgesamtheit. Sowohl die Standardabweichungen, als auch die Mittelwerte der beiden Messreihen sind allerdings signifikant voneinander verschieden.

Die Messreihe wurde mit den gleichen Elektroden an einem anderen Potentiostaten, dem TRACE ANALYZER, ausgeführt. Obwohl aufgrund der Auswertungsmöglichkeiten des TRACE ANALYZERS keine CV- sondern LS-Messungen durchgeführt wurden, sind die Messergebnisse auf den einzelnen Elektroden nicht signifikant voneinander verschieden, und auch die Messreihe ist nicht signifikant von der Messreihe am μ STAT verschieden. Für quantitative Bestimmungen ist eine zeitnahe Kalibrierung daher unbedingt nötig.

Am Beispiel des Nimodipin konnte gezeigt werden, dass die Rührdauer zwischen den Messungen einen erheblichen Einfluss auf die Peakhöhe hat. Da es während des Rührens zur Adsorption an die Elektrodenoberfläche kommt, erhöht sich der Oxidationspeak proportional zur Rührdauer. Dies konnte genutzt werden, um die Empfindlichkeit der Methode zu steigern. Bei einer Adsorptionszeit von fünf Minuten stieg die Empfindlichkeit um das Dreifache. Weiterhin wurde gezeigt, dass mit einer Rührdauer von 60 Sekunden eine Nachweisgrenze von 1,2 ng/L (entsprechend $3,6 \cdot 10^{-6}$ mol/L) Nimodipin im DPV-Modus erreicht werden konnte. Vergleichbare Nachweisgrenzen waren bisher nur mit Adsorptive-Stripping Methoden an der hängenden Quecksilberelektrode erreicht worden. Dies zeigt, dass mit den Kohlenstoffelektroden ähnlich gute Nachweisgrenzen für Nimodipin erreicht werden können, wie mit Quecksilber als Arbeitselektrode.

Des Weiteren wurden Erfassungsgrenzen von Paracetamol und 4-Aminophenol bestimmt. Nach der Monographie von Paracetamol im Europäischen Arzneibuch ist 4-Aminophenol eine Verunreinigung von Paracetamol, welche durch Flüssigchromatographie bestimmt wird. Da 4-Aminophenol reversibel oxidierbar ist, und sein Standardpotential von Paracetamol verschieden ist, können beide nebeneinander voltammetrisch bestimmt werden. Die Erfassungsgrenze von reinem 4-Aminophenol liegt bei $2,3 \cdot 10^{-5}$ g/L. Wenn neben 4-Aminophenol noch ein Überschuss an Paracetamol in der Lösung vorhanden ist, verschlechtert sich die Empfindlichkeit der Methode und die Erfassungsgrenze steigt auf $5,0 \cdot 10^{-5}$ g/L. Die Vorgabe des Arzneibuchs, in einer Paracetamolösung eine Menge von 50 ppm 4-Aminophenol erfassen zu können, wurde erfüllt. Die Anwendung von CV-Messungen auf Kohlenstoffelektroden zur Prüfung auf die Verunreinigung 4-Aminophenol in Paracetamol nimmt weniger Zeit in Anspruch als die vom Arzneibuch vorgeschriebene Flüssigchromatographie, da eine Messung nur etwa 100 Sekunden dauert. Auch die Menge an benötigtem Lösungsmittel ist viel geringer, da kein Fließmittel verbraucht wird, sondern nur wenige Milliliter zum Lösen der Stoffe nötig sind. Allerdings können voltammetrische Methoden nur bei Stoffen angewendet werden, die elektrochemisch aktiv sind.

Um die Robustheit der Messergebnisse zu untersuchen, wurde von den selben Lösungen zeitgleich mit den gleichen Elektrodenstreifen DRP-110 an zwei unterschiedlichen Potentiostaten, dem μ STAT 200 und dem TRACE ANALYZER, eine Kalibriergerade erstellt. Alle Messungen je Potentiostat wurden im LS-Modus mit einem einzigen Elektrodenstreifen durchgeführt. Zur Konditionierung wurde die Pufferlösung zehn mal gemessen. Es zeigte sich, dass sich sowohl die einzelnen Messwerte pro Konzentration am μ STAT 200 stärker verändert hatten, als auch die Fehler der Parameter der Kalibriergeraden fast um das Zehnfache größer waren, als bei den Messungen durch den TRACE ANALYZER. Die Verfahrensstandardabweichung des μ STAT 200 ist mit $6,8 \cdot 10^{-6}$ mol/L sechs mal größer als

die des TRACE ANALYZERS mit $1,1 \cdot 10^{-6}$ mol/L. Ein Grund dafür ist die Möglichkeit, am TRACE ANALYZER eine Methode zu programmieren, die eine automatisierte Durchführung von mehreren Messungen hintereinander inklusive Rührzeiten und Wartezeiten zulässt. Start der Messungen, An- und Abschalten des Magnetrührers sowie Wartezeiten müssen bei den Messungen durch den μ STAT 200, der durch DROPVIEW gesteuert wird, alle manuell durchgeführt werden. Dieser Versuch zeigt, dass mit den Elektroden in Bezug auf die Peakhöhe präzise Messungen durchgeführt werden können. Die Abweichungen in den Messwerten sind stark von der Durchführung abhängig. Eine Verminderung der Änderung der Peaklage lässt sich auch nicht durch eine automatisierte Durchführung der Messungen erreichen.

Darüber hinaus wurde die Anwendung von weiteren Elektrodenstreifen auf ihre Anwendbarkeit untersucht. Die Eigenschaften von Kohlenstoff-Nanoröhren als Arbeitselektrode (DRP-110CNT) und mit Cobalt-Phthalocyanin beschichtete Kohlenstoffelektroden (DRP-410) im Vergleich mit den klassischen Kohlenstoffelektroden (DRP-110) wurden untersucht. Obwohl das Standardpotential von Oxalsäure bei $-0,47$ V liegt, lässt sich im CV-Modus auf den klassischen Kohlenstoffelektroden kein Oxidationspeak feststellen. Auch mit den Kohlenstoff-Nanoröhren-Elektroden konnte keine Oxidation registriert werden. Erst die Verwendung der mit Cobalt-Phthalocyanin beschichteten Elektroden führte zu einem Oxidationspeak der Oxalsäure. Auch mit der sensibleren DPV-Methode konnte nur auf den Cobalt-Phthalocyanin beschichteten Elektroden eine Oxidation von Oxalsäure registriert werden. Folglich zeigten die Kohlenstoff-Nanoröhren-Elektroden keinen Vorteil gegenüber den klassischen Kohlenstoffelektroden.

Die Eignung der Elektrodenstreifen DRP-550 wurde in Bezug auf Langzeitstabilität und Ansprechverhalten anhand der Titration von Ascorbinsäure mit Iodlösung untersucht. Die Verwendung des Voltammetrie-Messsystems im AD-Modus als monoamperometrische Indikation der Titration ist aufgrund der großen Reststandardabweichung wenig präzise und hat wegen der großen Abweichung des Gehalts eine geringe Richtigkeit. Bei den monoamperometrisch indizierten Titrationsen, die vom TITRANDO gesteuert worden sind, hat die Kombination aus Platin- und Silberelektrode des Elektrodenstreifens DRP-550 die niedrigste Präzision. Die Richtigkeit der Methode ist jedoch statistisch nicht signifikant verschieden von der Vergleichsmethode, bei der eine Platinelektrode und Silber-Silberchloridelektrode von METROHM verwendet worden sind. Wird mit der Platinelektrode des Elektrodenstreifens eine große Silberelektrode oder die Silber-Silberchloridelektrode kombiniert, steigt die Präzision der Methoden erheblich. Die Pseudoreferenzelektrode aus Silber des Elektrodenstreifens wird also durch die Vorgänge während der Titration verändert.

Bei der biamperometrisch indizierten Titration von Ascorbinsäure unter Verwendung der Platinelektroden des Elektrodenstreifens DRP-550 zeigt sich ein additiver Fehler, der auf das langsamere Ansprechen der Elektroden auf die Konzentrationsänderung der Lösung zurückzuführen ist. Dennoch sind die Reststandardabweichungen und damit die Präzision vergleichbar. Auch die Gehalte und damit die Richtigkeit bei Verwendung der Platinelektroden des Elektrodenstreifens DRP-550 und der Doppelplatin-Elektroden von METROHM sind nicht signifikant voneinander verschieden.

Dies zeigt, dass zur Indikation von Redox-Titrationen die DRP-550-Elektrodenstreifen geeignet sind. Als Indikationsmethode sollte nur die Biamperometrie angewendet werden, da so eine mögliche Veränderung der Silberelektrode durch Oxidation und damit Beeinflussung der Reaktivität ausgeschlossen wird.

Sowohl der Potentiostat als auch die Elektrodenstreifen sind für voltammetrische Messungen geeignet. So können Messungen mit einer Präzision um 2 % erreicht werden. Durch die eingeschränkte Möglichkeit der Methodenprogrammierung der Software DROPVIEW ist keine Automatisierung von Wiederholmessungen möglich. Dadurch lässt sich die Präzision nicht weiter steigern. Die Kombination der Arbeits- und Gegenelektrode mit einer Pseudo-Referenzelektrode aus Silber hat keinen negativen Einfluss auf die Präzision der Peakhöhe. Die Verschiebung der Peakpotentiale bei wiederholten Messungen ist auf die stetige Veränderung der Referenzelektrode zurückzuführen. Dadurch ist es unmöglich, das Peakpotential zur Charakterisierung der Substanz heranzuziehen.

Kapitel 4.

Zusammenfassung und Ausblick

4.1. Zusammenfassung

Es wurde eine ausführliche Gerätequalifizierung des Voltammetrie-Messsystems bestehend aus dem Potentiostaten μ STAT 200, den Elektrodenstreifen und weiterem Zubehör von DROPSENS durchgeführt. Dabei wurde der Einteilung der Qualifizierung der USP in die vier Abschnitte DQ, IQ, OQ und PQ gefolgt.

Die Design-Qualifizierung bestand aus der Zusammenstellung der Anforderungen an das Voltammetrie-Messsystem. Diese waren die innovative Herstellungstechnik der Feststoffelektroden durch Siebdruck, das Konzept der Einweg-Elektroden und die im Gegensatz zu Quecksilber ungiftigen Elektrodenmaterialien. Darüber hinaus war es die Möglichkeit, aufgrund der geringen Ausmaße und des Gewichts des Potentiostaten, Messungen an jedem Ort statt nur im Labor durchführen zu können.

Während der darauf folgenden Installations-Qualifizierung wurden alle gelieferten Teile geprüft und dokumentiert. Die Installation von Software und der Aufbau des Geräts waren erfolgreich.

Die Funktions-Qualifizierung umfasste die Prüfung der einzelnen Bestandteile des Voltammetrie-Messsystems ebenso wie das allgemeine Handling. Der Potentiostat wurde auf die Spezifikationen des Herstellers geprüft, welchen er entspricht. Die Elektroden allein konnten nur auf die Oberflächenbeschaffenheit untersucht werden. Sie weisen aufgrund der Herstellungstechnik eine netzartige Struktur auf, was nicht den idealen Eigenschaften einer Elektrodenoberfläche entspricht. Darüber hinaus ist die Elektrodenoberfläche hydrophob, was das Aufbringen von kleinen Tropfenvolumina unter $100\ \mu\text{L}$ für Messungen direkt auf dem Elektrodenstreifen erschwert. Das Zubehör wie Messgefäß und Durchflusszelle sind funktionsfähig, müssen jedoch aufgrund ihres geringen Eigengewichts fixiert werden. Die Anforderung der DQ, das Gerät auch außerhalb des Labors zu verwenden, ist nur eingeschränkt möglich, da die kleinen und leichten Bauteile auf einem trockenen, stabilen und vibrationsfreien Untergrund betrieben werden müssen.

Bei der Prüfung der Steuersoftware sind erhebliche Mängel festgestellt worden. Sowohl bei der Übertragung der Messparameter, als auch bei der Auswertung und Speicherung

von Messkurven sind Fehler aufgetreten, die nur durch umsichtigen Umgang mit der Steuersoftware vermieden werden konnten.

Im Zuge der Leistungs-Qualifizierung wurden verschiedene Anwendungen auf dem Voltammetrie-Messsystem ausgeführt und anhand der Ergebnisse die Eignung des Systems beurteilt.

Da sich mit jeder Messungen auf einem Elektrodenstreifen (DRP-110) Lage und Höhe der Peaks verändern, wurde die Präzision von CV-Messungen eines Tropfens Paracetamol-Lösung auf einem Elektrodenstreifen untersucht. Die rel. SD von 20 Messungen je eines Tropfens auf einem Elektrodenstreifen beträgt für die Peakhöhe 2,5 % und für die Peaklage sogar 13 %. Die Präzision der Messungen kann deutlich verbessert werden, wenn die Elektroden vor der Messung konditioniert werden. Eine durch das Steuerprogramm einstellbare Vorbehandlung (*Pretreatment*) kann nur bei einem festen Potential erfolgen. Dies hatte keine Verbesserung der Präzision zur Folge. Eine Vorbehandlung der Elektroden durch CV-Scans im Messbereich mit der Pufferlösung führte zu einer ähnlich guten Verbesserung der Präzision, wie das außer Acht lassen der ersten fünf Messungen einer Messreihe. Nach beiden Vorgehensweisen konnte die rel. SD des Peakpotentials um mehr als die Hälfte und die rel. SD der Peakhöhe auf $< 1\%$ gesenkt werden. Die Wiederholpräzision von 15 Messung nach 5 Messungen zur Konditionierung wurde auf 20 Elektrodenstreifen untersucht. Die Ergebnisse waren nicht signifikant unterschiedlich und gehören mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % einer Grundgesamtheit an. Eine Wiederholung der Messreihe mit einem anderen Potentiostaten (TRACE ANALYZER) und die Auswertung der Daten über dessen Software zeigte, dass die Messungen nicht signifikant voneinander verschieden waren.

Ein direkte Vergleich der beiden Potentiostaten und Steuersysteme μ STAT und TRACE ANALYZER wurde anhand einer Kalibrierfunktion von Paracetamol gezogen. Mit dem TRACE ANALYZER wurden deutlich bessere Ergebnisse in Bezug auf Präzision der Peakhöhen der einzelnen Konzentrationen und Parameter der Kalibriergeraden erzielt.

Die Veränderung der Elektrodenoberfläche kommt durch Oxidationsvorgänge und Adsorption zustande. Im Falle von Nimodipin konnte die Eigenschaft, dass dessen Adsorption proportional zur Zeit geschieht, genutzt werden, um die Empfindlichkeit der Methode zu verbessern. Es wurde gezeigt, dass mit einer Rührdauer von 60 Sekunden eine Nachweisgrenze von 1,2 ng/L Nimodipin erreicht werden konnte, was bisher nur mit Adsorptive Stripping Methoden an der hängenden Quecksilberelektrode erreicht worden ist [18].

Mittels Parametern der Kalibriergeraden wurden die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen von Paracetamol und 4-Aminophenol ermittelt. Die Kalibriergeraden hatten Verfahrensstandardabweichungen von $9,0 \cdot 10^{-6}$ g/L für Paracetamol und $2,6 \cdot 10^{-5}$ g/L für 4-Aminophenol. Die Nachweis- und Erfassungsgrenzen lagen bei $1,0 \cdot 10^{-5}$ g/L und $3,1 \cdot 10^{-5}$ g/L für Paracetamol und bei $2,3 \cdot 10^{-5}$ g/L und $7,0 \cdot 10^{-5}$ g/L für 4-Aminophenol

nach direkter Auswertung der Kurven durch DROPVIEW. Zusätzlich wurde eine weitere Auswertung der Kurven durch Faltung und Ableitung durchgeführt, was die Parameter der Kalibriergerade und daraus folgend die Nachweisgrenzen jedoch nicht verbessert hat. Bei der Prüfung von 4-Aminophenol als Verunreinigung in Paracetamol wurde eine leicht erhöhte Erfassungsgrenze von $5,0 \cdot 10^{-5}$ g/L ermittelt, was einem Gehalt von 52 bzw. 75 ppm Paracetamol entspricht.

Anhand der Oxidation von Oxalsäure wurden die Eigenschaften von Kohlenstoff-Nanoröhren als Arbeitselektrode (DRP-110CNT) und mit Cobalt-Phthalocyanin beschichtete Kohlenstoffelektroden (DRP-410) im Vergleich mit den klassischen Kohlenstoffelektroden (DRP-110) untersucht. Es hat sich gezeigt, dass die Kohlenstoff-Nanoröhren keinen Vorteil gegenüber den klassischen Kohlenstoffelektroden haben, da es mit keinem der beiden Elektrodenstreifen zur Oxidation von Oxalsäure kam. Bei den mit Co-Phthalocyanin beschichteten Elektroden hingegen war das Oxidationspotential von Oxalsäure so weit herabgesetzt, dass ein Oxidationspeak registriert werden konnte.

Mit den Elektrodenstreifen DRP-550, deren WE und CE aus Platin bestehen, wurde die Langzeitstabilität während der Titration getestet. Besonderes Augenmerk gilt der RE aus Silber, die im direkten Kontakt zur Titrationslösung steht und von dieser oxidiert bzw. reduziert werden könnte. Die Titration wurde sowohl biamperometrisch als auch monoamperometrisch indiziert. Einerseits wurden die Elektrodenstreifen an den Potentiostaten μ STAT angeschlossen und die Titration im AD-Modus verfolgt. Andererseits wurden die Elektrodenstreifen und auch klassische Doppelplatin-, Silber-, und Silber/Silberchlorid-Elektroden an ein automatisiertes Titrationssystem TITRANDO angeschlossen und zur Indizierung der Titration verwendet. Das Voltammetrie-Messsystem ist nicht zur Titrationauswertung geeignet, da der Gehalt der Substanz signifikant vom berechneten und auch vom Gehalt der Referenzmethode abweicht. Die Gehalte der mono- und biamperometrischen Indikation mit den Elektrodenstreifen sind nicht signifikant verschieden von den Gehalten der Referenzmethoden. Aufgrund der Veränderung der Silberelektrode ist die biamperometrische Indikation der Titration besser geeignet. Die Elektroden sind also über die Dauer einer Titration stabil und sprechen schnell genug auf die Änderung des Lösungsmittels an, um den Endpunkt der Titration richtig zu bestimmen.

4.2. Ausblick

Da sowohl der Potentiostat als auch die Elektroden für einige Anwendungen Ergebnisse mit ausreichender Präzision liefern können, muss die Software umfangreich verbessert und ausgebaut werden, um mit dem Voltammetrie-Messsystem reproduzierbare Messungen durchführen zu können. Aufgrund der stetigen Veränderung von Peaklage und -höhe

bei jeder folgenden Messung, sollten vom Hersteller Angaben gemacht werden, wie die Elektroden regeneriert werden können. Anderweitig müsste die Herstellung reproduzierbarer gestaltet werden, falls auf einem Elektrodenstreifen tatsächlich nur eine einzige Messung durchgeführt werden soll. Als Referenzelektrode sollte nicht Silber, sondern ein Silber/Silbersalzgemisch verwendet werden, was dem Aufbau einer herkömmlichen Referenzelektrode näher käme. Für die Verwendung des Voltammetrie-Messsystems außerhalb des Labors müsste zusätzliches Zubehör angeboten werden, was weniger instabil ist. Darüber hinaus sollte ein Elektrodenadapter verfügbar sein, dessen Kontakte besser vor Flüssigkeiten geschützt sind.

Kapitel 5.

Summary and Outlook

5.1. Summary

The voltammetry measurement system consisting of a potentiostat μ STAT 200, electrode strips and accessories has been scrutinized, following the four phases of instrument qualification. These are design qualification, installation qualification, operational qualification and performance qualification in succeeding order.

As design qualification operational specifications of the voltammetry measurement system have been collected. These were the innovative technique of screen printing electrodes, disposable electrode strips, and that the electrode materials are nontoxic in contrast to mercury. Furthermore, the possibility was of interest, that measurements could be carry out outdoors, because of the small size and weight of the potentiostat.

During the following installation qualification all delivered parts of the voltammetry measurement system have been checked and documented. The installation of software and hardware has been successful.

The operational qualification consists of the testing of the parts of the voltammetry measurement system as well as the overall handling. The potentiostat has been tested and functions according to the specifications of the manufacturer. With regard to the electrodes only their surface properties could be studied. Because of the screen printing, they resemble a net like structure, which is not an ideal surface for an electrode. Moreover, the electrodes surfaces are hydrophobic, which leads to difficulties applying smaller volumes than 100 μ L on an electrode strip . The reference electrode made out of silver is in direct contact with the sample solution and may be oxidized by it. Accessories like the measurement cell and the flow cell are functional, but due to their low weight they have to be secured in place. The requirement of the design qualification, to use the appliance outside the lab, is limited, since the small and light parts have to be set on a dry, stable and vibration-free surface.

Testing of the software revealed numerous deficiencies. Divers errors occurred during execution of method parameters as well as in the course of processing and saving curves.

As operational qualification various applications have been carried out on the voltammetry measurement system. The suitability of the system has been judged by the outcome.

Since peak height and potential change with every measurement on an electrode strip DRP-110, the precision of CV measurements of one drop of Paracetamol solution has been tested. Measurements of 20 drops on one electrode strip showed rel. SD of 2,5 % for the peak height and 13 % for peak potential. The precision of those measurements can be increased by conditioning of the electrodes. The *Pretreatment* offered in the software does not decrease the SD. A pretreatment of the electrodes through CV scans of the buffer solution showed equally good results as the omitting the first five measurement with the electrodes for the calculations. Both approaches decreased rel. SD of the peak potentials by half and the rel SD. of the peak height even to less than 1 %. The repeatability of 15 measurements following 5 conditioning runs on 20 electrode strips has been tested. The results were not significantly different and belonged to the same population with a probability of 95 %. The intermediate precision was checked against a different potentiostat (TRACE ANALYZER). The evaluation of the curves with the TRACE ANALYZER-software proved the series of measurements to be not significantly different from each other. A direct comparison of the potentiostats and control systems of the μ STAT and the TRACE ANALYZER by calibration curves of Paracetamol resulted in better performance of the TRACE ANALYZER.

The changing of the electrode surface through oxidation and adsorption could be utilized to improve the sensitivity of the detection method of Nimodipin. With an adsorption time of 60 seconds and DPV measurement a LOD of 1,2 ng/L could be achieved, which had only been possible with adsorptive stripping methods at the hanging mercury drop electrode [18].

By means of the calibration curve LOD and LOQ of Paracetamol and 4-Aminophenol have been determined. The standard deviation for the procedure was $9,0 \cdot 10^{-6}$ g/L for Paracetamol and $2,6 \cdot 10^{-5}$ g/L for 4-Aminophenol. The LOD and LOQ were $1,0 \cdot 10^{-5}$ g/L and $3,1 \cdot 10^{-5}$ g/L for Paracetamol and $2,3 \cdot 10^{-5}$ g/L and $7,0 \cdot 10^{-5}$ g/L for 4-Aminophenol after evaluation of the curves with DROPVIEW. Additionally, the curves have been evaluated after convolution and derivation, which did not improve the limits. Testing for 4-Aminophenol as an impurity of Paracetamol resulted in a slightly higher LOD of $5,0 \cdot 10^{-5}$ g/L, which corresponds to a yield of 52 ppm or respectively 75 ppm Paracetamol.

On the basis of the oxidation of oxalic acid the properties of carbon nano tubes (DRP-110CNT) and Co-Phthalocyanine coated carbon electrodes (DRP-440) have been compared with the regular carbon electrodes (DRP-110). The tests showed, that an oxidation of oxalic acid occurs only on the Co-Phthalocyanine coated carbon electrodes. The carbon nano tubes electrodes do not exhibit any advantage over the regular carbon electrodes.

The long term stability of the electrodes was tested via titration with the platinum working and counter electrodes (DRP-550). Monoamperometric as well as biamperometric

indication of the titration of ascorbic acid with iodine solution was used. The electrode strips were either connected to the μ STAT or to the titration system TITRANDO. Furthermore double platinum electrodes, silver ring electrodes and silver/silver chloride reference electrodes were used for titrations at the TITRANDO. The voltammetry measurement system is not applicable for the evaluation of titrations, because the yields are significantly different from the reference method. The yields of the mono- and biamperometric indications with the electrode strip were not significantly different from the reference methods. Due to the changing of the silver electrode only the biamperometric indication should be used. The electrodes are stable during the duration of the titration and react fast enough to the concentration change of the solution.

5.2. Outlook

Since the potentiostat as well as the electrode strips are suitable for certain applications, the software has to be improved to be able to conduct reproducible measurements with the voltammetry measurement system. To avoid the continuous changing of peak height and peak potential with every measurement, the manufacturer should give advice how the electrodes could be regenerated. If the electrode strips were supposed to be used only once, the production of the electrode strips would have to be made more reproducible. The reference electrode should be made not only of silver, but of a silver salt composite, which is closer to a regular reference electrode. For the application of the voltammetry measurement system outdoors additional accessories were needed, which are more sturdy. Furthermore electrode adapters should be available, whose contacts are protected better against liquids.

Kapitel 6.

Geräte und Reagenzien

Geräte

Potentiostat:	μ Stat 200, DropSens, Llanera, Spanien Zubehör von DropSens siehe Tabelle A.1 bis A.7
Polarograph:	746 VA Trace Analyzer, Metrohm, Filderstadt 747 VA Stand, Metrohm
Titration:	888 Titrande mit Touch Control 900 2.888.0110, Deutsche Metrohm
Dosierer:	685 Dosimat, Metrohm, Herisau, Schweiz
Makroskop:	DFK 31F03 colour camera, The Imaging Source Europe GmbH, Bremen
Mikroskop:	Leica DM LS, Leica Microsystems, Bensheim CF 15/2 CCD-Farbfernsehkamera, Kappa Messtechnik GmbH, Gleichen
Magnetrührer:	LAB DISC, VWR, International 801 Stirrer mit Stativ 2.801.0040, Deutsche Metrohm
Tischmultimeter:	PCE-UT803, PCE Deutschland GmbH, Meschede
Reinstwassersystem:	LaboStar 2-DI/UV, SG Wasseraufbereitung und Regeneration GmbH, Barsbüttel
Feinwaage:	AC211P, Sartorius AG, Göttingen
Elektroden	
Kohlenstoff:	DRP-110 und DRP-C110, DropSens
Multi-Walled-Carbon- nanotubes:	DRP-110CNT, DropSens
Co-Phthalocyanin- beschichtung:	DRP-410, DropSens
Platin:	DRP-550, DropSens Doppel-Pt-Blech-Elektrode 6.0309.100, Deutsche Metrohm

Referenz:

Doppel-Pt-Draht-Elektrode 6.0338.100, Deutsche Metrohm
Getrennte Pt-Draht-Elektrode 6.0301.100, Deutsche Metrohm
Ag/AgCl/KCl(3 mol/L) 6.0728.020, Deutsche Metrohm
Getrennte Ag-Ring-Elektrode 6.0350.100, Deutsche Metrohm

Software

Datenerfassung: DropView Software 2.1 und 2.9, DropSens
UT803 Interface Program_Ver 1.00, PCE Deutschland GmbH
Auswertung: Excel 2003, Microsoft, USA
Origin Pro 8 SR4, OriginLab Corporation, USA
GNU Image Manipulation Program 2.4.8, Das Gimp-Team
Makroskop: IQ Easy measure, INTEQ Informationstechnik GmbH, Berlin

Reagenzien

4-Aminophenol: zur Analyse, Merck, Darmsstadt
Ammoniumchlorid: reinst Ph. Eur., Merck
Ammoniumhydroxid-
Lösung: Fluka Analytical, Seelze
Borsäure: zur Analyse, Fluka Analytical
Essigsäure: >99 %, Fischer Chemicals AG, Zürich, Schweiz
Ethanol MEK vergällt: <99 %, Berkel AHK
Iodlösung 0,05 mol/L: Fixanal, Fluka Analytical
Kaliumchlorid: zur Analyse, Ferak Berlin GmbH, Berlin
Natriumacetat
Trihydrat: zur Analyse, Merck
Natriumchlorid: zur Analyse, Ferak, Berlin
Natriumhydroxid: Plätzchen reinst, Merck
Natriumtetraborat: zur Analyse, Fluka Analytical
Nimodipin: Bayer Health Care GmbH, Leverkusen
Oxalsäure: zur Analyse, Merck
Paracetamol: zur Analyse, Merck
Phosphorsäure: 85 %, Merck
Schwefelsäure: >99 %, Analytical S.G, Fisher Chemicals

Anhang A.



Abbildung A.1.: Symbolleiste von DROPVIEW-Programmfenster. –

- 1) New - Neue Methode
- 2) Open - Methode öffnen
- 3) Load curves - Kurven laden
- 4) Save - Methode speichern
- 5) Connect to device - Verbinden mit μ Stat
- 6) Disconnect from device - vom μ Stat trennen
- 7) Run - Messung beginnen
- 8) Pause - Messung anhalten
- 9) Stop - Messung beenden
- 10) Manually edit axis scales - Achsen skalieren
- 11) Autoscale axis - Achsen automatisch skalieren
- 12) Show grid - Raster anzeigen
- 13) Show legend - Legende anzeigen
- 14) Zoom tool
- 15) Peak measurement tool 1 - Peak-Werkzeug 1
- 16) Peak measurement tool 2 - Peak-Werkzeug 2
- 17) Step measurement tool - Stufen-Werkzeug
- 18) Automatic measurement too - Automatisches Peak-Werkzeug
- 19) Clear all measurements - Peakauswertung löschen
- 20) Export as PNG - als Bitmap exportieren
- 21) DropSens homepage - Verknüpfung zur DropSens Homepage

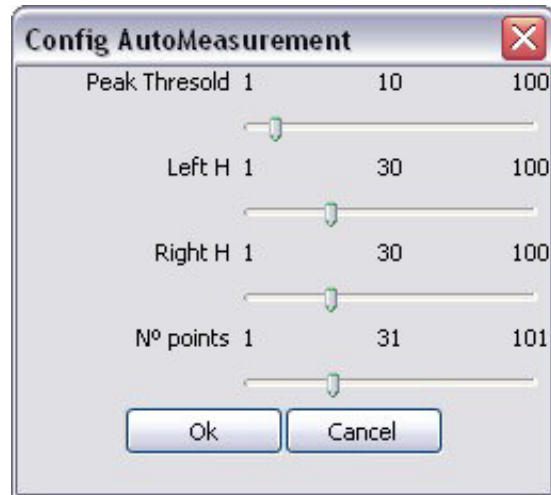


Abbildung A.2.: Standardeinstellungen von *Auto measurement tool*.



Abbildung A.3.: Fehlermeldung beim Verknüpfen von Methoden-Dateien mit DROPVIEW.

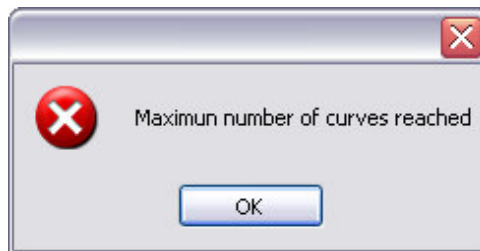


Abbildung A.4.: Fehlermeldung bei jeder Messung, die nach der 12. Messung mit der selben Methode durchgeführt wird.



Abbildung A.5.: Durchflussszelle DRP-FLWCL.

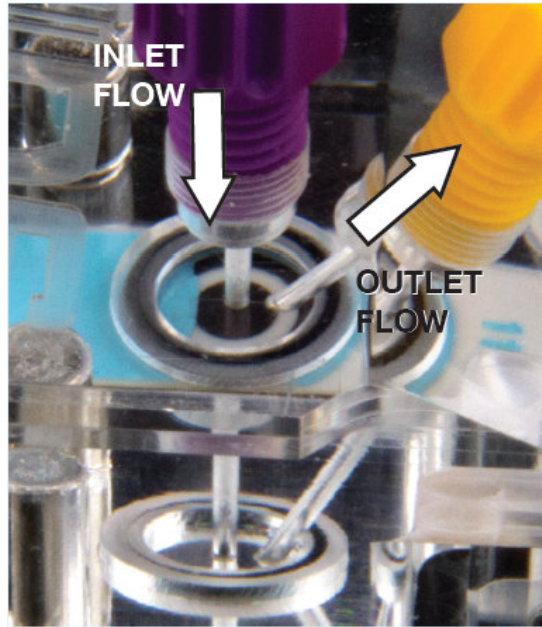


Abbildung A.6.: Probeneinlass und -ablauf der Durchflusszelle.

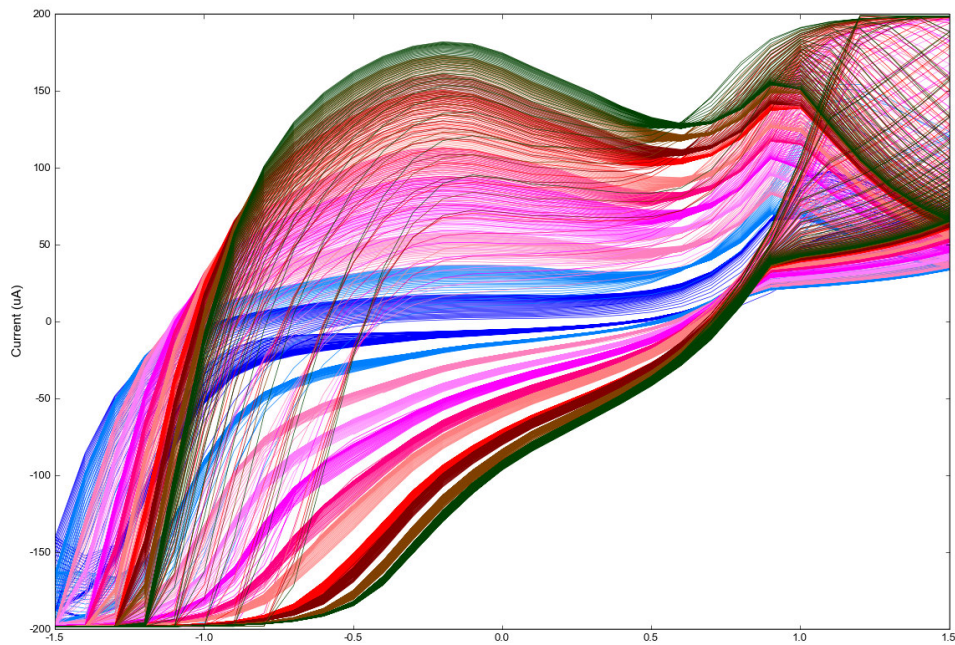


Abbildung A.7.: Vor CV-Messung von Paracetamol geschaltete Konditionierung durch 10-fache CV-Messung der Pufferlösung von -1,5 V bis +1,5 V.

Tabelle A.1.: Dokumentation des Lieferumfangs der Bestellung des μ Stat 200 inkl. Zubehör.

Artikel	Bezeichnung	Beschreibung	entspricht?
μ Stat 200 Portable Bipotentiostat		Transport- und Aufbewahrungskoffer mit Erstausrüstung und Software	
inkl. Potentiostat	DRP-STAT200	μ Stat 200 Bipotentiostat	ja
inkl. Elektrodenadapter	DRP-DSC 70155	Kastenförmig, für DRP-Elektroden und alle Potentiostaten	ja
inkl. Anschlusskabel	DRP-UST 8059	für DRP-Elektroden (2 Sensoren) an DRP-Potentiostat	ja
inkl. Elektroden 75 Stück	DRP-110	WE und CE Graphit, RE Silber	ja
inkl. DropView-Software		Software-Installations-CD-ROM Version 1.3	ja
Durchflussszelle	DRP-FLWCL 70079	Wall-Jet-Durchfluss, transparent, für DRP-Elektroden	ja
Anschlusskabel	DRP-CAST	für DRP-Elektroden an DRP-Potentiostat	ja
Graphit-Elektroden 75 Stück	DRP-110	WE und CE Graphit, RE Silber	ja
Platin-Elektroden 75 Stück	DRP-550	WE und CE Platin, RE Silber	ja
Gold-Elektroden (HT) 75 Stück	DRP-220AT	WE und CE Gold (Hochtemperatur), RE Silber	ja
Gold-Elektroden (NT) 75 Stück	DRP-220BT	WE und CE Gold (Niedertemperatur), RE Silber	ja
Graphit/Co-Phthalocyanin-Elektroden 75 Stück	DRP-410	WE Co-Phthalocyanin-beschichtetes Graphit CE Graphit, RE Silber	ja
Graphit/Medola-Blau-Elektroden 75 Stück	DRP-610	WE Medola-Blau-beschichtetes Graphit CE Graphit, RE Silber	ja
Graphit/Preußisch-Blau-Elektroden 75 Stück	DRP-710	WE Preußisch-Blau-beschichtetes Graphit, CE Graphit, RE Silber	ja
Graphit-MWCNT-Elektroden 50 Stück	DRP-110CNT	WE Multi-Walled Carbon Nanotubes, CE Graphit, RE Silber	ja
Graphit-SWCNT-Elektroden 50 Stück	DRP-110SWCNT	WE Single-Walled Carbon Nanotubes, CE Graphit, RE Silber	ja

Tabelle A.1.: Dokumentation des Lieferumfangs der Bestellung des μ Stat 200 inkl. Zubehör: Fortsetzung.

Artikel	Bezeichnung	Beschreibung	entspricht?
Graphit-Gold-Nanopartikel-Elektroden 50 Stück	DRP-110GNP	WE Gold Nanopartikel, CE Graphit, RE Silber	ja
Graphit-Bielektroden 75 Stück	DRP-C1110	beide WE und CE Graphit, RE Silber	ja
Graphit-MWCNT-Bielektroden 50 Stück	DRP-C1110CNT	beide WE Multi-Walled Carbon Nanotubes, CE Graphit, RE Silber	ja
Graphit-SWCNT-Bielektroden 50 Stück	DRP-C1110SWCNT	beide WE Single-Walled Carbon Nanotubes, CE Graphit, RE Silber	ja
Graphit-Gold-Nanopartikel-Bielektroden 50 Stück	DRP-C1110GNP	beide WE Gold Nanopartikel, CE Graphit, RE Silber	ja
Software		DropView Installations-CD-ROM	ja
Handbuch		μ Stat 200 DropView Manual	ja
Prüfzertifikat		Konformitätserklärung zur CE-Kennzeichnung 2009	ja
Garantie		GUARANTEE POLICY FOR μ Stat 200 Bipotentiostat	ja
Wareneingang	23.09.2009	Firma: Sensolytics	

Tabelle A.2.: Dokumentation des Lieferumfangs von DropSens-Zubehör Folgebestellung 1.

Artikel	Bezeichnung	Beschreibung	entspricht?
Fitting 10 Stück	20127	blau, 1/16"	ja
Ferrule 20 Stück	041	Tefzel, 1/16"	ja
Wareneingang	04.10.2010	Firma: VDS optilab	

Tabelle A.3.: Dokumentation des Lieferumfangs von DropSens-Zubehör Folgebestellung 2.

Artikel	Bezeichnung	Beschreibung	entspricht?
Graphit-Elektroden 150 Stück	DRP-C110	WE und CE Graphit, RE Silber, Arbeitsbereich verschoben	ja
Wareneingang	28.12.2010	Firma: Sensolytics	

Tabelle A.4.: Dokumentation des Lieferumfangs von DropSens-Zubehör Folgebestellung 3.

Artikel	Bezeichnung	Beschreibung	entspricht?
Anschlusskabel	DRP-CAC 70433	für DRP-Elektroden an alle Potentiostaten	ja
Anschlusskabel	DRP-CAST 7055	für DRP-Elektroden an DRP-Potentiostat	ja
Wareneingang	29.06.2011	Firma: Metrohm	

Tabelle A.5.: Dokumentation des Lieferumfangs von DropSens-Zubehör Folgebestellung 4.

Artikel	Bezeichnung	Beschreibung	entspricht?
Platin-Elektroden 75 Stück	DRP-550	WE und CE Platin, RE Silber	ja
Wareneingang	05.09.2011	Firma: Metrohm	

Tabelle A.6.: Dokumentation des Lieferumfangs von DropSens-Zubehör Folgebestellung 5.

Artikel	Bezeichnung	Beschreibung	entspricht?
Messgefäß	DRP-CELL	transparent	ja
Deckel zu Messgefäß	6.1412.010		ja
Standring zu Messgefäß	6.2703.020		
Wareneingang	10.01.2012	Firma: Metrohm	

Tabelle A.7.: Dokumentation des Lieferumfangs von DropSens-Zubehör Folgebestellung 6.

Artikel	Bezeichnung	Beschreibung	entspricht?
Anschlusskabel	DRP-CAST 70064, 70065	für DRP-Elektroden an DRP-Potentiostat	ja
Anschlusskabel	DRP-CAC 70579	für DRP-Elektroden an alle Potentiostaten	ja
Messgefäß 2 Stück	DRP-CELL	transparent	ja
Deckel zu Messgefäß 2 Stück	6.1412.010		ja
Graphit-Elektroden 150 Stück	DRP-C110	WE und CE Graphit, RE Silber, Arbeitsbereich verschoben	ja
Platin-Elektroden 75 Stück	DRP-550	WE und CE Platin, RE Silber	ja
Wareneingang	15.08.2012	Firma: Metrohm	
Anschlusskabel	DRP-CAST 70096	für DRP-Elektroden an DRP-Potentiostat	ja
Graphit-Elektroden 75 Stück	DRP-C110	WE und CE Graphit, RE Silber, Arbeitsbereich verschoben	ja
Graphit-Elektroden 75 Stück	DRP-C150	WE Graphit, CE Platin, RE Silber	ja
Gold-Elektroden (HT) 75 Stück	DRP-C220AT	WE und CE Gold (Hochtemperatur), RE Silber, Arbeitsbereich verschoben	ja
Wareneingang	11.10.2012	Firma: Metrohm	
Membran 200 Stück	DRP-MEMB	Polyamid	ja
Wareneingang	25.10.2012	Firma: Metrohm	

Tabelle A.8.: Messpunktlisten der Spannungsmessung an Anschlussstiften von AD Messungen. – 10s *Econd*, 10s *Eequil* und 60s *E* Messung.

Programm- einstellung	Britton-Robinson-Puffer pH 4					KCl-Lösung pH 7			NaOH-Lösung pH 13		
	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
<i>Econd</i>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
<i>E</i>	0,0	1,0	2,0	-2,0	-1,0	0,0	2,0	-2,0	0,0	2,0	-2,0
gemessen vor	0,083	0,028	0,318	0,439	-0,333	-0,002	0,000	0,785	-0,633	-0,221	0,080
Mess- beginn	0,081	0,028	0,315	0,435	-0,332	-0,001	-0,001	0,782	-0,632	-0,222	0,079
	0,080	0,028	0,312	0,433	-0,330	-0,002	0,000	0,778	-0,631	-0,223	0,076
	0,079	0,028	0,310	0,431	-0,329	-0,002	0,000	0,776	-0,631	-0,224	0,074
	0,078	0,028	0,307	0,429	-0,326	-0,002	-0,001	0,774	-0,630	-0,225	0,072
	0,076	0,028	0,304	0,427	-0,325	-0,002	-0,001	0,771	-0,629	-0,227	0,071
	0,073	0,028	0,302	0,425	-0,323	-0,002	-0,001	0,769	-0,628	-0,228	0,069
	0,071	0,028	0,299	0,423	-0,322	-0,002	-0,001	0,767	-0,627	-0,229	0,067
	0,072	0,028	0,297	0,422	-0,320	-0,002	-0,001	0,765	-0,626	-0,230	0,065
	0,072	0,028	0,294	0,420	-0,319	-0,002	-0,001	0,764	-0,269	-0,231	0,064
gemessen während <i>Econd</i>	0,101	0,101	0,101	0,101	0,102	0,101	0,101	0,101	-0,012	0,101	0,101
	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101
	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101
	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101
	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101
	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101
	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101
	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101
	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	0,101	-0,151	0,101	0,101
gemessen während <i>Eequil</i>	0,001	1,001	1,308	-1,177	-1,229	-0,003	1,332	-1,106	0,001	0,469	-0,473
	0,001	1,001	1,328	-1,504	-1,000	0,001	1,346	-1,120	0,001	0,533	-0,686
	0,001	1,001	1,332	-1,507	-1,000	0,001	1,320	-1,133	0,001	0,578	-0,850
	0,001	1,001	1,332	-1,509	-1,000	0,001	1,291	-1,151	0,001	0,637	-0,984
	0,001	1,001	1,330	-1,505	-1,000	0,001	1,268	-1,169	0,001	0,658	-1,093
	0,001	1,001	1,329	-1,506	-1,000	0,001	1,250	-1,190	0,001	0,677	-1,185
	0,001	1,001	1,328	-1,504	-1,000	0,001	1,238	-1,212	0,001	0,692	-1,260
	0,001	1,001	1,326	-1,503	-1,000	0,001	1,223	-1,238	0,001	0,705	-1,324
	0,001	1,001	1,326	-1,501	-1,000	0,001	1,218	-1,266	0,001	0,716	-1,425
	0,001	1,002	1,324	-1,500	-1,000	0,001	1,214	-1,321	0,001	0,725	-1,466
gemessen während <i>E</i>	0,001	1,001	1,323	-1,496	-1,000	0,001	1,211	-1,347	0,001	0,733	-1,502
	0,001	1,001	1,322	-1,499	-1,000	0,001	1,209	-1,370	0,001	0,740	-1,533
	0,001	1,001	1,321	-1,496	-1,000	0,001	1,207	-1,391	0,001	0,750	-1,561
	0,001	1,001	1,320	-1,495	-1,000	0,001	1,205	-1,410	0,001	0,753	-1,586
	0,001	1,001	1,319	-1,495	-1,000	0,001	1,204	-1,426	0,001	0,755	-1,609
	0,001	1,001	1,318	-1,494	-1,000	0,001	1,202	-1,440	0,001	0,755	-1,629
	0,002	1,001	1,317	-1,495	-1,000	0,001	1,200	-1,453	0,001	0,754	-1,648
	0,002	1,001	1,316	-1,490	-1,000	0,001	1,199	-1,465	0,001	0,725	-1,680
	0,002	1,001	1,316	-1,491	-1,000	0,002	1,199	-1,486	0,001	0,707	-1,694
	0,002	1,001	1,315	-1,490	-1,000	0,002	1,198	-1,496	0,001	0,690	-1,706
	0,002	1,001	1,314	-1,491	-1,000	0,001	1,197	-1,503	0,001	0,679	-1,717
	0,002	1,001	1,313	-1,488	-1,000	0,001	1,197	-1,506	0,001	0,663	-1,728
	0,002	1,001	1,312	-1,491	-1,000	0,001	1,197	-1,507	0,001	0,660	-1,738
	0,002	1,001	1,311	-1,485	-1,000	0,001	1,196	-1,508	0,001	0,657	-1,746
	0,002	1,001	1,310	-1,489	-1,000	0,001	1,196	-1,510	0,001	0,656	-1,754
	0,002	1,001	1,310	-1,487	-1,000	0,001	1,195	-1,510	0,001	0,655	-1,761
	0,002	1,001	1,309	-1,486	-1,000	0,001	1,195	-1,513	0,001	0,654	-1,774
	0,002	1,001	1,308	-1,485	-1,000	0,001	1,195	-1,514	0,001	0,653	-1,781
	0,002	1,001	1,307	-1,487	-1,000	0,001	1,194	-1,514	0,001	0,653	-1,786
	0,002	1,001	1,306	-1,483	-1,000	0,001	1,194	-1,515	0,001	0,653	-1,791
	0,002	1,001	1,306	-1,486	-1,000	0,001	1,194	-1,516	0,001	0,653	-1,796
	0,002	1,001	1,305	-1,483	-1,000	0,001	1,194	-1,515	0,001	0,653	-1,800
	0,002	1,001	1,304	-1,482	-1,000	0,001	1,193	-1,518	0,001	0,653	-1,805
	0,002	1,001	1,303	-1,484	-1,000	0,001	1,193	-1,517	0,001	0,652	-1,809
	0,002	1,001	1,303	-1,482	-1,000	0,001	1,193	-1,518	0,001	0,653	-1,813
	0,002	1,001	1,302	-1,482	-1,000	0,001	1,193	-1,519	0,001	0,652	-1,820
	0,002	1,001	1,301	-1,482	-1,000	0,001	1,193	-1,520	0,001	0,652	-1,823
	0,002	1,001	1,301	-1,480	-1,000	0,001	1,193	-1,519	0,001	0,652	-1,826
	0,002	1,001	1,300	-1,481	-1,000	0,002	1,192	-1,521	0,001	0,652	-1,829
	0,002	1,001	1,299	-1,481	-1,000	0,001	1,192	-1,520	0,001	0,651	-1,832
	0,002	1,001	1,299	-1,479	-1,000	0,002	1,192	-1,522	0,001	0,651	-1,835
	0,002	1,002	1,298	-1,479	-1,000	0,002	1,192	-1,521	0,001	0,650	-1,837
	0,002	1,001	1,297	-1,476	-1,000	0,002	1,192	-1,522	0,001	0,650	-1,839

Tabelle A.9.: Export von Messpunktlisten. – Daten der selben Messung exportiert über *Export selected...* und *Copy to clipboard* jeweils ohne und mit Aktivierung von *Use comma as decimal mark*.

<i>Export selected...</i>	<i>Copy to clipboard</i>	<i>Use comma as decimal mark</i>	
		<i>Export selected...</i>	<i>Copy to clipboard</i>
-0.196000,-0.504500	-0.196000,-0.504500	-0,196	-0,5045
-0.192000,-0.480750	-0.192000,-0.480750	-0,192	-0,48075
-0.188000,-0.447125	-0.188000,-0.447125	-0,188	-0,447125
-0.184000,-0.409813	-0.184000,-0.409813	-0,184	-0,4098125
-0.180000,-0.376156	-0.180000,-0.376156	-0,18	-0,37615625
-0.176000,-0.341828	-0.176000,-0.341828	-0,176	-0,34182813
-0.172000,-0.308914	-0.172000,-0.308914	-0,172	-0,30891406
-0.168000,-0.279207	-0.168000,-0.279207	-0,168	-0,27920703
-0.164000,-0.250354	-0.164000,-0.250354	-0,164	-0,25035352
-0.160000,-0.224927	-0.160000,-0.224927	-0,16	-0,22492676
-0.156000,-0.202713	-0.156000,-0.202713	-0,156	-0,20271338
-0.152000,-0.182107	-0.152000,-0.182107	-0,152	-0,18210669
-0.148000,-0.163553	-0.148000,-0.163553	-0,148	-0,16355334
-0.144000,-0.145777	-0.144000,-0.145777	-0,144	-0,14577667
-0.140000,-0.129888	-0.140000,-0.129888	-0,14	-0,12988834
-0.136000,-0.113944	-0.136000,-0.113944	-0,136	-0,11394417
-0.132000,-0.097972	-0.132000,-0.097972	-0,132	-0,09797208
-0.128000,-0.086736	-0.128000,-0.086736	-0,128	-0,08673604
-0.124000,-0.075118	-0.124000,-0.075118	-0,124	-0,07511802
-0.120000,-0.065309	-0.120000,-0.065309	-0,12	-0,06530901
-0.116000,-0.055405	-0.116000,-0.055405	-0,116	-0,05540451
-0.112000,-0.047952	-0.112000,-0.047952	-0,112	-0,04795225
-0.108000,-0.039226	-0.108000,-0.039226	-0,108	-0,03922613
-0.104000,-0.030113	-0.104000,-0.030113	-0,104	-0,03011306
-0.100000,-0.022307	-0.100000,-0.022307	-0,1	-0,02230653
-0.096000,-0.014403	-0.096000,-0.014403	-0,096	-0,01440327
-0.092000,-0.007952	-0.092000,-0.007952	-0,092	-0,00795163
-0.088000,-0.000976	-0.088000,-0.000976	-0,088	-0,00097582
-0.084000,0.004262	-0.084000,0.004262	-0,084	0,00426209
-0.080000,0.008131	-0.080000,0.008131	-0,08	0,00813105
-0.076000,0.014316	-0.076000,0.014316	-0,076	0,01431552
-0.072000,0.021158	-0.072000,0.021158	-0,072	0,02115776
-0.068000,0.027079	-0.068000,0.027079	-0,068	0,02707888
-0.064000,0.029539	-0.064000,0.029539	-0,064	0,02953944
-0.060000,0.035770	-0.060000,0.035770	-0,06	0,03576972
-0.056000,0.040635	-0.056000,0.040635	-0,056	0,04063486
-0.052000,0.045317	-0.052000,0.045317	-0,052	0,04531743
-0.048000,0.047659	-0.048000,0.047659	-0,048	0,04765872
-0.044000,0.054079	-0.044000,0.054079	-0,044	0,05407936
-0.040000,0.060290	-0.040000,0.060290	-0,04	0,06028968
-0.036000,0.066895	-0.036000,0.066895	-0,036	0,06689484
-0.032000,0.072197	-0.032000,0.072197	-0,032	0,07219742
-0.028000,0.081099	-0.028000,0.081099	-0,028	0,08109871
-0.024000,0.090549	-0.024000,0.090549	-0,024	0,09054935
-0.020000,0.104025	-0.020000,0.104025	-0,02	0,10402468
-0.016000,0.120262	-0.016000,0.120262	-0,016	0,12026234
-0.012000,0.138631	-0.012000,0.138631	-0,012	0,13863117
-0.008000,0.166066	-0.008000,0.166066	-0,008	0,16606558
-0.004000,0.199283	-0.004000,0.199283	-0,004	0,19928279
0.000000,0.239391	0.000000,0.239391	0	0,23939171
0.004000,0.291696	0.004000,0.291696	0,004	0,2916957
0.008000,0.357598	0.008000,0.357598	0,008	0,35759785
0.012000,0.442799	0.012000,0.442799	0,012	0,44279892
0.016000,0.551649	0.016000,0.551649	0,016	0,55164946
0.020000,0.687825	0.020000,0.687825	0,02	0,68782473
0.024000,0.858162	0.024000,0.858162	0,024	0,85816237
0.028000,1.064331	0.028000,1.064331	0,028	1,06433118
0.032000,1.310916	0.032000,1.310916	0,032	1,31091559
0.036000,1.605458	0.036000,1.605458	0,036	1,6054578
0.040000,1.826479	0.040000,1.826479	0,04	1,8264789
0.048000,2.535643	0.048000,2.535643	0,048	2,5356425
0.052000,3.147588	0.052000,3.147588	0,052	3,1475884
0.056000,3.713449	0.056000,3.713449	0,056	3,71344862
0.060000,4.261312	0.060000,4.261312	0,06	4,26131235
0.064000,4.772423	0.064000,4.772423	0,064	4,7724289
0.068000,5.247495	0.068000,5.247495	0,068	5,2474946
			0,068;5,24749459566

Tabelle A.10.: Messpunktlisten von DPV-Messungen nach Konditionierung durch CV-Messungen. – Methode zwischen den Messungen gespeichert, geschlossen und andere Methode geöffnet. Keine Änderung der Messparameter (Spannungsbereich 0 V bis +0,5 V, *Srate* 0,01 V/s).

1. Messung		2. Messung		3. Messung		4. Messung		5. Messung		6. Messung		7. Messung		8. Messung		9. Messung		10. Messung		11. Messung	
V	μA	V	μA	V	μA	V	μA	V	μA	V	μA	V	μA	V	μA	V	μA	V	μA	V	μA
-0.09	1.31	-0.09	2.09	-0.09	2.28	-0.09	2.67	-0.09	3.64	-0.09	4.27	-0.09	6.31	-0.09	6.21	-0.09	7.72	-0.09	9.03	-0.09	10.58
-0.08	1.37	-0.08	2.06	-0.08	2.23	-0.08	2.60	-0.08	3.54	-0.08	4.13	-0.08	6.12	-0.08	6.07	-0.08	7.55	-0.08	8.81	-0.08	10.34
-0.07	1.52	-0.07	2.07	-0.07	2.18	-0.07	2.56	-0.07	3.49	-0.07	3.98	-0.07	5.97	-0.07	5.92	-0.07	7.39	-0.07	8.60	-0.07	10.10
-0.06	1.80	-0.06	2.23	-0.06	2.18	-0.06	2.52	-0.06	3.45	-0.06	3.88	-0.06	5.85	-0.06	5.82	-0.06	7.24	-0.06	8.45	-0.06	9.85
-0.05	2.22	-0.05	2.47	-0.05	2.26	-0.05	2.57	-0.05	3.49	-0.05	3.79	-0.05	5.84	-0.05	5.78	-0.05	7.16	-0.05	8.33	-0.05	9.71
0.30	0.66	0.30	0.96	0.30	1.34	0.30	1.56	0.30	2.10	0.30	2.38	0.30	3.37	0.30	3.48	0.30	4.35	0.30	5.11	0.30	5.98
0.31	0.66	0.31	0.96	0.31	1.35	0.31	1.58	0.31	2.12	0.31	2.35	0.31	3.36	0.31	3.47	0.31	4.33	0.31	5.08	0.31	5.93
0.32	0.67	0.32	0.97	0.32	1.35	0.32	1.59	0.32	2.10	0.32	2.34	0.32	3.35	0.32	3.46	0.32	4.30	0.32	5.04	0.32	5.90
0.33	0.67	0.33	0.97	0.33	1.36	0.33	1.60	0.33	2.09	0.33	2.34	0.33	3.33	0.33	3.45	0.33	4.26	0.33	5.02	0.33	5.86
0.34	0.68	0.34	0.99	0.34	1.36	0.34	1.60	0.34	2.09	0.34	2.33	0.34	3.31	0.34	3.42	0.34	4.24	0.34	4.98	0.34	5.82
0.35	0.68	0.35	1.01	0.35	1.36	0.35	1.58	0.35	2.09	0.35	2.36	0.35	3.31	0.35	3.41	0.35	4.23	0.35	4.97	0.35	5.80
0.36	0.69	0.36	1.01	0.36	1.36	0.36	1.59	0.36	2.09	0.36	2.34	0.36	3.30	0.36	3.40	0.36	4.23	0.36	4.93	0.36	5.76
0.37	0.70	0.37	1.04	0.37	1.36	0.37	1.60	0.37	2.09	0.37	2.34	0.37	3.28	0.37	3.38	0.37	4.20	0.37	4.92	0.37	5.72
0.38	0.71	0.38	1.05	0.38	1.38	0.38	1.60	0.38	2.09	0.38	2.36	0.38	3.29	0.38	3.39	0.38	4.19	0.38	4.93	0.38	5.70
0.39	0.72	0.39	1.04	0.39	1.40	0.39	1.60	0.39	2.09	0.39	2.34	0.39	3.29	0.39	3.39	0.39	4.16	0.39	4.89	0.39	5.69
		0.40	1.05	0.40	1.40	0.40	1.63	0.40	2.11	0.40	2.34	0.40	3.30	0.40	3.39	0.40	4.12	0.40	4.87	0.40	5.66
				0.41	1.40	0.41	1.61	0.41	2.12	0.41	2.36	0.41	3.30	0.41	3.40	0.41	4.12	0.41	4.86	0.41	5.62
						0.42	1.63	0.42	2.13	0.42	2.34	0.42	3.30	0.42	3.40	0.42	4.12	0.42	4.86	0.42	5.65
								0.43	2.16	0.43	2.34	0.43	3.30	0.43	3.40	0.43	4.12	0.43	4.86	0.43	5.64
										0.44	2.36	0.44	3.30	0.44	3.40	0.44	4.12	0.44	4.85	0.44	5.63
												0.45	3.30	0.45	3.40	0.45	4.13	0.45	4.85	0.45	5.61
														0.46	3.42	0.46	4.13	0.46	4.85	0.46	5.59
																0.47	4.13	0.47	4.85	0.47	5.56
																		0.48	4.85	0.48	5.55
																				0.49	5.56

Tabelle A.12.: Kontaktwinkel auf DRP-110-Elektrode von Britton Robinson Puffer, pH 4. – Vor Auftragen eines neuen Tropfens wurde die Elektrode gespült und getrocknet.

Tropfen Nr.	Volumen μL	Zeit s	Winkel	Durchmesser Pnt	Höhe Pnt
1	4	0	93,7°	59,0	37,0
		30	93,8°	58,0	37,0
		60	93,9°	59,0	34,0
		90	94,2°	57,0	35,0
	10	0	95,6°	77,0	55,0
		30	95,0°	76,0	54,0
		60	94,0°	76,0	53,0
		90	93,5°	76,1	52,0
	20	0	95,8°	125,0	79,0
		30	94,7°	125,0	78,0
		60	95,5°	124,0	77,0
		90	95,0°	124,0	76,0
	80	0	91,0°	210,1	83,0
		30	90,5°	210,1	83,0
		60	84,4°	210,1	83,0
		90	84,8°	209,1	81,0
120	0	84,3°	284,1	98,0	
	30	84,7°	283,1	97,0	
	60	84,2°	283,1	97,0	
	90	81,3°	283,1	97,0	
2	50	0	79,3°	189,1	77,0
		30	84,0°	188,1	77,0
		60	80,0°	188,1	75,0
		90	80,4°	186,1	74,0
	100	0	65,7°	260,1	84,0
		30	70,0°	260,1	83,0
		60	66,8°	259,1	82,0
		90	66,5°	259,1	82,0
3	50	0	73,6°	197,1	73,0
		30	74,3°	197,1	72,0
		60	76,6°	197,1	73,0
		90	78,8°	197,1	73,0
	100	0	73,1°	269,1	85,0
		30	76,9°	269,1	85,0
		60	74,2°	268,1	85,0
		90	71,8°	267,1	84,0
4	50	0	77,9°	205,2	71,0
		30	79,1°	205,1	73,0
		60	75,6°	205,2	73,0
		90	77,9°	205,1	72,0
	100	0	77,1°	259,2	83,0
		30	74,1°	259,2	83,0
		60	75,1°	258,2	82,0
		90	76,4°	258,2	82,0

Tabelle A.13.: Kontaktwinkel auf DRP-110-Elektrode von Britton Robinson Puffer, pH 4. – Vor Auftragen eines neuen Tropfens wurde die Elektrode gespült und getrocknet.

Tropfen Nr.	Volumen μL	Zeit s	Winkel	Durchmesser Pnt	Höhe Pnt
1	4	0	75,2°	73,0	32,0
		30	82,9°	72,0	31,0
		60	80,1°	72,0	31,0
		90	79,5°	71,0	29,0
	10	0	68,1°	99,0	45,0
		30	71,1°	98,0	44,0
		60	66,4°	97,0	42,0
		90	68,0°	94,0	42,0
	20	0	61,8°	163,0	40,0
		30	55,9°	164,0	39,0
		60	56,4°	163,0	39,0
		90	55,0°	163,0	38,0
	70	0	77,9°	221,0	74,0
		30	72,9°	221,1	72,0
		60	76,3°	221,1	71,0
		90	77,0°	221,1	72,0
	120	0	71,2°	299,1	77,0
		30	71,2°	299,1	76,0
		60	71,1°	299,1	76,0
		90	74,0°	300,1	76,0
120		73,3°	300,1	74,0	
2	10	150	63,6°	298,1	76,0
		0	32,6°	161,1	23,0
		30	29,9°	160,1	21,0
		60	31,9°	160,1	21,0
	100	90	29,5°	158,1	20,0
		0	69,1°	284,2	79,0
		30	67,0°	286,1	77,0
		60	68,0°	286,2	75,0
		90	67,1°	285,2	75,0

Tabelle A.14.: Kontaktwinkel auf DRP-550-Elektrode mit Britton Robinson Puffer, pH 4. – Vor Auftragen eines neuen Tropfens wurde die Elektrode gespült und getrocknet.

Tropfen Nr.	Volumen μL	Zeit s	Winkel	Durchmesser Pnt	Höhe Pnt
1	4	0	94°	61,0	42
		30	96°	61,0	42
		60	93°	60,1	40
	10	0	96°	81,0	57
		30	98°	81,1	58
		60	95°	80,1	56
		90	96°	80,0	56
		0	92°	122,1	62
	20	30	91°	122,1	62
		60	91°	122,1	61
		90	90°	123,0	61
		0	89°	195,1	82
	70	30	87°	194,1	82
		60	88°	194,1	81
		90	85°	194,1	80
		0	79°	262,1	90
120	30	85°	262,1	90	
	60	83°	262,1	89	
	90	81°	262,2	89	
	120	83°	262,1	87	
	150	78°	261,1	88	
2	10	0	58°	139,1	35
		30	61°	139,1	35
		60	58°	135,1	35
	110	0	84°	264,1	93
		30	79°	265,1	92
		60	82°	265,1	93
		90	80°	264,2	91
3	4	0	61°	84,1	24
		30	61°	85,1	22
		60	58°	84,1	21

Tabelle A.15.: Peakauswertung des Oxidationspeaks von Paracetamol je 20 Messungen auf 20 Elektrodenstreifen. – Paracetamol-Lösung $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer, pH 9,6; DRP-110. Messung im CV-Modus im Sommer.

Elektroden- streifen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Laufnummer	Potential in V																			
1	0.13	0.10	0.09	0.10	0.10	0.10	0.11	0.11	0.09	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.11	0.09	0.10	0.11	0.11	0.11
2	0.19	0.15	0.12	0.14	0.13	0.14	0.15	0.14	0.13	0.14	0.14	0.13	0.15	0.14	0.13	0.14	0.14	0.15	0.16	0.14
3	0.20	0.17	0.14	0.16	0.16	0.16	0.18	0.16	0.15	0.16	0.16	0.15	0.17	0.16	0.15	0.16	0.16	0.16	0.18	0.17
4	0.21	0.17	0.17	0.18	0.18	0.18	0.19	0.18	0.17	0.17	0.17	0.17	0.18	0.18	0.17	0.18	0.18	0.18	0.19	0.18
5	0.22	0.19	0.18	0.19	0.18	0.19	0.20	0.19	0.18	0.19	0.18	0.19	0.18	0.19	0.17	0.19	0.19	0.19	0.20	0.19
6	0.23	0.20	0.19	0.19	0.19	0.19	0.21	0.20	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.18	0.20	0.19	0.20	0.21	0.21
7	0.23	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.21	0.19	0.20	0.20	0.19	0.20	0.19	0.20	0.19	0.20	0.21	0.20	0.21	0.21
8	0.23	0.21	0.20	0.20	0.20	0.20	0.22	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.19	0.20	0.19	0.20	0.21	0.21	0.22	0.22
9	0.23	0.25	0.20	0.21	0.21	0.21	0.22	0.20	0.21	0.21	0.20	0.21	0.19	0.20	0.19	0.21	0.21	0.21	0.22	0.22
10	0.23	0.24	0.21	0.22	0.21	0.21	0.22	0.21	0.21	0.20	0.21	0.21	0.19	0.21	0.19	0.21	0.21	0.22	0.22	0.22
11	0.23	0.23	0.21	0.22	0.23	0.21	0.22	0.21	0.20	0.21	0.21	0.22	0.20	0.21	0.20	0.21	0.22	0.22	0.22	0.23
12	0.23	0.23	0.21	0.22	0.22	0.21	0.22	0.22	0.21	0.21	0.21	0.22	0.20	0.21	0.20	0.21	0.22	0.22	0.23	0.23
13	0.24	0.23	0.21	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.21	0.21	0.22	0.22	0.20	0.21	0.20	0.22	0.22	0.22	0.22	0.23
14	0.23	0.23	0.21	0.22	0.22	0.22	0.22	0.23	0.22	0.21	0.22	0.22	0.20	0.21	0.21	0.21	0.21	0.23	0.23	0.23
15	0.23	0.23	0.22	0.22	0.23	0.22	0.23	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.20	0.21	0.20	0.22	0.21	0.23	0.22	0.23
16	0.23	0.23	0.22	0.22	0.21	0.22	0.23	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.20	0.21	0.20	0.22	0.21	0.23	0.22	0.23
17	0.23	0.23	0.22	0.22	0.22	0.23	0.23	0.22	0.22	0.22	0.22	0.23	0.20	0.21	0.21	0.22	0.22	0.23	0.22	0.23
18	0.24	0.23	0.22	0.22	0.22	0.24	0.23	0.23	0.22	0.22	0.22	0.23	0.20	0.21	0.21	0.22	0.22	0.23	0.22	0.23
19	0.24	0.23	0.22	0.22	0.22	0.25	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.20	0.21	0.21	0.22	0.22	0.23	0.22	0.23
20	0.24	0.23	0.22	0.23	0.22	0.24	0.23	0.22	0.22	0.23	0.22	0.22	0.21	0.21	0.21	0.22	0.22	0.23	0.23	0.23
	Peakhöhe in μ A																			
1	3.178	3.259	3.228	3.304	3.370	3.313	3.332	3.377	3.339	3.338	3.301	3.396	3.202	3.211	3.224	3.190	3.164	3.193	3.190	3.252
2	3.074	3.226	3.289	3.284	3.384	3.299	3.300	3.399	3.315	3.315	3.288	3.373	3.178	3.255	3.201	3.199	3.175	3.157	3.161	3.222
3	3.096	3.171	3.264	3.279	3.338	3.320	3.247	3.349	3.300	3.285	3.274	3.341	3.172	3.242	3.187	3.148	3.174	3.155	3.156	3.17
4	3.056	3.224	3.257	3.257	3.258	3.300	3.240	3.296	3.240	3.277	3.258	3.320	3.152	3.232	3.177	3.149	3.138	3.143	3.135	3.175
5	3.033	3.177	3.262	3.245	3.259	3.257	3.218	3.300	3.205	3.225	3.235	3.256	3.149	3.216	3.180	3.133	3.125	3.147	3.083	3.165
6	2.985	3.147	3.219	3.223	3.249	3.251	3.202	3.268	3.212	3.249	3.179	3.247	3.144	3.193	3.142	3.121	3.119	3.129	3.100	3.117
7	2.985	3.136	3.212	3.197	3.200	3.227	3.204	3.257	3.192	3.213	3.162	3.249	3.134	3.168	3.126	3.095	3.059	3.108	3.085	3.096
8	2.997	3.137	3.199	3.213	3.194	3.218	3.155	3.259	3.206	3.180	3.171	3.249	3.111	3.162	3.131	3.119	3.044	3.103	3.054	3.093
9	3.033	3.030	3.194	3.213	3.170	3.210	3.165	3.226	3.151	3.131	3.151	3.163	3.104	3.182	3.126	3.094	3.047	3.103	3.076	3.084
10	2.972	3.065	3.150	3.155	3.160	3.177	3.156	3.206	3.122	3.133	3.129	3.153	3.117	3.126	3.122	3.051	3.017	3.053	3.081	3.09
11	2.997	3.092	3.153	3.154	3.132	3.195	3.165	3.218	3.132	3.085	3.132	3.167	3.072	3.137	3.106	3.068	3.035	3.045	3.079	3.056
12	2.962	3.060	3.153	3.150	3.158	3.183	3.120	3.179	3.102	3.148	3.129	3.039	3.115	3.102	3.072	3.012	3.021	3.044	3.055	
13	2.937	3.061	3.173	3.154	3.156	3.154	3.108	3.186	3.046	3.087	3.115	3.124	3.070	3.088	3.113	3.036	3.017	3.050	3.077	3.05
14	2.959	3.056	3.169	3.145	3.152	3.162	3.088	3.150	3.055	3.038	3.117	3.134	3.062	3.068	3.109	3.083	3.039	3.004	3.019	3.027
15	2.937	3.059	3.124	3.136	3.141	3.141	3.100	3.154	3.042	3.027	3.099	3.119	3.059	3.061	3.108	3.064	3.024	3.018	3.051	3.036
16	2.955	3.044	3.120	3.126	3.146	3.126	3.106	3.150	3.036	3.039	3.113	3.107	3.059	3.052	3.094	3.056	3.022	2.985	3.054	3.021
17	2.944	3.028	3.121	3.111	3.113	3.110	3.093	3.115	3.039	3.043	3.100	3.067	3.045	3.053	3.058	3.064	2.989	2.986	3.047	2.984
18	2.924	3.014	3.138	3.120	3.116	3.088	3.089	3.068	3.035	3.041	3.092	3.072	3.001	3.019	3.055	3.056	2.999	2.984	3.043	3.008
19	2.926	2.989	3.135	3.127	3.123	3.069	3.144	3.099	3.053	3.036	3.101	3.096	3.002	3.030	3.038	3.059	3.025	2.977	3.035	3.016
20	2.928	3.026	3.103	3.100	3.105	3.088	3.089	3.118	3.061	2.994	3.115	3.100	2.962	3.019	3.057	3.049	3.041	2.982	3.002	2.996

Tabelle A.16.: Peakauswertung des Oxidationspeaks von Paracetamol je 20 Messungen auf 20 Elektrodenstreifen. – Paracetamol-Lösung $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Britton-Robinson-Puffer, pH 9,6; DRP-110. Messung im CV-Modus im Winter.

Elektrodenstreifen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Laufnummer	Peakpotential in V																			
1	0.11	0.08	0.09	0.08	0.09	0.09	0.11	0.11	0.11	0.12	0.15	0.11	0.15	0.11	0.10	0.12	0.12	0.16	0.12	0.13
2	0.15	0.10	0.12	0.11	0.13	0.12	0.14	0.13	0.13	0.15	0.18	0.16	0.18	0.14	0.13	0.15	0.16	0.18	0.15	0.15
3	0.17	0.12	0.14	0.12	0.15	0.14	0.16	0.15	0.15	0.20	0.18	0.20	0.16	0.15	0.17	0.19	0.19	0.19	0.17	0.17
4	0.18	0.14	0.16	0.14	0.17	0.17	0.19	0.16	0.16	0.17	0.21	0.20	0.21	0.17	0.17	0.19	0.19	0.20	0.18	0.18
5	0.18	0.14	0.17	0.16	0.18	0.18	0.19	0.17	0.17	0.17	0.22	0.21	0.22	0.19	0.19	0.20	0.21	0.21	0.19	0.2
6	0.19	0.14	0.18	0.17	0.19	0.19	0.20	0.18	0.19	0.18	0.23	0.22	0.23	0.20	0.20	0.21	0.21	0.22	0.20	0.21
7	0.19	0.15	0.19	0.19	0.20	0.21	0.21	0.19	0.20	0.19	0.24	0.23	0.23	0.21	0.21	0.22	0.22	0.22	0.21	0.21
8	0.20	0.15	0.20	0.20	0.21	0.21	0.21	0.20	0.20	0.19	0.25	0.23	0.24	0.22	0.21	0.22	0.23	0.23	0.22	0.22
9	0.20	0.15	0.20	0.20	0.22	0.21	0.22	0.20	0.21	0.20	0.26	0.24	0.25	0.22	0.23	0.23	0.24	0.23	0.22	0.22
10	0.21	0.16	0.21	0.21	0.22	0.22	0.22	0.21	0.22	0.20	0.26	0.25	0.25	0.23	0.23	0.24	0.24	0.24	0.23	0.23
11	0.21	0.16	0.22	0.22	0.23	0.22	0.23	0.21	0.22	0.21	0.27	0.25	0.25	0.24	0.24	0.25	0.25	0.25	0.24	0.23
12	0.21	0.16	0.22	0.22	0.23	0.23	0.23	0.22	0.23	0.21	0.27	0.26	0.26	0.24	0.24	0.25	0.25	0.25	0.24	0.24
13	0.22	0.16	0.23	0.22	0.24	0.23	0.23	0.22	0.23	0.21	0.28	0.26	0.26	0.24	0.24	0.26	0.26	0.25	0.24	0.25
14	0.22	0.16	0.23	0.22	0.24	0.23	0.24	0.23	0.24	0.22	0.28	0.26	0.27	0.25	0.25	0.25	0.27	0.26	0.25	0.25
15	0.22	0.16	0.23	0.23	0.25	0.24	0.24	0.23	0.24	0.22	0.28	0.27	0.27	0.25	0.25	0.26	0.27	0.26	0.25	0.25
16	0.22	0.16	0.24	0.23	0.25	0.24	0.24	0.24	0.24	0.23	0.28	0.27	0.27	0.25	0.26	0.26	0.27	0.27	0.26	0.25
17	0.23	0.16	0.24	0.23	0.25	0.24	0.24	0.24	0.25	0.23	0.29	0.27	0.27	0.25	0.26	0.27	0.28	0.27	0.26	0.25
18	0.22	0.16	0.24	0.23	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.23	0.29	0.27	0.27	0.26	0.26	0.27	0.29	0.27	0.26	0.26
19	0.23	0.17	0.24	0.24	0.26	0.25	0.25	0.25	0.25	0.24	0.29	0.28	0.27	0.26	0.27	0.28	0.29	0.27	0.27	0.26
20	0.23	0.17	0.24	0.24	0.26	0.25	0.25	0.25	0.26	0.24	0.29	0.28	0.28	0.26	0.27	0.28	0.29	0.27	0.27	0.27
	Peakhöhe in µA																			
1	2.751	2.781	2.676	2.790	2.771	2.785	2.795	2.819	2.760	2.764	2.936	2.920	2.911	2.823	2.878	2.974	2.907	2.879	2.950	3.002
2	2.790	2.840	2.769	2.824	2.746	2.793	2.791	2.791	2.744	2.701	2.920	2.874	2.964	2.827	2.916	2.899	2.923	2.908	2.965	3.005
3	2.836	2.806	2.797	2.830	2.712	2.821	2.775	2.763	2.744	2.743	2.879	2.916	2.924	2.861	2.917	2.897	2.921	2.915	2.917	2.987
4	2.830	2.791	2.715	2.833	2.705	2.802	2.695	2.747	2.736	2.713	2.838	2.882	2.949	2.801	2.905	2.856	2.919	2.902	2.918	2.972
5	2.704	2.777	2.756	2.805	2.657	2.830	2.676	2.734	2.742	2.718	2.814	2.871	2.924	2.774	2.847	2.852	2.875	2.913	2.891	2.917
6	2.699	2.784	2.646	2.817	2.648	2.818	2.660	2.733	2.712	2.643	2.804	2.867	2.908	2.795	2.886	2.804	2.883	2.890	2.884	2.877
7	2.721	2.746	2.724	2.776	2.615	2.756	2.627	2.693	2.702	2.609	2.764	2.837	2.878	2.796	2.863	2.804	2.895	2.894	2.883	2.92
8	2.710	2.762	2.705	2.730	2.627	2.767	2.618	2.683	2.682	2.638	2.735	2.880	2.836	2.769	2.880	2.786	2.860	2.858	2.838	2.877
9	2.716	2.738	2.711	2.728	2.558	2.738	2.580	2.659	2.692	2.599	2.698	2.826	2.804	2.797	2.804	2.769	2.833	2.844	2.861	2.869
10	2.734	2.693	2.710	2.732	2.530	2.731	2.568	2.656	2.668	2.611	2.706	2.784	2.800	2.733	2.828	2.752	2.817	2.848	2.813	2.858
11	2.694	2.713	2.680	2.643	2.547	2.692	2.537	2.618	2.642	2.583	2.708	2.780	2.806	2.694	2.827	2.725	2.809	2.841	2.832	2.888
12	2.696	2.695	2.681	2.661	2.558	2.695	2.570	2.583	2.659	2.602	2.701	2.760	2.816	2.708	2.839	2.760	2.813	2.847	2.813	2.862
13	2.704	2.730	2.671	2.682	2.526	2.691	2.620	2.633	2.627	2.609	2.679	2.791	2.781	2.705	2.838	2.706	2.798	2.833	2.808	2.811
14	2.667	2.678	2.682	2.702	2.512	2.727	2.581	2.610	2.633	2.814	2.698	2.804	2.735	2.714	2.798	2.727	2.771	2.819	2.796	2.829
15	2.671	2.670	2.692	2.687	2.504	2.692	2.504	2.633	2.643	2.807	2.718	2.781	2.739	2.724	2.803	2.699	2.772	2.805	2.813	2.827
16	2.697	2.720	2.616	2.677	2.502	2.688	2.549	2.573	2.633	2.805	2.686	2.788	2.781	2.718	2.783	2.711	2.745	2.779	2.783	2.846
17	2.639	2.692	2.598	2.649	2.541	2.684	2.531	2.585	2.591	2.835	2.635	2.775	2.786	2.718	2.757	2.698	2.714	2.785	2.769	2.834
18	2.686	2.690	2.624	2.684	2.537	2.647	2.490	2.541	2.647	2.857	2.624	2.799	2.789	2.660	2.769	2.700	2.661	2.795	2.814	2.824
19	2.671	2.644	2.600	2.636	2.519	2.644	2.501	2.551	2.636	2.823	2.612	2.756	2.813	2.709	2.741	2.645	2.676	2.827	2.752	2.797
20	2.644	2.702	2.637	2.591	2.489	2.651	2.493	2.551	2.588	3.029	2.612	2.740	2.771	2.688	2.745	2.629	2.643	2.831	2.740	2.755

Lebenslauf

Publikationen

Posterpräsentationen

Sunna Scholz, Peter Surmann.

Ein neues Gerät für die Voltammetrie?

Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft – Landesgruppe Berlin – Brandenburg:

Der wissenschaftliche Nachwuchs stellt sich vor,

Berlin, 2. Juni 2010.

Sunna Scholz, Peter Surmann.

Anwendung der Voltammetrie mit Screen Printed Electrodes als Alternative für Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs.

Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft – Landesgruppe Berlin – Brandenburg:

Der wissenschaftliche Nachwuchs stellt sich vor,

Berlin, 6. Juli 2012.

Sunna Scholz, Peter Surmann.

Disposable Screen Printed Electrodes for Pharmaceutical Applications.

Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft – Jahrestagung,

Greifswald, 10. – 13. Oktober 2012.

Vortrag

Sunna Scholz, Peter Surmann.

Use of Screen Printed Electrodes for Pharmaceutical Applications.

Dahlem Research School – Doktoranden Symposium,

Berlin, 27. Februar 2012.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt zu haben.

Bei der Verfassung der Dissertation wurden keine anderen als die im Text aufgeführten Hilfsmittel verwendet.

Ein Promotionsverfahren wurde zu keinem früheren Zeitpunkt an einer anderen Hochschule oder bei einem anderen Fachbereich beantragt.

Berlin, November 2013

Sunna Scholz

Literatur

- [1] Jaroslav Heyrovsky – Facts. Stand: 01.11.2013. Nobel Media AB 2013. URL: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1959/heyrovsky-facts.html.
- [2] Hope E. Ratcliffe, G. Marie Swanson und Lawrence J. Fischer. »HUMAN EXPOSURE TO MERCURY: A CRITICAL ASSESSMENT OF THE EVIDENCE OF ADVERSE HEALTH EFFECTS«. In: *Journal of Toxicology and Environmental Health* 49.3 (1996), S. 221–270. DOI: [oi : 10 . 1080 / 009841096160817](https://doi.org/10.1080/009841096160817). URL: <http://www.ingentaconnect.com/content/tandf/utehold/1996/00000049/00000003/art00001>.
- [3] Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union. *32006R1907 – Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), zur Schaffung einer Europäischen Agentur für chemische Stoffe, zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG der Kommission*. Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union, 2006.
- [4] Günter Henze und Rolf Neeb. *Elektrochemische Analytik*. Springer Verlag, 1986.
- [5] Donald T. Sawyer und Julian L. Roberts. *Experimental Electrochemistry for chemists*. Wiley, 1974.
- [6] Ralph N. Adams. »Carbon Paste Electrodes«. In: *Analytical Chemistry* 30.9 (1958), S. 1576–1576. DOI: [10.1021/ac60141a600](https://doi.org/10.1021/ac60141a600). URL: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ac60141a600>.
- [7] Joseph Wang und Alain Walcarius. »Zeolite-modified carbon paste electrode for selective monitoring of dopamine«. In: *Journal of Electroanalytical Chemistry* 407.1-2 (1996), S. 183–187. ISSN: 1572–6657. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0022-0728\(95\)04488-4](http://dx.doi.org/10.1016/0022-0728(95)04488-4). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022072895044884>.
- [8] Wei Sun, Ruifang Gao und Kui Jiao. »Electrochemistry and Electrocatalysis of Hemoglobin in Nafion/nano-CaCO₃ Film on a New Ionic Liquid BPPF₆ Modified Carbon Paste Electrode«. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 111.17 (2007), S. 4560–4567. DOI: [10.1021/jp067933n](https://doi.org/10.1021/jp067933n). URL: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp067933n>.

- [9] H.R. Zare, N. Nasirizadeh und M. Mazloum Ardakani. »Electrochemical properties of a tetrabromo-p-benzoquinone modified carbon paste electrode. Application to the simultaneous determination of ascorbic acid, dopamine and uric acid«. In: *Journal of Electroanalytical Chemistry* 577.1 (2005), S. 25–33. ISSN: 1572-6657. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelechem.2004.11.010>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022072804006035>.
- [10] Songqin Liu, Jihong Yu und Huangxian Ju. »Renewable phenol biosensor based on a tyrosinase-colloidal gold modified carbon paste electrode«. In: *Journal of Electroanalytical Chemistry* 540 (2003), S. 61–67. ISSN: 1572-6657. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-0728\(02\)01276-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-0728(02)01276-7). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022072802012767>.
- [11] Nikolaos E. Zoulis und Constantinos E. Efstathiou. »Preconcentration at a carbon-paste electrode and determination by adsorptive-stripping voltammetry of rutin and other flavonoids«. In: *Analytica Chimica Acta* 320.2-3 (1996), S. 255–261. ISSN: 0003-2670. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0003-2670\(95\)00536-6](http://dx.doi.org/10.1016/0003-2670(95)00536-6). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0003267095005366>.
- [12] Roohollah Torabi Kachoosangi, Gregory G. Wildgoose und Richard G. Compton. »Carbon nanotube-based electrochemical sensors for quantifying the 'heat' of chilli peppers: the adsorptive stripping voltammetric determination of capsaicin«. In: *Analyst* 133 (7 2008), S. 888–895. DOI: [10.1039/B803588A](http://dx.doi.org/10.1039/B803588A). URL: <http://dx.doi.org/10.1039/B803588A>.
- [13] Hakan Karadeniz, Arzum Erdem und Ayfer Caliskan. »Electrochemical Monitoring of DNA Hybridization by Multiwalled Carbon Nanotube Based Screen Printed Electrodes«. In: *Electroanalysis* 20.17 (2008), S. 1932–1938. ISSN: 1521-4109. DOI: [10.1002/elan.200804270](http://dx.doi.org/10.1002/elan.200804270). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/elan.200804270>.
- [14] Roohollah Torabi Kachoosangi, Gregory G. Wildgoose und Richard G. Compton. »Adsorptive Stripping Voltammetric Determination of 4-Hexylresorcinol in Pharmaceutical Products Using Multiwalled Carbon Nanotube Based Electrodes«. In: *Electroanalysis* 20.15 (2008), S. 1714–1718. ISSN: 1521-4109. DOI: [10.1002/elan.200804258](http://dx.doi.org/10.1002/elan.200804258). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/elan.200804258>.
- [15] Laia Civit u. a. »Amperometric Determination of Ascorbic Acid in Real Samples Using a Disposable Screen-Printed Electrode Modified with Electrografted o-Aminophenol Film«. In: *J. Agric. Food Chem.* 56.22 (Okt. 2008), S. 10452–10455. ISSN: 0021-8561. DOI: [10.1021/jf802536k](http://dx.doi.org/10.1021/jf802536k). URL: <http://dx.doi.org/10.1021/jf802536k>.
- [16] T. Garcia u. a. »Single-Mismatch Position-Sensitive Detection of DNA Based on a Bifunctional Ruthenium Complex«. In: *Analytical Chemistry* 80.1 (2008), S. 77–84. DOI: [10.1021/ac071095r](http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ac071095r). URL: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ac071095r>.
- [17] Eva Rademacher und Marika Harz. »Oxalic acid for the control of varroosis in honey bee colonies - a review«. In: *Apidologie* 37.1 (2006), S. 98–120. DOI: [10.1051/apido:2005063](http://dx.doi.org/10.1051/apido:2005063). URL: <http://dx.doi.org/10.1051/apido:2005063>.

- [18] Vinod K. Gupta u. a. »Assay of Nimodipine - an Anti Hypertensive drug, in Bulk Form and Pharmaceutical Formulations by Cathodic Adsorptive Stripping Voltammetry«. In: *International Journal of Electrochemical Science* 6 (2011), S. 37–51.
- [19] Jaroslav Heyrovský. »Reproduction of: J. Heyrovský, Chemické Listy 1922, 16, 256–264«. In: *The Chemical Record* 12.1 (2012), S. 17–25. ISSN: 1528-0691. DOI: [10.1002/tcr.201200103](https://doi.org/10.1002/tcr.201200103). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/tcr.201200103>.
- [20] D. Britz. »iR elimination in electrochemical cells«. In: *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry* 88.3 (1978), S. 309–352. ISSN: 0022-0728. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-0728\(78\)80122-3](https://doi.org/10.1016/S0022-0728(78)80122-3). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022072878801223>.
- [21] Joseph Wang. *Analytical Electrochemistry*. VCH Publishers, Inc., 1994.
- [22] G. C. Barker und I. L. Jenkins. »Square-wave polarography«. In: *Analyst* 77 (920 1952), S. 685–696. DOI: [10.1039/AN9527700685](https://doi.org/10.1039/AN9527700685). URL: <http://dx.doi.org/10.1039/AN9527700685>.
- [23] E. P. Parry und R. A. Osteryoung. »Evaluation of Analytical Pulse Polarography«. In: *Analytical Chemistry* 37.13 (1965), S. 1634–1637. DOI: [10.1021/ac60232a001](https://doi.org/10.1021/ac60232a001). eprint: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ac60232a001>. URL: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ac60232a001>.
- [24] United States Pharmacopeia. *United States Pharmacopeia*. Chapter <1058>. United States Pharmacopeia, Rockville, USA, 2008.
- [25] M. Freeman u. a. »Position Paper on the qualification of analytical equipment«. In: *Pharm. Techn. Europe* (Nov. 1995), S. 40–46.
- [26] Ralf Gengenbach. »FDA-gerechte Qualifizierung von Anlagen in der Wirkstoffproduktion«. In: *Pharm. Ind.* 56.7 (2003), S. 704–711.
- [27] Ludwig Huber. *Laboratory Equipment Qualification and System Validation*. Stand: 18.02.2013. Feb. 2013. URL: <http://www.labcompliance.com/tutorial/aiq/default.aspx>.
- [28] Hanan Channaa. »Eine neuartige Metallelektrode als Alternative zur Quecksilber-elektrode«. Diss. Freie Universität Berlin, 2008.
- [29] Joanna Bestry. »Neue Konzepte in der Voltammetrie«. Diss. Freie Universität Berlin, 2011.
- [30] DropSens. *μStat 200 & DropView 2.0 Software*. DropSens. März 2009.
- [31] Thomas Young. »An Essay on the Cohesion of Fluids«. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 95 (1805), S. 65.
- [32] Robert Wenzel. »Resistance of solid surfaces to wetting by water«. In: *Industrial & Engineering Chemistry* 28 (1936), S. 988–994.
- [33] D. Li, M. Xie und A. W. Neumann. »Vapour adsorption and contact angles on hydrophobic solid surfaces«. In: *Colloid & Polymer Science* 271 (1993), S. 573–580.
- [34] Pablo Fanjul-Bolado u. a. »Electrochemical study and flow injection analysis of paracetamol in pharmaceutical formulations based on screen-printed electrodes and carbon nanotubes«. In: *Analytica Chimica Acta* 638 (2009), S. 133–138.

- [35] Klaus Doerffel. *Statistik in der analytischen Chemie*. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie GmbH, 1990.
- [36] Joseph Wang und Meng Shan Lin. »In situ electrochemical renewal of glassy carbon electrodes«. In: *Analytical Chemistry* 60.5 (1988). PMID: 3369699, S. 499–502. DOI: [10.1021/ac00156a026](https://doi.org/10.1021/ac00156a026). URL: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ac00156a026>.
- [37] Kiyotaka Shigehara und Fred C. Anson. »Electrocatalytic activity of three iron porphyrins in the reduction of dioxygen and hydrogen peroxide at graphite cathodes«. In: *The Journal of Physical Chemistry* 86.14 (1982), S. 2776–2783. DOI: [10.1021/j100211a043](https://doi.org/10.1021/j100211a043). URL: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100211a043>.
- [38] S. Zecevic u. a. »Spectroscopic and electrochemical studies of transition metal tetrasulfonated phthalocyanines: Part V. Voltammetric studies of adsorbed tetrasulfonated phthalocyanines (MTsPc) in aqueous solutions«. In: *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry* 196.2 (1985), S. 339–358. ISSN: 0022–0728. DOI: [10.1016/0022-0728\(85\)80032-2](https://doi.org/10.1016/0022-0728(85)80032-2). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022072885800322>.
- [39] Xiao Ping Hong, Yan Zhu und Yan-zhen Zhang. »Electrocatalytic response of poly(cobalt tetraaminophthalocyanine)/multi-walled carbon nanotubes-Nafion modified electrode toward sulfadiazine in urine«. English. In: *Journal of Zhejiang University SCIENCE B* 13.6 (2012), S. 503–510. ISSN: 1673–1581. DOI: [10.1631/jzus.B1100337](https://doi.org/10.1631/jzus.B1100337). URL: <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.B1100337>.
- [40] Joseph Wang und Teresa Golden. »Metalloporphyrin chemically modified glassy carbon electrodes as catalytic voltammetric sensors«. In: *Analytica Chimica Acta* 217 (1989), S. 343–351. ISSN: 0003-2670. DOI: [10.1016/S0003-2670\(00\)80416-X](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(00)80416-X). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000326700080416X>.
- [41] DropSens. *Screen-Printed Co-Phthalocyanine/Carbon Electrode*. Stand: 28.08.2013. URL: http://www.dropsens.com/en/pdfs_productos/new_brochures/410.pdf.
- [42] Sumio Iijima. »Helical microtubules of graphitic carbon«. In: *Nature* 354.6348 (Nov. 1991), S. 56–58. URL: [10.1038/354056a0](https://doi.org/10.1038/354056a0).
- [43] Martin Pumera. »Voltammetry of carbon nanotubes and graphenes: excitement, disappointment, and reality«. In: *The Chemical Record* 12.1 (2012), S. 201–213. ISSN: 1528-0691. DOI: [10.1002/tcr.201100027](https://doi.org/10.1002/tcr.201100027). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/tcr.201100027>.
- [44] Marvin L. Cohen. »Nanotubes, Nanoscience, and Nanotechnology«. In: *Materials Science and Engineering: C* 15.1–2 (2001). International Conference on Electronic Materials & European Materials Research Society, Spring Meeting, Symposium E: Current Trends in Nanotechnologies, S. 1–11. ISSN: 0928-4931. DOI: [10.1016/S0928-4931\(01\)00221-1](https://doi.org/10.1016/S0928-4931(01)00221-1). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493101002211>.

- [45] Xing Hua Zhou u. a. »Reagentless biosensor based on layer-by-layer assembly of functional multiwall carbon nanotubes and enzyme-mediator biocomposite«. English. In: *Journal of Zhejiang University SCIENCE B* 12.6 (2011), S. 468–476. ISSN: 1673-1581. DOI: [10.1631/jzus.B1000280](https://doi.org/10.1631/jzus.B1000280). URL: <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.B1000280>.
- [46] Roohollah Torabi Kachoosangi u. a. »Carbon Nanotube-Ionic Liquid Composite Sensors and Biosensors«. In: *Analytical Chemistry* 81.1 (2009), S. 435–442. DOI: [10.1021/ac801853r](https://doi.org/10.1021/ac801853r). URL: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ac801853r>.
- [47] DropSens. *Multi-Walled Carbon Nanotubes modified Screen-Printed Carbon Electrodes*. Stand: 28.08.2013. URL: http://www.dropsens.com/en/pdfs_productos/new_brochures/110cnt-c1110cnt.pdf.
- [48] M. Natarajan und A. Ramasubramanian. »The carbon electrode in potentiometric titrations«. In: *Journal of Chemical Education* 53.10 (1976), S. 663. DOI: [10.1021/ed053p663](https://doi.org/10.1021/ed053p663).
- [49] J. Berčík, M. Čakrt und Z. Hladký. »Anwendung von Kohlenstoffindikationselektroden bei potentiometrischen Neutralisationstitrationen. IV. Kohlenstoffelektroden im Medium von Essigsäureanhydrid und wasserfreiem Acetonitril«. In: *Chemical Papers* 24.4 (1970), S. 290–297.
- [50] Europäische Arzneibuch Kommission. »Europäisches Arzneibuch 7«. In: Deutscher Apotheker Verlag, 2011. Kap. 2.2.20 Potentiometrie.
- [51] E. Nürnberg und P. Surmann. »Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis«. In: Bd. 2. Springer Verlag, 1991.
- [52] Abraham Savitzky und M. J. E. Golay. »Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures«. In: *Analytical Chemistry* 36.8 (1964), S. 1627–1639. DOI: [10.1021/ac60214a047](https://doi.org/10.1021/ac60214a047). URL: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ac60214a047>.
- [53] Europäische Arzneibuch Kommission. »Europäisches Arzneibuch 7«. In: Deutscher Apotheker Verlag, 2011. Kap. Monographie Paracetamol.
- [54] European Medicines Agency. *ICH Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*. European Medicines Agency, 1995.
- [55] A.J. Bard und L. R. Faulkner. *Electrochemical Methods*. John Wiley, 1980.
- [56] W. J. Dixon. »Analysis of Extreme Values«. In: *The Annals of Mathematical Statistics* 21.4 (1950), S. 488–506. URL: <http://www.jstor.org/stable/2236602>.