

8. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind die Möglichkeiten der Anwendung von Chromatomembranzellen bei der automatisierten Analyse von Arzneimittelinhaltsstoffen untersucht worden. Untersuchungsobjekte sind in pharmazeutischen Proben enthaltene anorganische- (Zink und Kupfer) und organische Substanzen (Ethinylestradiol (ETE) und Levonorgestrel (LEV)). Ziel dieser Arbeit war es, die Chromatomembran-Methode zur Bestimmung von Ethinylestradiol und Levonorgestrel mit der HPLC und der von Zink und Kupfer mit der Spektrophotometrie zu kombinieren und entsprechende Verfahren zu entwickeln. Die Ergebnisse sollen mit den jeweiligen Standard-Methoden näher verglichen werden.

Für die Kopplung mit der HPLC konnten im Rahmen dieser Arbeit leistungsfähige Fließsysteme entwickelt werden. Die CM-Methode hat sich in dieser Kombination als robuste und leicht automatisierbare Probenvorbereitung erwiesen, da in die Chromatomembranzelle stets die kontinuierliche Extraktion, die Vorkonzentrierung und die Phasentrennung integriert werden können. Störungen infolge schlechter Mischbarkeit des unpolaren Extraktionsmittels mit dem relativ polaren Eluenten konnten durch Verdampfen des Extraktionsmittels vor der Injektion der Proben verhindert werden.

Die Messungen konnten die guten Anwendungsmöglichkeiten der CM-Methode bei der Vorbereitung pharmazeutischer Proben für die HPLC bestätigen. Aus nur 10 mL wässriger Probe konnten für ETE und LEV jeweils Anreicherungen um den Faktor 72 erzielt werden. Die Kalibrierung erfolgte im Konzentrationsbereich von 20 bis 120 ng mL⁻¹ (ETE) und von

10.3 bis 103.0 ng mL⁻¹ (LEV). Der Korrelationskoeffizient beträgt >0.99. Die Reproduzierbarkeit der Methode wurde durch mehrfache Messung der Peakhöhen von ETE (60 ng mL⁻¹) und LEV (72.1 ng mL⁻¹) ermittelt. Die relative Standardabweichung liegt für ETE (n=20) bzw. LEV (n=10) jeweils unterhalb von 3%. Bei Verwendung einer Falle liegen die Nachweisgrenzen für ETE bei 0.47 ng mL⁻¹ bzw. für LEV bei 0.26 ng mL⁻¹. Sie liegen also deutlich unterhalb der Nachweisgrenzen der im amtlichen (USA) Arzneibuch angegebenen Standard-Verfahren. Bei Verwendung größerer Probenmengen lassen sich die Nachweisgrenzen weiter verringern bzw. die Anreicherungsfaktoren erhöhen.

Die vorgeschlagene Methode ist für die Bestimmung von ETE und LEV in Arzneimittelinhaltsstoffen verwendet worden. Die Wiederfindung liegt zwischen 90.27 und 107.67%.

Auch bei der Bestimmung von Zink und Kupfer in Arzneimittelinhaltsstoffen ließ sich die Kopplung von CM-Methode und Spektrophotometrie problemlos realisieren. Auch hierbei werden Extraktion, Vorkonzentrierung und Phasentrennung als Vorbereitung zur spektrometrischen Bestimmung kombiniert. Außerdem sind automatisierte Bestimmungen mit Hilfe einer Software für das verwendete FIA-System möglich. Wegen des Wegfalls zahlreicher manueller Arbeitsschritte, sowie dem Einsatz kleiner Proben- und Reagenzmengen wird gegenüber anderen Analyseverfahren eine hohe Wirtschaftlichkeit erreicht .

Der Hauptvorteil des vorgestellten Systems ist seine Flexibilität. Die Vorkonzentrierung der Analyten lässt sich entweder durch Änderung der Probenflussrate oder durch Änderung der Anreicherungszeit erreichen.

Zusammenfassung

Die vorgestellte Methode beweist ihre Eignung auch bei der Zink- und Kupferbestimmung mit einem vernünftigen Anreicherungsfaktor, einer guten Linearität im interessierenden Messbereich mit ausreichender Reproduzierbarkeit (<3%), Genauigkeit und niedrigen Nachweisgrenzen. Unter optimalen Bedingungen und bei einem Probenvolumen von 0.825 mL wurde ein Anreicherungsfaktor von 5 erzielt.

Wiederfindungsraten liegen für Zink bei 98.8-100.3% und für Kupfer bei 99.6-101.2% bezogen auf eine Standard-Referenzlösung. So kann die vorgeschlagene Methode erfolgreich zur die Bestimmung von Zink und Kupfer in Arzneimittelinhaltsstoffen genutzt werden. Gegenüber den dort ausgewiesenen Werten wird eine Wiederfindung zwischen 95.6 und 99.9% erreicht.