

Vraag 1 (10 pnt)

Mengen is een cruciaal proces in de productie van verschillende farmaceutische producten. Verschillende factoren kunnen het proces beïnvloeden, daarom is het belangrijk dat een farmaceut zich bewust is van deze factoren en hier rekening mee houdt in het proces.

- a. Leg uit wat het verschil is tussen een “perfect mix” en een “random mix”. Geef daarbij ook aan wat in de praktijk haalbaar is. (2 pnt)

Bij een “perfect mix” vindt je over de volledige poedermassa een perfecte verdeling van farmacon deeltje en hulpstofdeeltje(s). Hierbij zijn deze op een perfecte wijze om en om geordend.

In de praktijk is dit niet haalbaar (theoretisch bestaat een buitengewoon kleine kans dat het toevallig toch ontstaat), daarom wordt naar een “random mix” gestreefd. Hierbij is de waarschijnlijkheid dat een bepaald deeltje zich bevindt in de poederfractie die je neemt even groot over het volledige mengsel.

- b. Leg uit wat de onderstaande drie vormen van ontmenging (“segregation”) zijn en welke deeltjeseigenschap(en) hier een belangrijke rol in speelt/spelen. (3 pnt)

Percolation segregation Kleine deeltjes vallen tussen de open ruimtes tussen grotere deeltjes naar de bodem. Deeltjesgrootteverdeling speelt hier dus een belangrijke rol.

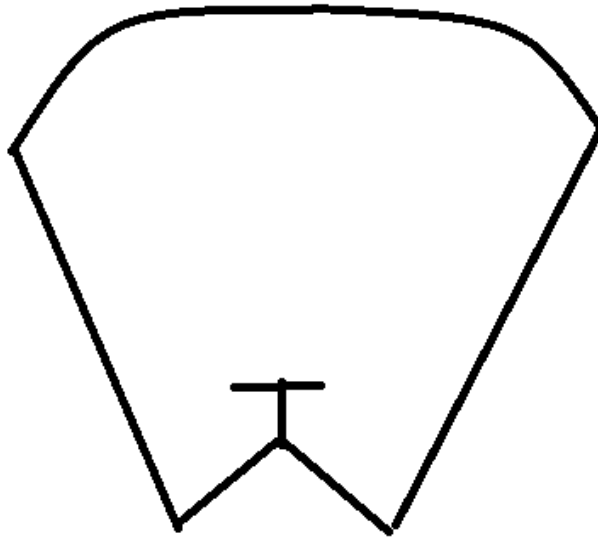
Trajectory segregation Gedurende het mengen neigen zware deeltjes er naar om meer kinetische energie te hebben (door de grotere massa). Hierdoor leggen zij meer afstand af dan kleine deeltjes wanneer er gemengd wordt. Hierdoor worden grote deeltjes vaak aan de wand van het mengvat gevonden. Deeltjesgrootteverdeling en deeltjesdichtheid spelen hier een belangrijke rol.

Fluidization segregation Gedurende het mengen kunnen de kleinste deeltjes omhoog geblazen worden. Wanneer het mengen gestopt wordt dwarrelen deze deeltjes naar beneden en vormen zo een laagje bovenop de poedermassa. Deeltjesgrootteverdeling speelt hier een belangrijke rol.

- c. Hieronder en op het antwoordvel staat een schematische tekening van het mengvat MixPharma MX1002. Geef in de tekening weer op welke punten in het vat je monsters zou nemen om het mengproces te valideren. Beargumenteer je keuze. (3 pnt)

Om de homogeniteit te onderzoeken neem je in de regel monsters boven, midden en onder in het mengvat. Dit om te onderzoeken of gedurende het mengen bepaalde deeltjes mogelijk uitgezakt zijn of mogelijk omhoog geblazen zijn.

Daarnaast is het bij een mengprocesvalidatie belangrijk om kritieke punten te bestuderen. In het mengvat uit figuur 1 is het belangrijk om de twee holten onder de roerder te bemonsteren om te zien of deze “stille” massa anders van samenstelling is.



Figuur 1: schematische weergave mengvat MixPharma MX1002

- a. Verwacht je dat in dit vat op een efficiënte wijze gemengd kan worden. Zo ja, leg uit waarom. Zo nee, leg uit waarom en wat zou je willen veranderen? (2 pnt)
- Nee, het is niet waarschijnlijk dat de volledige poedermassa gelijkmatig in beweging gebracht wordt. Zeker poeder in de twee punten onder de roerder zullen onvoldoende meegenomen worden.*
- Daarnaast is de mengpropeller wat klein voor dit vat, het zou handig zijn om deze wat te vergroten en mogelijk nog "kneders" bovenin het mengvat toe te voegen.*
- Dus veranderen:*
- Twee holten onderin verwijderen*
 - Menging verbeteren door mengpropeller te vergroten en/of extra toe te voegen.*

Vraag 2.

Fenobarbital (Mw= 232,2) is een anti-epilepticum, er zijn tabletten van 25, 50 en 100 mg in de handel.

Gebruikelijke dosering: 2 maal daags 50-125 mg

- a. Er is als grondstof zowel fenobarbital als fenobarbital natrium in de handel. Het natriumzout heeft een 1000 keer hogere wateroplosbaarheid. Valt deze zoutvorm in een andere BCS klasse dan fenobarbital zelf? (2 pnt)
- Een dosis fenobarbital (125 mg) lost op in ongeveer 100 ml water, dat is al een goede oplosbaarheid. Bij fysiologische pH (in de darm) is deze stof (met twee zure groepen) deels geladen, dat zal de opname niet bevorderen. Maar: dat geldt zowel voor het natriumzout als voor fenobarbital zelf. De klasse zal dus **niet** verschillen.*

Vanwege identiteitsonderzoek wordt een DLC uitgevoerd met fenobarbital. De vaste fase is een silica plaat, de mobiele fase is chloroform: aceton (80:20). Volgens de literatuur is de Rf waarde dan 0,47.

De resultaten zijn als volgt: het opbrengpunt ligt op 1,8 cm van de onderrand van de plaat, het vloeistoffront ligt op 8,4 cm van de onderrand van de plaat. Fenobarbital is op 5,8 cm van de onderrand terecht gekomen.

- b. Van welk oplosmiddel is teveel toegevoegd aan de mobiele fase? (2 pnt)

men zou fenobarbital op $(0.47 \cdot (8.4 - 1.8)) + 1.8$ cm verwachten: 4,9 cm. De vlek ligt hoger, dus is de mobiele fase te polair. Er is teveel aceton toegevoegd.

Primidon lijkt qua structuur sterk op fenobarbital. Er is een grondstofpot waarvan men niet zeker weet of er fenobarbital of primidon in zit.

- c. Met welke van de volgende vijf technieken is dat te achterhalen? Noem *alle* bruikbare technieken en leg je antwoord kort uit.

DLC / HPLC / UV / IR (met database) / potentiometrische titratie (5 pnt)

Primidon heeft een zuurstof minder en daarmee hebben de 2 zwak zure groepen in de ringstructuur (NH: pKa 7,5 en 11,8 in fenobarbital vlg. bijlage) een veel hogere pKa (computerprogramma's die de pKa van een structuur kunnen berekenen komen nu op een pKa van ongeveer 12; dit hoef je niet zo na te kunnen rekenen)

DLC: ok → invloed op de log P (die is inderdaad 0,9), scheiden lukt.

HPLC: ok → invloed op de log P (die is inderdaad 0,9), scheiden lukt.

UV: ok → bij hoge pH invloed op de chromafoor, geen zure groepen meer en ook geen pH-shift meer. Als je hier beredeneert dat de chromafoor hetzelfde is en verwijst naar de benzeenring is een afwijzing van UV ook goed gerekend.

IR: ok → zelfs dit soort kleine verschillen zijn goed te zien. In dit geval zijn de spectra inderdaad zeer verschillend.

titratie: ok → geen zure groepen meer. Dit kun je beredeneren uit het feit dat na het wegvallen van de ketongroep in de ring je 2 amides overhoudt, die normaal gesproken geen noemenswaardige pKa hebben.

Het gehalte van de grondstof wordt gecontroleerd volgens de methode van de Britse farmacopee.

Dissolve 0.200 g in 40 mL of ethanol (96 per cent) R and add 20 mL of water R. Titrate with 0.1 M sodium hydroxide, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

1 mL of 0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 23.22 mg of $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

De eis uit de Britse Farmacopee is als volgt: 99.0 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

De titer wordt in triplo potentiometrisch gesteld met kaliumwaterstoffalaat (Mw: 204,22). De reactieverhouding kaliumwaterstoffalaat met natronloog is 1:1. Daarna wordt de gedroogde grondstof fenobarbital in duplo getitreerd.

afgewogen oertiterstof (mg)	verbruik natronloog (ml)
185,6	8,61
194,3	8,97

189,7	8,78
-------	------

afgewogen fenobarbital (mg)	verbruik natronloog (ml)
215,3	8,57
194,8	7,79

d. Bereken het gehalte van de grondstof. Keurt u de grondstof goed? (6 pnt)

Titer in triplo: 0.1056; 0.1061; 0.1058 → 0.1058M

De reactieverhouding fenobarbital – natronloog is 1:1 gezien de structuur, maar ook gezien "1 mL of 0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 23.22 mg of C₁₂H₁₂N₂O₃."

Gehalte grondstof: 97.8% en 98.2% → 98.0%

De eis is 99,0-101,0%, dus de grondstof kan niet goedgekeurd worden.

Vraag 3 (10 pnt)

Er zijn twee verschillende voorschriften bekend van Chloralhydraatdrank 100 mg/ml

Voorschrift 1: Mixtura chlorali hydras 100 mg/ml FNA

Werkzaam bestanddeel: 100 mg chloralhydraat per ml

Hulpstoffen: methylparahydroxybenzoaat, pepermuntolie, saccharose, gezuiverd water

Chlorali hydras	10	g
Aqua purificata	10	g
Menthae piperitae aetheroleum	40	mg
Sirupus simplex FNA	109,9	g

	129,9	g (= 100 ml)

pH: 3,0-6,5.

Voorschrift 2: Mixtura chlorali hydras 100 mg/ml FNA

Werkzaam bestanddeel: 150 mg chloralhydraat per ml

Werkzaam bestanddeel: 150 mg chloralhydraat per ml;

Hulpstoffen: arachide-olie

Chlorali hydras	15	g
Olivis oleum raffinatum	83	g

	98	g (= 100 ml)

a. Geef een verklaring voor de pKa waarde (10) van Chloralhydraat. Behoort ze bij een HA of een BH+? (3 pnt) **HA, het is een zwakzuur. De H van de aldehyde wordt zuur door het**

inductieve effect van de drie chlooratomen. BHplus kan niet; dan zou het een sterke base moeten zijn.

- b. Chloral opgelost in water kan hydrolyseren in alkalisch milieu. Er ontstaat o.a. chloroform. Teken het andere hydrolyse product. (3 pnt) **Het andere product is methaanzuur (mierzuur)**
- c. Welk preparaat heeft volgens U de voorkeur op grond van biofarmaceutische aspecten? (4 pnt) **Het maakt hier niet uit, Chloral is zowel in water als in olijfolie goed oplosbaar (BCS klasse I) De gedoseerde hoeveelheid vloeistof is bij de olie (ook) laag: Je hebt dus wel te maken met een vedelingsevenwicht olijfolie/water na inname, maar er is veel meer water dan olijfolie. De chloral zal dus gelijk naar de waterfase gaan en vervolgens opgenomen worden. (Voor de duidelijkheid: er werd hier gevraagd naar de biofarmaceutische aspecten)**

Vraag 4 (15 pnt)

In onderstaande tabel staat de samenstelling van een Nitrofurantoïnesuspensie 10 mg/ml beschreven.

Nitrofurantoinum MC	1 g
Acidum citricum monohydricum	67 mg
Aluminii et magnesi silicas colloïdale	900 mg
Carmellosum natricum middelviskeus	900 mg
Solutio methylparabeni 150 mg/ml FNA	473 mg
Sirupus simplex FNA	33,6 g
Aqua purificata	Ad 100 ml

- a. Wat is de functie van iedere stof in de suspensie? (3 pnt)
Nitrofurantoïne: farmacon
Citroenzuur monohydraat: pH verlager (+ peptiserende stof)
Colloïdaal aluminiummagnesiumsilicaat: peptiserende stof (+ viscositeitsverhoger)
Carmellose natrium: viscositeitsverhoger
Methylparabeenoplossing: conserveermiddel
Suikerstroop: dichtheidsverhoger + smaakcorrectie
Gezuiverd water: continue fase
- b. Hoeveel methylparabeen bevat deze suspensie? (4 pnt)
Methylparabeenoplossing bevat: 150 mg/1,06 g MOB, dus per 473 mg oplossing: 66,9 mg MOB
Suikerstroop bevat: 1 mg/1 g MOB, dus per 33,6 g suikerstroop: 33,6 mg MOB
66,9 mg + 33,6 mg = 100,5 mg

- c. Een geflocculeerde suspensie zakt sneller uit dan een gedeflocculeerde suspensie, kun je dit verklaren met behulp van de Wet van Stokes? (2 pnt)

Een geflocculeerde suspensie bevat grotere deeltjes (omdat ze zijn samengevlokt) dan een gedeflocculeerde suspensie.

Deeltjesgrootte (r) is een parameter in de Wet van Stokes, waaruit blijkt dat de uitzaksnelheid toeneemt bij toenemende deeltjesgrootte.

In de afbeelding hieronder zijn de aantrekkings- (V_A) en afstotingskrachten (V_R) tussen deeltjes in een suspensie uitgezet tegen de afstand tussen de deeltjes. V_T beschrijft het totaal van deze twee krachten.

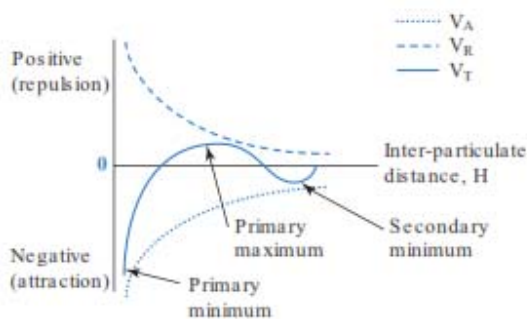


Fig. 26.3 • The energy of interaction between two similar particles, as described by the DLVO theory.

- d. Wat zijn de eigenschappen van de suspensie (uitzaksnelheid, sedimenthoogte, opschudbaarheid) die zich op het primaire maximum bevindt? En van een suspensie in het secundaire minimum? (3 pnt)

Primaire maximum (gedeflocculeerde suspensie): zakt langzaam uit, laag sediment, moeilijk opschudbaar

Secundaire minimum (geflocculeerde suspensie): zakt snel uit, hoog sediment, goed opschudbaar

- e. Wat is de invloed van deeltjesverkleining van de gesuspendeerde stof op V_A en V_R ? (2 pnt)

Deeltjesverkleining verandert de Van der Waals-krachten, dus de aantrekkingskrachten. Kleinere deeltjes, kleinere Van der Waals-krachten, kleinere aantrekkingskrachten. (V_A)

V_R wordt hierdoor in principe niet beïnvloed en blijft dus gelijk.

Evt aanvulling: In het geval dat deeltjesverkleining de elektrostatische lading van het deeltjes verandert, beïnvloedt dit de afstotingskrachten. Een reden voor de verandering van elektrostatische lading moet gegeven zijn.

- f. Teken beide curves en geef aan hoe deze beïnvloed wordt door deeltjesverkleining. (2 pnt).

Van der Waals-krachten worden kleiner, dus de aantrekkings-curve (V_A) zal 'naar boven' verschuiven.

De afstotings-curve (V_R) blijft gelijk. Als bij 4e wordt geantwoord dat de afstotingskrachten toenemen, verschuift de afstotings-curve 'naar boven'. Als bij 4e wordt geantwoord dat de afstotingskrachten afnemen, verschuift de afstotings-curve 'naar beneden'.

Vraag 5

Er is een suspensie met de volgende kwalitatieve en semi-kwantitatieve samenstelling op de markt:

Mebendazol	2 g
propylparahydroxybenzoaat (POB)	20 mg
methylparahydroxybenzoaat (MOB)	180 mg
saccharose	10 g
microkristallijne cellulose	
natriumcarmellose	
methylcellulose	
natriumlaurylsulfaat	
bananensmaakstof	
citroenzuur	
gezuiverd water	ad 100 mL

Een apotheker besluit de suspensie te keuren en bepaalt de identiteit van mebendazol, POB en MOB met behulp van dunnelaagchromatografie (DLC). Na de uitvoering bevindt mebendazol zich op 4,91 cm van het aanbrengpunt met een vlekbreedte en -lengte van 0,61 cm. POB bevindt zich op 5,72 cm van het aanbrengpunt met een vlekbreedte en -lengte van 0,43 cm. MOB bevindt zich op 3,65 cm met vlekbreedte en -lengte van 0,58 cm. Het vloeistoffront bevindt zich op 9,88 cm van het aanbrengpunt.

- a. Bereken de R_f -waarden van mebendazol, POB en MOB. (2 pnt)

$$R_f \text{ mebendazol} = 4,91/9,88 = 0,50$$

$$R_f \text{ POB} = 5,72/9,88 = 0,58$$

$$R_f \text{ MOB} = 3,65/9,88 = 0,37$$

- b. Bereken de resolutie tussen mebendazol en POB, en tussen mebendazol en MOB. (2 pnt)

$$R_s \text{ mebendazol en POB} = 2 \times ((5,72 - 4,91)/(0,61 + 0,43)) = 1,56$$

$$R_s \text{ mebendazol en MOB} = 2 \times ((4,91 - 3,65)/(0,61 + 0,58)) = 2,12$$

- c. Is deze methode geschikt om de identiteit van mebendazol, POB en MOB te bepalen? (2 pnt)

Ja, want de R_f -waarden liggen tussen 0,3 en 0,7, en er is voldoende scheiding (resolutie > 1,5) tussen de drie componenten.

Tevens wordt het gehalte van mebendazol met de volgende HPLC-UV methode bepaald.

Kolom: C_{18} (5 μ m, 3 x 125 mm)
Mobiele fase: methanol-water (2:3 v/v) met 10 mM perchloorzuur
Detectie: 257 nm
Injectie: 5 μ L

Standaarden:

Weeg 40 mg mebendazol af en los dit op in 50,0 mL isopropanol. Pipetter 5,0 mL van deze oplossing in een maatkolf en vul aan tot 50,0 mL met methanol-water (2:3 v/v).

Monsters:

Weeg ongeveer 1 gram suspensie af in een maatkolf en vul aan tot 25,0 mL met isopropanol. Pipetteer 5,0 mL van de heldere vloeistof in een maatkolf en vul aan tot 50,0 mL met methanol-water (2:3 v/v).

Dichtheid:

Vul een maatkolf met 10,0 mL suspensie en bepaal het gewicht.

De apotheker heeft het gehalte mebendazol drie maal bepaald en heeft de volgende resultaten verkregen.

	Afgewogen (mg)	Piekoppervlakte
Standaard 1	41,8	19.851
Standaard 2	40,3	19.262
Monster 1	1097	17.534
Monster 2	984	15.860
Monster 3	1123	17.755

10,0 mL suspensie weegt 10,8760 g.

- d. Kan met deze methode ook het gehalte van MOB en POB bepaald worden? (2 pnt)

De specifieke extincties van MOB en POB bij een golflengte van 257 nm zijn ongeveer 877 en 1075, respectievelijk. De optimale concentraties voor HPLC-UV zijn dan 1,14 mg/50 mL (MOB) en 0,93 mg/50 mL (POB). De drank bevat 1,8 mg/mL MOB en 0,2 mg/ml POB. Indien er ongeveer 1 g wordt opgelost in 25 mL en vervolgens nog 10 maal wordt verdund dan zijn de concentraties MOB en POB respectievelijk 0,33 mg/50 mL en 0,04 mg/50 mL. Over het algemeen kan een concentratie 10-20 keer lager dan de optimale concentratie nog kwantitatief bepaald worden. Dit betekent dat MOB op basis van de concentratie wel en POB niet bepaald kan worden. De vraag is nog wat de retentietijd van MOB is in dit systeem, maar daarover is geen informatie beschikbaar.

- e. Wat is het gehalte mebendazol in de suspensie ten opzichte van gedeclareerd (in % m/v)? (6 pnt)

Het verschil tussen de standaarden is 0,64%

Gehalte monster 1: 91,2%

Gehalte monster 2: 92,0%

Gehalte monster 3: 90,2%

Gemiddeld gehalte: 91,1%

- f. Kan de suspensie op basis van het gehalte mebendazol en de eventuele spreiding daarin goedgekeurd worden? (2 pnt)

Het gemiddelde gehalte valt buiten de 95-105% en dus dienen er vrijgiftegrenzen opgesteld te worden.

$$OV = 90 + t \times (RSD/\sqrt{3}) = 90 + 2,92 \times (0,965/\sqrt{3}) = 91,6\%$$

Het gemiddelde gehalte van mebendazol is lager en dus kan de suspensie niet goedgekeurd worden.

De bovenstaande HPLC-UV methode is volgens GLP- normen uitgevoerd door een gediplomeerde analist. Van de materialen en de HPLC-UV methode zijn de volgende standaardfouten bekend:

Analytische balans	0,1 mg;
100 ml maatkolf	0,08 ml;
50 ml maatkolf	0,05 ml;
25 ml maatkolf	0,03 ml;
10 ml pipet	0,020 ml;
5 ml pipet	0,015 ml.

De relatieve standaardfout van de HPLC-UV meting is 0.5%.

- g. Wat is de uiteindelijke relatieve standaardfout van de gehaltesbepaling bij de eerste standaard? Geef bij het antwoord ook berekeningen.(4 pnt)

$$RSD \text{ wegen: } \sqrt{(2 \times 0,1^2)/41,8} \times 100\% = 0,338\% \text{ (2 keer wegen met tarreren)}$$

$$RSD \text{ maatkolf: } 0,05/50 \times 100\% = 0,1\% \text{ (2 keer gebruikt)}$$

$$RSD \text{ pipet: } 0,015/5 \times 100\% = 0,3\%$$

$$RSD \text{ HPLC: } 0,5\%$$

$$Uiteindelijke RSD: \sqrt{(0,338^2 + 2 \times 0,1^2 + 0,3^2 + 0,5^2)} = 0,6887\%$$

De standaarddeviatie van de piekoppervlakte is kleiner bij de standaard dan bij de monsters. De onderzoekers geven daarvoor twee redenen:

1. Er zijn maar twee standaard metingen gedaan t.o.v. drie monsters en daardoor is de standaard deviatie kleiner.
2. Bij de standaarden is er een kleinere spreiding tussen de afgewogen hoeveelheden dan bij de monsters en dat geeft dan ook een kleinere bij de piekoppervlakte,

- h. In hoeverre zijn deze twee redenen correct? Beargumenteer je antwoord.(3 pnt)
1. *Het aantal waarnemingen heeft in principe geen invloed op de schatting van de standaard deviatie, maar wel op de schatting van de standaard deviatie van het gemiddelde. De reden is dus niet juist.*
 2. *Als er een 1-op-1 relatie (correlatie van bijna 1) tussen afgewogen hoeveelheid en piekoppervlakte dan zou je mogen verwachten dat een kleinere spreiding in de afgewogen hoeveelheden ook een kleinere spreiding geeft in de piekoppervlakte*
- i. Toets met een significantie niveau van 5% of inderdaad de standaarddeviatie van de piekoppervlakte bij de standaarden kleiner is dan bij de monsters.(3 pnt)
- De SD bij de standaarden is 416,859 (df=1) en bij de monsters 1036,19 (df=2)
 De toetsingsgrootte is $F = (1036,19/416,859)^2 = 6.1898$.
 De eenzijdige kritieke waarde is 199,50
 Dus de toets is niet significant, de standaarddeviatie van de piekoppervlakte bij de standaarden is niet kleiner dan bij de monsters*

Vraag 6. (15 pnt)

Diazepam wordt rectaal toegepast bij koortsstuipen.

In zetpillen wordt diazepam toegepast in een PEG-basis, bestaande uit 1 deel Macrogol 1500 en 2 delen Macrogol 4000.

- a. Hoe wordt de diazepam afgegeven uit een zetpil met PEG basis? Noem alle stappen. Welke stappen zijn snelheidsbepalend voor de afgifte? (4 pnt)

Oplossen PEG (duurt heel lang)

Indien oplossing: diffusie naar rectumwand, opname.

indien suspensie: diazepam oplossen in mengsel van PEG en rectumvocht (kan ook lang duren), diffusie naar rectumwand. Opname.

Let op: er is geen sprake van een grensvlak, want de PEG lost op.

Er moeten 20 zetpillen afgeleverd worden met elk 10 mg diazepam in een PEG-basis.

Eerst wordt de verdringingsfactor van diazepam in PEG-basis bepaald.

- Er wordt 15,0 gram PEG 1500 en 30,0 gram PEG 4000 afgewogen en samen gesmolten.
- 14,95 gram diazepam wordt zorgvuldig gemengd met de gesmolten PEG-basis, aangevuld met PEG-basis tot 34,9 gram en gemengd tot homogeen.
- Met deze massa worden 12 zetpilvormen van 2,3 ml gevuld
- Ook worden 12 zetpilvormen van 2,3 ml gevuld met alleen gesmolten PEG-basis. Na bekoelen en zorgvuldig afschrappen van de vormen worden ze gewogen.

Lege strip met 12 zetpilvormen: 1,23 g

Strip met alleen PEG-basis: 31,75 g
Strip met mengsel van diazepam en PEG: 34,15 g

- b. Bereken hoeveel PEG 1500 en PEG 4000 moet worden afgewogen voor het bereiden van een massa voor 30 zetpillen van 2,3 ml met elk 10 mg diazepam. N.B. Er wordt geen lactose toegevoegd. (4 pnt)

Berekening verdringingsfactor:

Belangrijk is je te realiseren dat niet alle massa in de vormen komt, dus er zit geen 14,95 g diazepam in 12 zetpillen!

Gehalte diazepam in massa: $14,95/34,9 = 42,8\%$

Vulwaarde vorm: $31,75 - 1,23/12 = 2,543$ g

Gewicht zetpil met diazepam: $34,15 - 1,23/12 = 2,743$ g

Daarvan is $42,8\% = 1,174$ g diazepam en dus $1,579$ g Witepsol

$1,174$ g diazepam verdringt dus $2,543 - 1,579 = 0,946$ g witepsol

Verdringingswaarde is $0,946/1,174 = 0,82$

Voor 30 zetpillen met 10 mg diazepam is dus nodig:

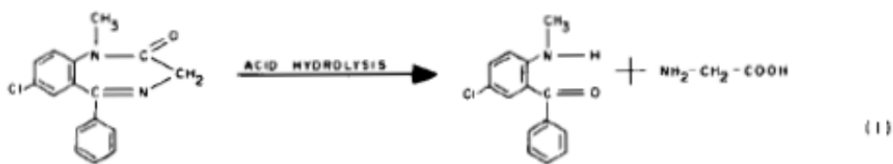
$30 \times \{2,543 - (0,01 \times 0,82)\} = 76,044$ g basis.

Hiervan is $1/3$ PEG 1500 = 25,35 g en $2/3$ PEG 4000 = 50,70 g

Het vermoeden bestaat dat een klysma sneller zou kunnen werken dan een zetpil. In Florey's lees je dat diazepam ontleedt in waterige oplossing bij lage pH

- c. Teken het ontledingsproduct. (2 pnt)

Amide hydrolyseert, ring gaat open. Eventueel nog verdere ontleding tot 2-(N-methylamino)-5-chlorobenzophenone en glycine



In de literatuur vind je 2 niet-waterige voorschriften:

Voorschrift 1: diazepam 10 mg/2,5 ml. Bevat als hulpstoffen propyleenglycol, ethanol en water in de verhouding 4:3:1 g/g

Voorschrift 2: diazepam 10 mg/2 ml. Bevat als hulpstoffen sojaolie, fosfolipiden, natriumhydroxide, glycerol, gezuiverd water.

- d. In welke vorm bevindt diazepam zich in voorschrift 1? En in voorschrift 2? (2 pnt)

In beide gevallen opgelost. Oplosmiddeltrio: water, ethanol en propyleenglycol.

Diazepam in olie, geëmulgeerd in water met glycerol als dichtheidsverhoger. Met emulgator fosfolipiden.

Als de vraag geïnterpreteerd is als vraag naar geladen-ongeladen zijn daar ook punten voor gegeven, mits de redenering klopt

- e. Welke van beide formuleringen zal sneller werken. Verklaar je antwoord. (3 pnt)

Voorschrift 1: Diazepam is opgelost in oplosmiddeltrio dat wordt verdund in het rectum. Wellicht zal een deel neerslaan, maar het opgeloste deel difundeert naar de rectumwand en wordt opgenomen. Het neergeslagen deel lost dan wel weer op.

Voorschrift 2: diazepam zit in oliefase en de logP is gunstig voor de olie. De verdeling richting water is dus klein en er zal maar een klein deel in de waterfase overgaan en opgenomen kunnen worden (analoog aan vette zetpil).

Voorschrift 1 zal snelst werken.

Indien bij vraag d een verkeerd antwoord is gegeven is vraag e beoordeeld uitgaande van de foute aanname.

Vraag 7

Er zijn twee voorschriften voor probenecidezetpillen:

Voorschrift zetpillen (1)

Chargegrootte: 30 stuks
Probenecide 90 µm 3000mg
Witepsol H15 q.s.
Zetpilstrip 2.3 mL

Voorschrift zetpillen (2)

Chargegrootte: 30stuks
Probenecide 3000mg
PEG q.s.
Zetpilstrip 2.3 mL

Het gehalte probenecide in de PEG-zetpillen wordt bepaald met behulp van UV-spectrofotometrie door de zetpil in zijn geheel op te lossen.

- a. Wat is een geschikt oplosmiddel daarvoor? (2 pnt)

water met base, of geschikt org. oplosm., b.v. chloroform of ethanol met water (alleen ethanol is minder geschikt omdat PEG dan alleen onder verwarmen oplost). toegevoegd. Basis en farmacon moeten beiden oplossen, UV cut off oplosmiddel niet te hoog (chloroform is wel op randje mits het spectrum in chloroform dezelfde is).

- b. Welke extra bewerking of toevoeging vergt een waterige titratie met natronloog voor de Witepsolzetpillen en hoe voer je die uit? (3 pnt)

Smelten met geschikt oplosmiddel (ethanol?) of 2-fasesysteem gebruiken (hexaan of petr ether naast b.v. ethanol/water)

- c. Heeft titratie de voorkeur boven UV-spectrofotometrie bij probenecide in de Witepsolzetpillen? (3 pnt)

Ja, een titratie is in principe nauwkeuriger dan een UV-bepaling mits het monster groot genoeg is (100 mg moet kunnen) en er geen storende stoffen aanwezig zijn.

n.b. Bij b en c is het risico voor hydrolyse van de basis tot vetzuren (en glycerol) een acceptabel tegenargument igv het niet-gewenste antwoord.