

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

6. Fachsemester

WS2014/15

1. Wiederholungsklausur: 10.04.2015

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. a) Was beinhaltet das Deutsche Arzneibuch (DAB)?

2,5 P

b) Wofür steht die Abkürzung "HAB"?

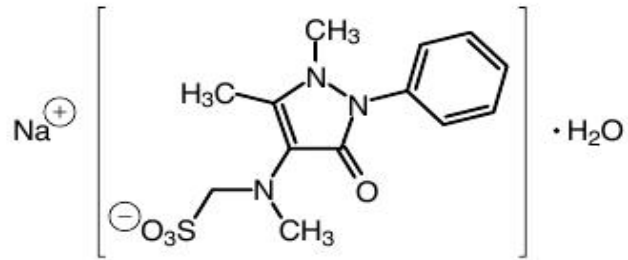
c) Ein pharmazeutischer Unternehmer aus Japan will ein Arzneimittel in Deutschland auf den Markt bringen. Welchem Arzneibuch muss der Arzneistoff des Arzneimittels in diesem Fall entsprechen? Warum?

2. Das Ph.Eur. schreibt folgende Identitätsprüfung für Metamizol-Na vor:

4 P

0,10 g Substanz werden in einem Reagenzglas, das einige Glasperlen enthält, in 1,5 ml Wasser *R* gelöst. Nach Zusatz von 1,5 ml verdünnter Salzsäure *R* wird ein Filterpapier, das mit einer Lösung von 20 mg Kaliumiodat *R* in 2 ml Stärke-Lösung *R* befeuchtet wurde, auf die Öffnung des Reagenzglases gelegt. Bei Erwärmen der Lösung färbt das dabei entstehende Schwefeldioxid das Filterpapier blau. Nach weiterem, 1 min langem Erwärmen wird ein Glasstab mit einem Tropfen einer Lösung von Chromotropsäure-Natrium *R* ($10 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$) in Schwefelsäure *R* in die Öffnung des Reagenzglases gehalten. Innerhalb von 10 min färbt sich der Tropfen blaviolett.

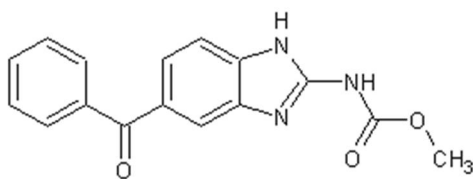
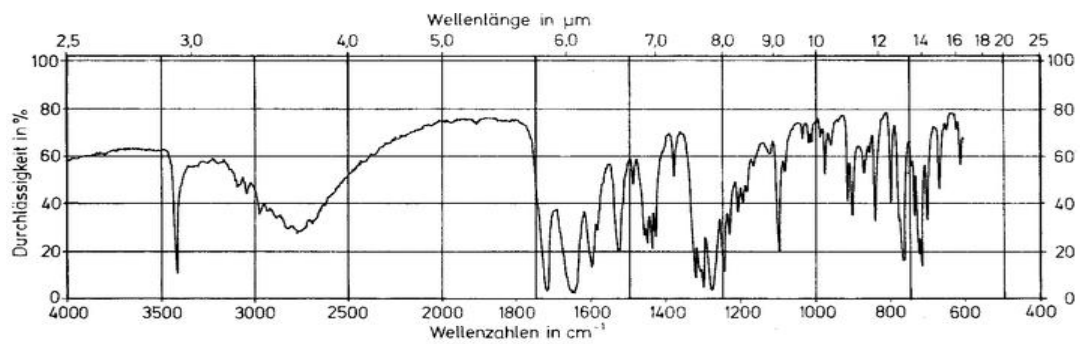
Welche Reaktionen (mit Reaktionsgleichungen) laufen bei der Identitätsprüfung ab?



Metamizol-Na

3. Folgend sehen Sie das IR-Spektrum sowie die Strukturformel von Mebendazol

4,5 P



a) Ordnen Sie 3 Banden des IR-Spektrums zu. Welcher Schwingungstyp liegt jeweils vor?

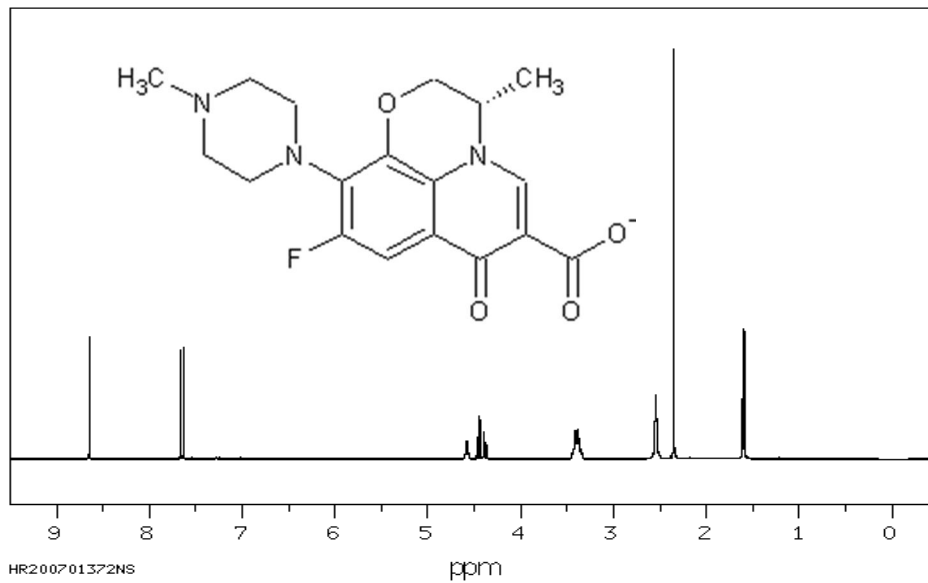
b) Weisen Sie die pK_a -Werte den entsprechenden funktionellen Gruppen im Molekül zu (pK_a : 3.27; 9.56)

c) Das Ph.Eur. schreibt zur Bestimmung des Gehalts Folgendes vor:
0.250 g Substanz, in 3 mL wasserfreier Ameisensäure R gelöst, werden nach Zusatz von 50 mL einer Mischung von 1 Volumenteil wasserfreier Essigsäure R und 7 Volumenteilen Ethylmethylketon R mit Perchlorsäure (0.1 mol/l) titriert. Der Endpunkt wird mit Hilfe der Potentiometrie bestimmt.

Formulieren Sie alle bei der Titration ablaufenden Reaktionsgleichungen. Wieviele ml Perchlorsäure (0.1 mol/L) werden benötigt? (MW:295.29 g/mol) Warum wird Ethylmethylketon zugesetzt?

4. Im Folgenden ist das ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz in CDCl_3) des Antibiotikums Ofloxacin abgebildet:

5,5 P



a) Ordnen Sie die folgenden Signale zu:

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.65 (1 H, A), 7.654 (1 H, B), 4.591 (1 H, C), 4.462-4.395 (2 H, D), 3.407 (4 H, F), 2.561 (4 H, G), 2.367 (3 H, J), 1.617 (3 H, K).

b) Das Ph. Eur. schreibt für die Prüfung auf Schwermetalle die Grenzprüfung C vor. Warum ist im Falle des Ofloxacins die Methode C (Bestimmung nach Veraschung) den ebenfalls im Praktikum durchgeführten Methoden A und B vorzuziehen?

5. a) Wie läuft die im Praktikum vorgesehene Gehaltsbestimmung von Menadion mit Zinkstaub/HCl und Ammoniumcer(IV)-nitrat-Maßlösung ab? 3,5 P
(Reaktionsgleichungen benutzen).

b) Das Ph. Eur. schreibt als Identitätsprüfung (C) auf Menadion folgendes vor:
Etwa 1 mg Substanz wird in 5 ml Ethanol 96% R gelöst. Wird die Lösung mit 2 ml Ammoniak-Lösung R und 0,2 ml Cyanessigsäureethylester R versetzt, entsteht eine intensive, blauviolette Färbung, die nach Zusatz von 2ml Salzsäure R verschwindet.

Wie heißt die Nachweisreaktion? Wie kommt es zur Blaufärbung (Reaktionsgleichungen benutzen)?

6. Das Ph. Eur. 7.4 schreibt folgende Gehaltsprüfung für Metoclopramid-HCl vor: 8 P
0,2500 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 an Natriumhydroxid-Lösung ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) wird abgelesen.

- a) Zeichnen Sie die Strukturformel von Metoclopramid-HCl. Kennzeichnen und benennen Sie die beiden basischen Strukturelemente des Moleküls.
- b) Welche dieser beiden Strukturelemente ist die stärkere Base, welches die schwächere Base? Begründen Sie Ihre Entscheidung und schlussfolgern Sie daraus, welche basische Gruppe bei Metoclopramid-Hydrochlorid protoniert ist.
- c) Warum wird bei der Titration Salzsäure zugegeben? Warum erhalten Sie zwei Wendepunkte?
- d) Wie nennt man das Prinzip der vorgeschriebenen Titrationsmethode? Worauf beruht es? Für welche Stoffklassen kann diese Titrationsmethode generell angewandt werden?

7. a) Das Ph. Eur. schreibt für Tetracain folgende Identitätsprüfung vor:

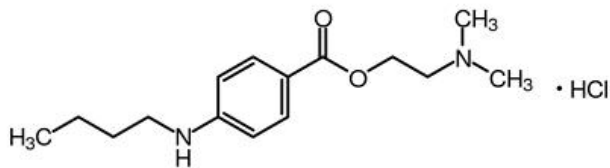
4,5 P

Etwa 5 mg Substanz werden mit 0,5 ml rauchender Salpetersäure R auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird nach dem Erkalten in 5ml Aceton R gelöst. Nach Zusatz von 1 ml ethanolischer Kaliumhydroxid-Lösung (0,1 mol/l) entwickelt sich eine Violettfärbung.

Wie nennt man diese Nachweisreaktion?

Welche Reaktion(en) laufen hier ab (Reaktionsgleichung)?

Welche funktionelle(n) Gruppe(n) kann/können generell damit nachgewiesen werden?



Tetracain-HCl

b) Beschreiben Sie kurz (ohne Reaktionsgleichungen) eine nasschemische Nachweisreaktion für Verunreinigung A (= **4-Aminobenzoesäure**), welche bei Tetracain negativ verläuft. Welche Gruppe weisen Sie damit nach?

c) Schlagen Sie eine titrimetrische Gehaltsbestimmungsmethode für Tetracain-HCl vor.

8. Das Arzneibuch schreibt bei Mitomycin eine Gehaltsbestimmung mittels Flüssigkeits-Chromatographie vor:

4,5 P

Untersuchungslösung: 50,0 mg Substanz werden in Dimethylacetamid *R* zu 100,0 ml gelöst.

Referenzlösung a: 50,0 mg Mitomycin *CRS* werden in Dimethylacetamid *R* zu 100,0 ml gelöst.

Referenzlösung b: 10 mg Cinnamamid *R* werden in Methanol *R* zu 20 ml gelöst. 2 ml Lösung werden mit 2 ml Referenzlösung *a* gemischt.

Säule

- Größe: $l = 0,30 \text{ m}$, $\varnothing = 3,9 \text{ mm}$
- Stationäre Phase: nachsilanisierendes, phenylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie *R* ($10 \mu\text{m}$), mit einer spezifischen Oberfläche von $330 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, einem Kohlenstoffgehalt von 8 Prozent und einer Porengröße von $12,5 \text{ nm}$

Mobile Phase: 23 Volumteile Methanol *R* und 77 Volumteile einer Lösung, die Ammoniumacetat *R* ($2,05 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$) und verdünnte Essigsäure *R* ($2,8 \text{ ml} \cdot \text{l}^{-1}$) enthält, werden gemischt.

Durchflussrate: $2,0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$

Detektion: Spektrometer mit variablen Wellenlängen, gleichzeitige Detektion bei 365 und 254 nm

Einspritzen: 20 μl

Chromatographiedauer: 2fache Retentionszeit von Mitomycin

Relative Retention (bezogen auf Mitomycin, t_R etwa 8 min)

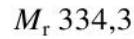
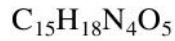
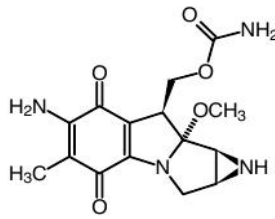
- Verunreinigung A: etwa 1,2

Eignungsprüfung

- Auflösung: mindestens 1,8 zwischen den Peaks von Mitomycin und Verunreinigung A im Chromatogramm der Referenzlösung *b* bei 254 nm
- Symmetriefaktor: höchstens 1,3 für den Hauptpeak im Chromatogramm der Referenzlösung *a* bei 365 nm

Der Prozentgehalt an $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ wird aus den Peakflächen der bei 365 nm aufgezeichneten Chromatogramme und unter Berücksichtigung des angegebenen Gehalts für Mitomycin *CRS* berechnet.

Hier die Strukturformel von Mitomycin:



- a) Wie ist die Oberfläche des Säulenmaterials beschaffen? Nach welchem Prinzip verläuft die Auftrennung der Substanzen?
- b) Warum benötigen Sie die Referenzlösung b für die Gehaltsbestimmung?
Hinweis: Bei Cinnamamid *R* handelt es sich um Verunreinigung A.
- c) Mitomycin *CRS* hat einen Gehalt von 99%. Für die Referenzlösung wiegen Sie davon 49,1 mg ab und Sie erhalten eine Peakfläche von 50 Einheiten. Für die Untersuchungslösung wiegen Sie 49,5 mg Mitomycin ab und erhalten ebenfalls eine Peakfläche von 50 Einheiten. Welchen Gehalt (in Prozent) hat die Analysesubstanz?
- d) Kann der Gehalt von Mitomycin auch titrimetrisch bestimmt werden? Begründen Sie Ihre Antwort.

9. Diskutieren Sie Vor- und Nachteile einer Gehaltsbestimmung mittels HPLC im Vergleich zur titrimetrischen Gehaltsbestimmung.

2,5 P

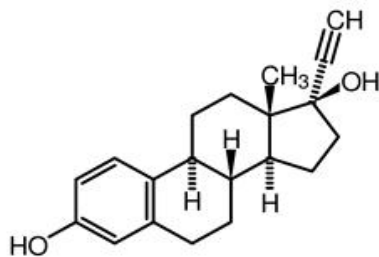
10. Nachfolgend finden Sie eine Vorschrift zur Gehaltsbestimmung von Ethinylestradiol. Welche Reaktionen laufen ab (mit Reaktionsgleichungen)?

1,5 P

Vorschrift übersetzt aus JP (16. Auflage):

0,2 g zuvor getrocknetes Ethinylestradiol wird in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst.

Nach Zugabe von 10 ml einer Silbernitrat-Lösung (1 zu 20) wird unter potentiometrischer Endpunktbestimmung mit 0,1 mol/l Natriumhydroxid Lösung titriert.



11. a) Definieren Sie die analytischen Validierungsparameter "Richtigkeit" und "Präzision".

4 P

b) Sie wollen eine Gehaltsbestimmung validieren. Müssen Sie dafür die Validierungsparameter Richtigkeit und Präzision bestimmen? Begründen Sie Ihre Antwort.