

AANVULLENDE TOETSING
BLOK FA-104: Fysische en Analytische Farmacie

Datum: 23 april 2010

Tijd: 9:00-12:00 uur

- Deze toets bestaat uit 8 open vragen, die ieder 10 punten kunnen opleveren. Bij iedere deelvraag is de maximale score vermeld. Het eindcijfer wordt berekend door de totaalscore te delen door 8.
- Voor een aantal vragen geldt dat ze niet alleen meetellen voor het tentamencijfer, maar tevens voor het portfolio rekenvaardigheden. Dit is bij de betreffende vragen vermeld.
- Beschikbare tijd voor de toets: 3 uur.

Toelichting bij het gebruik van de antwoordformulieren:

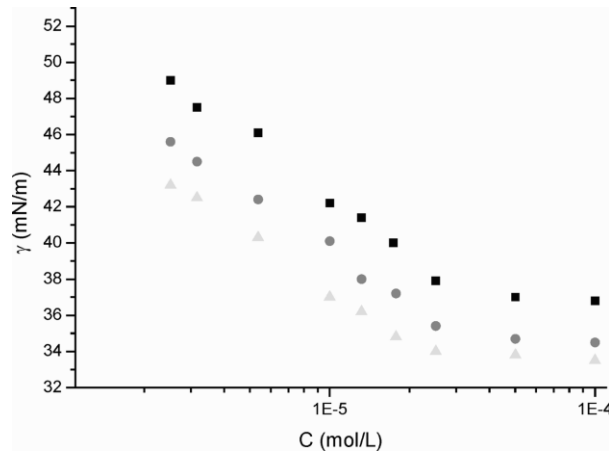
- **Gebruik de speciale antwoordformulieren voor het beantwoorden van de vragen. Uw naam en studentnummer zijn reeds voorgedrukt; u hoeft slechts ieder vel van uw paraaf te voorzien.**
- **Indien nodig zijn extra blanco antwoordformulieren en grafiekpapier te verkrijgen bij de surveillanten.**
- **Eventuele losse bijlagen: GEBRUIK VOOR IEDERE VRAAG AFZONDERLIJKE BIJLAGEN, VOORZIEN VAN VRAAGNUMMER, NAAM EN STUDENTNUMMER.**

Wij streven ernaar om de uitslag uiterlijk 29 april door te geven aan de afdeling Studiezaken en bekend te maken op WebCT.

Vraag 1 (surfactanten)

Brij 97 is een niet-ionogeen surfactant die meestal wordt toegepast als emulgator, maar ook om slecht oplosbare geneesmiddelen te solubiliseren. In onderstaand figuur zijn de resultaten weergegeven van oppervlaktespanningsmetingen aan oplossingen van Brij 97 bij drie verschillende temperaturen (zwart: 25 °C, donkergrijs: 35 °C, lichtgrijs: 45 °C).

(bron: Journal of Dispersion Science en Technology, vol. 27, p. 657-663 (2006)).



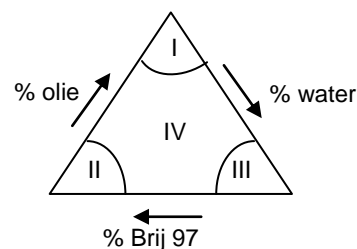
- Bereken de maximale geadsorbeerde hoeveelheid van Brij 97 aan het water-lucht grensvlak bij 25 °C. (4 punten; telt mee voor rekenvaardigheden)
- Leg uit, met behulp van bovenstaande figuur en de wet van Gibbs, dat de maximale geadsorbeerde hoeveelheid van Brij 97 afneemt met toename van de temperatuur. (2 punten; telt mee voor rekenvaardigheden)

Fabrikant Moped heeft het geneesmiddel SolEx op de markt. SolEx is een solubilisaat van het geneesmiddel Exaqua dat 10^{-4} M Brij 97 bevat. Met die hoeveelheid Brij 97 kan een geneesmiddelgehalte bereikt worden van maximaal 1 mg/ml.

- Waarom zou er in SolEx gekozen zijn voor een concentratie Brij 97 van 10^{-4} M, en niet (bijv. uit economisch oogpunt) voor een 10 keer lagere concentratie? (2 punten)
- Een apotheker wil een Exaqua-solubilisaat bereiden, maar dan met een gehalte van tenminste 2 mg/ml Exaqua. Hoe zou hij een dergelijk hoog gehalte kunnen bereiken? Licht uw antwoord toe. (2 punten)

Vraag 2 (emulsies)

Beschouw het hiernaast getoonde fasendiagram van arachideolie, water en de niet-ionogene emulgator Brij 97.



a) In welk(e) gebied(en) I, II, III of IV van het fasendiagram verwacht u:

1. een dun vloeibare, troebele w/o emulsie
2. een dun vloeibare, troebele o/w emulsie
3. een dikke witte emulsie
4. een heldere emulsie

(4 punten)

Een o/w emulsie uit dit fasendiagram blijkt bij kamertemperatuur oproming te vertonen. Bij verwarmen treedt er boven 60 °C ook coalescentie en uiteindelijk fasenscheiding op.

b) Wat is het verschil tussen oproming en coalescentie? (2 punten)

c) Noem één manier om het opromen bij kamertemperatuur te verminderen, zonder de verhouding olie/water/Brij te wijzigen. (2 punten)

d) Verwacht u dat het toevoegen van 5% NaCl aan de waterfase invloed zal hebben op de oproming c.q. het coalescentiegedrag van de emulsie? Ga daarbij van uit dat deze hoeveelheid zout geen invloed heeft op de viscositeit en dichtheid van de waterfase. (2 punten)

Vraag 3 (diffusie)

(deze vraag telt volledig mee voor rekenvaardigheden)

Van twee bolvormige eiwitten, A en B, wordt door middel van diffusiemetingen de verdelingscoëfficiënt (K) van de stoffen voor een permeabel membraan t.o.v. water bepaald. Hiertoe worden twee identieke opstellingen gebruikt met een acceptor- en een donorcompartiment welke door het membraan gescheiden zijn. Gegevens:

- Donorconcentratie: 1 g/liter
- Membraan: dikte 1 mm, oppervlak 10 cm^2
- Er gelden *sink* en *steady-state* condities
- Eiwit A: $r = 3 \text{ nm}$, oplosbaarheid 100 mg/ml, $D = 3 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$
- Eiwit B: $r = 6 \text{ nm}$, oplosbaarheid 10 mg/ml

Uit de resultaten van dit experiment blijkt voor eiwit A: $\log K = 1$, en voor eiwit B: $\log K = 2$.

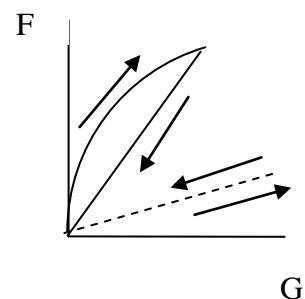
a) Bereken het netto massatransport per uur van stof A dat tijdens dit experiment werd waargenomen. (6 punten)

b) Kunt u een uitspraak doen over het nettotransport van stof B in het experiment? Zo ja, zal dat dan kleiner dan, groter dan of gelijk zijn geweest aan dat van stof A? Licht uw antwoord toe. (4 punten)

Vraag 4 (rheologie)

Sucrose, een disaccharide (opgebouwd uit 2 suikereenheden), heeft een molecuulmassa van 342 g/mol, terwijl dextraan-40 een polysaccharide is met een molecuulmassa van 40.000 g/mol.

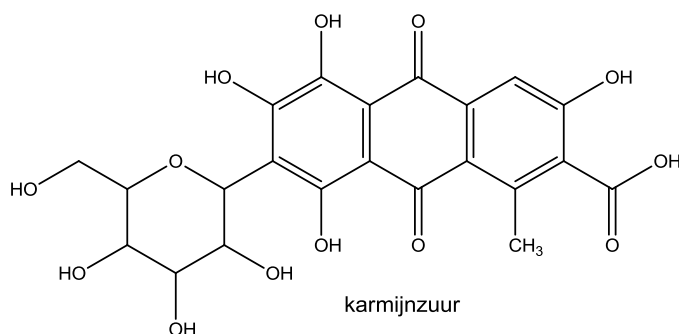
Een oplossing van sucrose in water geeft een rheogram zoals weergegeven met de stippellijn in naastgelegen figuur; het rheogram van een dextraan-oplossing is weergegeven met de doorgetrokken lijnen. Beide oplossingen bevatten dezelfde concentratie van 10 % m/m opgeloste stof. De pijlen in de figuren geven aan dat de rheogrammen werden opgenomen met toenemende, resp. afnemende afschuifsnelheden.



- Welke oplossing heeft de laagste viscositeit? Hoe leidt u dat af uit het figuur? (2 punten; telt mee voor rekenvaardigheden)
- Hoe verklaart u de verschillen in viscositeit, ondanks dat het massapercentage van beide stoffen gelijk is? (2 punten)
- Geef de namen waarmee de rheologische verschijnselen van sucrose, respectievelijk dextraan worden aangeduid. (3 punten)
- Verklaar de verschillen tussen beide rheogrammen. (3 punten)

Vraag 5 (Spectroscopie)

Karmijnzuur is een rode kleurstof die o.a. wordt gebruikt in voedingsmiddelen en cosmetica. Een student wil met absorptiespectrofotometrie concentraties karmijnzuur bepalen.



- (a) Bij welke golflengte(s) in het zichtbare gebied kan karmijnzuur worden gemeten? (2 punten)
- (b) Leg aan de hand van de molecuulstructuur uit waarom karmijnzuur zichtbaar licht absorbeert, en noem hierbij het type energieovergang dat een rol speelt. (3 punten)

Een oplossing van karmijnzuur in 0,1 M HCl heeft een iets andere kleur dan een oplossing van karmijnzuur in 0,1 M NaOH.

- (c) Geef een mogelijke verklaring voor het kleurverschil. (2 punten)

De student verdunt een oplossing van karmijnzuur door 10,00 ml te pipetteren in een maatkolf en met water aan te vullen tot 250,0 ml. Hij vult een cuvet (weglengte 1,00 cm) met de verdunning en meet een absorptie $A = 0,538$ bij de λ_{\max} van karmijnzuur. De molaire extinctiecoëfficiënt van karmijnzuur bij λ_{\max} is 1200 l/molcm en het molgewicht van karmijnzuur is 492,4 g/mol.

- (d) Bereken de concentratiekarmijnzuur (in mg/ml) in de onverdunde oplossing. (3 punten; rekenvaardigheid)

Vraag 6 (Titratie)

Een analist bepaalt de concentratie van het geneesmiddel wentifen in een drank door 20,00 ml van de drank te tritreren met 0,1037 M NaOH. Wentifen is een éénwaardig zuur met een molgewicht van 320,5 g/mol. De analist volgt de titratie met een gecalibreerde pH-meter met het volgende resultaat:

ml NaOH toegevoegd	pH	ml NaOH toegevoegd	pH	ml NaOH toegevoegd	pH
0,000	3,15	1,400	4,40	2,800	6,72
0,200	3,49	1,600	4,49	3,000	9,83
0,400	3,75	1,800	4,61	3,200	10,31
0,600	3,97	2,000	4,76	3,400	10,65
0,800	4,08	2,200	4,91	3,600	10,87
1,000	4,20	2,400	5,10	3,800	11,02
1,200	4,31	2,600	5,60		

- (a) Waaruit kun je afleiden dat wentifen een zwak zuur is? (2 punten)
- (b) Bepaal nauwkeurig met behulp van de tweede-afgeleide-methode hoeveel ml NaOH moest worden toegevoegd om het eindpunt van de titratie te bereiken. (3 punten; rekenvaardigheid)
- (c) Bereken de concentratie wentifen in de drank in mol/l én in mg/ml. (2 punten; rekenvaardigheid)
- (d) Bepaal zo nauwkeurig mogelijk de pK_a van wentifen. (3 punten; rekenvaardigheid)

Vraag 7 (Extractie)

Een oplossing van het geneesmiddel imaginal in water (concentratie: 0,020 M; volume: 100 ml) wordt een aantal keren geëxtraheerd met 25 ml toluen (herhaalde extractie). De verdelingscoëfficiënt P van imaginal voor toluen-water is 4,0.

- (a) Bereken het minimaal aantal extracties nodig om een extractiepercentage $\%E \geq 99\%$ te bereiken. (4 punten; rekenvaardigheid)

Een andere oplossing van het geneesmiddel imaginal in water (50 ml) bevat het conserveermiddel methylparabeen. Een farmaceut wil het geneesmiddel en het conserveermiddel scheiden met behulp van een extractie met 50 ml chloroform. De P van imaginal voor chloroform-water is 100 en de P van propylparabeen voor chloroform-water is 32. Methylparabeen is een zwak zuur ($K_a = 3,2 \times 10^{-9}$). Imaginal heeft geen zure of basische groepen.

- (b) Schets in één figuur de $\log D - \text{pH}$ curves van imaginal en methylparabeen (grafiekpapier is bijgeleverd). Geef duidelijk de indeling van de assen en de ligging van de curves weer. (3 punten; rekenvaardigheid)
- (c) Geef aan bij welke pH van de waterfase imaginal en methylparabeen met één extractie voor minstens 99% van elkaar gescheiden kunnen worden. Licht je antwoord toe. (3 punten)

Vraag 8 (Chromatografie)

Het geneesmiddel profenide is een zwak zuur en heeft een $\text{p}K_a$ van 4,7. Met reversed-phase HPLC wordt bij gebruik van een kolom van 15 cm en een mobiele fase die bestaat uit 60% methanol en 10 mM perchloorzuur (pH 2,3), voor profenide een retentietijd van 7,5 min en een piekbreedte (aan de basis) van 0,5 min. verkregen. De snelheid van de mobiele fase is 1,0 ml/min en de dode tijd is 2,5 min.

- (a) Bereken de capaciteitsfactor van profenide. Bereken ook de capaciteitsfactor voor een kolom met een lengte van 30 cm. (2 punten; rekenvaardigheid)
- (b) Bereken het schotelgetal van profenide. Bereken ook de resolutie voor de scheiding van profenide en een onbekend ontledingsprodukt met een retentietijd van 6,5 min. Het schotelgetal van het ontledingsprodukt is gelijk aan dat van profenide. (2 punten; rekenvaardigheid)
- (c) Wat is het effect van verhoging van pH en van het methanol-percentage op de resolutie? Neem hierbij aan dat het schotelgetal en de selectiviteit niet worden beïnvloed door de pH en het methanol-percentage. Wanneer zou de pH wel invloed hebben op de selectiviteit? Motiveer je antwoorden. (3 punten)
- (d) Als de snelheid van de mobiele fase wordt verlaagd tot 0,5 ml/min, wat is dan het effect op de druk over de kolom, de piekhoogte en de piekoppervlakte? Schenk bij de invloed op de piekhoogte ook aandacht aan het verloop van de H-u curve. Motiveer je antwoorden. (3 punten)

Einde van het tentamen

Antwoorden tentamen april 2010

Vraag 1.

a) Formule: $\Gamma = -\frac{1}{RT} \frac{d\gamma}{d \ln c}$

Helling van het dalende deel van de grafiek bepalen, bijv. van $\gamma = 53$ mN/m tot $\gamma = 32$ mN/m: $d\gamma = 21 \times 10^{-3}$ N/m, $d(\ln c) = \ln(1 \times 10^{-6}) - \ln(9 \times 10^{-5}) = -13,8 + 9,3 = -4,5$.

Dit geeft voor de helling: $21 \times 10^{-3} / -4,5 = -4,67 \times 10^{-3}$ N/m. Verder invullen $RT = 2500$ J/mol geeft $\Gamma = 1,9 \times 10^{-6}$ mol/m².

- b) Bij toename van temperatuur wordt de helling iets minder steil, dus $d\gamma/d(\ln c)$ wordt iets kleiner en dus Γ iets kleiner. Bovendien wordt de term RT groter, dus die draagt ook nog eens extra bij aan het kleiner worden van Γ .
- c) Voor een solubilisat heb je micellen nodig, dus de concentratie moet boven de cmc liggen (dus rechts van de knik in de grafiek)
- d) Door de concentratie Brij te verhogen. Daarmee verhoog je het aantal micellen en kun je meer Exaqua oplossen.

Vraag 2.

- a) 1. I 2. III 3. IV 4. II

b) Oproming: deeltjes blijven intact (en gaan langzaam bovendrijven). Coalescentie: deeltjes vloeien samen tot grotere deeltjes (uiteindelijk leidend tot fasenscheiding).

c) Viscositeit van continue fase verhogen (of: dichtheidsverschil tussen olie en water verminderen, of: deeltjes verkleinen maar dat is lastig zonder extra emulgator toe te voegen)

d) Oproming: geen invloed. Coalescentie: door dehydratatie van de emulgator onder invloed van zout zal coalescentie eerder optreden (d.w.z. al bij een lagere temperatuur dan 60 °C).

Vraag 3.

- a) Omrekenen: $\log K = 1 \rightarrow K = 10$, en $C_d = 1$ g/l = 1 g/dm³ = 1 mg/cm³, en $h = 1$ mm = $0,1$ cm. Dan deze getallen samen met de gegeven D en S invullen in de formule $dM/dt = DSKC_d/h$, geeft: $dM/dt = 3 \times 10^{-3}$ mg/s = $10,8$ mg/uur (1 uur = 3600 s).
- b) Straal van B is 2x zo groot, en dus D is 2x zo klein (volgens Stokes-Einstein relatie), maar $\log K$ is verdubbeld dus K van stof B is 10x zo groot !! Dus netto: dM/dt is 5x zo groot.

Vraag 4.

- a) Sucrose heeft kleinste helling; $\eta = F/G$ is dus het laagst in dat geval.
- b) Viscositeit stijgt met het molecuulgewicht, omdat er dan meer interacties aanwezig zijn met het oplosmiddel en tussen de moleculen onderling.
- c) Sucrose: newtons; dextran: pseudoplastisch en tixotroop.
- d) In essentie: De viscositeit van sucrose is onafh. van de afschuifsnelheid/-kracht, waardoor F en G evenredig zijn (Newtons). De polymeermoleculen van dextraan in oplossing vormen echter een structuur (waarbij de moleculen met elkaar verstrengeld zijn), die afwezig is bij kleine moleculen als sucrose. De structuur van dextraan wordt verstoord door beweging (toenemende afschuifsnelheid), waardoor de viscositeit geleidelijk afneemt en een afwijking

van het newtons gedrag optreedt. Het duurt enige tijd voordat de structuur zich weer herstelt, zodat bij afnemende snelheid de viscositeit lager is tov toenemende snelheid.

Vraag 5

a. Karmijnzuur is rood. Volgens het kleurenwiel absorbeert het dus groen licht, d.w.z. tussen de 490 en 560 nm.

b. Karmijnzuur heeft een flink aantal dubbele bindingen (π -elektronen) die allen geconjugeerd zijn. De π -elektronen kunnen dus delocaliseren waardoor het energieverschil tussen de π -grondtoestand en π -aangeslagen toestand (π^*) relatief klein wordt. De π - π^* energieovergang ligt daarom boven de 400 nm, d.w.z. in het zichtbare gebied.

c. Karmijnzuur heeft een zure groep (COOH; pK_a ca. 5) en een aantal fenolische OH-groepen (pK_a ca. 10). Deze groepen zijn geprotoneerd in 0,1 M HCl. Deprotonering van de zure groepen bij hoge pH (in 0,1 M NaOH) levert extra vrije elektronenparen op die door resonantie het gedelocaliseerde π -elektronensysteem kunnen beïnvloeden, en dus het energieverschil van de π - π^* overgang kunnen veranderen. Dat betekent dat de golflengte van maximale absorptie (en dus de kleur) bij lage en hoge pH zal verschillen.

d. concentratie verdunning = $A/\epsilon l = 0,538/(1200 \times 1,00) = 4,48 \times 10^{-4}$ M

concentratie in drank (in M) = $(250/10) \times (4,48 \times 10^{-4}) = 0,0112$ M

concentratie in drank (in mg/ml) = $0,0112 \times 492,4 = 5,52$ g/l = 5,52 mg/ml

Vraag 6

a. De pH in het equivalentiepunt van de titratie ligt boven de 7.

b.

ml NaOH	pH	ml NaOH	$\Delta pH/\Delta ml$	ml NaOH	$\Delta(\Delta pH/\Delta ml)/\Delta ml$
2,20	4,91			2,20	
		2,30	0,95		
2,40	5,10			2,40	7,75
		2,50	2,50		
2,60	5,60			2,60	15,50
		2,70	5,60		
2,80	6,72			2,80	49,75
		2,90	15,55		
3,00	9,83			3,00	-65,75
		3,10	2,40		
3,20	10,31			3,20	-3,50
		3,30	1,70		
3,40	10,65			3,40	-3,00
		3,50	1,10		
3,60	10,87			3,60	

Tweede afgeleide is 0 tussen 2,80 en 3,00 ml NaOH toegevoegd.

Snijpunt met x-as bepalen door lineair extrapoleren:

$$V_e = 2,80 + ((49,75/(49,75 + 65,75)) \times 0,2) = 2,89 \text{ ml.}$$

c. aantal mmol OH⁻ toegevoegd = $2,89 \times 0,1037 = 0,2997$ mmol;

dus $0,2997$ mmol wentifen in $20,00$ ml = $0,2997/20,00 = 0,01498$ M;

$0,01498$ M = $0,01498 \times 320,5 = 4,80$ g/l = $4,80$ mg/ml.

d. Voor een titratie van een eenwaardig zwak zuur met NaOH geldt dat $\text{pH} = \text{pK}_a$ als

$V_b = 0,5V_e = 2,89/2 = 1,445$ ml. Volgens de titratietabel is na $1,40$ ml NaOH

toevoeging de pH $4,40$, en na $1,60$ ml NaOH toevoeging is de pH $4,49$.

Dus de pH na $1,445$ ml toevoeging = $4,40 + ((1,445 - 1,40)/0,2) \times (4,49 - 4,40) =$

$4,42$. Dus de pK_a van wentifin is $4,42$.

Vraag 7

a. Fractie rest na n extracties = $((V_{\text{aq}}/V_{\text{org}})/(P + (V_{\text{aq}}/V_{\text{org}})))^n \leq 0,01$;

dus $((100/25)/(4,0 + (100/25)))^n = ((4/(4 + 4))^n = (0,5)^n \leq 0,01$;

dus $\log(0,5)^n \leq \log(0,01) \rightarrow n \log(0,5) \leq -2 \rightarrow n(-0,301) \leq -2$;

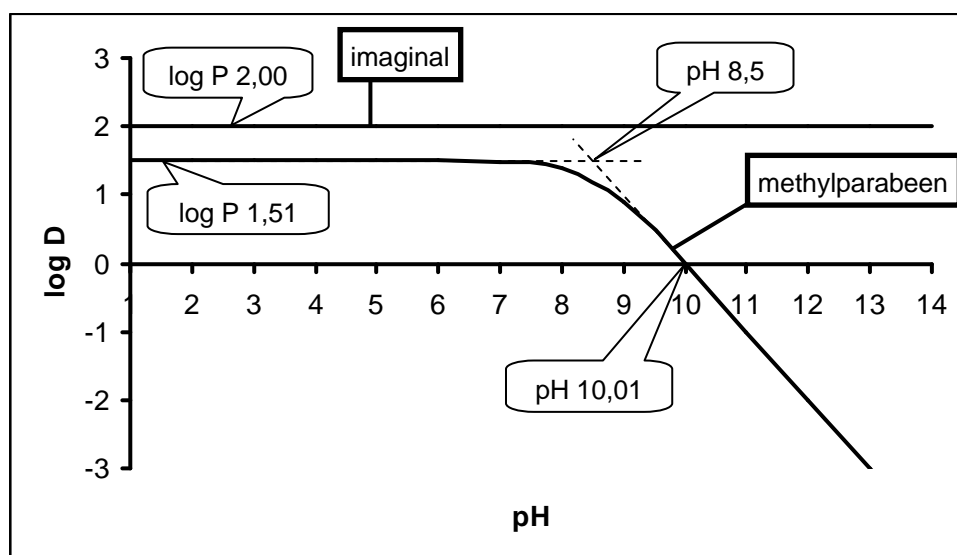
dus $n \geq (-2/-0,301) \rightarrow n \geq 6,64$;

Dus minimaal 7 extracties nodig voor extractiepercentage van minstens 99%.

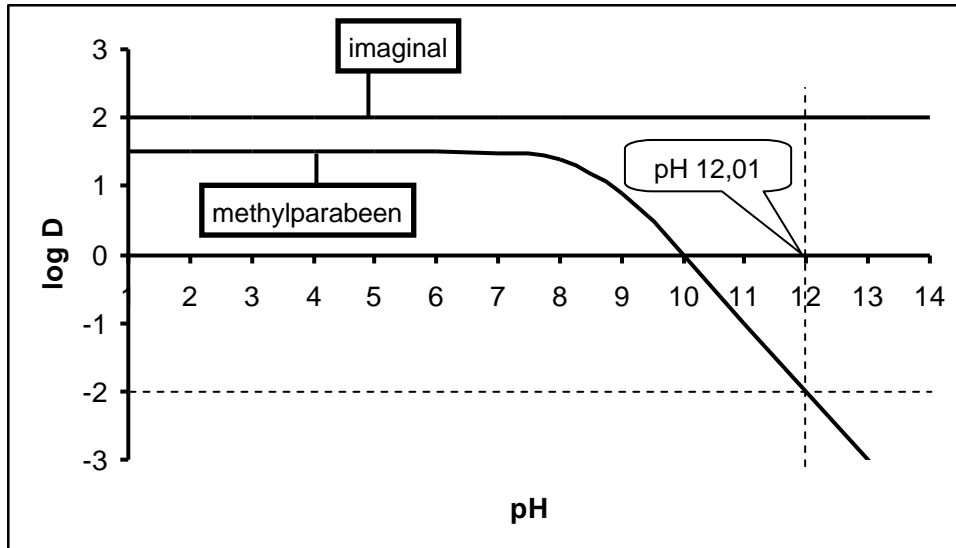
b. $\log P_{\text{imaginal}} = \log 100 = 2,00$;

$\log P_{\text{methylparabeen}} = \log 32 = 1,51$;

$\text{pK}_{a,\text{methylparabeen}} = -\log(3,2 \times 10^{-9}) = 8,5$.



c. Voor >99% scheiding moet de log D van de ene stof groter of gelijk zijn aan 2, en tegelijkertijd de log D van de andere stof kleiner of gelijk zijn aan -2. Dit geldt in het gebied $\text{pH} \geq 12,01$ waar $\log D_{\text{methylparabeen}} \leq -2$ en $\log D_{\text{imaginal}} \geq 2$.



Vraag 8:

a. $k' = (7,5 - 2,5) / 2,5 = 2$, $k' = (15 - 5) / 5 = 2$

b. $N = 16(7,5 / 0,5)^2 = 3600$

schotelgetal gelijk, dus piekbreedte ontledingsprodukt 0,43 min., $R = 2(7,5 - 6,5) / (0,43 + 0,5) = 2,15$

c. k' wordt kleiner als pH toeneemt (deprotonering profenide) en methanol-percentag toeneemt, resolutie wordt dan kleiner (evenredig met $k'/k'+1$). Selectiviteit verandert bij pH verandering als ontledingsprodukt geen zuur is of andere pKa heeft.

d. druk wordt 2x kleiner (evenredig met snelheid); verandering van piekbreedte en dus ook piekhoogte hangt af van de ligging van de H-u curve (d.w.z. invloed van de snelheid op de piekverbreding); piekoppervlakte wordt 2x groter omdat de verblijftijd in de detector met een factor 2 toeneemt.