

## **Trennung und Bestimmung ausgewählter Arzneimittel in Wässern mittels natürlicher Flachmembranen, GC, HPLC und Massenspektrometrie**

Unerwünschte Immissionen von Arzneimitteln aus human- und veterinärmedizinischer Anwendung in das Ökosystem sind von steigender Bedeutung für die Wasserqualität. In dieser Studie fokussierte sich die Arbeit auf folgende drei Schwerpunkte: Zum einen sollte die Verwendbarkeit von Darmstücken tierischer Herkunft als Membran zur Abreicherung von Pharmaka und deren Metaboliten im Rahmen sowohl der Wasserbehandlung als auch der Probenanreicherung im Labor getestet werden. Zum anderen galt es analytische Methoden auf der Basis von LC-ESI/MS und GC/MS zu entwickeln, um die Analyte quantitativ und qualitativ auch in niedrigsten Konzentrationen bestimmen zu können. Des Weiteren sollte dann mit der zuvor entwickelten Analytik das Langzeit-Abbauverhalten der Analyte unter verschiedenen biologischen Randbedingungen in Batch- und Säulenversuchen (Biofilm Reaktoren) untersucht werden, um den Gesamtverbleib der Ausgangsprodukte in der Umwelt abschätzen zu können. Als Leitanalyte wurden *Carbamazepin (CBZ)*, *Diclofenac (DCF)*, *Ibuprofen (IBU)* und *Sulfamethoxazol (SFM)* ausgewählt, da sie wegen der hohen Verordnungsmengen in der Medizin, wegen ihrer breiten Polaritätspalette und letztlich auch wegen der relativ hohen Wiederfindungen in der Umwelt als repräsentativ gelten können. Darüber hinaus sollen auch deren Hauptmetabolite *10,11-Dihydro-10,11-dihydroxy-carbamazepin (Diol-CBZ)*, *N-1-Glucuronid-sulfamethoxazol (Glucu-SFM)*, *N-4-Acetylsulfa-methoxazol (Ac-SFM)* und *2-Hydroxyibuprofen (OH-IBU)* berücksichtigt werden.

Teile unterschiedlicher Darmtypen vom Schaf und Schwein, insbesondere das „Goldschlägerhäutchen“ vom Rind, wurden als Membranen eingesetzt. Die Permeation der Analyte durch die Membranen wird hauptsächlich durch den Konzentrationsgradienten, der Membranfläche und der Rührgeschwindigkeit in den Kammersystemen beeinflusst. Andere technisch hergestellte Wasserinhaltstoffe - wie etwa oberflächenaktive Hilfsmittel - können die Permeation beeinträchtigen, allerdings nur in relativ hohen Konzentrationen. Dagegen können natürliche Inhaltsstoffe wie Huminstoffe einer jüngeren Genese die Permeation schon behindern. In Kombination mit einer Fest- oder Flüssigphasenextraktion lässt sich die Abreicherung auf über 90 % steigern. Im Vergleich zu technischen Membranen haben sie den Vorteil, dass sie auch bei sehr komplexen Matrices nicht verstopfen, allerdings den großen Nachteil, dass sie ab einer gewissen Bioaktivität, wie es in Abwässern oder auch schon in Abwasser-beeinflussten Oberflächenwässern gegeben ist, instabil sind. Eine Behandlung mit Formaldehyd erhöht die Einsatzzeit der Membrane zwar auf 10 Tage, damit sind sie aber dennoch nicht für einen technischen Einsatz geeignet.

Unabhängig von der Membranoption wurden Analysenmethoden entwickelt, denen eine Anreicherung mittels Festphasen-Extraktion, nachfolgender LC- oder GC- Trennung und Identifizierung mit der Massenspektrometrie zu Grunde lag, wobei der GC/MS-Betrieb noch einen zusätzlichen Derivatisierungsschritt beinhaltete. Die Methoden sind bezüglich Linearität, Reproduzierbarkeit, Genauigkeit und Empfindlichkeit sehr zufrieden stellend. Mit Oasis HLB-SPE-Phasen wurden die besten Wiederfindungsraten erzielt; Diazomethan war das Derivatisierungsmittel der Wahl. Die Bestimmungsgrenzen lagen für die Analyten - mit Ausnahme von SFM und dessen Metaboliten - bei 1-5 ng/L Realprobe im GC/MS Betrieb und im LC-ESI/MS Betrieb ausnahmslos bei 3-5 ng/L. Eine Anwendung der Methoden ergab für das Oberflächenwasser der Ruhr Analytkonzentrationen zwischen 100 und 320 ng/L; Glucu-SFM konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Langzeitversuche zum Metabolismus der Wirkstoffe und Metaboliten unter Einfluss aquatischer Mikroorganismen wurden in Batch-Ansätzen und mit Sandfiltersäulen im Technikumsmaßstab unter praxisnahen aber wechselnden Bedingungen durchgeführt. In den Batch-Versuchen zeigten alle Arzneistoffe unterschiedliches Verhalten, abhängig von der Wasserart und der damit verbundenen unterschiedlichen Bioaktivität. IBU und SFM wurden deutlich abgebaut, wenn auch in ganz unterschiedlichem Ausmaß, während sich CBZ und DCF als resistent erwiesen. Auch die Hauptmetaboliten wurden, bis auf Diol-CBZ, alle metabolisiert. Die Säulenexperimente ergaben für alle Arzneistoffe einen Abbau in unterschiedlichen Raten, außer für CBZ, das auch hierbei nicht abgebaut wurde.

Beide Analysenmethoden auf der Basis von LC/MS und GC/MS erwiesen sich bei ihrem Einsatz mit den Modellsystemen als besonders geeignet, um die Abbauwege der aktiven Arzneiwickstoffe und deren Metaboliten in der aquatischen Umwelt zu verfolgen.