

Klausur „Arzneistoffanalytik unter besonderer Berücksichtigung der Arzneibücher
(Qualitätskontrolle und -sicherung bei Arzneistoffen)“

6. Fachsemester

WiSe 15/16

Datum: 11.04.2016

NAME (in Druckbuchstaben): _____

Zeit zum Bearbeiten: 90 min

Maximalpunktzahl: 47

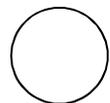
zum Bestehen erforderliche Punktzahl: 23,5

► Hinweis: Bitte schreiben Sie leserlich und beschränken Sie sich auf das Wesentliche. Unerlaubte Informationsbeschaffung („Abschreiben“ von fremden Klausuren, Hinweiszettel o.ä.) während der Klausur hat sofortigen Ausschluss und Nichtbestehen zur Folge.

UNTERSCHRIFT

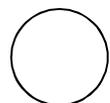
(Ich habe den Hinweis gelesen und bin prüfungsfähig)

bestanden



erreichte Punktzahl: _____

nicht bestanden



1. Arzneibuch

3P

a) Wofür steht die Abkürzung Ph.Eur.?

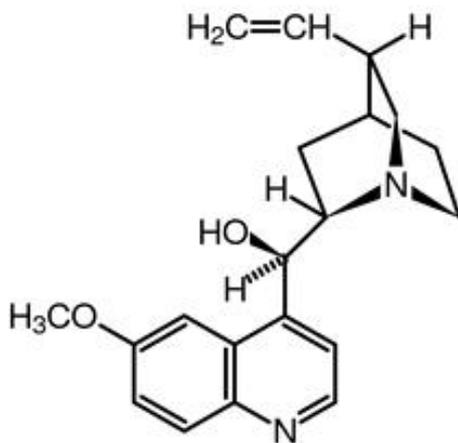
b) Aus welchen drei Teilen besteht das Ph. Eur.?

c) Was trägt maßgeblich zur Finanzierung der Ph.Eur. und der USP bei?

2. Chinin

3P

Nachfolgend sehen Sie die Struktur von Chinin, welches offizinell als Chininsulfat oderhydrochlorid Verwendung findet.



a) Ordnen Sie die pKs-Werte von 4,2 und 8,8 zu dem entsprechenden Molekülteil zu.

b) Eine Reinheitsprüfung von Chininsulfat schreibt Folgendes vor:

Prüflösung: 0,500 g Substanz werden in Salzsäure (0,1 mol · l⁻¹) zu 25,0 ml gelöst.

Aussehen der Lösung: Die Prüflösung muss klar (2.2.1) und darf nicht stärker gefärbt sein als die Farbvergleichslösung GG6 (2.2.2, Methode II).

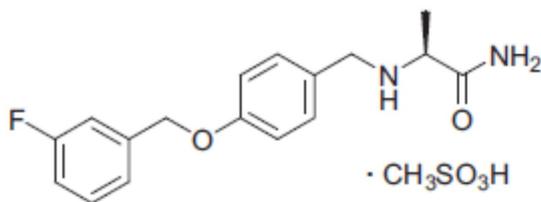
Welche alternative Methode wäre hier denkbar?

- c) Während das DAB 10 Chinin-Verunreinigungen (Nebenalkaloide) per HPLC nachweisen lässt, war in früheren Fassungen (DAB 9 und früher) die DC üblich. Dies war insbesondere zum Nachweis der sogenannten Hydrobasen, wie z.B. Dihydrochinin problematisch, weshalb diese indirekt durch Bromierung bestimmt wurden. Begründen Sie diese indirekte Bestimmung und skizzieren Sie die dabei ablaufende Reaktion.

3. Sabinamid

7 P

- a) Ordnen Sie die aufgeführten $^1\text{H-NMR}$ -Signale im Molekül zu.



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): 1,39 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,70 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,1-7,4 (m, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 8,96 (s, 1H)

b) Safinamid wird mittels HPLC gereinigt.

Säule: RP-Chiralcel OD-RH (150 mm x 4.6 mm, 5 µm)

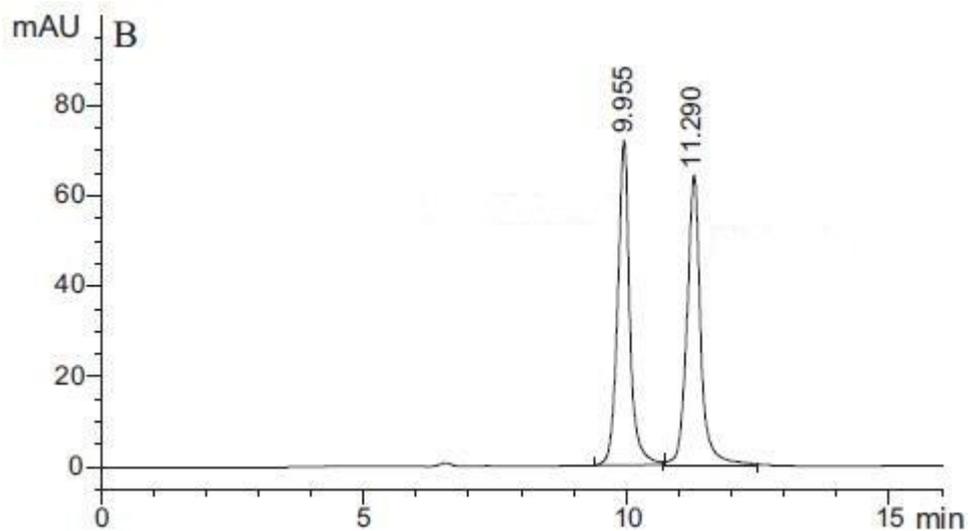
Mobile Phase: 300 mM NaH₂PO₄ (pH 3.0): Methanol : Acetonitril (65:25:10, v/v/v)

Fließgeschwindigkeit: 0.5 ml/min

Detektion: 224 nm

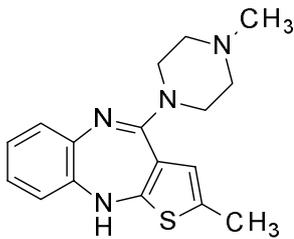
Wofür stehen die Säuleneigenschaften RP, 150mm x 4.6mm und 5 µm?

Das Chromatogramm der HPLC zeigt 2 ungefähr gleich große Peaks. Erklären Sie diesen Sachverhalt.



4. Olanzapin hat folgende Strukturformel:

3 P



Eigenschaften:

Aussehen: gelbes, kristallines Pulver

Löslichkeit: praktisch unlöslich in Wasser,

leicht löslich in Dichlormethan, schwer löslich in EtOH

Die Substanz zeigt Polymorphie (5.9).

- a) Für Olanzapin ist bei den Reinheitsprüfungen unter anderem eine Schwermetallprüfung nach Methode H vorgesehen, bei der nach Membranfiltration der Schwermetallsulfide die erhaltenen Flecke auf dem Filterpapier verglichen werden:

Schwermetalle (2.4.8): höchstens 10 ppm

Lösungsmittelmischung: Wasser R, Aceton R (10:90 V/V)

Die Substanz muss der Grenzprüfung H entsprechen, mit folgenden Änderungen:

Untersuchungslösung: 1,0 g Substanz wird in 60 ml Lösungsmittelmischung gelöst.

Referenzlösung: 1 ml Blei-Lösung (10 ppm Pb) R wird mit der Lösungsmittelmischung zu 60 ml verdünnt.

Blindlösung: 60 ml Lösungsmittelmischung

Normalerweise wird bei Methode H die zu prüfende Substanz bei der Herstellung der Untersuchungslösung in 20 ml Lösungsmittel gelöst.

Erklären Sie anhand der gegebenen Eigenschaften, aus welchem Grund bei Olanzapin für die Untersuchungslösung 60 ml Lösungsmittel verwendet werden.

b) Die Prüfung auf Verwandte Substanzen erfolgt mittels Flüssigchromatographie:

Lösung A: 13 g Natriumdodecylsulfat R werden in etwa 1450 ml Wasser R gelöst. Die Lösung wird mit 5 ml Phosphorsäure 85 % R versetzt und durch langsames Zusetzen von konzentrierter Natriumhydroxid-Lösung R auf einen pH-Wert von 2,5 eingestellt. Ein sich bildender Niederschlag muss vor der endgültigen Einstellung des pH-Werts gelöst werden. Diese Lösung wird mit Wasser R zu 1500 ml verdünnt.

Lösungsmittelmischung: 4 Volumteile Acetonitril R 1 werden mit 6 Volumteilen einer Lösung von Natriumedetat R (37 mg · l⁻¹) in Lösung A gemischt.

Säule

Größe: l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm

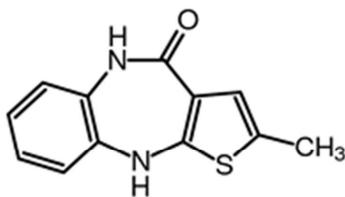
Stationäre Phase: octylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm)

Temperatur: 35 °C

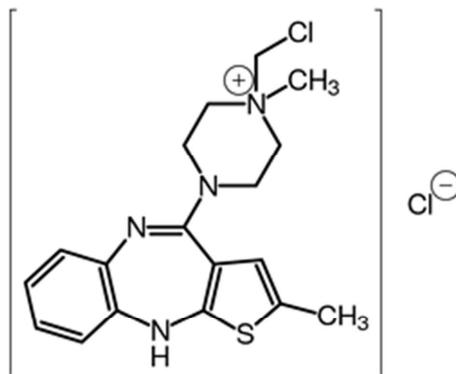
Die mobile Phase besteht dann aus einem Gemisch von Acetonitril und der Lösung A (48:52 V/V).

Geben Sie die Retentionsreihenfolge der spezifizierten Verunreinigungen des Olanzapins an und begründen Sie Ihre Entscheidung. Berücksichtigen Sie dabei auch Olanzapin selbst. Beginnen Sie bei der Zuordnung mit der Substanz, die die kürzeste Retentionszeit aufweist.

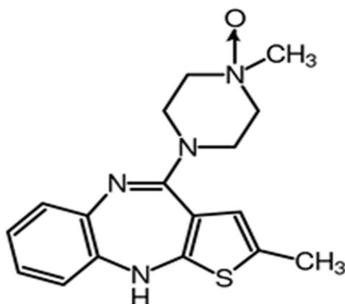
Hinweis: Die pK_a -Werte von Olanzapin liegen bei 7,37 bzw. 4,69.



B.



C.

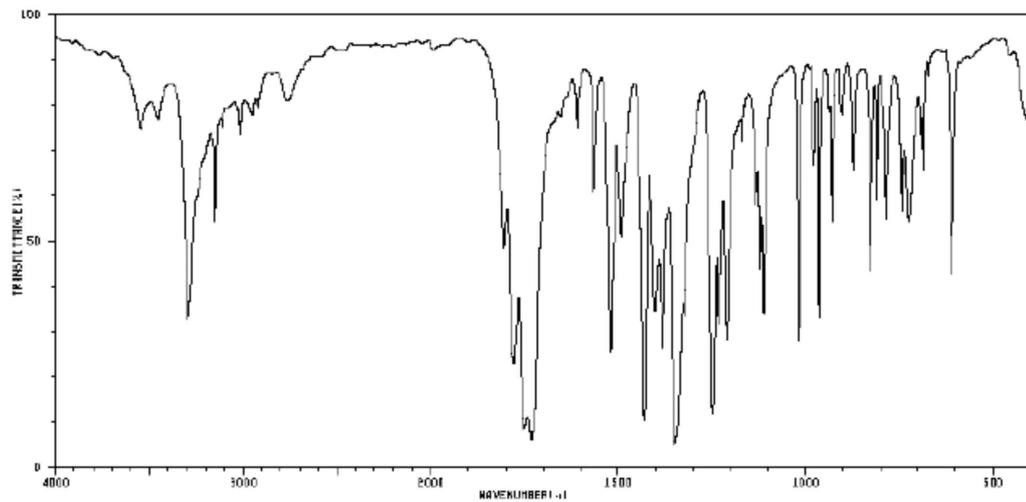


D.

5. Nitrofurantoin

5 P

- a) Im Folgenden sehen Sie das IR-Spektrum von Nitrofurantoin. Zeichnen Sie den Arzneistoff und ordnen Sie die charakteristischen Banden zu. Auf welche Schwingungen sind diese Banden zurückzuführen?



1519 cm⁻¹:
1381 cm⁻¹:
3283 cm⁻¹

1730 cm⁻¹:
1749 cm⁻¹:

- b) Nitrofurantoin lässt sich mit CuSO₄ und Pyridin nachweisen. Wie lautet die Reaktion? Zeichnen Sie die Formel des Produktes.

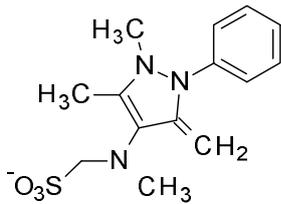
6. Metamizol

4 P

- a) Das Ph.Eur. schreibt Folgendes zur Gehaltsbestimmung von Metamizol vor:

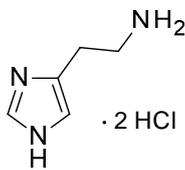
"0.200g Substanz, in 10 ml einer Eis-Wasser-Mischung gekühlten HCL (0,01 mol/l) gelöst, werden sofort tropfenweise mit Iod-Lösung (0,05 mol/l) titriert. Vor jedem weiteren Zusatz von Iod-Lösung (0,05 mol/l) wird der entstandene Niederschlag durch Schütteln gelöst. Gegen Ende der Titration werden 2 ml Stärke-Lösung R zugesetzt und bis zur mindestens 2 min lang bestehenbleibenden Blaufärbung titriert. Während der Titration darf die Temperatur der Lösung 10°C nicht übersteigen."

Formulieren Sie die hierbei ablaufenden Reaktionen.



- b) Wie viel mg Metamizol-Na ($333,34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) entsprechen 1 ml Iod-Lösung (0,05 mol/l)
- c) Wie lässt sich der bei der Gehaltsbestimmung freiwerdende Formaldehyd nachweisen? Zeichnen Sie das entstehende Produkt. Wie heißt diese Reaktion?

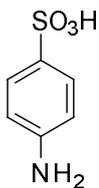
7. Für das biogene Amin Histamin (siehe Formel) findet sich unter anderem eine Monographie zu Histamindihydrochlorid im Arzneibuch: 5 P



- a) Die Identitätsprüfung C nach Ph.Eur.7 verläuft dabei folgendermaßen:

0,1 g Substanz werden in 7 ml Wasser R gelöst. Die Lösung wird mit 3 ml einer Lösung von Natriumhydroxid R (200 g · l⁻¹) versetzt. Anschließend werden 50 mg Sulfanilsäure R in einer Mischung von 0,1 ml Salzsäure R und 10 ml Wasser R gelöst. Die Lösung wird mit 0,1 ml Natriumnitrit-Lösung R versetzt. Wird die zweite Lösung zur ersten gegeben und gemischt, entsteht eine rote Färbung.

Skizzieren Sie die ablaufenden Reaktionen anhand von Reaktionsgleichungen. Zeichnen Sie auch das fertige Endprodukt und benennen Sie die Art des Produktes.



Sulfanilsäure

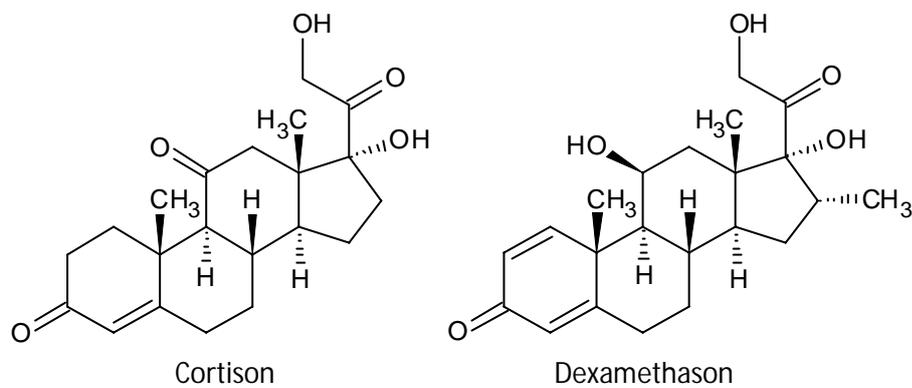
- b) In der Literatur sind für Histamindihydrochlorid zwei pK_a -Werte beschrieben: $pK_{a1} = 5,91$ und $pK_{a2} = 9,73$. Ordnen Sie beide Werte dem jeweiligen Molekülteil zu.
- c) Zu den Reinheitsprüfungen für Histamindihydrochlorid gehört unter anderem die Grenzprüfung auf Sulfat (2.4.13). Beschreiben Sie kurz (ohne Angaben von ml, ppm etc.) den Ablauf der Grenzprüfung. Wie wird die Anwesenheit von Sulfat nachgewiesen bzw. was ruft eine Trübung hervor?

8. Ring-A-Analytik

3,5 P

- a) Cortison (Strukturformel siehe Aufgabenteil b)) reagiert mit Isoniazid zu einem fluoreszierenden Farbstoff. Wie heißt diese Nachweisreaktion? Formulieren Sie die Reaktion.

- b) Lässt sich eine Lösung von Cortison von einer Lösung, die Dexamethason enthält, anhand dieser Reaktion unterscheiden? (Mit Begründung)



- c) Welches Strukturelement ist obligat für eine positive Porter-Silver Reaktion bei den genannten Glucocorticoiden aus Aufgabenteil b)?

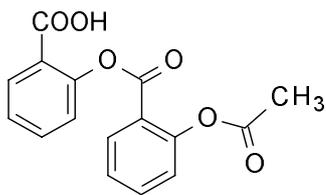
9. Zur Acetylsalicylsäure:

5 P

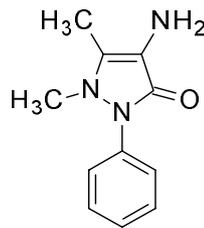
a) Bis zum Ph.Eur.97 wurde auf Verwandte Substanzen in der Monographie der ASS mittels einer Farbreaktion geprüft:

Hierzu wird zunächst mit Tetrabutylammoniumhydroxid in Isopropanol versetzt. Danach wird in boraxalkalischem Medium unter oxidativen Bedingungen (Kaliumhexacyanoferrat(III)) mit 4-Amino-phenazon ein Farbstoff gebildet.

Um welche Namensreaktion handelt es sich? Begründen Sie anhand von Reaktionsgleichungen, warum ASS selbst nicht positiv reagiert. Wie reagiert ASS mit TBAH/Isopropanol? Formulieren Sie den Reaktionsverlauf für die gesamte Reaktion anhand von der Verunreinigung Acetylsalicyl-salicylsäure (ASSA), die positiv reagiert.



ASSA



4-Aminophenazon

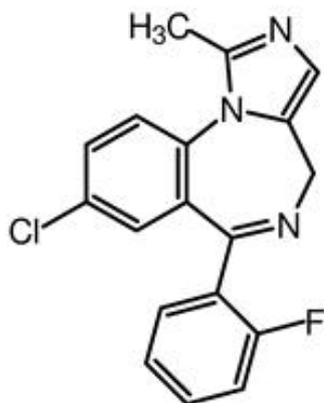
b) Die Identitätsprüfung B nach Ph.Eur.7 wird auf folgende Art und Weise durchgeführt:

0,2 g Substanz werden 3 min lang mit 4 ml verdünnter Natriumhydroxid-Lösung R im Sieden gehalten. Wird die Lösung nach dem Abkühlen mit 5 ml verdünnter Schwefelsäure R versetzt, entsteht ein kristalliner Niederschlag, der nach Abfiltrieren, Auswaschen und Trocknen bei 100 bis 105 °C eine Schmelztemperatur (2.2.14) von 156 bis 161 °C hat.

Von welcher Substanz wird letztendlich die Schmelztemperatur bestimmt? Wie kann man diese Substanz relativ leicht identifizieren, wenn man trotz der richtigen Schmelztemperatur noch weitere Nachweisreaktionen benötigt? Welches Strukturelement wird dabei nachgewiesen? (Hier werden keine Reaktionsgleichungen benötigt, sondern nur die Nennung notwendiger Reagenzien.)

10. Midazolam

5,5P

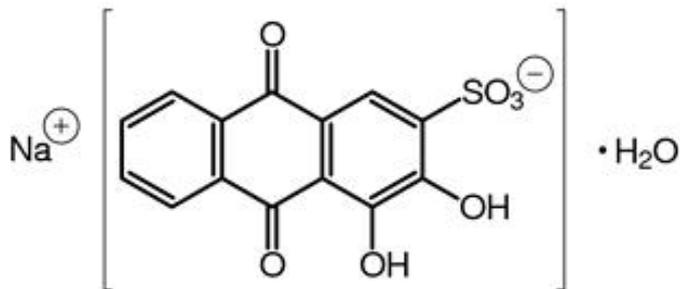


Mw: 325,77 g/mol

a) Zu welcher Arzneistoffgruppe zählt der abgebildete Arzneistoff Midazolam?

b) Nachfolgend finden Sie die Identitätsprüfung D nach Ph.Eur. 7.8

90 mg Substanz werden in einem Tiegel mit 0,30 g wasserfreiem Natriumcarbonat R gemischt. Die Mischung wird so lange gegläht, bis der Rückstand fast weiß ist (normalerweise weniger als 5 min lang). Nach dem Erkalten wird der Rückstand in 5 ml verdünnter Salpetersäure R gelöst. Die Mischung wird filtriert (das Filtrat wird auch für die „Prüfung auf Identität, E“ verwendet). 1,0 ml Filtrat wird zu einer frisch hergestellten Mischung von 0,1 ml Alizarin-S-Lösung R und 0,1 ml Zirconiumnitrat-Lösung R gegeben und gemischt. Diese Mischung wird 5 min lang stehen gelassen und die Färbung mit der einer unter gleichen Bedingungen hergestellten Blindlösung verglichen. Die Lösung ist gelb, die Blindlösung rot gefärbt.



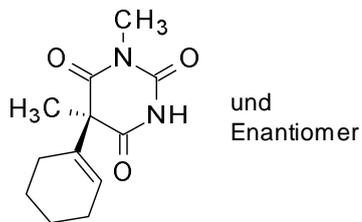
Alizarin S R

Skizzieren Sie die ablaufende Reaktion.

- c) Als Gehaltsbestimmung ist eine wasserfreie Titration vorgesehen. Skizzieren Sie die ablaufenden Reaktionen. Wieviel mg $C_{18}H_{13}ClFN_3$ entspricht 1 ml einer typischerweise verwendeten 0,1 M Maßlösung?

11. Im Folgenden sehen Sie die Strukturformel von Hexobarbital:

3 P



- a) Die Gehaltsbestimmung nach Ph.Eur.7 wird auf die folgende Art und Weise durchgeführt:

0,200 g Substanz, in 5 ml Pyridin R gelöst, werden nach Zusatz von 0,5 ml Thymolphthalein-Lösung R sowie 10 ml Silbernitrat-Pyridin R mit ethanolischer Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l⁻¹) bis zur reinen Blaufärbung titriert. Eine Blindtitration wird durchgeführt.

Welche Reaktionen laufen bei der Gehaltsbestimmung ab? Wozu dient der Zusatz von Pyridin bei der Titration?

- b) Wie viel mg Hexobarbital (MW = 236,3 g/mol) entsprechen einem Verbrauch von 1 ml ethanolischer NaOH (0,1 mol/l)?