

**SCHRIFTELIJKE EINDTOETS**  
**BLOK FA-104: Fysische en Analytische Farmacie**

**Datum: 30 januari 2009**

**Tijd: 13:15-16:15 uur**

- Deze toets bestaat uit 7 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 7.
- 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 zullen er naar streven om de uitslag uiterlijk 16 februari door te geven aan de afdeling Studiezaken, waarna de uitslag bekend wordt gemaakt in OSIRIS.

(formulelijst op achterzijde van dit blad)

Voor zover de formules niet bij de opgaven staan, kan er gebruik gemaakt worden van de volgende formules en gegevens:

Gebruik een temperatuur van 25 °C of 300 K  
 Getal van Avagadro:  $N_{AV} = 6 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

Gasconstante:  $R = 8,3 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$   
 Valversnelling:  $g = 9,8 \text{ m s}^{-2}$

$$\text{Oppervlakte bol} = 4\pi r^2$$

$$\text{Volume bol} = \frac{4}{3} \pi r^3$$

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt}$$

$$J = -D \cdot \frac{dc}{dx}$$

$$dM/dt = DSKC_d/h$$

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta r N_{AV}}$$

$$t_l = \frac{h^2}{6D}$$

$$Q = \sqrt{D(2A - C_s)C_s t}$$

$$\Gamma = -\frac{1}{RT} \frac{d\gamma}{d \ln c}$$

$$\eta = \frac{F}{G}$$

$$\eta = A \cdot e^{E_v/RT}$$

$$\eta_s = \eta_o(1 + 2,5\phi)$$

$$\eta = \frac{\pi \cdot r^4 \cdot t \cdot \Delta P}{8 \cdot l \cdot V}$$

$$\eta_s = \eta_o \left( \frac{\rho_s t_s}{\rho_o t_o} \right)$$

$$v = \frac{d^2(\rho_s - \rho_o)g}{18\eta_o}$$

$$W = \gamma \cdot \Delta A$$

$$\gamma_{SG} = \gamma_{LS} + \gamma_{LG} \cos \theta$$

$$S = \gamma_{SG} - (\gamma_{LG} + \gamma_{LS})$$

$$\text{HLB} = f_A \times \text{HLB}_A + f_B \times \text{HLB}_B$$

$$K = C_s / C_m$$

$$t'_r = t_r - t_m$$

$$V_r = t_r \cdot u_v$$

$$k' = t'_r / t_m = KV_s / V_m$$

$$k' = \frac{t_s}{t_m}$$

$$\alpha = \frac{t'_{r2}}{t'_{r1}} = \frac{k'_2}{k'_1} = \frac{K_2}{K_1}$$

$$N = \frac{16t_r^2}{w^2} = \frac{5,55t_r^2}{w_{1/2}^2}$$

$$H = \frac{L}{N}$$

$$\text{resolutie} = \frac{\Delta t_r}{w_{av}} = \frac{\Delta V_r}{w_{av}}$$

$$\text{resolutie} = \frac{\sqrt{N}}{4} \left( \frac{\alpha - 1}{\alpha} \right) \left( \frac{k'_2}{1 + k'_{av}} \right)$$

$$K_d = \frac{C_{org}}{C_w} = \frac{C_{org}}{C_{aq}}$$

$$D = \frac{\sum C_{org}}{\sum C_{aq}}$$

$$E = 100D / (D + (V_{aq}/V_{org}))$$

**Vraag 1. Diffusie** (deze vraag telt mee voor het portfolio rekenvaardigheden)

U bent als apotheker werkzaam in een farmaceutisch bedrijf en krijgt de opdracht om een geneesmiddelpleister te ontwikkelen die op de huid aangebracht kan worden. De gewenste therapeutische dosis bedraagt 100  $\mu\text{g}$  per dag.

Het geneesmiddel is in poedervorm (gemiddelde deeltjesgrootte 4  $\mu\text{m}$ ) gedispergeerd in de lijmlaag van de pleister. De volgende gegevens zijn beschikbaar. Totaal aanwezig farmacon in de lijmlaag is 5  $\text{mg}/\text{cm}^3$ , de oplosbaarheid van het farmacon in de lijmlaag bedraagt 1  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  en de dikte van de lijmlaag is 100  $\mu\text{m}$ . De diffusiecoëfficiënt van het farmacon in de lijmlaag bedraagt  $4 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{dag}$ . Het oppervlak van de pleister bedraagt 25  $\text{cm}^2$ .

- a. Bereken voor bovengenoemde pleister de hoeveelheid farmacon die op dag 1 wordt afgegeven. (4 punten)

De berekening uitgevoerd onder vraag a resulteert in een afgifte die kleiner is dan de gewenste 100  $\mu\text{g}/\text{dag}$ . Om een pleister te ontwikkelen met de gewenste afgiftekarakteristiek suggereert een collega de volgende opties te onderzoeken:

1. het vergroten van het oppervlak van de pleister
2. het aanbrengen van een dikkere lijmlaag
3. het verkleinen van de deeltjesgrootte van het in de lijmlaag gedispergeerde farmacon

- b. bespreek kort en beargumenteer wat u van deze opties vindt. (6 punten)

**Vraag 2. Grensvlakspanning/Emulsies** (vragen a t/m c tellen mee voor het portfolio rekenvaardigheden)

Twee bekeerglazen A en B zijn gevuld met gelijke hoeveelheden water. In bekeerglas B wordt een emulgator opgelost, en de oppervlaktespanning van deze oplossing wordt bepaald op 35  $\text{mN}/\text{m}$ . Boven op beide vloeistoffen wordt voorzichtig een druppel van een bepaalde olie aangebracht. Deze druppels spreiden zich vervolgens gedeeltelijk uit over de vloeistofoppervlakken, waarna de contacthoeken van de druppels worden gemeten. De gemeten contacthoeken zijn:

bekerglas A: 50°

bekerglas B: 25°

Gegeven is dat de oppervlaktespanning van de olie 20  $\text{mN}/\text{m}$  en dat van zuiver water 72,8  $\text{mN}/\text{m}$  bedraagt.

- a. Hoe groot zijn de grensvlakspanningen tussen de water- en de oliefase in de twee bekers A en B? Hoe verklaart u de verschillen? (3 punten)

Er wordt een emulsie bereid van 70 ml van bovengenoemde olie (dichtheid  $0,915 \text{ g/cm}^3$ ) en 35 ml water (dichtheid  $1,000 \text{ g/cm}^3$ ), in aanwezigheid van 17,5 gram van bovengenoemde emulgator. Er wordt daarbij een o/w emulsie verkregen waarvan de disperse fase bolvormige deeltjes vormt met een gemiddelde deeltjesdiameter van  $10 \mu\text{m}$ .

- b. Bereken achtereenvolgens: het oppervlak en het volume per gedispergeerd deeltje, en daarmee het totaal aantal deeltjes in de emulsie. Bereken daaruit de hoeveelheid arbeid die verricht moet worden om deze emulsie te bereiden. NB: de benodigde gegevens/formules vindt u in de formulelijst. (3 punten)
- c. Op het antwoordformulier achter vraag 2 is een ternair (= driehoekig) fasendiagram afgedrukt. Geef duidelijk het punt aan in dit fasendiagram dat overeenkomt met genoemde emulsie. (1 punt)
- d. Beschrijf een methode om te bepalen of er inderdaad sprake is van een o/w emulsie. (1 punt)
- e. Aan welke voorwaarde(n) moet worden voldaan om hier een stabiele o/w emulsie te verkrijgen? (2 punten)

### Vraag 3. Suspensies

Voor het bereiden van een bepaalde suspensie van stof X wordt gebruik gemaakt van natriumlaurylsulfaat, een anionogene surfactant. Beschouw nu de volgende situaties: (A) Natriumlaurylsulfaat wordt niet geadsorbeerd aan het oppervlak van de vaste deeltjes.

(B) Natriumlaurylsulfaat wordt wel geadsorbeerd aan het oppervlak van de vaste deeltjes.

- a) In welke van bovenstaande situaties A of B verwacht u de meest stabiele suspensie? Licht uw antwoord toe aan de hand van de DLVO-theorie. (4 punten)

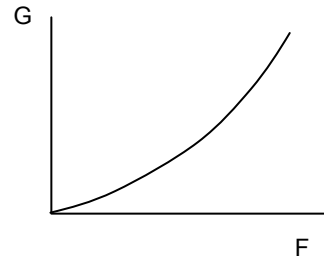
Veronderstel nu, voor de resterende onderdelen van deze vraag, dat er een stabiele suspensie wordt verkregen. Toch blijkt er na enkele weken een bezinksel te zijn ontstaan op de bodem van het flacon, waarin de suspensie zich bevindt.

b) Hoe verklaart u de trage bezinking in het geval van een stabiele suspensie? (3 punten)

c) Verwacht u een moeilijk of gemakkelijk opschudbaar bezinksel in het geval van een stabiele suspensie? Licht uw antwoord toe. (3 punten)

**Vraag 4. Rheologie** (vraag a telt mee voor het portfolio rekenvaardigheden)

Het rheogram van een bepaalde polymeeroplossing in water van 20 °C is weergegeven in nevenstaande figuur. Bij een geringe afschuifkracht bedraagt de viscositeit van deze oplossing 20 Pa·s.



a) Schets een grafiek (op grafiekpapier dat is afgedrukt in het antwoordformulier) waarin u de viscositeit van de oplossing (y-as) uitzet tegen de afschuifkracht. (3 punten)

b) Hoe noemt u het rheologisch gedrag van deze oplossing? (1 punt)

Bij een temperatuur van 40 °C bedraagt de viscositeit van dezelfde oplossing 5 Pa·s. Wordt de oplossing verder verwarmd, dan treedt er bij 80 °C plotseling een sterke troebeling op, en boven deze temperatuur vertoont de vloeistof Newtons gedrag.

c) Geef een definitie van Newtons gedrag. (2 punten)

d) Geef een korte verklaring voor de afname van de viscositeit bij verhoging van de temperatuur en vervolgens het troebel worden van de oplossing. (4 punten)

**Vraag 5. Titrimetrie** (vragen a t/m d tellen mee voor het portfolio rekenvaardigheden)

Voor de titratie van de zwakke éénwaardige base B met het sterke éénwaardige zuur HCl (0,05 M) wordt de titratiegraad  $\lambda$  gegeven door

$$\lambda = \frac{[\text{H}^+]}{(\text{K}_a + [\text{H}^+])} - \frac{(\text{K}_w / ([\text{H}^+] \cdot \text{C}))}{([\text{H}^+] / \text{C})}$$

waarbij C de analytische concentratie van base B is,  $\text{K}_a$  de zuurconstante van  $\text{BH}^+$  ( $\text{pK}_a = 9,0$ ) en  $\text{K}_w$  de autoprotolyseconstante van water ( $\text{pK}_w = 14,0$ ).

- Teken (op grafiekenpapier) de 3 deelcurves en leidt daaruit de gehele titratiecurve af voor  $C = 0,05 \text{ M}$  (constant te beschouwen). (2 pnt)
- Bereken de pH-sprong ( $\Delta\text{pH}$ ) tussen  $\lambda = 0,99$  en  $\lambda = 1,01$  én de pH bij  $\lambda = 1,00$  (2 pnt)
- Een andere base B heeft een  $\text{pK}_a = 10,0$  ; geef aan en verklaar of en hoe de deelcurve(s) en de totale titratiecurve zullen veranderen ( $C = 0,05 \text{ M}$  voor B en HCl). Laat zien dat met de andere  $\text{pK}_a$  de pH-sprong ( $\Delta\text{pH}$ ) én de pH bij  $\lambda = 1,00$  direct (zie **Vraag 5b**) zijn te bepalen/berekenen. (2 pnt)
- Die andere base ( $\text{pK}_a = 10,0$ ) wordt nogmaals getitreerd met HCl, maar nu is van B en HCl de concentratie  $C = 0,5 \text{ M}$  ; geef aan en verklaar of en hoe de deelcurve(s) en de totale titratiecurve t.o.v. **Vraag 5c** zullen veranderen. Laat zien dat met die verandering de pH-sprong ( $\Delta\text{pH}$ ) én de pH bij  $\lambda = 1,00$  direct (zie **Vraag 5c**) zijn te bepalen/berekenen. (2 pnt)
- Men volgt de titratie steeds potentiometrisch met een geijkte gecombineerde glaselektrode. Bespreek hoe het equivalentiepunt van de titratie nauwkeurig kan worden bepaald. (2 pnt)

**Vraag 6. Extractie** (tevens meetellend voor portfolio rekenvaardigheden)

**Er wordt verondersteld dat ionen niet naar de organische fase worden geëxtraheerd.**

Men heeft in water een mengsel (gelijke concentraties) van 2 stoffen A en B. Deze stoffen kunnen worden geëxtraheerd met een organisch oplosmiddel.

Stof A (type  $\text{RCOOH}$ ) heeft een  $\text{pK}_a = 6,0$  en heeft een verdelingsconstante  $K_D = 100$ .

Stof B (type  $\text{R}_3\text{NH}^+$ ) heeft een  $\text{pK}_a = 6,0$  en heeft een verdelingsconstante  $K_D = 100$ .

- Teken in één figuur (grafiekenpapier) de log D-pH curves voor de 2 stoffen. (2 pnt)
- Geef aan of met een enkelvoudige extractie stof A volledig ( $\geq 99\%$ ) gescheiden kan worden van stof B en zo ja, bij welke pH-waarde(n) ? Motiveer uw antwoord. (2 pnt)

In verband met de chemische instabiliteit van beide stoffen moet men echter bij  $\text{pH} = 7,0$  extraheren. Men wil nu nagaan of het mogelijk is met herhaald extraheren en met kleine volumina organische fase de stoffen toch volledig ( $\geq 99\%$ ) van elkaar te scheiden. Er mag stof verloren gaan, maar in de uiteindelijke oplossing moet A met minder dan 1% B verontreinigd zijn. De beginconcentraties (in water) zijn :  $A = 10,0 \text{ mM}$  en  $B = 10,0 \text{ mM}$ . Men extraheert 100,0 ml van de waterige oplossing met 10,0 ml organisch oplosmiddel. Voor **stof A bij  $\text{pH} = 7,0$**  kan de distributiecoëfficiënt  $D = \Sigma C_{\text{org}} / \Sigma C_{\text{w}}$  benaderd kan worden door  $D = C_{\text{org}} / C_{\text{w}}$ .

- c) Bereken de evenwichtsconcentraties van A en B in zowel de waterige en organische fase bij  $\text{pH} = 7,0$ . Bereken hieruit het extractierendement (percentage geëxtraheerd naar de organische fase) voor zowel A als B. Bereken ook de fracties van A en B die overblijven na 1 extractie alsmede de verhouding van die fracties. (3 *pnt*)
- d) Bespreek aan de hand van de resultaten van **Vraag 6c** of het mogelijk is een oplossing van A te verkrijgen die verontreinigd is met minder dan 1% B ; bereken ook het aantal keren dat er dan minimaal geëxtraheerd moet worden. (3 *pnt*)

### **Vraag 7. Chromatografie**

Twee stoffen worden gescheiden met een reversed-phase HPLC kolom van 15 cm en een schotelhoogte van 0,025 mm. De retentietijden van de twee stoffen zijn 9 en 10 minuten.

- a) Wat is de breedte op halve hoogte (in minuten) van de piek met de retentietijd van 10 minuten ? (2 *pnt*)
- b) Wat is de resolutie van de twee pieken ? (2 *pnt*)
- c) Wat is het effect op de resolutie als een kolom van 30 cm wordt gekozen? Geef een getal en de motivatie. (2 *pnt*)
- d) Wat is het effect van de deeltjesgrootte van de stationaire fase op de resolutie? Hierbij is het voldoende om "groter" of "kleiner" als antwoord te geven maar dit moet ook worden gemotiveerd. (2 *pnt*)
- e) Hoe kunnen de retentietijden voor de 30-cm kolom weer op 9 en 10 minuten worden gebracht ? Wat is het effect hiervan op de resolutie? (2 *pnt*)