

Zusammenfassung Doktorarbeit Dele Stülten

Die Menge der allein in Deutschland produzierten Arzneimittel (Human- und Tierpharmaka) beträgt über 30 000 t jährlich. Unter den am häufigsten verordneten Wirkstoffen sind vor allem solche gegen Schmerzen, Erkältungskrankheiten oder stressbedingte Erkrankungen. Viele Arzneimittel werden jedoch auch ohne Verschreibungen verkauft. Auch bei den Produktions- oder Verkaufsmengen stehen die Schmerzmittel sowie die Mittel gegen Erkältungskrankheiten mit an oberster Stelle.

Der ständige Eintrag von Arzneimitteln über die Abwasserwege in die aquatische Umwelt führte in der Vergangenheit bereits zur Detektion einiger persistenter Wirkstoffe in Oberflächen-, Grund- oder sogar behandeltem Trinkwasser. Doch viele Humanmetaboliten werden in höheren Konzentrationen ausgeschieden als ihre entsprechenden Wirkstoffe. Nur in wenigen Fällen wurde bisher untersucht, ob auch diese Metaboliten die Abwasserbehandlung unverändert überstehen. Dazu wurde vor allem auf die wenigen im Handel erhältlichen oder durch Pharmafirmen beziehbaren Stoffwechselprodukte zurückgegriffen.

In dieser Arbeit wurde zunächst eine Methode entwickelt, um auch ohne schwer verfügbare Standards aus Patientenurin Informationen über potentiell umweltrelevante Metaboliten zu erhalten. Als Modellwirkstoff für die Methode diente Carbamazepin (CBZ). Der durch aufgereinigte und aufkonzentrierte Patientenurin wurden mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (HPLC-MS) untersucht. Auf diese Weise wurden für CBZ 13 Signale (inklusive des Wirkstoffs) entdeckt.

Die Untersuchung von Zu- und Ablaufproben eines Klärwerks (KW) auf diese Signale führte daraufhin zur Detektion von sechs potentiellen Metaboliten sowie CBZ in Zu- und Ablauf. Eine weitere Verbindung war ausschließlich im Zulauf detektierbar.

Bei den nicht in diesem KW abgebauten Verbindungen handelt es sich wahrscheinlich um die schon vorher als umweltrelevant bekannt gewordenen hydroxylierten Metaboliten von CBZ sowie deren Glucuronide.

Die Untersuchung des Urins von PCM einnehmenden Patienten nach derselben Methode führte zwar zu drei möglichen Metaboliten, die auch im Zulauf des KW detektiert werden konnten. Jedoch lässt die Abwesenheit im Ablauf des KW auf eine vollständige Abbaubarkeit dieser Stoffwechselprodukte schließen.

Die Urinprobeneluate zum Wirkstoff Diclofenac (DF) ermöglichten die Zuordnung von 6 Signalen zu DF und seinen Metaboliten, von denen sich anscheinend alle außer DF und seine hydroxylierten Metaboliten innerhalb des KWs abbauen lassen.

Die Ergebnisse aller Wirkstoffe zeigen, dass die Untersuchung des Patientenurins eine gut funktionierende Methode zur Ermittlung umweltrelevanter Metaboliten ist. Der Einsatz der präparativen HPLC sowie der semi-präparativen HPLC führte zur Isolierung der umweltrelevanten Metaboliten 4'-Hydroxy-DF (4'-OHD) und seines dehydratisierten Lactams (4'-OHDD). Die strukturelle Identifikation der Metaboliten sowie eines weiteren OHD-Isomers (5-OHD) war mittels HPLC-NMR-MS möglich. Eine genauere Charakterisierung des als neuen Metaboliten nachgewiesenen 4'-OHDD erfolgte mittels HPLC gekoppelt an hochaufgelöste MS.

Durch quantitative NMR-Messungen mit den isolierten Metaboliten waren 4'-OHD und 4'-OHDD als Standards für die folgende Quantifizierung der Konzentrationen von DF und seinen Metaboliten in verschiedenen deutschen KW-Abläufen verwendbar.

DF und seine Metaboliten zeigten sich dabei als ständige Kontaminanten, nur für 5-OHD lag für ein KW der Median der Konzentration unterhalb der Bestimmungsgrenze (BG). Die Mediankonzentration von DF entsprach früher veröffentlichten Werten, die Summe der Konzentrationen der Metaboliten lag etwa bei der Hälfte der DF-Konzentration.

Außerdem erfolgte die Untersuchung der Proben aus verschiedenen Abschnitten innerhalb eines KW mit zweistufigem Belebungsverfahren.

Die in dieser Arbeit angewandte Methode der Vorprüfung auf Umweltrelevanz, gefolgt von der Isolierung und Charakterisierung von Metaboliten pharmazeutischer Wirkstoffe, zeigte vor allem am Beispiel von DF Erfolg. Wenn für den persistenten Wirkstoff eine schädigende Wirkung auf aquatische Organismen bekannt ist, sollte diese neue Methode unbedingt angewandt werden, um strukturähnliche ebenfalls persistente Metaboliten erkennen zu können.