

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

6. Fachsemester

SoSe 2015

07.08.2015

Name (in Druckbuchstaben): _____

Zeit zum Bearbeiten: 90 min

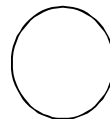
Maximalpunktzahl: 45

Zum Bestehen erforderliche
Punktzahl: 22,5

► 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.

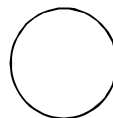
Ich habe den Hinweis gelesen und bin
prüfungsfähig.

Unterschrift



bestanden

erreichte Punktzahl:



nicht bestanden

1. Arzneibuch

3 P

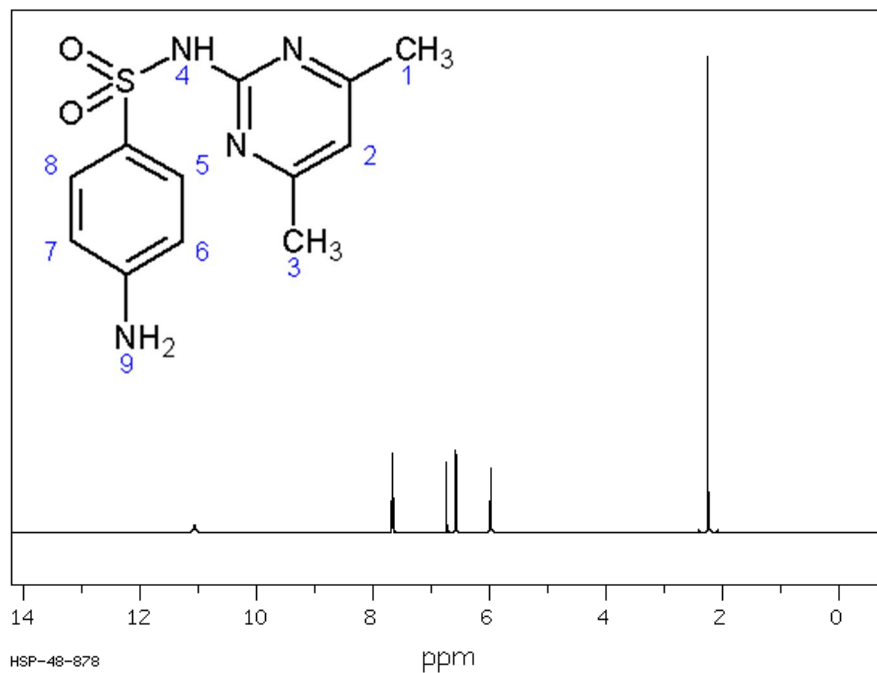
a. Aus welchen drei Teilen ist das Europäische Arzneibuch(Ph.Eur.) aufgebaut und welche ist die derzeit gültige Ausgabe?

b. Welchen Regeln müssen Stoffe, Behältnisse und Umhüllungen, soweit sie mit den Arzneimitteln in Berührung kommen entsprechen.

2. Im Folgenden sehen Sie das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von Sulfadimidin.

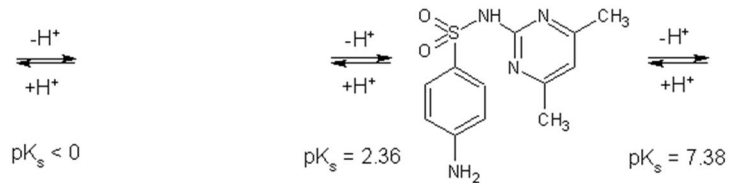
4,5 P

a. Ordnen Sie die Signale zu.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $d_6\text{DMSO}$, 25°C, TMS): δ [ppm] = 11.0 (1H), 7.657 (2 H), 6.728 (1H), 6.570 (2H), 5.98 (2H), 2.245 (6H).

- b. Sulfadimidin besitzt amphotere Eigenschaften. In wässriger Lösung treten in Abhängigkeit vom pH-Wert verschiedene Protonierungszustände auf. Zeichnen Sie diese basierend auf den angegebenen pK_s-Werten der Protonierungsgleichgewichte.

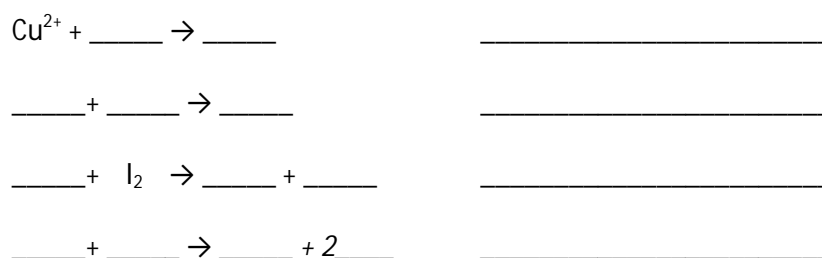


3. Das Ph.Eur schreibt bei Mannitol eine Reinheitsprüfung auf reduzierende Zucker wie folgt vor: 5 P

„5,0 g Substanz werden unter Erwärmen in 25 ml Wasser R gelöst. Nach dem Abkühlen werden 20 ml Kupfer(II)-citrat-Lösung R und einige Glasperlen zugesetzt. Die Lösung wird so erhitzt, dass sie nach 4 min zu sieden beginnt, und anschließend 3 min lang im Sieden gehalten. Nach schnellem Abkühlen werden 100 ml einer 2,4-prozentigen Lösung (v/v) von Essigsäure 99% R und 20 ml Iod-Lösung (0,025 ml·l⁻¹) zugesetzt. Unter ständigem Schütteln werden 25 ml einer Mischung von 6 Volumenteilen Salzsäure R und 94 Volumenteilen Wasser R zugesetzt. Nach dem Lösen des Niederschlags wird der Iodüberschuss mit Natriumthiosulfat-Lösung (0,05 ml·l⁻¹) titriert, wobei gegen Ende der Titration 1 ml Stärke-Lösung R zugesetzt wird. Der Verbrauch an Natriumthiosulfat-Lösung (0,05 ml·l⁻¹) muss mindestens 12,8 ml betragen.“

- a. Welche Zucker wirken reduzierend?

- b. Welche Teilreaktionen laufen bei der Prüfung ab. Ergänzen Sie das Schema Reaktionsgleichung Beschreibung (z.B. Reduktion)



4. Validierung

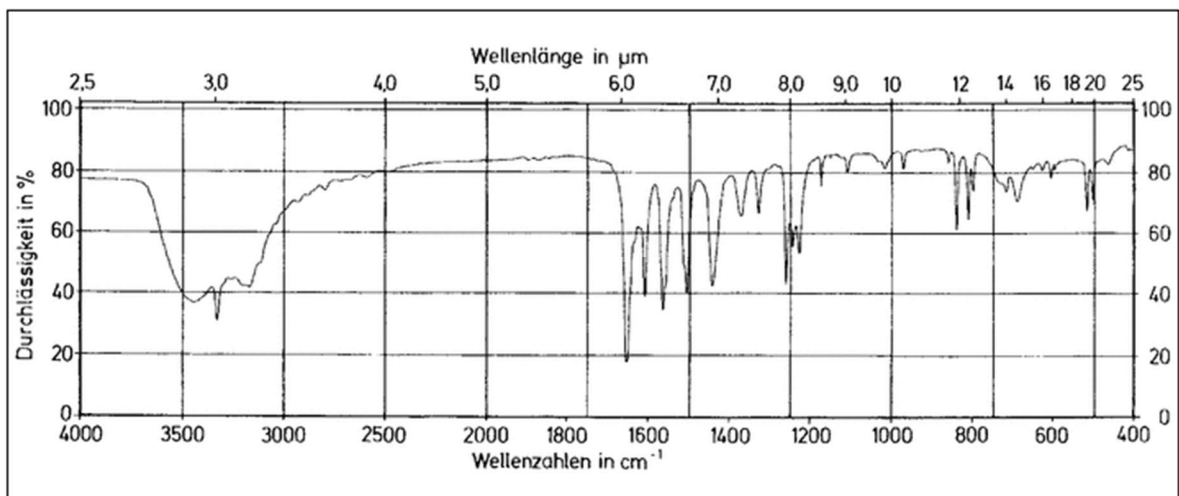
4 P

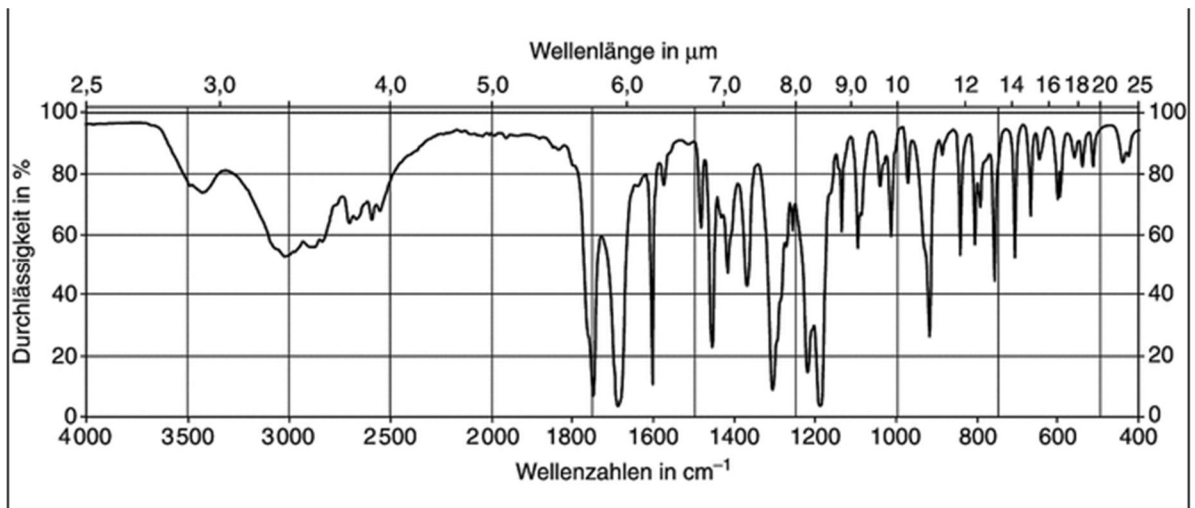
a. Definieren Sie kurz die Validierungsparameter Spezifität und Selektivität.

b. Wie unterscheiden sich diese beiden Parameter (Spezifität und Selektivität) bei einer HPLC-Analyse und bei einer Titration?

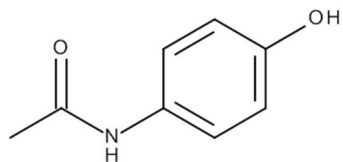
5. Sie sehen im Folgenden die IR-Spektren von Acetylsalicylsäure und Paracetamol:

4,5 P





- a. Welches Spektrum entspricht der ASS und welches Spektrum entspricht dem Paracetamol? Begründen Sie Ihre Antwort anhand charakteristischer Banden und der jeweiligen Strukturformeln.

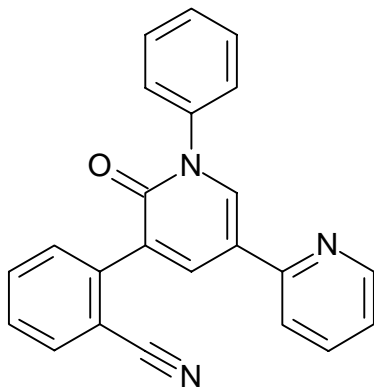


Strukturformel Paracetamol

- b. Wie können Sie mit Hilfe von Salzsäure unter Erwärmen und Zugabe von $K_2Cr_2O_7$ -Lösung die beiden Substanzen recht einfach unterscheiden? Welche Substanz reagiert positiv und was passiert dabei (Reaktionsgleichungen)?

- c. Machen Sie einen Vorschlag für die quantitative Bestimmung von Paracetamol mittels einer Säure-Base-Titration. Welches Lösemittel und welche Maßlösungen sind geeignet? Welches Strukturelement wird dabei erfasst?

6. Der relativ neue Arzneistoff Perampanel (Antagonist an AMPA-Rezeptoren) hat folgende Strukturformel: 5 P



- a. Theoretisch wurde ein pK_s -Wert von etwa 4 ermittelt. Welcher Position im Molekül ist dieser Wert zuzuordnen und handelt es sich um eine basische oder acide Funktion?
- b. Machen Sie ausgehend von in Teilaufgabe a) erfolgten Überlegungen einen Vorschlag für eine passende Gehaltsbestimmungsmethode (Lösungsmittel, Maßlösung, passender Farbindikator).

- c. Formulieren Sie die folgende Reaktion für Perampanel anhand von Reaktionsgleichungen (für die Reaktion unerhebliche Reste können mit R abgekürzt werden): „5 mg Substanz werden mit 10 mg 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol verrieben und kurz geschmolzen. Nach Zugabe von 2ml 0,5 M-ethanolischer Kalilauge zur Schmelze entsteht eine rote Färbung.“

Um welche Reaktion (Name) handelt es sich dabei?

7. Zu Metronidazol

4 P

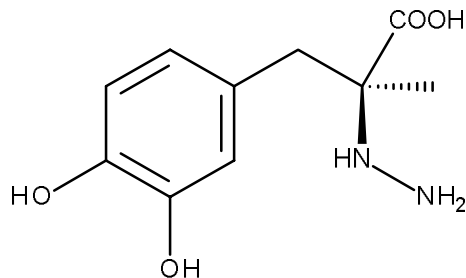
- a. Ph.Eur. 7 lässt für Metronidazol u.a. die Identitätsprüfung D durchführen, welche folgendermaßen beschrieben wird:

„Etwa 10 mg Substanz werden mit etwa 10 mg Zinkstaub R, 1 ml Wasser R und 0,25 ml verdünnter Salzsäure R versetzt. Die Mischung wird 5 min lang im Wasserbad erhitzt und anschließend abgekühlt. Die Lösung gibt die Identitätsreaktion auf primäre aromatische Amine.“

Formulieren Sie zunächst die Reaktion bis zur Stufe nach dem Erhitzen auf dem Wasserbad und zeichnen Sie dabei die vollständige Strukturformel von Metronidazol. Geben Sie danach an, welche Reagenzien nun für die Identitätsreaktion auf primäre aromatische Amine benötigt werden und formulieren Sie wiederum die zugehörigen Reaktionsgleichungen.

- b. Bei den Reinheitsprüfungen wird u.a. die Bestimmung des Trocknungsverlustes vorgeschrieben. Dieser darf nach 3h langem Trocknen für 1,000 g Substanz bei 105°C maximal 0,5% betragen. In der Industrie werden Großmaßstäbe benötigt. Wie viel g Wasser dürfen in einer 1000 kg-Charge Metronidazol maximal enthalten sein.
- c. In der Reihe der Identitätsprüfungen für Metronidazol findet sich auch die Aufnahme eines Absorptionsspektrums zwischen 230 und 350 nm. Ein Maximum befindet sich dabei bei λ_{max} von 277 nm gemessen in Salzsäure ($0,1 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$). Misst man jedoch in Methanol bekommt man ein Absorptionsmaximum bei 310 nm. Erklären Sie diesem Sachverhalt und denken Sie dabei daran, in welcher Form Metronidazol unter den jeweiligen Bedingungen vorliegt.

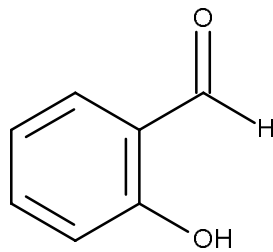
8. Sie sehen im Folgenden die Struktur des Parkinsontherapeutikums Carbidopa: 4 P



- a. Die Substanz ist aus verschiedenen Gründen sehr oxidationsempfindlich. Welche Strukturelemente (benennen und markieren Sie diese Stellen) sind dafür verantwortlich?

- b. Weiterhin ist Carbidopa eine zwitterionische Verbindung in wässriger Lösung. Ordnen Sie die experimentell gefundenen pK_a -Werte den jeweiligen Positionen im Molekül zu und benennen Sie diese Position als basisches oder saures Zentrum ($pK_{s1} = 2,3$ und $pK_{s2} = 7,3$).

- c. Bei den Reinheitsprüfungen wird mittels DC auch freies Hydrazin als Verunreinigung begrenzt. Dabei wird diese Verunreinigung mit Salicylaldehyd über ein gelb fluoreszierendes Produkt nachgewiesen.



Strukturformel Salicylaldehyd

Wie wird das zugehörige Produkt (Reaktionsprodukt zeichnen!) aussehen, welches zur gelben Fluoreszenz führt?

9. Nachfolgend sind die Identitätsreaktionen von Digitoxin (s. Strukturformel) nach Ph. Eur. 7.8 aufgelistet: 4 P

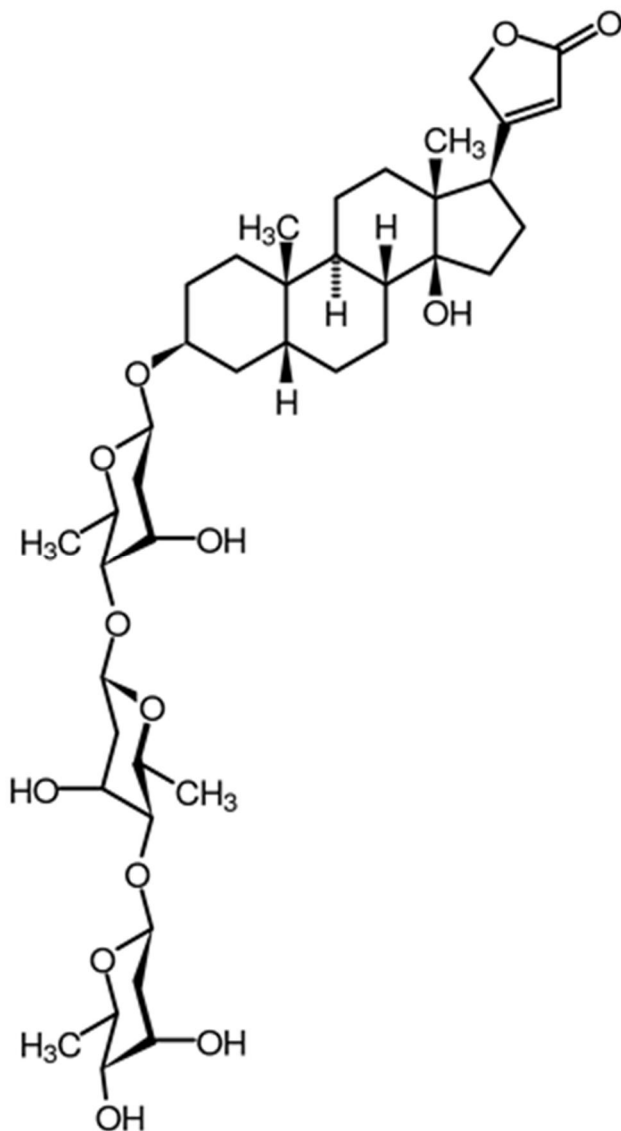
Prüfung auf Identität:

1: A

2: B, C, D

A. „Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der IR-Spektroskopie (2.2.24) durch Vergleich des Spektrums der Substanz mit dem von Digitoxin CRS.“

B. „Die bei der Prüfung „Verwandte Substanzen“ (siehe „Prüfung auf Reinheit“) erhaltenen Chromatogramme werden ausgewertet. Der Hauptfleck im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht in Bezug auf Lage, Farbe und Größe dem Hauptfleck im Chromatogramm der Referenzlösung a.“



C. „Etwa 0,5 mg Substanz werden in 0,2 ml Ethanol 60% R suspendiert. Nach Zusatz von 0,1 ml Dinitrobenzoesäure-Lösung R und 0,1 ml verdünnter Natriumhydroxid-Lösung R entsteht eine violette Färbung.“

D. „Etwa 0,5 mg Substanz werden unter Erwärmen in 1 ml Essigsäure 99% R gelöst. Die erkaltete Lösung wird mit 0,05 ml Eisen(III)-chlorid-Lösung R 1 versetzt und die Mischung vorsichtig mit 1 ml Schwefelsäure R, ohne die beiden Flüssigkeiten zu mischen, unterschichtet. An der Berührungsfläche der beiden Schichten entsteht ein brauner Ring. Beim Stehenlassen tritt eine grüne, später blaue Färbung in der oberen Schicht auf.“

a. Wofür steht "1: A" und "2: B, C, D" am Beginn der Identitätsprüfungen?

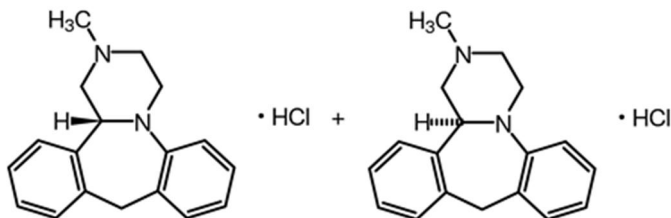
b. Skizzieren Sie die ablaufende Identitätsreaktion C und benennen Sie die Produkte.

c. Wieviele Chiralitätszentren besitzt das Aglykon?

10. Gehaltsbestimmung Mianserinhydrochlorid

4 P

„0,200 g Substanz, in einer Mischung von 5,0 ml Salzsäure ($0,01 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) und 50 ml Ethanol 96 % R gelöst, werden mit Natriumhydroxid-Lösung ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) titriert. Das zwischen den beiden mit Hilfe der Potentiometrie (2.2.20) bestimmten Wendepunkten zugesetzte Volumen Maßlösung wird abgelesen.“



a. Skizzieren Sie eine theoretische Titrationskurve für 200 mg Reinsubstanz ($M_w = 300,8 \text{ g/mol}$). Wieviele Äquivalente NaOH werden verbraucht und welche Gruppe(n) wird/werden erfasst?

b. Warum werden Arzneistoffe als Hydrochloride hergestellt?

c. Welche alternativen Gehaltsbestimmungsmethoden erscheinen Ihnen sinnvoll (2 nennen)?

