



Herausforderung

Die präzise Quantifizierung von Al in Infusionslösung

Lösung

Quantifizierung von Metallen mittels Graphitrohrtechnik mit Zeeman-Untergrundkorrektur

Zielpublikum

Forschungs- und Qualitätskontrolllabore der Pharmabranche

Quantifizierung von Aluminium in Elektrolytlösungen

Einleitung

Elektrolyt- und Infusionslösungen sind essenzielle Bestandteile der modernen Medizin und dienen der parenteralen Versorgung mit Flüssigkeit, Elektrolyten und Wirkstoffen. Sie kommen insbesondere bei Volumenmangel, Elektrolytstörungen oder zur Medikamentengabe zum Einsatz. Ihre hohe Reinheit und pharmazeutische Qualität sind entscheidend für die Patientensicherheit, da sie direkt in den Blutkreislauf gelangen und somit höchste Anforderungen an die Kontrolle von Verunreinigungen erfüllen müssen.

Die quantitative Bestimmung von Aluminium in Elektrolytlösungen erfolgt primär aus regulatorischen und qualitätssichernden Gründen, obwohl das Element in den typischen Konzentrationen keine unmittelbare toxikologische Relevanz besitzt. Hintergrund ist die potenzielle Akkumulation bei vulnerablen Patientengruppen, insbesondere bei Neugeborenen oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Zudem dient die Analyse der Einhaltung pharmakologischer Grenzwerte

sowie der Kontrolle möglicher Kontaminationen aus Produktionsprozessen oder Primärpackmitteln.

Zur Bestimmung von Aluminium in Elektrolytlösungen hat sich die Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie (GF-AAS) als empfindliche und zuverlässige Methode etabliert. Sie ermöglicht die Detektion von Spurenkonzentrationen im unteren $\mu\text{g/L}$ -Bereich und ist besonders geeignet für die Analyse komplexer Matrices. Durch die hohe Selektivität und Präzision der Methode lassen sich selbst geringste Aluminiumgehalte sicher quantifizieren und regulatorische Anforderungen erfüllen. Für eine richtige und präzise Bestimmung sind die Zeeman-Untergrundkorrektur, ein Ofendesign nach dem STPF-Konzept (Stabilized Temperature Platform Furnace) und querbeheizte Graphitrohre unerlässlich.

Diese Applikationsschrift beschreibt die Bestimmung von Aluminium in Infusionslösung mittels Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie (GF-AAS) unter Verwendung

des ZEE nit 650P bzw. ZEE nit 700P. Eine automatisierte Probenzufuhr inklusive automatischer Verdünnung bzw. Aufstockung der Probe sowie Reagenzienzugabe erfolgt über den Probengeber AS-GF. Die vorhandenen Funktionen der Nutzersoftware ermöglichen eine vollständige

Automatisierung des Messverfahrens, einschließlich der Qualitätskontrolle. Die Softwareerweiterung ASpect CFR mit Funktionen wie elektronische Signaturen, Audit Trail und variabler Rechtevergabe in der Nutzerverwaltung erlaubt ein 21 CFR Part 11 konformes Arbeiten.

Material und Methoden

Proben und Reagenzien

- Elektrolytlösungen
 - Konzentrat
 - Infusionslösung
 - Prozesslösung
- Konzentrierte HNO_3 (62 – 65 %, ultra-trace oder sub-boiling destilliert)
- Pd-Modifizierlösung (10 g/l), alternativ Pd-Elementstandard (1 g/l ICP-Standard)
- Ca-Standardlösung (1 g/l ICP-Standard)
- Zertifizierter Einzelelementstandard für Aluminium (1.000 mg/l)

Probenvorbereitung

Die Proben können sowohl unverdünnt wie auch verdünnt für die Messung eingesetzt werden. Als Verdünnungsmittel wird eine Lösung aus 0,5 Vol.-% HNO_3 empfohlen. Eine Probenverdünnung reduziert Matrixeffekte, die während der Messung auftreten können. Werden aufgrund der geforderten Grenzwerte geringere Probenverdünnungen benötigt, sollte die Wiederfindungsrate (WfR) von Aluminium durch Probenaufstockung ermittelt werden. Bei Wiederfindungsraten außerhalb der Toleranz (z. B. kleiner als 80 % oder größer als 120 %) sollte das Standardadditions- bzw. Additionskalibrierverfahren eingesetzt werden.

Kalibrierung

Standardverfahren:

Im Standardverfahren werden Lösungen mit bekannter Analytkonzentration zur Kalibrierung der Methode verwendet. Das Standard-Kalibrierverfahren ist für verdünnte Proben oder Elektrolytlösungen mit geringem Matrixgehalt geeignet. Gängige Regularien, wie die Europäische Pharmakopöe, schreiben eine Kalibrierung mit mindestens drei Standards und einem Blindwert vor. Die Kalibrierung soll von der Nachweisgrenze bis zu 120 % des Grenzwertes erfolgen. In dieser Applikationsschrift wird ein Arbeitsbereich von 0 bis 25 $\mu\text{g/l Al}$ dargestellt (Verweis auf Tabelle 1). Als Verdünnungsmittel und Blindwert dient 0,5 Vol.-% HNO_3 . Eine typische Kalibrierung im genannten Bereich ist in Abbildung 1 gezeigt.

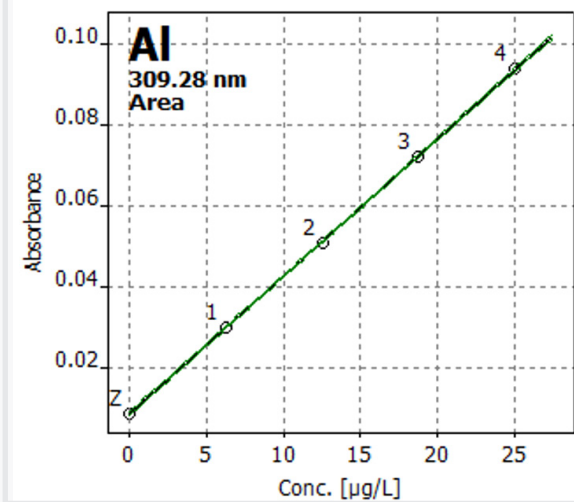
Standardaddition:

Beim Standardadditionsverfahren werden Aliquote der Probe mit bekannter Analytkonzentration versetzt und die ursprüngliche Konzentration der Probe über Regression ermittelt. Liegt die Wiederfindungsrate von Aluminium in der Probelösung außerhalb der Toleranz (europäischer Pharmakopöe 80 – 120 %), ist das Standardadditionsverfahren mit mindestens drei behandelten Proben-Aliquoten (Aufstockung mit Blindwert, Standard 1 und Standard 2) anzuwenden. Eine unzureichende Wiederfindungsrate beruht häufig auf Matrixeffekten der Probe und kann durch Verdünnung der Probe verbessert werden. Ist der gesuchte Grenzwert jedoch so gering, dass eine Verdünnung der Probe nicht möglich ist, kann der Matrixeffekt durch das Standardadditionsverfahren kompensiert werden. Der Probengeber AS-GF kann das Standardadditionsverfahren vollautomatisch durchführen. Für diese Anwendung hat sich das Injizieren von jeweils 15 μl Probe, Standard bzw. Blindwert in das Graphitrohr bewährt. Eine typische Kalibrierung im genannten Bereich ist in Tabelle 1 und Abbildung 1 gezeigt.

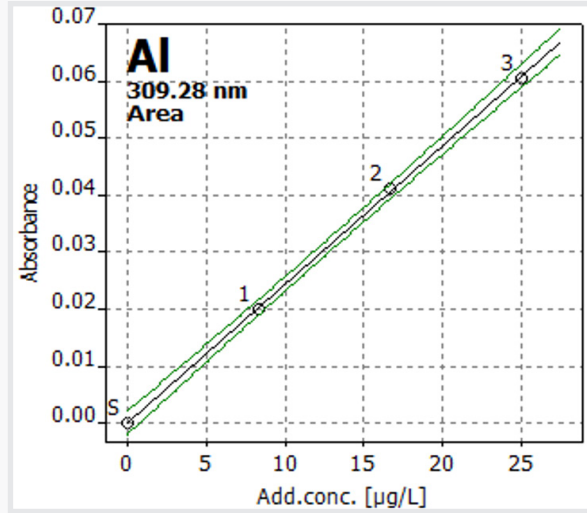
Eine Besonderheit bietet das Additionskalibrierverfahren. Wenn Proben mit einer vergleichbaren Matrixzusammensetzung quantifiziert werden sollen, können durch dieses Vorgehen die nötigen Aufstockungsschritte eingespart werden. Als Kalibrierung dient eine zuvor durchgeführte Standardaddition.

Tabelle 1: Eingesetzte Konzentrationen der Kalibrierung

Standard	Konzentration [$\mu\text{g/l}$]	
	Standard-Verfahren	Standard-Addition
Kal. 0	0	0
Std. 1	6,25	8,33
Std. 2	12,50	16,70
Std. 3	18,75	25,00
Std. 4	25,00	



Kalibrierverfahren: Standard, Korrelation $R^2 = 0,99994$



Kalibrierverfahren: Standardaddition, Korrelation $R^2 = 0,99994$

Abbildung 1: Typische Kalibrierfunktionen

Geräteparameter

Die Bestimmung von Aluminium in Elektrolytlösung stellt eine analytische Herausforderung dar, die nur mit leistungsstarken Graphitrohr-Systemen mit Zeeman-Untergrundkorrektur und querbeheizten Graphitrohren richtig und präzise bewältigt werden kann. In Tabelle 2 sind der für diese Applikationsschrift verwendete Gerätetyp und die entsprechenden Parameter hinterlegt.

In Tabelle 3 ist das eingesetzte Temperatur-Zeit-Programm hinterlegt. Es sollte darauf geachtet werden, dass die Probe langsam und gleichmäßig eintrocknet (Schritt 1 bis 4). Bedingt durch den Anteil von Glukose oder Laktose in Elektrolytlösungen ist eine Luftveraschung (Schritt 5 und 6) hilfreich, um den Untergrund während der Messung zu minimieren. Die Salzbestandteile der Probe werden im folgenden Pyrolyseschritt vor der Messung reduziert, hier hat sich eine Temperatur zwischen 1.200 und 1.500 °C bewährt. Tritt ein hohes Untergrundsignal während des Messschrittes auf, sollte der Pyrolyseschritt (Schritt 7) ausgedehnt werden. Die Messung der Probe sollte bei 2.450 bis 2.500 °C erfolgen, da sich in diesem Temperaturbereich ein Maximum der Signalintensität einstellt.

Tabelle 2: Allgemeine Geräteparameter

Parameter	Spezifikation
Gerätetyp	ZEEnit 650P / 700P
Rohrtyp	PIN-Plattform
Modifier	Pd (1 g/l) Ca (0,5 g/l)
Untergrundkorrektur	Zeeman (0,8 T)
Spüllösung	1 Vol.-% HNO ₃

Tabelle 3: Eingesetztes Temperatur-Zeit-Programm

Schritt	Name	Temp. [°C]	Rampe [°C/s]	Halten [s]	Zeit [s]	Gas	
						Int.	Zus.
1	Trocknen	80	6	20	28,3	Min	Stopp
2	Trocknen	95	3	25	30,0	Min	Stopp
3	Trocknen	110	5	15	18,0	Max	Stopp
4	Trocknen	220	7	1	16,7	Max	Stopp
5	Pyrolyse	575	50	20	27,1	Stopp	Max
6	Pyrolyse	575	0	18	18,0	Max	Stopp
7	Pyrolyse	1.200	75	18	26,3	Min	Stopp
8	Pyrolyse	1.250	50	5	6,0	Max	Stopp
9	AZ*	1.250	0	6	6,0	Stopp	Stopp
10	Atomisieren	2.450	1.500	3	3,8	Stopp	Stopp
11	Ausheizen	2.500	500	4	4,1	Max	Stopp

* AZ: Autozero (Nullabgleich)

Ergebnisse und Diskussion

Für diese Applikationsschrift wurden typische Proben der Branche untersucht. Dies umfasste Konzentrat, gebrauchsfertige Infusionslösung und verwendete Prozesslösung.

In Tabelle 4 sind Probentyp, eingesetzter Verdünnungsfaktor und die Messergebnisse für die Bestimmung von Aluminium gezeigt. Die aufgetragene Standardabweichung (SD) beruht auf den Wiederholungsmessungen der Proben.

Je nach Zusammensetzung des Konzentrats der Elektrolytlösungen und der sich damit ergebenden Matrixkonzentration deuten auf unterschiedliche Einflüsse auf die Richtigkeit der Messung hin. In Proben mit geringer Konzentration an Salzen und anderen Additiven kann Aluminium ohne bzw. mit geringer Verdünnung richtig und störungsfrei bestimmt werden. Bei Proben mit höherer Matrixlast, ist für eine analytisch fundierte Analyse eine Verdünnung um Faktor 10 bis 50 nötig oder der Einsatz des Standardadditionsverfahrens. Die Nachweisgrenze des Systems liegt bei 0,3 µg/l und weniger (Bestimmungsgrenze ≤1 µg/l).

Tabelle 4: Messergebnisse der Bestimmung von Aluminium in Elektrolytlösung der Pharmaindustrie

Probe	Vorverdünnungsfaktor	Kalibrierstrategie	Wiederfindungsrate	Messwert [µg/l] (SD)	
Konzentrat 1	20	Standard	67 %	< NWG	
	50	Standard	107 %	< NWG	
	10	Standardaddition	106 %	< NWG	
Konzentrat 2	20	Standard	96 %	< BG	
	50	Standard	109 %	< NWG	
	10	Standardaddition	111 %	< BG	
Konzentrat 3	1	Standard	117 %	2,68	±0,25
	1	Standardaddition	107 %	2,67	±0,37

Probe	Vorverdünnungsfaktor	Kalibrierstrategie	Wiederfindungsrate	Messwert [$\mu\text{g/l}$] (SD)
Infusionslösung 1	1	Standard	109 %	6,20 ±0,23
	1	Standardaddition	111 %	6,73 ±0,52
Infusionslösung 2	10	Standard	102 %	291 ±2,0
	5	Standard	109 %	310 ±19
Prozesslösung	1	Standard	103 %	< NWG
	1	Standardaddition	101 %	< NWG

SD: Standardabweichung, NWG Nachweisgrenze, BG Bestimmungsgrenze

Zusammenfassung

Eine regelkonforme und präzise Quantifizierung von Aluminium in Elektrolytlösungen der Pharmabranche wird mit dem Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometer ZEE nit 650P bzw. ZEE nit 700P ermöglicht. Das leistungsstarke Design der ZEE nit-Reihe ermöglicht beste Präzision und Richtigkeit der Messung bei gleichzeitig höchstem Messkomfort durch eine hard- und softwareseitige Automation.

Proben mit geringer bis mittlerer Salz- und Reagenzienkonzentration können direkt über das Standardkalibrierverfahren auf ihren Aluminiumgehalt hin quantifiziert werden. Proben mit hoher Matrixkonzentration sollten mittels Standardadditionsverfahren bestimmt oder vor der Messung verdünnt werden.



Abbildung 2: ZEE nit 650P

Empfohlene Gerätekonfiguration

Tabelle 5: Übersicht benötigter Geräte, Zubehöre und Verbrauchsmaterialien

Artikel	Artikelnummer	Beschreibung
ZEE nit 650P	813-0650P-2-K	Graphitofen AAS mit Zeeman-Untergrundkorrektur
ZEE nit 700P	813-0700P-2-K	Flammen- und Graphitrohrföfen-AAS mit Zeeman-Untergrundkorrektur
Graphitrohr mit Plattform	407-152.314	Z-Graphitrohr PIN-Plattform, pyrolytisch beschichtet (10 Stück)
Kühlmobil	810-60053-0	Kühler, 50 Hz - Softwaregesteuertes Kühlsystem
Al-HKL	480-450.001C	Hohlkathodenlampe Aluminium (Al) mit RFID-Chip
FDA 21 CFR Part 11 Zusatzmodul	810-60152-0	Softwaremodul für FDA 21 CFR Part 11 Softwarekonformität

Dieses Dokument ist zum Zeitpunkt der Veröffentlichung wahr und korrekt; die darin enthaltenen Informationen können sich ändern. Dieses Dokument kann durch andere Dokumente ersetzt werden, einschließlich technischer Änderungen und Korrekturen.

Markenrechtlicher Hinweis: Die in der Applikationsschrift genannten Markennamen von Drittprodukten sind in der Regel eingetragene Marken der jeweiligen Unternehmen.

Unternehmenshauptsitz

Analytik Jena GmbH+Co. KG
 Konrad-Zuse-Straße 1
 07745 Jena · Deutschland

Tel. +49 3641 77 70
 Fax +49 3641 77 9279

info@analytik-jena.com
 www.analytik-jena.com

Version 1.0 · Autor: HoSi
 de · 01/2026
 © Analytik Jena GmbH+Co. KG
 Bild S. 1 ©: Adobe Stock/Nekrasov