

Diss. ETH Nr. 9993

EIN BEITRAG ZUR BESTIMMUNG VON SPUREN
VON SCHWERMETALLKATIONEN
IN ARZNEISTOFFEN

ABHANDLUNG
zur Erlangung des Titels eines
DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von
KARIN BROZOVIC-POHL
eidg. dipl. Apothekerin
geboren am 16. November 1963
von Windisch AG

angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. X. Perlia, Referent
Dr. H. Altorfer, Korreferent
Prof. Dr. G. Folkers, Korreferent

Zürich 1992

1. KURZFASSUNG

Es wurde eine einfache Prüfung auf Schwermetalle in wässrigen Lösungen von Arzneistoffen entwickelt, welche sowohl ein Mass für den Gesamtgehalt an metallischen Verunreinigungen, als auch die Identität der verunreinigenden Kationen liefert.

Zur Methodenevaluation wurden bekannte Konzentrationen von Ionen-Standardlösungen mit einer konstanten Menge von Natriumdiethyldithiocarbamat versetzt und die entstandenen Komplexe bei pH 8,5 in Ethylacetat ausgeschüttelt. Bei diesem pH-Wert war der Komplexbildner stabil und wurde nicht extrahiert.

In einem Teil des Extraktes wurden nun die Zentralatome in den Komplexen durch Kupfer(II) verdrängt, worauf die Absorption des resultierenden gelbbraunen Kupfer(II)-Komplexes bei 430 nm gemessen wurde.

Für jedes untersuchte Kation wurde das Verfahren mit fünf verschiedenen Konzentrationen durchgeführt und aus den ermittelten Absorptionen eine Regressionsgerade errechnet. Die Steigungen dieser Geraden wurden dann unter Berücksichtigung der Atommasse und der Valenz des jeweiligen Ions mit der Steigung der Cu(II)-Geraden verglichen. Cu(II) zeigte eine praktisch vollständige Extraktion und diente als Referenz. Auf diese Weise konnte die spezifische Absorption des untersuchten Kations der jeweils entsprechenden prozentualen Extraktion zugeordnet werden. Es liess sich zeigen, dass neben Cu(II) auch die Kationen Ni(II), Zn(II), Ag(I), Cd(II), Hg(II), Tl(I) und Pb(II) praktisch vollständig extrahiert und verdrängt werden konnten, während In(III), Sb(III), Au(III), Tl(III) und Bi(III) aus unterschiedlichen Gründen nur einen Bruchteil der theoretisch möglichen Absorption zeigten. Einige der untersuchten Metallkationen konnten durch Cu(II) nicht aus ihrer Komplexbindung verdrängt werden, oder aber sie bildeten keinen in Ethylacetat extrahierbaren Komplex.

Die mit der Methode erreichte Nachweisgrenze lag bei 0,5 bis 3 μg Ion und war von der Atommasse wie auch von der Ladung des Ions abhängig.

Obiges Verfahren lieferte nur ein unspezifisches Mass für den Gesamtgehalt an erfassten Kationen, sagte aber nichts über die Identität dieser Ionen aus, weshalb der andere Teil des Ethylacetatextraktes eingedampft und der Rückstand dünnschichtchromatographisch untersucht wurde. Das angewandte Trenn- und Detektionssystem erlaubte eine eindeutige Identifizierung der erfassten

Ionen entweder direkt durch ihre Lage und Färbung im Chromatogramm, oder aber durch die Anwendung von Referenz-Komplexen.

Nach abgeschlossener Validierung der Methode wurden fünf Arzneistoffe untersucht. In drei Fällen konnten metallische Verunreinigungen festgestellt werden, welche aufgrund der Dünnschichtchromatogramme durch Cu(II), Ni(II), Zn(II) und Spuren von Pb(II) verursacht wurden.

Der Gehalt dieser vier Elemente wurde anschliessend in allen drei Arzneistoffen mittels Atomabsorptionsspektrometrie bestimmt, als Gegenprobe wurden zwei Arzneistoffe mit negativem Befund auf gleiche Weise analysiert. Alle fünf Muster wurden zudem mittels Röntgenfluoreszenzanalyse untersucht.

Durch die gute Übereinstimmung der Resultate konnte gezeigt werden, dass die ausgearbeitete Prüfung zur Spurenanalyse gewisser Übergangs- und Schwermetallkationen in Arzneistoffen verwendet werden kann.

SUMMARY

A simple test for heavy metals in aqueous solutions of medicinal substances has been developed, which yields a measure for the overall amount of heavy metals present as well as the identity of the contaminating ions.

To validate the method, known concentrations of standard ion solutions were treated with a constant amount of diethyldithiocarbamic acid sodium salt and the complexes were extracted into ethyl acetate at pH 8.5. At this pH the complexing agent was stable and not extracted.

In one part of the extract the complexed ions were replaced by Cu(II), and the absorbance of the resulting yellow brownish Cu(II)-complex was measured at 430 nm.

For each investigated ion, the method was carried out for five different concentrations, and a calibration curve calculated based on the absorbance readings. The slopes of these curves were then compared to the slope resulting from the absorption measurements of Cu(II), taking into account the atomic mass as well as the valency of each ion. Cu(II) was practically completely extracted and therefore taken as reference. Thus from the measured specific absorbance of each cation the percentage of extraction was calculated. It was shown that apart from Cu(II), the cations of Ni(II), Zn(II), Ag(I), Cd(II), Hg(II), Tl(I) and Pb(II) were practically completely extracted and replaced by Cu(II), whereas In(III), Sb(III), Au(III), Tl(III) and Bi(III) gave only, for different reasons, a fraction of their theoretically possible absorption. Some of the investigated cations could not be replaced from their complex binding by Cu(II), and others would not even form an extractable complex.

The detection limit was 0.5 to 3 μg ion, depending on the atomic mass and the valency of the ion.

This method yielded only an unspecific measure for the total amount of ions present, but did not identify the ions, and so the other part of the extract was evaporated and the residue examined by TLC. The applied system of separation and detection allowed an identification of the complexed ions either as such or by the use of reference complexes.

After the validation of the method was completed, five medicinal substances were investigated. In three samples a slight contamination was found, which

was caused, as TLCs showed, by the presence of Cu(II), Ni(II), Zn(II) and traces of Pb(II).

Subsequently, the concentration of these four elements was determined in all three samples using atomic absorption spectrometry, and two negative samples were analyzed similarly. Additionally, all five samples were examined by X-ray fluorescence analysis.

A comparison of the results showed, that the evaluated method is suitable for the trace analysis of certain (heavy) metal ions in medicinal substances.