

Конспект за Държавен изпит за придобиване на образователно-квалификационна степен “магистър” по медицинска химия

1. Органолитиеви и органомгнезиеви съединения. Получаване и свойства. Употреба в реакции с формиране на C-C връзки. Заместителни реакции с халогенопроизводни и сулфонати, конкурентни процеси на елиминиране. Взаимодействие с карбонилни съединения, присъединяване по C=O група и странични процеси на редукция и енолизация. Стереохимични особености на присъединяването към C=O (Модел на Фелкин-Ан, Хелатен ефект, Диполен ефект). Присъединяване към CO₂, оксирани, естери, нитрили, имини. Приложение на литиеви диалкилкупрати в реакции с киселинни хлориди.
2. Органоборни съединения. Получаване на алкилборани – стереохимични особености и приложение в органичния синтез. Хидробориране на алкени и алкини. Трансформация на C-B връзка в C-O, C-N и C-S.
3. Формиране на C-C връзки под каталитичното действие на *d*-елементи. Pd-катализирани реакции: Реакции на Сузуки-Мияура, Стиле, Негиши, Соногашира, Хек. Стереохимични особености на реакцията на Хек. Реакции на енолатно арилиране и алкенилиране. Аминирание на ароматни халогенопроизводни (Реакции на Бухвалд-Хартвиг). Ru-катализирани процеси на алкенов обмен (Грубс).
4. Формиране на C-C връзки чрез реакции на карбонилни съединения. Енолатно алкилиране. Кинетични и термодинамични енолати. Стабилизирани енолатни йони, маленови синтези. Алдолна реакция. Реакции на Клайзен, Кньовенагел, Реформатски и Перкин. Присъединяване на енолатни йони към α,β -ненаситени карбонилни съединения - реакция на Михаел. Ацилоинови кондензации и Umpolung на алдехиди. Създаване на C=C връзки чрез реакции на Витих и Джулиа.
5. Окислителни реакции в органичния синтез. Окисление на алкохоли до карбонилни съединения: Окисление по Сверн, Дес-Мартин и Джоунс. Окисление на алкени: епоксидиране и дихидроксилиране. Асиметрично епоксидиране и дихидроксилиране по Шарплес. Окислително разкъсване на C=C връзки чрез озонолиза и последователност от дихидроксилиране-перйодатно разкъсване. Алилово окисление на алкени. Окисление на кетони по Байер-Вилигер.
6. Редукционни реакции в органичния синтез. Хомогенно-каталитично хидрогениране с комплекси на Rh и Ru, приложение на хирални лиганди за стереоселективно хидрогениране. Хетерогенно-каталитично хидрогениране върху Pd, Pt и Ni-катализатори. Катализатори на Линдлар и Роземунд. Редукция с разтварящ се метал на ароматни съединения, алкини и енони (редукция по Бърч). Редукция с метални амалгами. Трансферно хидрогениране. Редукция с комплексни метални хидриди на карбонилни съединения, функционални производни на карбоксилните киселини и нитросъединения. Редуктивно аминирание на карбонилни съединения.
7. Защитни групи в органичния синтез. Защита на хидроксилна група чрез формиране на бензилови етери, MOM-етери, THP-етери, силилни етери и циклични кетали. Амидни и карбаматни защиты на amino група. Условия за снемане на Boc, Cbz, Fmoc, Troc и Alloc защиты. Защита на карбоксилна група чрез естерификация, подходи за снемане на естерна защита (хидролитно, нуклеофилно, редукционно). Кетална и ацетална защита на карбонилна група в кетони и алдехиди.

8. Примерни синтези на биологично активни съединения. Приложение органомгнезиеви и органолитиеви съединения: Синтези на Фенаримол, Фарнезол и Етинилоестрадиол. Ортолитиране при синтез на Метицилин и Фредерикамицин. Приложение на окислителни реакции при синтез на Диспарлур, Пропанолол, Хлорамфеникол и Таксол. Приложение на редукционни реакции при синтези на Напроксен и L-Допа. Асиметричен катализ при синтез на Криксиван.
9. Приложение на хроматографските методи във фармацевтичния анализ - класификация на използваните методи. Основни хроматографски характеристики. Хроматографско задържане и разделяне. Изисквания на Европейската Фармакопея към хроматографските характеристики.
10. Газова хроматография във фармацевтичния анализ. Видове капилярни колони и инжектори в комбинация с пламъчно йонизационен детектор при анализа на разтворители за лекарствени форми и примеси от разтворители и мономери. Приложения на газовата хроматография с Headspace инжектиране.
11. Течна хроматография във фармацевтичния анализ. Видове колони, инжектори и детектори при анализа на активни субстанции и регламентирани примеси. Изократно и градиентно елуиране в течната хроматография с обратни фази - предимства и недостатъци. Влияние на състава на подвижната фаза върху задържането и разделянето на лекарствени вещества. Влияние на рН при анализ на йоногенни съединения – задържане и форма на пика.
12. Други хроматографски методи използвани във фармацевтичния анализ – йонна, противоточна и препаративна (промишлена) хроматография. Приложения на йонообменната и гелната хроматография - разделяне на ензими и белтъци.
13. Методи за идентификация на лекарствените вещества – видове и подходи. Идентифициране на базата на сертифицирани сравнителни материали. Количествен анализ - определяне на активната субстанция и примеси. Подготовка на пробата-разтваряне, твърдофазна екстракция и дериватизация.
14. Комбинирани хроматографски методи - GC-MS и LC-MS. Видове интерфейси - предимства и недостатъци. Видове йонизация и масдетекторни системи. Начин на работа – Scan и SIM – цел, предимства и недостатъци. Приложение при идентификацията на примеси в лекарствени вещества и метаболити.
15. Приложение на химиметричните подходи при оптимизиране на хроматографското разделяне на лекарствени вещества и примеси. Получаване на хроматографски профил „пръстов отпечатък” при фитопродукти. Приложение на методите за разпознаване на образи за класификация и контрол на качеството на фитопродукти.
16. Насоки за вземане на методологични решения при анализ на лекарствени вещества, примеси, козметични препарати, фитопродукти и метаболити чрез ГХ, ВЕТХ и ТСХ. Анализ на лекарства с базичен азотен атом, карбоксилна и хидроксилна група.
17. Основни преданалитични процеси. Осигуряване на консумативи, апаратура и технически сервиз. Лекарска поръчка (заявка за лабораторно изследване). Процедура за подготовка на пациента и вземане на биологична проба.
18. Транспорт на биологични проби. Прием и регистрация в лабораторията. Подготовка на пробите за анализ. Подготовка за автоматичен и мануален анализ. Вътрешен контрол на

качеството (ВКК) и външна оценка на качеството (ВОК). Проверка на резултатите от ВКК. Корективна процедура.

19. Основни постаналитични процеси. Процедури за анализ при рекламации за регистриране, съхранение и управление на документацията.
20. Нови маркери направляват медицинското решение при остър коронарен синдром. “Златен стандарт” за остър миокарден инфаркт (ОМИ).
21. Гликохемоглобинът е оптимален индикатор за гликемичен контрол при диабетици.
22. Туморни маркери. Видове. Приложение на туморните маркери при мониторинг и диагностициране. Рационално приложение на туморните маркери: СА 15-3; PSA; CEA; СА 19-9.
23. Терапевтично лекарствено мониториране. Фармакодинамика и фармакокинетика – основни принципи. Изисквания за ефективно лекарствено мониториране. Осмисляне на резултата.
24. Клиничнолабораторни анализи в условията на спешност. Спешна лабораторна диагностика – централизация и децентрализация.

Литература

1. Органичен синтез, Том 1 и 2, Александър Добрев, Университетско издателство на СУ „Св. Климент Охридски”, София, 2009.
2. Dimov N. Chromatographic methods in the pharmaceutical analysis, ISBN 954-8932-15-6, 2005.
3. Scott W. P. R., Chrom-ed Book Series, Libraryforscience, 2003.
4. www.forumsci.co.il/HPLC/
5. High performance liquid chromatography. Fundamental principles and practice, Edited by Lough J. W. and Weiner W. I., Blackie Academic&Professional (Електронно копие).
6. Snyder R. Lloyd, J. J. Kirkland, J. W. Dolan, Introduction to modern liquid chromatography, 3rd Edition, Wiley&Sons, Inc., publication, 2010, ISBN 978-0-470-16754-0.
7. D. Watson, Pharmaceutical analysis, Churchill Livingstone, 2000.
8. “Към рационалното лабораторно изследване” – книга първа, Проф. Н. Атанасов, Асен Атанасов, изд. ЕТ “В. Петров”, 2001 г.
9. “Към рационалното лабораторно изследване” – книга втора, Проф. Н. Атанасов, Асен Атанасов, изд. ЕТ “В. Петров”, 2002 г.
10. Въведение в “Медицина основана на доказателства”, Проф. Н. Атанасов, А. Атанасов, Н. Лазаров, К. Янков, Св. Димитров, изд. ЕТ “В. Петров”, 2004 г.
11. “Кръвни газове и киселинно-алкални състояния”, Проф. Н. Атанасов, изд. ЕТ “В. Петров”, 2005 г.
12. “Клинично-лабораторни резултати”, Проф. Т. Цветкова, изд. Пловдив ВМИ, 1996 г.