

SCHRIFTELIJKE EINDTOETS
BLOK FA-104: Fysische en Analytische Farmacie

Datum: 4 februari 2011

Tijd: 13:00-16:00 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 zullen er naar streven om de uitslag uiterlijk 21 februari door te geven aan de afdeling Studiezaken en bekend te maken op Blackboard.

(formulelijst op volgend blad)

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

Vraag 1 t/m 4:

(vraag 5 t/m 8: z.o.z.)

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: $g = 9,8 \text{ m s}^{-2}$

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

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

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

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

$$dM/dt = DSKC_d/h$$

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vraag 5 t/m 8:

$$\lambda = \frac{c}{\nu} \quad E = h\nu \quad A = \varepsilon \cdot c \cdot l \quad T = \frac{I}{I_0} \quad A = -\log T$$

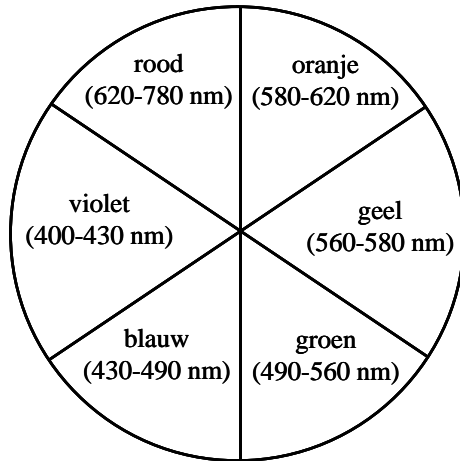
$$c = 2,998 \times 10^8 \text{ m/s}$$

$$K_w = 10^{-14}$$

$$h = 6,626 \times 10^{-34} \text{ Js}$$

$$K_a K_b = K_w$$

$$K_w = [H^+][OH^-]$$



kleurenwiel

$$pH = pK_a + \log\left(\frac{[A^-]}{[HA]}\right) \quad pH = pK_a + \log\left(\frac{[B]}{[BH^+]}\right)$$

$$E = const - (0,059 \times pH)$$

$$P = \frac{c_{org}}{c_{aq}} = \frac{(n_{org}/V_{org})}{(n_{aq}/V_{aq})} \quad \frac{n_{org}}{n_{tot}} = \frac{P}{P + (V_{aq}/V_{org})}$$

$$\frac{n_{aq}}{n_{tot}} = \frac{(V_{aq}/V_{org})}{P + (V_{aq}/V_{org})} \quad \% E = 100 \frac{n_{org}}{n_{tot}}$$

$$fractie_rest_na_n_extracties = \left(\frac{(V_{aq}/V_{org})}{P + (V_{aq}/V_{org})} \right)^n$$

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

$$D_{HA} = \frac{P}{1 + (K_a/[H^+]_{aq})}$$

$$D_B = \frac{P}{1 + ([H^+]_{aq}/K_a)}$$

$$R_f = \frac{x_i}{x_0}$$

$$R_S = 2 \frac{(x_2 - x_1)}{(w_1 + w_2)}$$

$$t'_R = t_R - t_0$$

$$k' = \frac{t_R - t_0}{t_0} = \frac{t'_R}{t_0}$$

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

$$k' = \frac{c_s V_s}{c_m V_m} = P \frac{V_s}{V_m}$$

$$\alpha = \frac{t'_{R,B}}{t'_{R,A}} = \frac{k'_B}{k'_A} = \frac{P_B}{P_A}$$

$$w_h = 2,354\sigma$$

$$w_b = 4\sigma$$

$$N = \left(\frac{t_R}{\sigma} \right)^2 = 5,54 \left(\frac{t_R}{w_h} \right)^2 = 16 \left(\frac{t_R}{w_b} \right)^2$$

$$R_S = 2 \frac{(t_{R,B} - t_{R,A})}{(w_{b,B} + w_{b,A})}$$

$$R_S = \frac{\sqrt{N}}{4} (\gamma - 1)$$

$$\gamma = \frac{t_{R,B}}{t_{R,A}}$$

$$H = A + \frac{B}{u} + Cu$$

$$H = \frac{\sigma_l^2}{L}$$

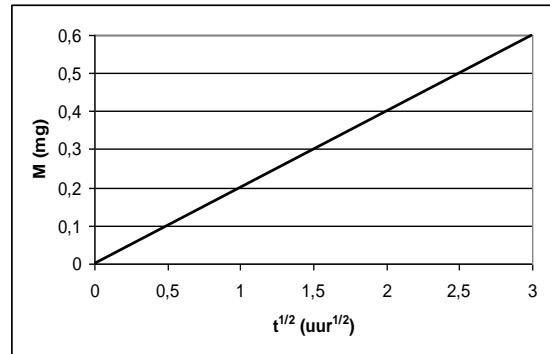
$$H = \frac{L}{N}$$

$$\Delta P = \frac{u\eta L}{B_0 d_p^2}$$

Vraag 1 (diffusie/rheologie)

(deze vraag telt volledig mee voor rekenvaardigheden)

Fabrikant Skinovation ontwikkelt een nieuwe geneesmiddelformulering voor toepassing op de huid, genaamd Emulchi. Dit betreft een w/o emulsie met een volumeverhouding water:olie van 1:1, en een totaal geneesmiddelgehalte van 5 mg/ml. De oplosbaarheid van het geneesmiddel in de oliefase bedraagt 0,2 mg/mL. De afgiftesnelheid kan worden beschreven door de Higuchi vergelijking. In nevenstaande grafiek is de afgifte van het geneesmiddel als functie van $t^{1/2}$ weergegeven, waarbij 1 mL van de emulsie werd uitgesmeerd over een oppervlak van 2 cm².



- a) Bereken met behulp van de grafiek de diffusiecoëfficiënt van het geneesmiddel in de oliefase, uitgedrukt in m² per seconde. (4 punten)

Voor toepassing van de emulsie op de huid zijn de rheologische eigenschappen van belang. De emulsie moet namelijk een relatief hoge viscositeit hebben bij geringe afschuifkracht (zodat het niet van de huid afvloeit), en een relatief lage viscositeit bij grotere afschuifkracht (om het smeerbaar te houden). In nevenstaande tabel is voor Emulchi de afschuifsnellheid (G) weergegeven bij verschillende afschuifkrachten (F).

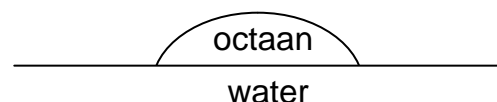
F (N/m ²)	G (1/s)
0	0
50	15
100	40
150	75
200	115
250	162
300	210
350	265
400	330

- b) Teken (op bijgeleverd grafiekpapier) het rheogram. (2 punten)
- c) Bereken de viscositeit bij een afschuifkracht van 300 N/m². (2 punten)
- d) Voldoet Emulchi aan de gestelde rheologische eisen? Licht je antwoord toe. (2 punten)

Vraag 2 (bevochtiging)

(deze vraag telt volledig mee voor rekenvaardigheden)

Octaan spreidt niet spontaan uit over een wateroppervlak; de contacthoek van een druppel octaan op water bedraagt 40°. Om een druppel octaan wèl volledig uit te spreiden over een wateroppervlak is energie nodig. De benodigde arbeid kan worden berekend met de formule: $W = - S \times \Delta A$, waarin S gelijk staat aan de spreidings-



coëfficiënt en ΔA is de toename van het contactoppervlak met de lucht als gevolg van het uitspreiden.

De oppervlaktespanningen van water en octaan bedragen respectievelijk 72,8 mN/m en 22 mN/m.

- a) Bereken de grensvlakspanning tussen octaan en water. (3 punten)
- b) Bereken de arbeid die nodig zou zijn om een bolvormige druppel octaan met een volume van 0,1 mL vanuit de lucht volledig uit te spreiden over zuiver water met een oppervlak van 25 cm². (4 punten)
- c) Als er een surfactant wordt opgelost in de waterfase, dan adsorbeert de surfactant aan het wateroppervlak en aan het water-octaan grensvlak. Zou dit kunnen leiden tot een volledige spreiding van het octaan op het wateroppervlak? Licht uw antwoord toe. (3 punten)

Vraag 3 (suspensies)

Apotheker S. Lim tracht een suspensie van paracetamol te bereiden voor patiënt M.I. Graine. De apotheker constateert dat het simpelweg toevoegen van water aan een poeder van zuivere paracetamol niet werkt. Daarom voegt hij een hoeveelheid van het anionogene surfactant natriumlaurylsulfaat toe totdat hij een stabiele suspensie heeft verkregen en zet het preparaat weg in de kast. Omdat mevr. Graine een tijdje klachtenvrij is geweest, komt ze het preparaat pas een maand later ophalen.

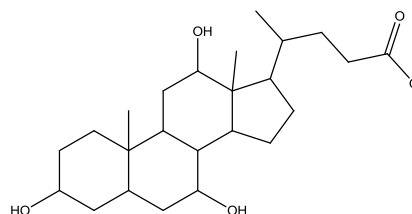
Een dag later komt de patiënt weer terug met de mededeling dat ze de vloeistof uit het flesje netjes heeft opgedronken maar dat het helemaal niet heeft geholpen tegen haar hoofdpijn. De apotheker maakt vervolgens een nieuwe bereiding met dezelfde hoeveelheid paracetamol en natriumlaurylsulfaat, maar met één extra hulpstof. Voor de zekerheid plakt hij er een sticker “schudden voor gebruik” op, en verzekert de patiënt dat het probleem zich niet meer zal voordoen.

Een tijdje later komt mevr. Graine terug bij de apotheek, nu met de klacht dat het weliswaar heeft geholpen tegen de hoofdpijn, maar dat het drankje naar zeewater smaakt.

- a) Leg uit waarom geen suspensie verkregen kan worden van paracetamol in zuiver water, en geef een gedetailleerde verklaring voor het positieve effect van natriumlaurylsulfaat. Verwerk in je antwoord tenminste de termen “bevochtiging” en “adsorptie”, en betrek de DLVO-theorie erbij. (5 punten)
- b) Welk ongewenst effect is er opgetreden tijdens het bewaren van het eerste preparaat, en hoe komt het dat mevr. Graine daardoor niet van haar hoofdpijn is afgekomen? (3 punten)
- c) Wat voor een hulpstof zal de heer Lim extra hebben toegevoegd aan het nieuwe preparaat, en waarom treedt het ongewenste effect dan niet meer op? (2 punten)

Vraag 4 (emulsies).

Een voorbeeld van een klasse van anionogene emulgatoren is cholinezuur (zie structuurformule), een stof die wordt uitgescheiden door de gal en helpt bij de opname van vetachtige stoffen in de darm. De negatief geladen carboxyl-groep ($pK_a = 4$) in dit molecuul is de polaire kopgroep.



- a) Verklaar waarom de HLB-waarde van cholinezuur sterk afhankelijk is van de pH. (2 punten)

Alle pasgeborenen in Nederland krijgen de eerste maanden van hun leven vitamine K oraal toegediend. Konakion-MM[®] is de meest gebruikte formulering en betreft een o/w emulsie van vitamine K (dat een olie is) met cholinezuur als emulgator. Baby's die zelf onvoldoende galzuur produceren blijken echter niet in staat om voldoende vitamine K op te nemen en lopen daardoor het risico van (hersens)bloedingen. Een verklaring hiervoor werd recent gevonden door medewerkers in de onderzoeksgroep van de coördinator van FA104 (van Hasselt e.a., *Journal of Controlled Release*, 2009). Het is namelijk gebleken dat een Konakion-MM[®] emulsie niet stabiel is bij de lage pH in de maag ($pH \leq 2$). Er treedt dan coalescentie en uiteindelijk fasenscheiding op.

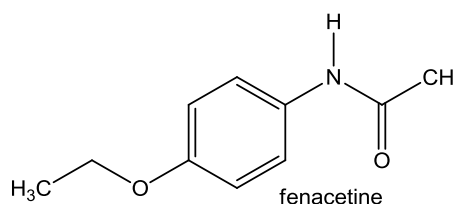
- b) Wat wordt verstaan onder coalescentie? (1 punt)
c) Wat zou een verklaring kunnen zijn voor het optreden van coalescentie en fasenscheiding in de maag? (2 punten)

Een van de eisen die worden gesteld aan een dergelijke emulsie als Konakion-MM[®] is dat het een lage viscositeit moet hebben om gemakkelijk oraal te kunnen toedienen aan pasgeborenen. Nadeel hiervan is dat er gemakkelijk oproming optreedt.

- d) Wat wordt verstaan onder oproming? (1 punt)
e) Is oproming een groot bezwaar? Licht uw antwoord toe. (2 punten)
f) Hoe zou men de oproming kunnen beperken, met behoud van de lage viscositeit van de formulering? (2 punten)

Vraag 5 (Spectroscopie).

Een analist van een ziekenhuisapothek heeft een oplossing van het geneesmiddel fenacetine in ethanol gemaakt en wil de concentratie controleren met UV-absorptiespectrometrie. In de literatuur vindt hij $\lambda_{max} = 245 \text{ nm}$ voor fenacetine opgelost in ethanol.

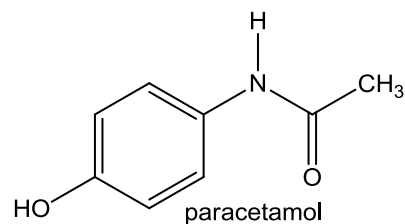


- (a) Geef aan de hand van de molecuulstructuur twee redenen waarom fenacetine UV-licht kan absorberen bij een golflengte boven de 200 nm. Benoem de betrokken elektronenovergang(en). (3 punten)

De analist verdunt de fenacetine-oplossing door 5,00 ml te pipetteren in een maatkolf en met ethanol aan te vullen tot 100,0 ml. Hij vult een cuvet (weglengte 1,00 cm) met de verdunning en meet een absorptie $A = 0,642$ bij 245 nm. De molaire extinctiecoëfficiënt van fenacetine bij 245 nm is 11500 l/molcm en het molgewicht van fenacetine is 179,2 g/mol.

- (b) Bereken de concentratie (in mg/ml) fenacetine in de oplossing. (3 punten; telt mee voor rekenvaardigheid)

De ziekenhuisapotheker wil weten of de analist voor het maken van de oplossing niet per ongeluk paracetamol heeft gebruikt in plaats van fenacetine. Paracetamol heeft in ethanol dezelfde λ_{\max} (245 nm) als fenacetine.



- (c) Hoe kan de analist gebruikmakend van UV-absorptiespectrometrie toch onderscheid maken tussen fenacetine en paracetamol? Beschrijf het experiment en leg het principe uit. Je mag er van uit gaan dat fenacetine en paracetamol oplossen in water. (4 punten)

Vraag 6 (Titratie).

Een studente bepaalt de concentratie van een oplossing van benzoëzuur ($K_a = 6,3 \times 10^{-5}$; molgewicht = 122,1 g/mol) in water door middel van een titratie met 0,1000 M NaOH. De titratie wordt gevolgd met een pH-meter. Zij titreert 25,00 ml van de oplossing en bereikt het eindpunt van de titratie na toevoegen van 10,00 ml titrant.

- (a) Bereken de concentratie (in mol/l) van de benzoëzuur-oplossing. (2 punten; telt mee voor rekenvaardigheid)
- (b) Bereken de pH in het equivalentiepunt. (4 punten; telt mee voor rekenvaardigheid)

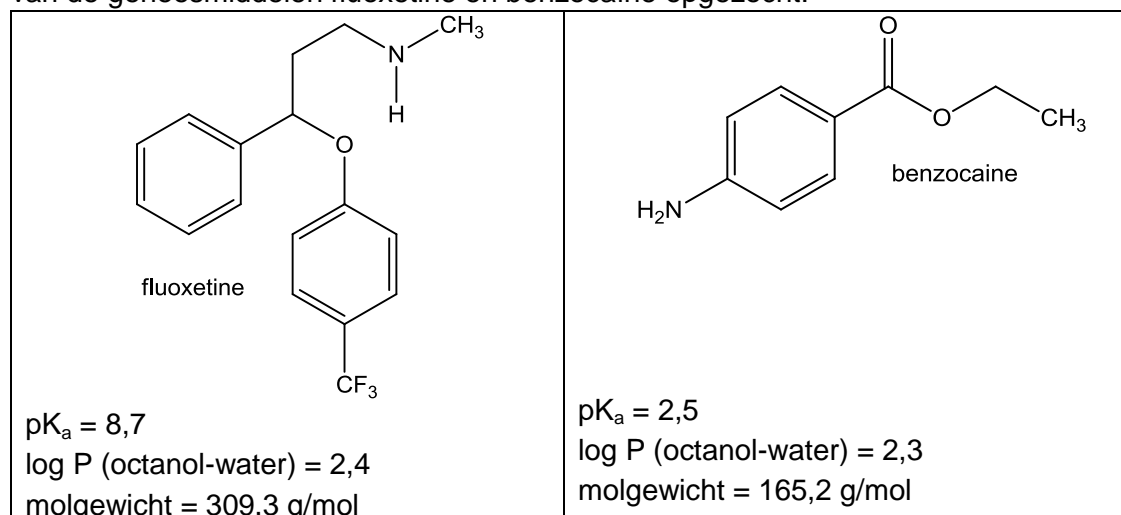
De studente doet nog een titratie, maar zij verdunt nu eerst de benzoëzuur-oplossing 10 keer en titreert vervolgens 25,00 ml van deze verdunning met 0,01000 M NaOH.

- (c) Geef aan of de verkregen titratiecurve verschilt van de titratiecurve van de onverdunde oplossing getitreerd met 0,1000 M NaOH. Besteed hierbij aandacht aan de pH (i) bij de start van de titratie, (ii) halverwege de titratie, (iii) in het equivalentiepunt, en (iv) na het equivalentiepunt. Beredeneren volstaat; berekeningen mogen wel, maar hoeven niet. (4 punten)

Vraag 7 (Extractie).

(deze vraag telt volledig mee voor rekenvaardigheden)

Hugo is stagiair in een ziekenhuisapothek en heeft de structuur en eigenschappen van de geneesmiddelen fluoxetine en benzocaïne opgezocht:



Het laboratorium van de apotheek heeft in de urine van een patiënt een concentratie van 3,0 mg/ml fluoxetine vastgesteld. Hugo wil de concentratie fluoxetine in de urine ook zelf bepalen. Om de fluoxetine uit de urine te isoleren, extraheert hij het urinemonster (100,0 ml) drie keer met 10,0 ml chloroform (herhaalde extractie). De organische fasen voegt hij bij elkaar. De verdelingscoëfficiënt P van fluoxetine voor chloroform-water is 8,5. Neem aan dat urine zich gedraagt als water.

- Bereken het percentage fluoxetine dat achterblijft in de urine na drie extracties. (2 punten)
- Bereken de concentratie (in mol/l) fluoxetine in de totale organische fase, ervan uitgaand dat er inderdaad 3,0 mg/ml fluoxetine in de urine van de patiënt zat. (2 punten)

Hugo vertrouwt de extractie niet, want hij vindt aanzienlijk meer fluoxetine in de urine dan het laboratorium. Navraag leert dat de patiënt een pijnstillende zalf met benzocaïne gebruikt die ook in de urine terecht komt. De benzocaïne extraheert naar de chloroform en verstoort de fluoxetine-meting. Hugo wil daarom proberen om fluoxetine en benzocaïne met een extractie te scheiden. Hij neemt nu octanol als extractiemiddel.

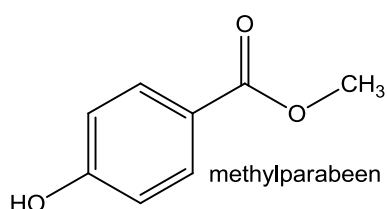
- Schets op basis van de gegevens die Hugo opgezocht heeft, in één figuur de $\log D$ - pH curves van fluoxetine en benzocaïne. Gebruik het bijgevoegde grafiekpapier en geef duidelijk de indeling van de assen. (3 punten)
- Geef aan in welk pH -gebied fluoxetine en benzocaïne met één extractie voor minstens 99% van elkaar gescheiden kunnen worden. Licht je antwoord toe. (3 punten)

Vraag 8 (Chromatografie).

Het zwak zure geneesmiddel wieldsol (pK_a 4,5) wordt geanalyseerd met reversed-phase HPLC (kolomlengte, 15,0 cm; stationaire fase, silica-C18; deeltjesgrootte, 10 μm) gebruikmakend van een mobiele fase van fosfaatbuffer (pH 2,0) met 30% methanol. De flow rate (debiet) van de mobiele fase is 0,5 ml/min en de dode tijd is 2,5 min. Voor wieldsol wordt een piek verkregen met een retentietijd van 9,5 min en een breedte op halve hoogte (w_h) van 0,40 min.

- (a) Bereken de capaciteitsfactor, het schotelgetal en de schotelhoogte voor wieldsol. (3 punten; telt mee voor rekenvaardigheid)

Een farmaceut wil met deze HPLC-methode het conserveermiddel methylparabeen (pK_a 9,0) scheiden van wieldsol. De capaciteitsfactor van methylparabeen is 3,0.



- (b) Laat aan de hand van een berekening van de resolutie zien dat geen volledige scheiding van wieldsol en methylparabeen wordt verkregen. Ga ervan uit dat het schotelgetal van methylparabeen gelijk is aan het schotelgetal van wieldsol. (2 punten; telt mee voor rekenvaardigheid)

Om de scheiding tussen wieldsol en methylparabeen te verbeteren, overweegt de farmaceut de pH of het percentage methanol van de mobiele fase te veranderen.

- (c) Geef van beide mogelijkheden aan of en hoe deze tot een verbetering van de scheiding kunnen leiden. Licht je antwoorden toe en besteed daarbij aandacht aan het retentiemechanisme. (3 punten)

Uiteindelijk besluit de farmaceut om een kolom (15 cm, silica-C18) met deeltjes van 5 μm te gebruiken.

- (d) Leg uit of en waarom een kleinere deeltjesgrootte tot een betere scheiding van wieldsol en methylparabeen kan leiden. (2 punten)

<<Einde van dit tentamen>>

Vraag 1

a) Formule: $M = S\sqrt{D(2A - C_s)C_s t}$

Invullen: $M = 0,6 \text{ mg}$

$S = 2 \text{ cm}^2$

$A = 5 \text{ mg/cm}^3$

$C_s = 0,2 \text{ mg/cm}^3$

$t = 9 \text{ uur (let op: dus niet 3 uur!) = 32400 \text{ sec}$

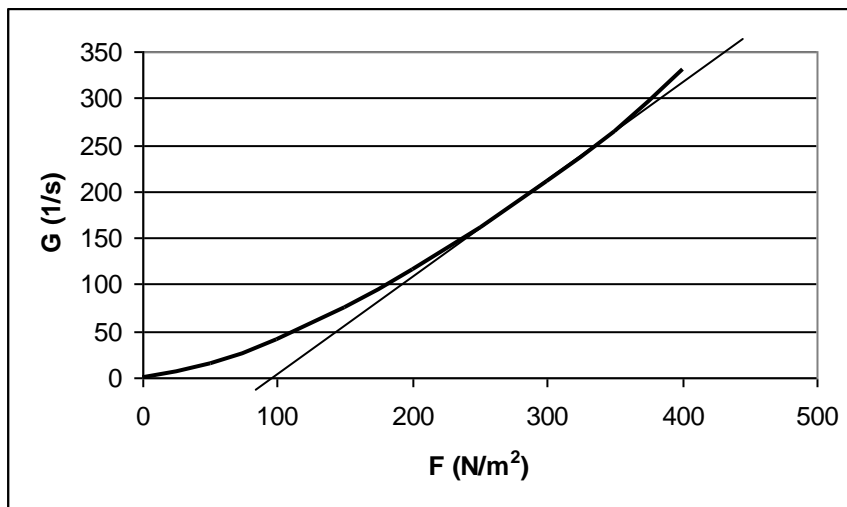
Geeft: $0,6/2 = D^{1/2} \times ((2 \times 5 - 0,2) \times 0,2 \times 9)^{1/2}$

$\rightarrow 0,3 = D^{1/2} \times 4,2$

$\rightarrow D^{1/2} = 0,0714$

$\rightarrow D = 5 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{uur} = 1,4 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{sec} = 1,4 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{sec}$

b) Let op: grootheden en eenheden vermelden bij de assen!



c) Berekenen uit de r.c. van de raaklijn bij 300 N/m^2 (zie grafiek): dF/dG is ongeveer $300/300 = 1 \text{ Ns/m}^2$ (dus niet: $F/G = 300/200$)

d) Ja, de emulsie vertoont pseudoplastisch gedrag: de raaklijn bij lage F heeft een kleinere helling, dus hogere viscositeit ($dF/dG \sim 200/50 = 4 \text{ Ns/m}^2$)

Vraag 2

a) Formule: $\gamma_{SG} = \gamma_{LS} + \gamma_{LG} \cos \theta$

Invullen: $\gamma_{SG} = 72,8$

$\gamma_{LG} = 22$

$\theta = 40$

Geeft: $\gamma_{LS} = 56 \text{ mN/m}$

c) Formule: $S = \gamma_{SG} - (\gamma_{LG} + \gamma_{LS}) = 72,8 - (22 + 56) = -5,2 \text{ mN/m} = -5,2 \cdot 10^{-3} \text{ N/m}$

$\Delta A = \text{opp. laag} - \text{opp. druppel}$.

Volume druppel = $0,1 \text{ cm}^3 \rightarrow \text{straal} = 0,288 \text{ cm} \rightarrow \text{oppervlak druppel} = 0,007 \text{ cm}^2$. Dit mag verwaarloosd worden t.o.v. oppervlak (A) van de dunne laag.

$\Delta A = 25 \text{ cm}^2 = 25 \cdot 10^{-4} \text{ m}^2$

$W = -S \times \Delta A = 5,2 \cdot 10^{-3} \times 25 \cdot 10^{-4} = 1,3 \cdot 10^{-5} \text{ Nm}$

b) Volledige spreiding betekent: $\theta = 0$, dus wanneer $\gamma_{LG} \cos(\theta) = 22 \text{ mN/m} (= \gamma_{SG} - \gamma_{LS})$

In dit geval dalen echter zowel γ_{SG} als γ_{LS} . Alleen als het verschil tussen beiden minstens gelijk wordt aan 22 mN/m (was $16,8$, dus γ_{LS} moet harder dalen dan γ_{SG}), dan zal er volledige spreiding kunnen optreden. Of dat gebeurt is echter niet zeker.

Ook goed gerekend wordt: nee, want beide grensvlakspanningen nemen af dus $\gamma_{SG} - \gamma_{LS}$ blijft gelijk en ook γ_{LG} verandert niet, dus θ verandert ook niet.

Vraag 3

- Paracetamol is hydrofoob (apolair) en wordt daarom slecht bevochtigd door water. NaLS in het water adsorbeert en het water-lucht en water-paracetamol grensvlak, waardoor de bevochtiging wordt verbeterd (wet v. Young). Het NaLS op het paracetamol grensvlak geeft lading aan de deeltjes. Daardoor stoten de deeltjes elkaar af, kunnen ze niet vlokken of coaguleren en ontstaat er een stabiele suspensie.
- Er heeft sedimentatie plaatsgevonden. Omdat het paracetamol langzaam is bezonken als afzonderlijke deeltjes, is er een compact sediment ontstaan dat moeilijk opschudbaar is. Daarom heeft mevr. Graine niet de volledige dosering ingenomen.
- Zout. Daardoor wordt de suspensie minder stabiel en treedt er vlokking op. Het sediment van een gevlokte suspensie is goed opschudbaar.

Vraag 4

- Bij lage pH wordt de carbonzuurgroep geprotoneerd, verliest daardoor zijn lading en wordt minder polair (minder hydrofiel). De HLB waarde daalt daardoor.
- Het samenvloeien van de vloeistofdruppels.
- Door protonering is de HLB waarde zodanig verlaagd dat het niet meer in staat is een o/w emulsie te stabiliseren.
- Het naar boven drijven van oliedruppels in water.
- Nee; door opschudden kunnen de oliedruppels weer homogeen verdeeld worden in het water.
- Oliedruppels verkleinen (door meer emulgator toe te voegen) of het dichtheidsverschil tussen olie en water te verminderen.

Vraag 5

a. UV-absorptie hangt samen met de aanwezigheid van dubbele bindingen (π -elektronen). Voor absorptie boven de 200 nm moeten (i) twee of meer dubbele bindingen geconjugeerd zijn, of (ii) moet een dubbele binding aan een hetero atoom met n-elektronen zitten. Geval (i) doet zich voor in aromatische ring van fenacetine; de bijbehorende elektronenovergang is de π - π^* . Geval (ii) doet zich voor in de C=O groep van fenacetine; de bijbehorende elektronenovergang is de n- π^* .

b. concentratie verdunning = $A/\epsilon l = 0,642/(11500 \times 1,00) = 5,5826 \times 10^{-5}$ M
concentratie in oplossing (in M) = $(100/5) \times (3,36 \times 10^{-4}) = 1,1165 \times 10^{-3}$ M
concentratie oplossing in mg/ml = $(1,1165 \times 10^{-3}) \times 179,2 = 0,200$ g/l = 0,200 mg/ml

c. Experiment:

- Los de stof op in 0,1 M HCl en in 0,1 M NaOH.
- Neem van beide oplossingen een UV-absorptiespectrum op en bepaal λ_{max} .
- Als de λ_{max} in beide oplossingen nagenoeg gelijk is, dan is de stof fenacetine.
- Als de λ_{max} in 0,1 M NaOH groter is dan de λ_{max} in 0,1 M HCl, dan is de stof paracetamol.

Bovenstaande aanpak maakt gebruik van de pH-shift. Fenacetine heeft geen zure of basische groepen (amide-groep is niet basisch!) en dus zal de λ_{max} van fenacetine bij

lage en hoge pH nagenoeg gelijk zijn (geen pH-shift). Paracetamol heeft een fenolische OH die licht zuur is (pK_a ca. 10). Deprotonering van de fenolische OH levert stabilisatie door resonantie en dus een kleiner energieverval in de π - π^* overgang van de aromatische ring. Dus paracetamol heeft in 0,1 M NaOH (gedeprotoneerd) een hogere λ_{max} dan in 0,1 M HCl (geprotoneerd) (wel pH-shift).

Er is in principe ook een ander experiment mogelijk dat gebruikmaakt van kennis uit blok FA-101:

- Maak een oplossing van de stof met bekende concentratie door nauwkeurig een hoeveelheid af te wegen en op te lossen in ethanol.
- Meet van de oplossing de extinctie E bij 245 nm. ($E=A$)
- Bepaal de specifieke extinctie E^1_1 van de stof ($E^1_1 = E/cl$; c in g/100ml).
- Vergelijk de bepaalde E^1_1 met de uit de gegevens vastgestelde E^1_1 's van fenacetine en paracetamol, en stel vast welke stof het is.

Deze aanpak gaat ervan uit dat fenacetine en paracetamol in ethanol dezelfde chromofore groep hebben. We kunnen dan aannemen dat de molaire extinctiecoëfficiënten van beide stoffen gelijk zijn (11500 l/molcm). Aangezien de twee stoffen een verschillend molgewicht M hebben, zullen hun E^1_1 's niet gelijk zijn. Met de formule $E^1_1 = 10\epsilon/M$ kan van beide stoffen de E^1_1 worden berekend. Uit het verschil in structuur van fenacetine en paracetamol halen we de M van paracetamol: $179,2 - 28 = 151,2$. Dus $E^1_{1, fenacetine} = (10 \times 11500)/179,2 = 641,7$ en $E^1_{1, paracetamol} = (10 \times 11500)/151,2 = 760,6$.

Vraag 6

a. titratie reactie: $HA + OH^- \rightarrow A^- + H_2O$

aantal mmol OH^- toegevoegd = $10,00 \times 0,1000 = 1,000$ mmol

dus 1,000 mmol benzoëzuur in 25,00 ml = $1,000/25,00 = 0,04000$ M = concentratie benzoëzuur in oplossing.

b. In het equivalentiepunt hebben we een oplossing van 1,000 mmol benzoaat (A^-) in $25,00 + 10,00 = 35,00$ ml. Dus formele concentratie $A^- = 1,000/35,00 = 0,02857$ M.

Het volgende evenwicht stelt zich in:

$A^- + H_2O \leftrightarrow HA + OH^-$ met de bijbehorende $K_b = [HA][OH^-]/[A^-]$.

De waarde voor de K_b halen we uit de K_a van HA door:

$K_b = K_w/K_a = 10^{-14}/6,3 \times 10^{-5} = 1,6 \times 10^{-10}$.

Stel $[OH^-] = x$ dan $[HA] = x$ en $[A^-] = 0,02857 - x$;

invullen in vergelijking voor K_b levert: $x^2/(0,02857 - x) = 1,6 \times 10^{-10}$.

Dus: $x^2 + (1,6 \times 10^{-10})x - 4,571 \times 10^{-12} = 0$

oplossen met abc-formule levert: $x = 2,138 \times 10^{-6}$ M = $[OH^-]$.

(Ook mogelijk: verwaarlozen x t.o.v. 0,02857 levert $x^2/0,02857 = 1,6 \times 10^{-10}$, dus $x^2 = 4,5712 \times 10^{-12}$, dus $x = 2,138 \times 10^{-6}$ M = $[OH^-]$).

Dus $[H^+] = K_w/[OH^-] = 10^{-14}/2,138 \times 10^{-6} = 4,677 \times 10^{-9}$ M.

Dus $\text{pH} = -\log[\text{H}^+] = -\log(4,677 \times 10^{-9}) = 8,330 = 8,3$.

c. Zowel de concentratie benzoëzuur als de concentratie van de titrant zijn nu 10x lager, dus het equivalentiepunt ligt weer bij 10,00 ml. De titratiecurve zal echter bij hogere pH beginnen en bij lagere pH eindigen waardoor de pH-sprong kleiner is.

(i) De pH aan het begin van de titratie wordt bepaald door: $\text{HA} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{A}^-$.

De concentratie benzoëzuur (HA) is kleiner, dus zal bij het begin van de titratie de $[\text{H}^+]$ relatief kleiner zijn en dus de pH minder laag (dichter bij 7).

(ii) Gedurende de titratie wordt de pH bepaald door Henderson-Hasselbalch:

$\text{pH} = \text{pK}_a + \log\left(\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}\right)$. Halverwege de titratie geldt $[\text{A}^-] = [\text{HA}]$ en dus $\text{pH} = \text{pK}_a$ ongeacht de startconcentratie benzoëzuur. Dus de pH halverwege de titratie zal strikt genomen hetzelfde zijn.

(iii) In het equivalentiepunt wordt de pH bepaald door: $\text{A}^- + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{HA} + \text{OH}^-$.

De concentratie A^- is kleiner, dus zal in het equivalentiepunt de $[\text{OH}^-]$ relatief kleiner zijn en dus de pH minder hoog (dichter bij 7).

(iv) Na het equivalentiepunt wordt de pH bepaald door de overmaat OH^- . Omdat de titrantconcentratie lager is, zal de $[\text{OH}^-]$ relatief kleiner zijn en dus de pH minder hoog.

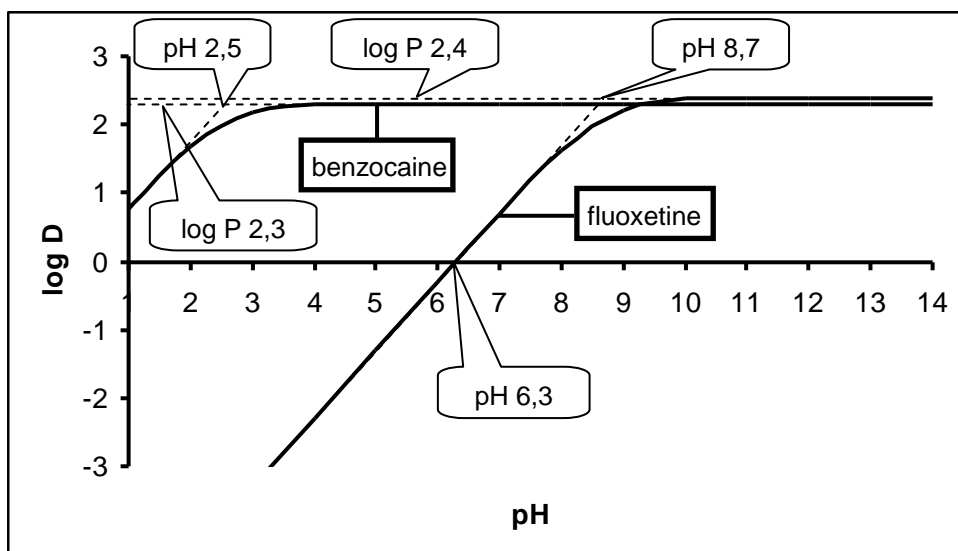
Vraag 7

a. Fractie rest na n extracties = $\left(\frac{V_{\text{aq}}/V_{\text{org}}}{P + (V_{\text{aq}}/V_{\text{org}})}\right)^n =$
 $\left(\frac{(100/10)}{(8,5 + (100/10))}\right)^3 = \left(\frac{10}{8,5 + 10}\right)^3 = (0,5405)^3 = 0,1579$.

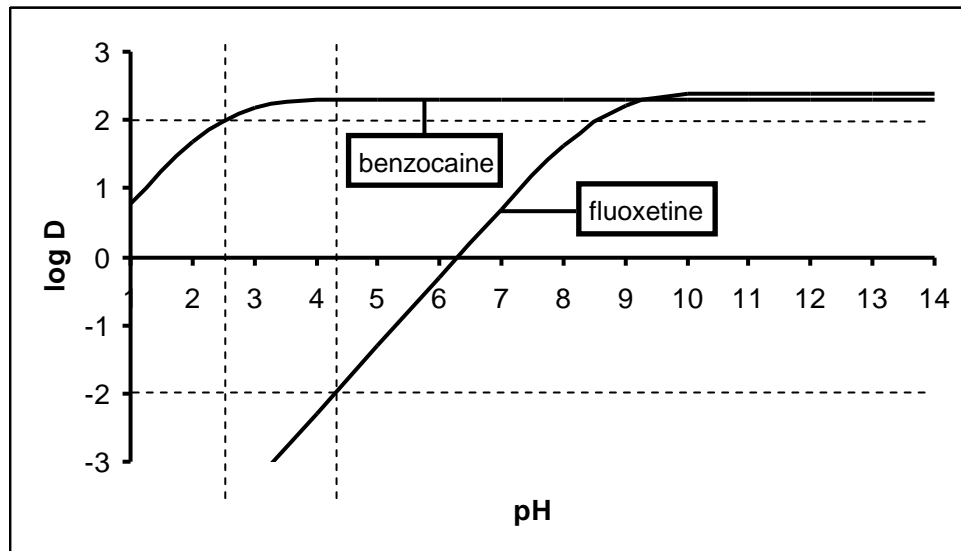
Dus percentage fluoxetine dat achterblijft = $100 \times 0,1579 = 15,8\%$

b. In 100 ml urine zat $100 \times 3,0 = 300$ mg fluoxetine. Percentage fluoxetine dat naar de organische fase is geëxtraheerd is $(100 - 15,8) = 84,2\%$. Dus er zit $0,842 \times 300 = 252,6$ mg fluoxetine in de organische fase. Dit is $(252,6 \times 10^{-3})/309,3 = 8,167 \times 10^{-4}$ mol. Het totale volume organische fase is $3 \times 10,0 = 30,0$ ml = 0,030 l. Dus de concentratie in de organische fase is $8,167 \times 10^{-4}/0,030 = 2,72 \times 10^{-2}$ mol/l.

c.



d. 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 $2,5 \leq \text{pH} \leq 4,3$ waar $\log D_{\text{fluoxetine}} \leq -2$ en $\log D_{\text{benzocaine}} \geq 2$, en fluoxetine zich dus in de waterfase bevindt en benzocaine in de organische fase.



Vraag 8

a. $k' = (t_R - t_0)/t_0 = (9,5 - 2,5)/2,5 = 2,8$

$N = 5,54(t_R/w_h)^2 = 5,54(9,5/0,4)^2 = 3125$

$H = L/N = 0,15/3125 = 4,8 \times 10^{-5} \text{ m}$

b. $k' = (t_R - t_0)/t_0$, dus $t_R = (k' + 1)t_0$;

$t_{R,\text{methylparabeen}} = (3,0 + 1)2,5 = 10,0 \text{ min.}$

$\gamma = t_{R,\text{methylparabeen}}/t_{R,\text{wiedsol}} = 10,0/9,5 = 1,053$

$R_S = (\sqrt{N}/4)(\gamma - 1) = (\sqrt{3125}/4)(1,053 - 1) = 0,74.$

Resolutie is kleiner dan 1, dus geen volledige scheiding van pieken.

c. - pH: Beide verbindingen zijn zwak zuur. Door de pH van de mobiele fase te verhogen naar 6,5-7 zal wiedsol (pK_a 4,5) volledig geladen zijn, terwijl methylparabeen (pK_a 9,0) nog volledig neutraal is. De polariteit van wiedsol zal dus sterk toenemen, waardoor het minder interactie met de apolaire stationaire fase zal hebben en de retentietijd zal afnemen. De polariteit van methylparabeen blijft onveranderd, en dus zal de retentie van methylparabeen niet wijzigen. Netto effect is dat de scheiding zal verbeteren.

- methanol: Door het methanolpercentage van de mobiele fase te verlagen zal de polariteit van de mobiele fase toenemen, waardoor de interactie van de stoffen met de apolaire stationaire fase zal toenemen en hun retentietijden groter worden. Het verschil in retentietijd kan hierdoor groter worden, waardoor de scheiding mogelijk verbetert. Door het verhogen van het percentage methanol, nemen de retentietijden af

(minder interactie met de stationaire fase) en zal het verschil in retentietijd juist kleiner worden en de scheiding slechter.

d. Kleinere deeltjes leiden tot een lager schotelgetal H en dus smallere pieken voor wieldsol en methylparabeen. Bij gelijkblijvende retentietijden zal de resolutie dus toenemen en de scheiding verbeteren.