

INHALTSVERZEICHNIS

	SEITE
1. Einleitung und Ziel der Arbeit	1
2. Plasmaspiegelüberwachung von Arzneimitteln	3
2.1. Gründe der Plasmaspiegelüberwachung von Arzneimitteln	3
2.2. Methoden zur Bestimmung und zum Nachweis von Arzneimitteln im Blut	4
3. Grundlagen der Festphasenmikroextraktion	6
3.1. Funktionsprinzip	6
3.2. Anwendung	7
3.3. Thermodynamik	8
3.3.1. Gleichgewichtsbetrachtungen bei direkter SPME	8
3.3.2. Gleichgewichtsbetrachtungen bei Headspace-SPME	10
3.3.3. Temperatureinfluss	13
3.3.4. Aussalzeffekt	14
3.3.5. Effekt des pH-Wertes der Probe	14
3.3.6. Effekt des Gehaltes an organischen Lösungsmitteln in der Probe	14
3.4. Kinetik	15
3.4.1. Direkte Extraktion	17
3.4.2. Headspace Extraktion	19
3.5. Matrix Serum und Plasma	19
4. Geräte und Materialien	24
4.1. SPME-Fasern und Halter	24
4.2. Apparate	24
4.3. Referenzsubstanzen, Chemikalien und biologisches Material	27
5. Vorversuche zur Methodenentwicklung	30
5.1. Optimierung der Extraktionsbedingungen	31
5.1.1. Extraktionszeit	31
5.1.2. Extraktionstemperatur	32
5.1.3. Extraktionsverfahren	33
5.1.4. Weitere Extraktionsparameter	36

5.2.	Matrixeffekte	39
5.2.1.	Proteingehalt	39
5.2.2.	Fettgehalt	41
5.2.3.	Elektrolytgehalt	42
5.3.	Entwicklung der chromatographischen Methode	44
5.3.1.	Säule	45
5.3.2.	Injektor	47
5.3.3.	Detektion	48
5.3.4.	Desorption	48
5.4.	Faserbeständigkeit	50
6.	Methodenvalidierung zur Bestimmung von Arzneimitteln	53
6.1.	Quantitative Bestimmung von Clozapin	53
6.1.1.	Extraktion, Wiederfindungsraten, Chromatographiebedingungen und Photosensitivität	54
6.1.2.	Bestimmung der Extraktionsenthalpie und des freien Anteils	58
6.1.3.	Test auf mit der Clozapinbestimmung interferierende Substanzen	62
6.1.4.	Linearität, Nachweisgrenze und Präzision	63
6.1.5.	Bestimmung der Richtigkeit über externe Kontrollen	65
6.1.6.	Analyse von Patientenplasma	66
6.2.	Quantitative Bestimmung von Levomepromazin	69
6.2.1.	Extraktion, Wiederfindungsraten und Chromatographiebedingungen	70
6.2.2.	Test auf mit der Levomepromazinbestimmung interferierende Substanzen	72
6.2.3.	Linearität, Nachweisgrenze und Präzision	73
6.2.4.	Bestimmung der Richtigkeit über interne Kontrollen	75
6.2.5.	Analyse von Patientenplasma	76
6.3.	Quantitative Bestimmung von Clomipramin und Desmethyloclomipramin	80
6.3.1.	Extraktion, Wiederfindungsraten und Chromatographiebedingungen	80
6.3.2.	Bestimmung der Extraktionsenthalpie	82
6.3.3.	Test auf mit der Clomipraminbestimmung interferierende Substanzen	84
6.3.4.	Linearität, Nachweisgrenze und Präzision	85
6.3.5.	Bestimmung der Richtigkeit über externe Kontrollen	86
6.4.	Quantitative Bestimmung von Olanzapin	89

6.4.1. Extraktion, Wiederfindungsraten und Chromatographiebedingungen	89
6.4.2. Test auf mit der Olanzapinbestimmung interferierende Substanzen	92
6.4.3. Linearität, Nachweisgrenze und Präzision	93
6.4.4. Bestimmung der Richtigkeit über interne Kontrollen	94
6.5. Quantitative Bestimmung von Clomethiazol	96
6.5.1. Extraktion, Wiederfindungsraten und Chromatographiebedingungen	96
6.5.2. Test auf mit der Clomethiazolbestimmung interferierende Substanzen	98
6.5.3. Linearität, Nachweisgrenze und Präzision	99
6.6. Quantitative Bestimmung von Amitriptylin und Nortriptylin	100
6.6.1. Extraktion, Wiederfindungsraten und Chromatographiebedingungen	100
6.6.2. Bestimmung der Extraktionsenthalpie	102
6.6.3. Test auf mit der Amitriptylinbestimmung interferierende Substanzen	104
6.6.4. Linearität, Nachweisgrenze und Präzision	106
6.6.5. Analyse von Patientenplasma	108
6.7. Weitere Arzneistoffe	110
6.7.1. Diazepam und Nordazepam	110
6.7.2. Venlafaxin	112
6.7.3. Haloperidol und reduziertes Haloperidol	114
6.7.4. Mirtazapin	115
7. Zusammenfassung	116
8. Literaturverzeichnis	120
9. Abkürzungsverzeichnis	133

Anhang