

Schmerz lass' nach – Bestimmung von Schmerzmitteln mittels Kapillarelektrophorese

Dr. Jana Boden, Dr. Beate Göttlicher, Dr. Ingo Haumann, Dr. Heidi Kroder und Dr. Antje Mainka

ICA – Ingenieurgesellschaft für Chemische Analytik

Schmerzmittel, auch als Analgetika bezeichnet, sind die am häufigsten verwendeten Arzneimittel. Es gibt sie in vielen Variationen, der Mediziner unterscheidet zwischen opioiden und nicht-opioiden Schmerzmitteln. Die nicht-opioide Kategorie wird in saure und nicht-saure Substanzen unterteilt. Viele dieser Medikamente begleiten uns schon sehr lange. Bereits im alten Griechenland wurde das Salicin aus dem Saft der Weidenrinde gegen Fieber und Schmerzen eingesetzt. Sein heute gängiges Derivat, die Acetylsalicylsäure, wurde bereits 1853 synthetisiert und seit 1897 als „Aspirin“ bezeichnet. In geringer Dosierung (30 bis 50 mg) wird Aspirin vorbeugend gegen die Bildung von Blutgerinnseln verordnet. Der in Erika- und Birkengewächsen vorkommende Verwandte des Aspirins ist das Methylsalicylat. Es wird aufgrund seines Geruchs heute in der Parfümerie und Kosmetikindustrie verwendet.

Der erste synthetisch hergestellte Arzneistoff war das Antipyrin (Phenazon). Ludwig Korr synthetisierte es bereits 1883 und hat damit den Siegeszug der Schmerzmittel eingeläutet. Heute wird es aufgrund seiner geringen Schmerzlinderung nur noch in wenigen Präparaten verwendet. Weiter verbreitet ist sein Derivat, das Metamizol. Dieses ist gut magenverträglich und seit 1922 auf dem deutschen Markt erhältlich.

Auf der Suche nach wirksamen und nebenwirkungsärmeren Schmerzmitteln wurde Ibuprofen im Jahre 1955 entdeckt. Es liegt als Racemat vor, wobei nur das S-Enantiomer wirksam ist. Im Organismus werden 50 – 60 % des R-Enantiomers noch zusätzlich in das wirksame S-Enantiomer umgewandelt, was die Verwendung des viel günstigeren Racemats rechtfertigt.

Paracetamol zählt neben Aspirin und Ibuprofen zu den weltweit am häufigsten verwendeten Schmerzmitteln. Es ist seit 1956 in Tablettenform erhältlich.

Diclofenac geht auf eine Schweizer Patentanmeldung aus dem Jahre 1965 zurück. Es wird hauptsächlich für akute und chronische Gelenkentzündungen eingesetzt und ist daher auch als Gel erhältlich. In Kombination mit Piperin, einem Inhaltsstoff des Pfeffers, wird eine Erhöhung der analgetischen Wirkung von Diclofenac beobachtet.



Bei Naproxen wird ausschließlich das S-Enantiomer verwendet. Mit einer Halbwertszeit von 12 bis 15 Stunden bietet sich der Einsatz nach Operationen an.

Die jüngsten zugelassenen Schmerzmittel sind die Oxicame Meloxicam und Piroxicam. Aufgrund ihrer hohen Halbwertszeit (ca. 50 Stunden bei Piroxicam) kommen sie hauptsächlich bei chronischen Gelenkserkrankungen zum Einsatz.

Für die Patienten unterscheiden sich die Präparate aufgrund ihrer Anwendungsgebiete. Viele Substanzen zeigen neben der Schmerzlinderung noch weitere nützliche Eigenschaften, wie antipyretische (fiebersenkende) und antiphlogistische (entzündungshemmende) Wirkung.

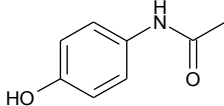
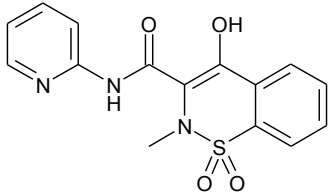
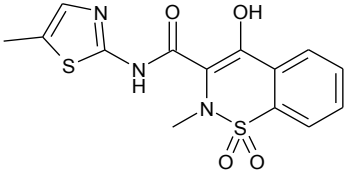
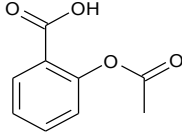
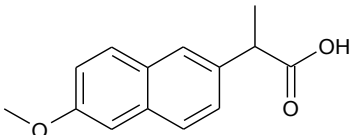
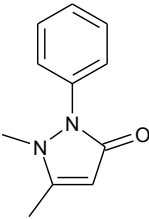
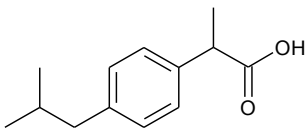
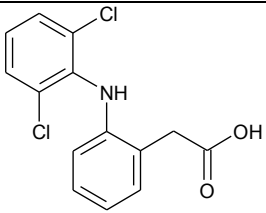
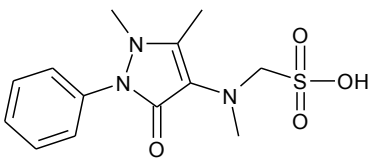
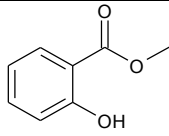
Die Schmerzmittel sind als Säfte, Tabletten, Kapseln, Kautabletten, Brausetabletten, Granulate, Zäpfchen, Gele, Salben, Pflaster und Sticks freiverkäuflich in unterschiedlichen Dosierungen erhältlich. In Tabelle 1 sind die untersuchten Analgetika mit ihren Strukturformeln und Anwendungsgebieten zusammengestellt.

Die Anfänge der Kapillarelektrophorese (CE) liegen in den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts. Der Trennmechanismus beruht auf der Ausnutzung unterschiedlicher Ionenmobilitäten in einem elektrischen Feld. Durch den Einsatz kleinster Kapillaren (Innendurchmesser 50 µm) sind große Feldstärken möglich. Das in der Kapillare befindliche Elektrolytsystem kann so angepasst werden, dass auch Moleküle ohne Eigenmobilität aufgetrennt werden können. Trennungen mit der CE sind schnell und hoch effizient.

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, handelt es sich chemisch gesehen bei den Schmerzmitteln um Stoffe aus unterschiedlichen Substanzklassen mit unterschiedlichen Polaritäten. Bereits in den 1990er Jahren wurden Trennungen für einige der Substanzen mit Hilfe der CE durchgeführt. Neue Geräteentwicklungen und optimierte Trennbedingungen führen zu der in Abbildung 1 dargestellten Trennung einer Standardmischung von 10 Schmerzmitteln.

Mit Hilfe der optimierten Bedingungen lassen sich Nachweisgrenzen im Bereich von 0,1 bis 1,4 mg/l für die einzelnen Substanzen an ihrem Absorptionsmaximum erreichen.

Tabelle 1: Strukturen von Schmerzmitteln und deren Anwendungen

Wirkstoff	Strukturformel	Behandlung von
Paracetamol		Schmerzen und Fieber
Piroxicam		Schmerzzuständen des Bewegungsapparates (Arthritis, Rheuma)
Meloxicam		Gelenkerkrankungen (Arthritis, Arthrosen) sowie schmerzhaften Prozessen (Gicht, Morbus, Bechterew, Rheuma)
Acetylsalicylsäure		Schmerzen, Fieber und Entzündungen sowie zur Hemmung der Thrombozytenaggregation
Naproxen		Schmerzen, Rheuma, Schwellungen und Entzündungen
Antipyrin		Schmerzen und Fieber, wirkt auch noch spasmolytisch
Ibuprofen		Schmerzen, Fieber und Entzündungen
Diclofenac		Schmerzen, Fieber und Entzündungen (Rheuma, Prellungen, Zerrungen und Arthrose)
Metamizol		Schmerzen (akute und chronische), Entzündungen und Fieber, wirkt weiterhin krampflösend
Methylsalicylat		in der Alternativmedizin äußerlich gegen rheumatische Beschwerden (als Badezusatz z. Bsp.)

Die Einzelwerte und die entsprechenden Absorptionsmaxima sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Nachweisgrenzen der Schmerzmittel am Absorptionsmaximum

Wirkstoff	Nachweisgrenze (optimierte Wellenlänge)
Paracetamol	0,2 mg/l (195 nm)
Piroxicam	1,4 mg/l (203 nm)
Meloxicam	0,3 mg/l (195 nm)
Acetylsalicylsäure	0,2 mg/l (195 nm)
Naproxen	0,1 mg/l (229 nm)
Antipyrin	0,5 mg/l (195 nm)
Ibuprofen	0,2 mg/l (195 nm)
Diclofenac	0,3 mg/l (203 nm)
Metamizol	0,8 mg/l (195 nm)
Methylsalicylat	0,2 mg/l (203 nm)

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen Elektropherogramme von realen Proben. Besonders interessant sind die Kombinationspräparate, die neben dem schmerzstillenden Stoff noch Vitamine oder Koffein enthalten, um die Wirkung zu verstärken und so den Wirkstoffgehalt und damit eventuelle Nebenwirkungen verringern zu können. Die Abbildung 2 zeigt die Trennung einer solchen Tablette, die Wirkstoffe Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Koffein können zugeordnet werden.

Neben den Tabletten wurden weitere Darreichungsformen wie Gele und ein Roll-On Stick untersucht. Der Aufwand für die Probenvorbereitung ist aufgrund der guten Matrixverträglichkeit der CE gering.

Weitere Anwendungen und Elektropherogramme sind auf der Homepage www.kapillarelektrophorese.eu dargestellt.

Trotz der bereits großen Vielfalt der Substanzen wird weiter geforscht und nach neuen Mitteln gesucht, vor allem um chronische Schmerzen wirksamer zu bekämpfen und Nebenwirkungen zu reduzieren. Ein großer Hoffnungsträger ist das Palmitoylethanolamide „PEA“, welches vor ca. 20 Jahren von der italienischen Professorin Rita Levi-Montalcini (Turin, Italien) erstmals gegen neuropathische und chronische Schmerzen eingesetzt wurde und seit 2010 in einigen Ländern erhältlich ist (4). Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob PEA auch ein Kandidat für die CE ist.

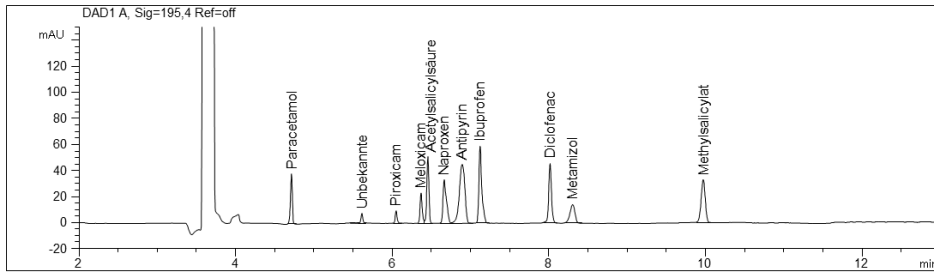


Abb. 1: Standardlösung mit Konzentrationen der Substanzen im Bereich von 10 bis 27 (mg/l)

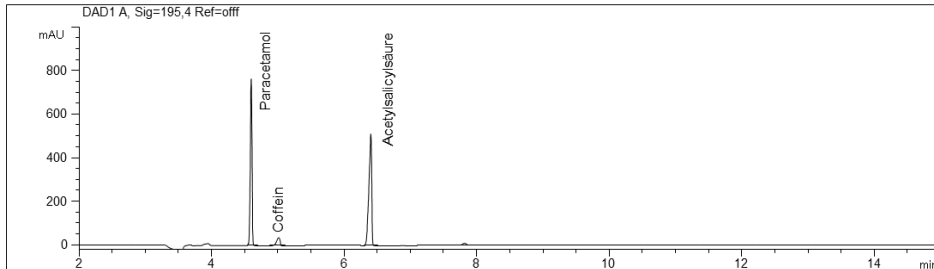


Abb. 2: Kombinationspräparat: Tablette, Verdünnung 1 : 50

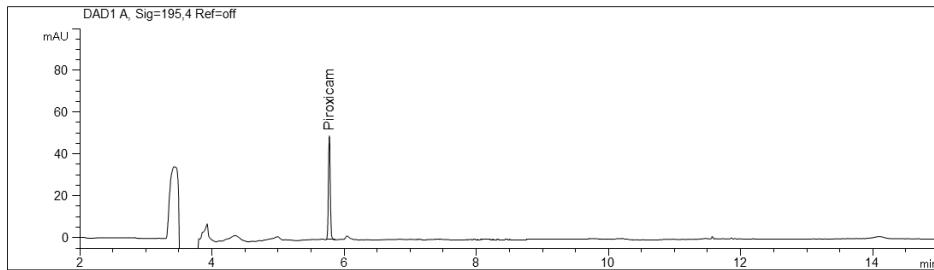


Abb. 3: Gel, Verdünnung 1:500

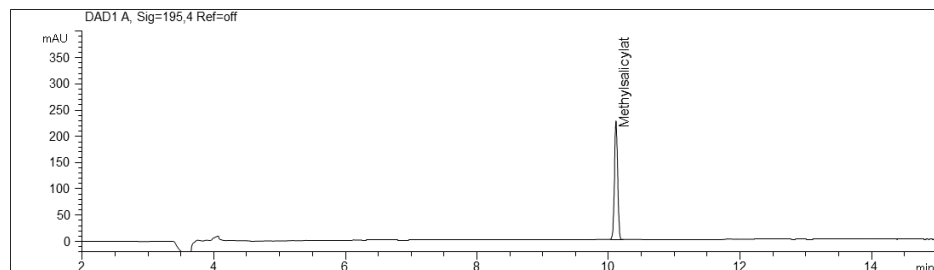


Abb. 4: Roll-On Stick, Verdünnung 1: 100

Literatur:

- 1) Wikipedia, Zugriff am 29.01.2013
- 2) J.W. Jorgenson und K.D.A. Lukacs, *J. Chromatography*, 218 (1981) 209
- 3) C.W. Maboundou, G. Paintaud, M. Berard und P.R. Bechtel, *Journal of Chromatography B*, 657 (1994) 173
- 4) <http://www.neuropathie.nu/deutsch/palmitoylethanolamin-normast-was-es-ist-und-wie-man-es-anwe.html>, Zugriff am 20.03.2013.

Haben wir Ihr Interesse geweckt?

Wir beraten Sie gerne rund um das Thema Kapillarelektrophorese!

Tel.: 06103 - 80 44 09 0 • Mail: ica@ica-analytik.de • Internet: www.ica-analytik.de