

Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle für PCDD/PCDF und PCB in der toxikologischen Wirkungsforschung

Jamshid Hosseinpour und Karl-Heinz Schwind
Ökometric GmbH, Bayreuther Institut für Umweltforschung
Bernecker Str. 17-21, 95448 Bayreuth

1. Einführung

Eine wichtige Aufgabe der toxikologischen Wirkungsforschung ist es unter anderem, die Datengrundlage für eine zuverlässige Risikoabschätzung zu liefern. Analysenergebnisse aus der toxikologischen Wirkungsforschung können weitreichende und schwerwiegende Konsequenzen zur Folge haben. Die ermittelten Schadstoffkonzentrationen bilden mit weiteren Ergebnissen aus der toxikologischen Wirkungsforschung die Grundlage für administrativen, wirtschaftlichen oder politischen Handlungsbedarf. Deshalb ist es unumgänglich, daß die Analysenergebnisse einen möglichst hohen Grad an Präzision und Richtigkeit besitzen. Dieses Ziel läßt sich jedoch nur mit einem umfassenden und gut funktionierenden Qualitätssicherungs- und Qualitätskontrollsystem erreichen. Die Tragweite dieses Gesichtspunktes wird vielerorts noch immer unterschätzt.

Im Rahmen der substanzorientierten Forschung zur Humantoxikologie wird an mehreren bundesdeutschen Instituten die Toxizität unterschiedlich substituierter polyhalogener Dibenzo-*p*-dioxine (PXDD), Dibenzofurane (PXDF) und polychlorierter Biphenyle (PCB) auf Bakterienkulturen und Säugetiere untersucht. Dazu ist es unabdingbar, daß für die Versuchsreihen die einzelnen Testsubstanzen in sehr hoher Reinheit zur Verfügung stehen und Verunreinigungen mit anderen PXDD/PXDF oder PCB nicht die toxische Aktivität der betrachteten Verbindungen verfälschen.

Die Firma Ökometric GmbH hat es im Rahmen eines vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMFT) geförderten F+E-Vorhabens (Nr. 07DIX08) übernommen, die beteiligten Forschungsinstitute mit den notwendigen Verbindungen in Form von Feststoffen und Standardlösungen in definierter Konzentration und mit größtmöglicher Reinheit zu beliefern. Insgesamt wurden sechs chlorierte Dioxin- und drei chlorierte Furankongenere, zwei bromiert/chlorierte Dioxine und ein bromiertes Dioxinkongener (PBDD) sowie zehn PCB-Verbindungen für die Forschungsarbeiten angefordert.

Um die erforderlichen Reinheits- und Qualitätskriterien zu gewährleisten, wurde ein umfassendes Verfahren zur analytischen Überprüfung und Qualitätssicherung für diese Substanzen entwickelt.

Vorab jedoch noch eine kurze erklärende Bemerkung zu den Begriffen Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung.

Qualitätskontrolle bedeutet, daß im Labor alle erforderlichen Maßnahmen aufgeboten werden, um zufällige und systematische Fehler im gesamten analytischen System zu eliminieren. Als Ergebnis soll die Richtigkeit und Reproduzierbarkeit der Meßwerte innerhalb eines definierten Intervalls garantiert sein.

Qualitätssicherung heißt, daß alle Meß- und Rechen- und Daten mit einer bekannten überprüf- und nachvollziehbaren Qualität zustande gekommen sind. Das impliziert, daß der Verlauf der Analyse in jedem Teilschritt exakt belegt werden kann. Qualitätssicherung bedeutet also eine gute Datendokumentation, wie z.B. daß die Identität aller Einzelproben sichergestellt ist (keine Verwechslungsgefahr durch mangelhafte Probenkennung), oder daß die Analyse in jedem Teilschritt nachvollziehbar ist. Das Ergebnis eines guten Qualitätssicherungssystems bildet eine objektive und transparente Analytik [1].

Gerade im Bereich der Wirkungsforschung ist Qualitätssicherung von entscheidender Bedeutung. Ein gutes Qualitätssicherungssystem zur Prüfung von Standardsubstanzen und -lösungen stellt die notwendige Reinheit und Genauigkeit von Testsubstanzen und -lösungen sicher. Verfälschte Ergebnisse durch Verunreinigungen oder fehlerhafte Konzentrationen werden minimiert. Darüberhinaus werden, mit Verwendung desselben geprüften Standardmaterials in verschiedenen Instituten, Ergebnisse in der Wirkungsforschung vergleichbarer.

Im Blick auf diese Ziele hat es die Firma Ökometric GmbH im Rahmen eines vom BMFT geförderten F+E-Vorhabens übernommen, toxikologische Forschungsinstitute in der Bundesrepublik mit qualitativ hochwertigen polyhalogenierten Dibenzo-*p*-dioxinen (PXDD), polychlorierten Dibenzofuranen (PCDF) und polychlorierten Biphenylen (PCB) zu beliefern.

Diese Aufgabenstellung beinhaltet die

- Bereitstellung der notwendigen Substanzen
- Qualitätskontrolle der Substanzen
- Herstellung von Substanzlösungen
- Auslieferung der Substanzen.

Auf die Qualitätskontrolle der Testsubstanzen mit den speziellen Anforderungen der toxikologischen Wirkungsforschung und die Herstellung von Substanzlösungen definierter Konzentration soll im folgenden näher eingegangen werden.

2. Qualitätskontrolle der Testsubstanzen

An die im Bereich der Wirkungsforschung zum Einsatz kommenden Verbindungen werden qualitativ sehr hohe Anforderungen gestellt. Zum einen müssen die Substanzen eine möglichst hohe chemische Reinheit aufweisen, zum anderen frei von toxikologisch aktiven Verunreinigungen sein, die u.U. schon in geringen Konzentrationen die Versuchsergebnisse entscheidend verfälschen können. Eine Besonderheit von Verbindungen aus den Substanzklassen der PCDD/PCDF und PCB ist, daß ihre toxische Wirkung extrem von der Stellung der Chloratome im Molekül, dem Substitutionsmuster, abhängt. Eine umfassende Qualitätskontrolle soll daher garantieren, daß tatsächlich auch Reinsubstanzen eingesetzt werden, die nicht mit anderen Kongeneren unterschiedlicher Toxizität verunreinigt sind.

3. Reinheitsüberprüfung

3.1. Chemische Reinheit

Die chemische Reinheit von PCDD, PCDF und PCB sollte immer, aber besonders im Bereich der Wirkungsforschung, so hoch wie möglich sein.

Gleichzeitig muß jedoch festgestellt werden, daß der experimentelle Aufwand für eine Steigerung der chemischen Reinheit von Verbindungen aus den genannten Substanzklassen im Bereich von über 99 % oft exponentiell ansteigt. In der präparativen Chemie müssen Substanzen beispielsweise für chromatographische Reinigungsschritte in Lösung gebracht werden. Wenn anschließend die Lösungsmittel wieder abgezogen werden, beinhaltet der Rückstand auch die Verunreinigungen der verwendeten Lösungsmittel. Auch bei Einsatz noch so reiner Lösungsmittel wird man deshalb einmal zu dem Punkt kommen, an dem eine Erhöhung der chemischen Reinheit nicht mehr möglich ist.

3.2. TEQ-Reinheit

Aufgrund des sehr unterschiedlichen toxischen Wirkungspotentials einzelner Kongenere in den genannten Substanzklassen ist es von entscheidender Wichtigkeit, daß gerade solche Einzelverbindungen, deren toxisches Wirkungspotential größer ist, als das der betrachteten Substanz, nicht als Verunreinigungen vorhanden sind und damit die Versuchsergebnisse verfälschen. Diese unerwünschten Verunreinigungen sind synthesebedingt und lassen sich in der Praxis nie vollständig vermeiden. Eine quantitative Abtrennung ist häufig schwierig, da die Verunreinigung oft um einen Faktor von 10^{-6} oder geringer vorliegt als die Originalsubstanz und das physiko-chemische Verhalten der Verunreinigung dem der Originalsubstanz sehr ähnlich ist. Andererseits muß bedacht werden, daß insbesondere Verbindungen, denen ein relativ geringer TEF (Toxizitätsäquivalenz-Faktor) zugewiesen wird, sehr sensibel bezüglich Verunreinigungen durch Verbindungen mit höherem TEF sind.

Diese Problematik kann gut am Beispiel des 2,3,7,8-TCDD und des OCDD demonstriert werden. Die NATO/CCMS-Tabelle aus dem Jahre 1988 ordnet jedem 2,3,7,8-substituiertem PCDD und PCDF einen TEF (Toxizitätsäquivalenz-Faktor bezogen auf 2,3,7,8-TCDD) zu. Dem 2,3,7,8-TCDD wird darin ein maximaler TEF von 1 zugewiesen, der TEF des OCDD beträgt 0,001.

Der Einfluß von 2,3,7,8-substituierten PCDD/PCDF-Verunreinigungen auf die Originalsubstanz kann dann mit folgender Beziehung berechnet werden:

$$\text{TEQ - Reinheit (\%)} = 100 - \left(\frac{\text{TEQ}(\text{Verunreinigung})}{\text{TEQ}(\text{Verunreinigung}) + \text{TEQ}(\text{Verunreinigung})} \cdot 100 \right)$$

TEQ: Toxizitätsäquivalent = gemessene Stoffmenge · TEF

TEF: Toxizitätsäquivalenz-Faktor nach NATO/CCMS

Mit dieser Formel wird das Toxizitätsäquivalent der Verunreinigung mit dem der Originalsubstanz verglichen. Je höher der Wert für die TEQ-Reinheit, umso weniger wird das TEQ der Originalsubstanz durch die Verunreinigung erhöht.

Ein Rechenbeispiel: OCDD sei mit 10,0 ppm 2,3,7,8-TCDD verunreinigt.

$$\text{TEQ - Reinheit (\%)} = 100 - \left(\frac{10,0 \mu\text{g} / \text{g}}{10,0 \mu\text{g} / \text{g} \cdot 1 + 1.000.000 \mu\text{g} / \text{g} \cdot 0,001} \cdot 100 \right)$$

$$\text{TEQ-Reinheit (\%)} = 100 - 0,99 = 99,01 \%$$

Das heißt, 10 µg 2,3,7,8-TCDD in 1 g OCDD bewirken eine ca. 1 %ige Erhöhung des Gesamt-TEQ in der Originalsubstanz OCDD.

Im umgekehrten Fall führt eine Verunreinigung von 10,0 µg OCDD in 1 g 2,3,7,8-TCDD nur zu einer TEQ-Erhöhung von 0,000001 % im TCDD.

Bedingung für diese Berechnungsweise ist, daß für die Originalsubstanz und die Verunreinigungen die jeweiligen Toxizitätsäquivalenz-Faktoren bekannt sind. Da dies aber nur für die 2,3,7,8-substituierten PCDD/PCDF und für einige PCB [2] der Fall ist, ist die Anwendung dieser Methode auf bestimmte Verbindungen limitiert. Um die Methode auch auf einige Verbindungen zu erweitern, denen bisher keine TEF zugewiesen werden können, wurde eine "worst case" Abschätzung mit möglichst ähnlich substituierten Verbindungen durchgeführt.

Als Obergrenze für eine gerade noch tolerierbare Veränderung des TEQ wurde von uns 1 % festgelegt, vergleichbar der mindestens 99%igen chemischen Reinheit der Substanz (Tabelle

1). Beide Kriterien müssen gleichzeitig erfüllt sein, um eine Substanz an den Empfänger auszuliefern.

Tabelle 1: Maximal zulässiger TEQ von Verunreinigungen für ein TEQ-QS-Limit von 99,0 % in der Originalsubstanz (für die projektierten PXDD und PXDF).

Substanz	I-TEF	hypothetischer TEF für eine konservative Abschätzung	maximal zulässiger TEQ der Verunreinigungen (ppm)	TEQ-Reinheit der Originalsubstanz (%)
PXDD				
2,3,7-Cl ₃ DD	-	0,001	10,1	99,0
2,3-Cl ₂ -7-BrDD	-	0,001	10,1	99,0
2,3-Cl ₂ -7,8-Br ₂ DD	-	1	10100,0	99,0
1,2,3,4-Cl ₄ DD	-	0,001	10,1	99,0
2,3,7,8-Cl ₄ DD	1		10100,0	99,0
1,2,3,4,6,7,8-Cl ₆ DD	0,1		1010,0	99,0
1,2,3,4,6,7,8-Cl ₇ DD	0,01		101,0	99,0
OCDD	0,001		10,1	99,0
PCDF				
2,3,7,8-Cl ₄ DF	0,1		1010,0	99,0
2,3,4,7,8-Cl ₅ DF	0,5		5050,0	99,0
1,2,3,6,7,8-Cl ₆ DF	0,1		1010,0	99,0

Polychlorierte Biphenyle können synthesebedingt PCDF-Verunreinigungen im Spurenbereich enthalten. Da das toxische Wirkungspotential solcher Verunreinigungen in den meisten Fällen wesentlich größer als das der PCB-Verbindung sein kann, müssen auch PCB-Verbindungen auf Verunreinigungen mit 2,3,7,8-substituierten PCDF untersucht werden.

Im Rahmen eines WHO-ECEH-IPCS-Kongresses (WHO-European Centre for Environment and Health and International Programme on Chemical Safety) wurden erste, vorläufige TEF für PCB mit dioxinähnlicher Struktur vorgestellt. Damit werden die Toxizitäten von 2,3,7,8-substituierten PCDD/PCDF direkt zur Toxizität dieser PCB-Verbindungen in Beziehung gesetzt [2].

Für die PCB 28, 52, 101, 138 und 153 wurden bisher keine TEF ermittelt. Aufgrund der Molekülstruktur dieser Verbindungen (keine mono-ortho- oder non-ortho-Substitution) ist das toxische Potential dieser Verbindungen vermutlich wesentlich geringer, als das der PCB mit coplanarer Struktur. Um aber trotzdem eine Relation zur toxikologischen Relevanz der PCDD/PCDF-Verbindungen in den PCB-Standardsubstanzen herzustellen, wurde für die genannten Verbindungen im Rahmen einer konservativen Abschätzung der TEF des PCB 180 verwendet. Somit läßt sich ein TEQ-Wert der Standardsubstanz berechnen, der gleichzeitig

dem TEQ der Dioxin- bzw. der Furanverunreinigungen gegenübergestellt werden kann. Damit die projizierten Verbindungen das QS- TEQ-Limit von >99,0 % erfüllen, dürfen die TEQ-Werte der detektierten PCDD/PCDF die in Tabelle 2 angeführten Werte nicht überschreiten.

Tabelle 2: Maximal zulässiger TEQ von Verunreinigungen für ein TEQ-QS-Limit von 99,0 % in der Originalsubstanz (für ausgewählte PCB).

Substanz	TEF-Vorschlag	hypothetischer TEF für eine konservative Abschätzung	maximal zulässiger TEQ der Verunreinigungen (ppm)	TEQ-Reinheit der Originalsubstanz (%)
PCB				
PCB 28	-	0,00001	0,10	99,0
PCB 52	-	0,00001	0,10	99,0
PCB 77	0,0005	-	5,05	99,0
PCB 101	-	0,00001	0,10	99,0
PCB 105	0,0001	-	1,01	99,0
PCB 114	0,0005	-	5,05	99,0
PCB 118	0,0001	-	1,01	99,0
PCB 123	0,0001	-	1,01	99,0
PCB 126	0,1	-	1010,0	99,0
PCB 138	-	0,00001	0,10	99,0
PCB 153	-	0,00001	0,10	99,0
PCB 156	0,0005	-	5,05	99,0
PCB 157	0,0005	-	5,05	99,0
PCB 167	0,00001	-	0,10	99,0
PCB 169	0,01	-	101,0	99,0
PCB 170	0,0001	-	1,01	99,0
PCB 180	0,00001	-	0,10	99,0
PCB 189	0,0001	-	1,01	99,0

3.3. Experimentelle Überprüfung der TEQ-Reinheit

Zur experimentellen Überprüfung der TEQ-Reinheiten werden die projizierten Verbindungen mit HRGC/HRMS (hochauflösende Gaschromatographie/hochauflösende Massenspektrometrie) und einer polaren Trennsäule (z.B. SP 2331, CP SIL 88, DB-Dioxin, o.ä.) untersucht. Das Massenspektrometer arbeitet hier im SIM-Betrieb (Single Ion Monitoring), d.h. es werden nur ausgewählte charakteristische PCDD/PCDF-Ionenmassen registriert, woraus ein Empfindlichkeitsgewinn um etwa zwei Größenordnungen resultiert. Zur quantitativen Bestimmung der PCDD/PCDF-Verunreinigungen wird die Isotopenverdünnungsmethode angewandt. Dabei wird die Probe mit einem Standardgemisch versetzt, das jeweils ein 2,3,7,8-substituiertes PCDD/PCDF-Isomer der Chlorierungsgrade vier bis acht in ¹³C₁₂-markierter Form enthält. Die Quantifizierung erfolgt über einen Flächenvergleich der zeitgleich eluierenden markierten und unmarkierten Kongenere.

Um die entsprechenden TEQ-Reinheitslimits garantieren zu können, müssen teilweise Nachweisgrenzen im ppb-Bereich erreicht werden (siehe Tabelle 1 und 2).

3.4. Experimentelle Überprüfung der chemischen Reinheit

Die Überprüfung der chemischen Reinheit erfolgt mit den beiden unabhängigen, sich aber ergänzenden Methoden der Gas- und Flüssigkeitschromatographie. Jede Substanz wird mehrfach mit beiden Methoden untersucht, die Ergebnisse werden verglichen, auf Plausibilität überprüft und anschließend protokolliert.

3.4.1. Überprüfung mit HRGC/MS

Zur Überprüfung der chemischen Reinheit der projizierten Substanzen wird ein HRGC/MS-System mit einem Sektorfeld-Massenspektrometer eingesetzt. Jede Standardsubstanz wird mit zwei Trennsäulen unterschiedlicher Polarität und damit unterschiedlicher Trenncharakteristik für dieselben Substanzklassen analysiert. Für die Analyse mit polaren Trennsäulen werden beispielweise Kapillarsäulen des Typs SP 2331, CP SIL 88 oder DB-Dioxin eingesetzt. Als unpolare Trennsäulen finden Säulentypen wie BP-5, DB-5 oder HP Ultra 2 Verwendung. Diese Vorgehensweise erweitert die Detektion potentieller Verunreinigungen erheblich. Das Massenspektrometer arbeitet bei diesen Analysen im SCAN-Betrieb, d.h. es werden kontinuierlich komplette Massenspektren über einen Bereich von 50-800 amu (atomic mass units) registriert. Diese Massenspektren bilden oft die entscheidende Grundlage zur Aufklärung der chemischen Natur von Verunreinigungen.

Um Aussagen über die chemische Reinheit einer Substanz mit einer Genauigkeit von 0,1 % treffen zu können, muß die Intensität des Substanzpeaks um einen Faktor 1000 über der Intensität des Grundrauschens liegen. Dabei muß dieser Bereich im linearen Meßbereich des Detektors liegen. Beim verwendeten Sektorfeld-Massenspektrometer konnten diese Bedingungen realisiert werden.

3.4.2. Überprüfung mit HPLC/DAD

Zur flüssigchromatographischen Reinheitsüberprüfung wird ein HPLC-System mit Diodenarraydetektor eingesetzt. UV-aktive Substanzen können damit mit guter Empfindlichkeit nachgewiesen werden. Der verwendete Detektor ist in der Lage, gleichzeitig mehrere Wellenlängen zu beobachten und komplette UV-VIS-Spektren im Wellenlängenbereich von 190-800 nm aufzuzeichnen. Die Analysen werden ebenfalls mit zwei unterschiedlichen Trennsäulen im Reversed-Phase-Modus durchgeführt.

4. Qualitätslimits zur Reinheit

Für die **chemische Reinheit** wurde ein Qualitätslimit von **mindestens 99 %** von uns festgelegt.

Erfüllt eine Substanz dieses Kriterium nicht, werden geeignete chromatographische Reinigungsschritte durchgeführt (z.B. Säulenchromatographie mit entsprechenden Adsorbentien, präparative HPLC) bis die notwendige Reinheit erreicht ist.

Für die **TEQ-Reinheit** wurde in Analogie dazu ebenfalls ein QS-Limit von **mehr als 99 %** festgelegt. Zur Herstellung von Standardlösungen werden nur Verbindungen zugelassen, die beide Kriterien erfüllen.

5. Herstellung von Standardlösungen

Bei der Herstellung der Standardlösungen ist besondere Sorgfalt und Präzision notwendig.

Vor der Substanzeinwaage wird die Präzisions-Mikrowaage mit einem amtlich geeichten Gewichtssatz der Genauigkeitsklasse E 2 überprüft. Hierbei ist zu beachten, daß die zur Kontrolle benutzte Gewichtsauflage möglichst nahe an der Zieleinwaage liegt. Zur Überprüfung einer Zieleinwaage von beispielsweise 16,680 mg wird daher ein E 2-Gewicht von 15,000 mg verwendet. Bei Abweichungen von mehr als 0,015 mg (das entspricht einem Wägefehler von mehr als 0,1 %) wird die Waage neu geeicht.

Zufällige Einwaagefehler werden dadurch minimiert, daß drei Personen [3] unabhängig voneinander die gleiche Sollmenge an Substanz einwiegen. Bei der Substanzeinwaage ist es wichtig, elektrostatische Aufladungen von Glasgeräten, Spateln und Schutzhandschuhen so gut wie möglich zu vermeiden. Die Substanzen werden in selbst angefertigten Aluminiumschiffchen (ca. 10 mg Eigengewicht) abgewogen und anschließend mit Lösungsmittel in einen entsprechenden Meßkolben transferiert. Zum vollständigen Lösen der eingewogenen Substanz wird jeder Meßkolben 15 min im Ultraschallbad behandelt. Anschließend wird der erwärmte Meßkolben in einem Wasserbad auf 20 °C abgekühlt und mit ebenfalls auf 20 °C temperiertem Lösungsmittel bis zur Meßmarke aufgefüllt.

Zur Konzentrationskontrolle der drei Einwaagelösungen wird aus jedem Kolben mit einer Präzisionsspritze ein entsprechendes Äquivalent entnommen und mit einem internen Standard versetzt. Mittels GC/ECD wird jede der drei Einwaagelösungen mindestens siebenmal vermessen und die Daten mit einem angepaßtem Statistikprogramm ausgewertet. Die gemessenen Konzentrationen in den drei Einwaagelösungen dürfen (unter Berücksichtigung der genauen Einwaagemengen) die Schwankungsbreite von 5 % gegenüber der berechneten Sollkonzentration nicht überschreiten. Findet eine Überschreitung statt, wird die entsprechende Substanzeinwaage wiederholt.

Anschließend werden die drei Einwaagelösungen zur Abfülllösung kombiniert. Hierzu wird ein definiertes Äquivalent aus jeder Einwaagelösung quantitativ in einen 100 ml-Meßkolben überführt. Nach einer 15 minütigen Behandlung im Ultraschallbad (zum Homogenisieren der Lösung) wird der Meßkolben auf 20 °C temperiert und mit ebenfalls auf 20 °C temperiertem Lösungsmittel bis zur Meßmarke aufgefüllt. Nach erneutem Homogenisieren der Abfülllösung wird der Kolbeninhalt mit einem elektronisch gesteuerten Dosiergerät in Braunglasampullen abgefüllt, die vorher mit Argongas gespült wurden. Dann werden die Ampullen verschweißt. Zur abschließenden Konzentrationskontrolle werden drei Ampullen geöffnet und entsprechende Äquivalente mit einer Präzisionsspritze entnommen. Nach Zugabe des internen Standards werden die Kontrollproben mit GC/ECD vermessen. Wiederum werden sieben Messungen pro Kontrollprobe mit dem angepaßten Statistikprogramm ausgewertet. Die Ampullen werden nur dann zum Versand zugelassen, wenn die ermittelte Konzentration um weniger als 5 % von der berechneten Soll-Konzentration abweicht. Tritt dieser Fall ein, wird eine neue Standardcharge hergestellt.

6. Qualitätsmerkmale der Standards

Die nach dem beschriebenen Verfahren hergestellten Standardlösungen besitzen folgende Qualitätsmerkmale:

Reinheit	chemische Reinheit > 99 %	Überprüfung mit HRGC/MS (SCAN-Modus) a) polare Trennsäule b) unpolare Trennsäule
		Überprüfung mit HPLC/DAD a) C-18-Trennsäule b) C-8-Trennsäule
	TEQ-Reinheit > 99 %	Überprüfung mit HRGC/HRMS (SIM-Modus) auf 2,3,7,8-substituierte PCDD/PCDF mit unpolarer Trennsäule
Genauigkeit	± 5 %	Überprüfung mit GC/ECD und internem Standard

7. Dokumentation zu den Standardsubstanzen

Einen ganz wesentlichen Punkt in jedem Qualitätssicherungssystem bildet die objektive und transparente Datendokumentation.

Aus diesem Grund erhalten die beteiligten Forschungsinstitute mit jeder Substanzlieferung umfassende Zusatzinformationen. Die Begleitpapiere zur Substanzlieferung enthalten ein **Datenblatt**, das beispielsweise Angaben zur Nomenklatur der Substanz (u.a. CAS-Nummer), Summen- und Strukturformel, Schmelzpunkt, Dampfdruck sowie Löslichkeiten (soweit bekannt) beinhaltet. Darüberhinaus enthält es Angaben zur chemischen Reinheit, zu verwendetem Lösungsmittel, zu Konzentration, Chargennummer, Ampulleninhalt und Abfülldatum. Daneben beinhaltet es Sicherheitsratschläge. Zusätzlich enthalten die Begleitpapiere ein **Analysenzertifikat** über die gelieferte Verbindung. Darin finden sich Angaben zur Substanz, zum möglichen Einsatzzweck und die entsprechende Chargennummer. Ausführlich sind hierin die durchgeführten Maßnahmen zur Reinheitsüberprüfung beschrieben. Hier finden sich auch ausführliche Angaben zu Meßbedingungen und Ergebnissen der Reinheitsüberprüfung inklusive der Angaben zur chemischen Reinheit und zur TEQ-Reinheit.

8. Zusammenfassung und Ausblick

Die Übernahme der Qualitätssicherung der Testsubstanzen im Rahmen des F+E-Vorhabens bietet den beteiligten Instituten aus der toxikologischen Wirkungsforschung eine Reihe von Vorteilen. Den speziellen Anforderungen der Wirkungsforschung an das Standardmaterial wird durch entsprechendes Vorgehen erstmals Rechnung getragen. Es werden Standardsubstanzen und -lösungen produziert, die in dieser Form käuflich nicht erwerbbar sind. Die Herstellung von Standardlösungen erfolgt in Abstimmung mit den Anwendern. Besondere Wünsche bezüglich des Lösungsmittels und der Konzentration werden berücksichtigt. Aufwendige Reinheits- und Konzentrationsüberprüfungen auf Seiten der Wirkungsforschung können damit entfallen. Dadurch werden Effizienz gesteigert und Kosten gesenkt.

Gerade bei der Überprüfung und Herstellung von Testsubstanzen für die toxikologische Wirkungsforschung ist ein gutes Qualitätssicherungssystem unabdingbar. Im Auftrag des BMFT hat Ökometric GmbH ein Qualitätssicherungs- und Kontrollsystem zur analytischen Überprüfung von Standardmaterialien entwickelt, das ohne Schwierigkeiten auch auf andere Schadstoffklassen wie z.B. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), polychlorierte Naphthaline (PCN), Pestizide, Herbizide oder Fungizide übertragbar ist. Die Ergebnisse der Wirkungsforschung gewinnen dadurch an Vergleichbarkeit und Aussagekraft.

Danksagung

Dieses Projekt wurde vom Bundesministerium für Forschung und Technologie unter der Projekt-Nr. 07DIX08 finanziert. Die Projekträgerchaft liegt beim GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, München

9. Literatur

- [1] Analytische Chemie und Qualitätssicherung, Proceedings des GSF-Symposiums "Qualitätssicherung in der Analytischen Chemie", 24.-26. November 1993, München
- [2] Ahlborg U.G., Becking G.C., Birnbaum L.S., Brouwer A., Derks H.J.G.M., Feeley M., Golor G., Hanberg A., Larsen J.C., Liem A.K.D., Safe S.H., Schlatter C., Wærn F., Younes M., Yrjänheikki E.: Toxic Equivalency Factors for Dioxin-Like PCBs. *Chemosphere* **28** (1994), 1049-1067
- [3] Re M.A., Bradley J.C., Nichols A.W.: Preparation and Quality Control of Polyhalogenated Dibenzo-*p*-dioxins and Dibenzofuran Analytical Standards. *Organohalogen Compounds* **2** (1991), 289-291

