

Aanvullende Toets Bereiding en Analyse (Fa-202)
23 december 2014, 13.30-16.30 uur
Educatorium Gamma

Het tentamen bestaat uit:

Opgaven, 9 pagina's, 8 vragen

Bijlagen: 6 pagina's

1 set antwoordvellen.

Vermeld duidelijk naam, studentnummer en tafelnummer op elke bladzijde van de antwoordset. Controleer of u het antwoord op de juiste pagina invult. Gebruik de kaders om in te schrijven. Laat de vellen aan elkaar geniet zitten.

Geef duidelijk maar bondig antwoord op de gestelde vragen. Bij de beoordeling en becijfering wordt gelet op volledigheid van het antwoord, op de afwezigheid van overbodige en niet ter zake doende informatie, en op de juistheid en precisie van de formulering van het antwoord.

Beargumenteer het antwoord altijd.

Laat berekeningen stapsgewijs zien en let op het aantal significante cijfers in het eindantwoord. De vragen 4a, 5e, 6c en 7a worden ook beoordeeld voor het portfolio rekensvaardigheid.

Voor dit tentamen kunnen in totaal 100 punten worden behaald. De uitslag wordt bekend gemaakt via Studiezaken

Vraag 1 (12 pnt)

- a. Bij het formuleren van oraal vaste toedieningsvormen is de deeltjesgrootte van de grondstoffen van belang. Welke drie soorten “problemen/uitdagingen” kom je tegen bij de bepaling van deeltjesgrootte? Leg daarbij uit waarom het kiezen van de meetmethode belangrijk is voor de uiteindelijke deeltjesgrootte. (4 pnt)

-deeltjes hebben drie dimensies

-deeltjes zijn niet allemaal van dezelfde grootte (particle size distribution)

-deeltjes hebben een specifieke vorm waarmee rekening gehouden moet worden

De meetmethode kan bijvoorbeeld onvoldoende rekening houden met een van bovenstaande uitdagingen.

Bijvoorbeeld dat niet naar alle drie dimensies gekeken wordt, dat niet naar de verdeling gekeken wordt of dat niet naar de vorm gekeken wordt.

- b. De bepaling van deeltjesgrootte is belangrijk voor verschillende soorten toedieningsvormen. Leg uit waarom om de afgifte te bevorderen uit een suspensie zetpil in bepaalde gevallen kleine deeltjes gewenst zijn en in bepaalde andere gevallen juist grote deeltjes de voorkeur genieten. (4 pnt)

-kleine deeltjes genieten de voorkeur wanneer verwacht wordt dat de (matige) oplosbaarheid van de farmacon deeltjes de snelheidsbepalende stap van afgifte zal zijn.

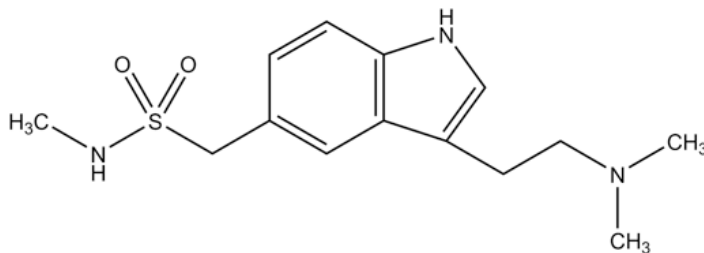
-grote deeltjes genieten de voorkeur wanneer verwacht wordt dat de sedimentatie/vetvrij maken de snelheidsbepalende stap zal zijn. (dus bij een goed oplosbaar farmacon)

- c. Leg kort uit waarom het voor een productiebedrijf belangrijk is om de deeltjesgrootteverdeling van grondstoffen voor een tablet in kaart te brengen. (4 pnt)

Voor de poeder flow van je tabletteerpoeder is het belangrijk dat de deeltjesgrootte van de grondstoffen constant is. Dit heeft vervolgens invloed op de uniformity of dosage units van je tabletten.

Vraag 2. (12 punten)

Sumatriptan wordt toegepast bij migraineaanvallen. Er zijn tabletten op de markt van 50 en van 100 mg.



Sumatriptan. (Mw= 295,4 g/mol)

- a. In de literatuur is te vinden dat een oplossing van 1 gram sumatriptan in 100 ml water een pH heeft van 4,5 tot 5,3. Is dat een geschikte methode om de identiteit van de grondstof vast te stellen? Leg uit. (2 punt)
- Nee, de pH van een 1% oplossing is geen sluitende identiteitsbepaling. Er zijn vast nog 20 andere stoffen te vinden die bij die concentratie een pH in de genoemde range geven.*
- b. Wat is de log P (octanol/water) van deze stof, gebaseerd op de structuur? Kies uit: 0,8, 2,8 of 4,8. Leg kort uit. (3 punten)
- 0,8 is correct. Je ziet zowel polaire groepen (door het hele molecuul verspreid) als apolaire ringen en nog drie apolaire methylgroepen. Een stof met een log P van 2,8 of 4,8 zou nog veel meer apolaire groepen hebben (en weinig tot geen polaire groepen).*

Sumatriptan in tabletten wordt als volgt geanalyseerd door middel van een UV-bepaling: sumatriptan in tabletten laten reageren met het natriumzout van 1,2-naftaquinon-4-sulfonzuur (afgekort NQS). Daarbij ontstaat een complex dat een λ_{\max} heeft bij 455,6 nm in water. De specifieke extinctie van het complex is bij die golflengte 72,3.

- c. Wat is het voordeel van deze methode? (3 punten)

bij deze golflengte (in het visuele gebied) verwacht je minder storing van overige (hulp)stoffen dan in het UV-gebied.

Er worden tabletten met 50 mg sumatriptan geanalyseerd door middel van UV-Vis spectrometrie (lichtweg door cuvet is 1 cm). De complexatiereactie zoals beschreven in vraag d wordt uitgevoerd door 5 mL 0,1 M NQS toe te voegen aan de kolf waarin het tablet uiteen valt. Deze reactie verloopt snel en volledig.

- d. Hoe moeten de tabletten worden voorbereid voor een goede UV-meting? (4 punten)

N.B. Sumatriptan en NQS lossen goed op in isopropanol en slecht in water.

Wet van Lambert Beer: $A = E_{11} \cdot c$

Gewenste concentratie: 0,0069 gram per 100 ml (dat is 6,9 mg/100 ml).

voorbeeld: 5,0 mg/100 ml \rightarrow 50 mg tablet in 100 ml, 10 keer doorverdunnen (5/50).

Voor een meting tussen Abs 0,2 en 0,8 zou de concentratie tussen 2,77 en 11,1 mg/100 ml moeten liggen. Voor een meting tussen Abs 0,1 en 1,5 (nieuwe apparaten) zou de concentratie tussen 1,38 en 20,7 mg/100 ml moeten liggen.

Eerste stap in IPA (NQS toevoegen), tweede stap in water.

Centrifugeren naar keuze na de eerste of na de tweede stap. Laten bezinken is ook goed.

Vraag 3 (12 pnt)

Er zijn twee verschillende voorschriften bekend van Chloralhydraatdrank.

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 150 mg/ml FNA

Werkzaam bestanddeel: 150 mg chloralhydraat per ml

Hulpstoffen: olijfolie

Chlorali hydras	15	g
Olivis oleum raffinatum	83	g

	98	g (= 100 ml)

pH neutrale oplossingen van Chloralhydraat in water kunnen ontleden:



Deze reactie verloopt aanzienlijk sneller onder invloed van licht.

a. Wat zal vermoedelijk de orde van deze reactie zijn? (3 pnt)

Theroretisch moet het 3^{de} orde worden of pseudo 2^{de} orde. De reactie is echter sterk afhankelijk van licht, aannemelijker is dan nulde orde.

b. Deze reactie wordt een auto redox reactie genoemd. Verklaar deze terminologie. (3 pnt)

Het chloralhydraat treedt zowel als oxidator als reductor op. 1 oxidatie tot het zuur en 2 reductie tot dichlooracetaldehyde.

- c. De smaak van de olijfolie in voorschrift 2 kan onprettig zijn. Men kan het alternatief acetem (een mengsel van geacetylerde monoglyceriden) overwegen. Leg uit waarom het hier eventueel een alternatief zou kunnen zijn. (3 pnt)

De oplosbaarheid in acetem zal voldoende zijn. Ook de farmaceutische beschikbaarheid zal geen probleem zijn.

- d. Welk voorschrift heeft volgens U de langste houdbaarheidstermijn indien de drank wordt bewaard in een afgesloten glazen en lichtdichte fles bij 20 °C. (3 pnt)

In de olijfolie kunnen geen microorganismen groeien en er is geen water aanwezig voor de hydrolyse van chloral...Voorschrift 2 lijkt beter....

Vraag 4 (16 pnt)

In onderstaande tabel staat de samenstelling van een Sulfafurazolsuspensie 100 mg/ml beschreven.

Sulfafurazolum	100 g
Acidum citricum monohydricum	40 g
Carboxymethylcellulosum natriicum M	10 g
Essentia rubi idaei	3 g
Natrii hydroxidum	20 g
Sirupus simplex	400 g
Solutio methylparabeni concentrata FNA g
Aqua purificata	Ad 1000 ml (563 g)

Om een effectieve conservering te verkrijgen wordt er gekozen voor methylparabeen in een eindconcentratie van 0,15% m/v.

- a. Hoeveel gram Solutio methylparabeni concentrata FNA moet er aan de suspensie worden toegevoegd? (4 pnt)

$$0,15\% = 1,5 \text{ g}/1000 \text{ ml}$$

Suikerstroop bevat: 1 mg/1 g MOB, dus per 400 g suikerstroop: 400 mg MOB

1500 mg – 400 mg = 1100 mg, moet nog worden toegevoegd als MOB-oplossing

Methylparabeenoplossing bevat: 150 mg/1,06 g MOB, dus 1100 mg/7,77 g oplossing.

Er moet nog 7,77 g methylparabeenoplossing worden toegevoegd.

- b. Op welke manieren kun je de uitzaknelheid van een suspensie beïnvloeden? (3 pnt)

Uitzaknelheid volgt Wet van Stokes:

- *Deeltjesgrootte veranderen*
- *Verschil in dichtheid tussen deeltje en medium veranderen*

- *Viscositeit medium veranderen*

Om de bevochtiging van de poederdeeltjes te verbeteren, wordt de grensvlakactieve stof natriumlaurylsulfaat toegevoegd aan de formulering. Het farmaconpoeder wordt eerst droog gemengd met natriumlaurylsulfaat.

- c. Wat wordt de lading aan het oppervlak van het deeltje in deze suspensie? Je mag er vanuit gaan dat het poederdeeltje van zichzelf nauwelijks lading heeft. (3 pnt)

Natriumlaurylsulfaat is een negatief geladen surfactant, dus het oppervlak van het deeltje krijgt een negatieve lading.

Nadat de overige hulpstoffen zijn toegevoegd, vormt zich rondom dit poederdeeltje in suspensie een bilaag met ionen. Zie onderstaande afbeelding.

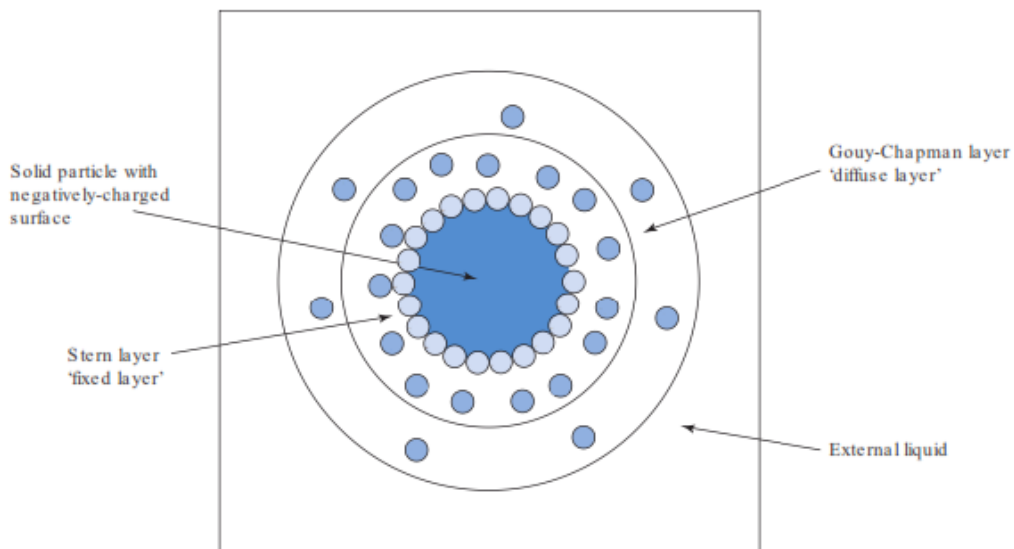
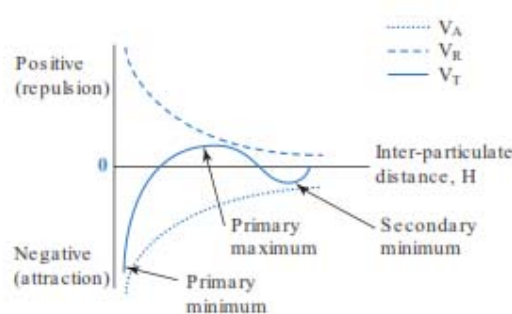


Fig. 26.1 • The electrical double layer: a single solid particle in a liquid medium.

- d. Welke lading hebben de ionen in de eerste laag (de 'fixed layer') rondom het deeltje? (3 pnt)

Het oppervlak van het deeltje is negatief geladen. De eerste laag ionen rond het deeltje zijn dus positief geladen ionen.

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.



Tentamen FA 202, 23 de

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

- e. Hoe beïnvloeden peptiserende stoffen deze curves? Neem de betreffende curve(s) over en geef aan hoe deze beïnvloed worden. (3 pnt)

Peptiserende stoffen verlagen de elektrostatistische afstotingskrachten, dus verlagen de afstotingscurve.

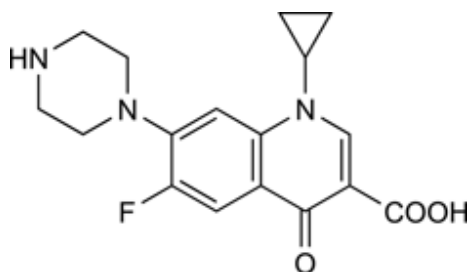
Als te veel peptiserende stoffen worden toegevoegd 'slaat de elektrostatistische lading door' waardoor zich lading opbouwt in de andere richting. De curve schuift dan weer terug omhoog, en komt evt. zelfs hoger uit dan oorspronkelijk.

Vraag 5 (16 pnt)

Ciprofloxacin is een antibioticum dat in een dosering van 500-750 mg bij diverse infecties toegepast kan worden.

- a. In de literatuur zijn twee pK_a -waarden voor ciprofloxacin te vinden. Geef in de structuur op het antwoordblad aan bij welke functionele groepen deze horen en welke pK_a -waarden je daarbij verwacht. Geef ook aan of het zure en/of basische groepen zijn. (3 pnt)

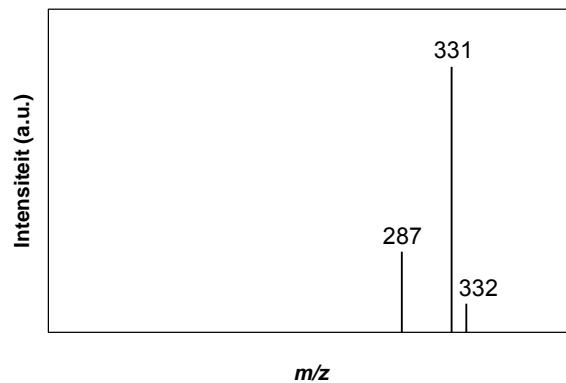
Ciprofloxacin bevat zowel een zure als een basische groep. De carbonzuurgroep heeft normaal gesproken een pK_a van ongeveer 4. De pK_a -waarde zal in dit geval iets hoger zijn (ongeveer 6) vanwege de invloed van de ketongroep. Verder bevat ciprofloxacin een aantal amines, waarvoor een pK_a van ongeveer 9 verwacht kan worden.



- b. Tot welke klasse van het biofarmaceutisch classificatie systeem (BCS) zal ciprofloxacin behoren? (2 pnt)

Een standaarddosering van 500-750 mg ciprofloxacin kan niet volledig oplossen in 250 mL en daarmee wordt het geclassificeerd als een lage oplosbaarheid. Daarnaast zal de permeabiliteit laag zijn aangezien ciprofloxacin relatief polair ($\log P$ 0,28) is en tevens geladen is bij fysiologische pH. Het zal dus waarschijnlijk behoren tot BCS klasse 4.

In een massaspectrometer met elektron-ionisatie wordt het volgende spectrum verkregen voor de grondstof ciprofloxacin zonder verontreinigingen.



- c. Geef aan bij welke ionen de diverse m/z -waarden horen. (3 pnt)

331: M^+

332: ^{13}C isotoop

287: Fragment ($M-CO_2$)

Een apotheker besluit een suspensie met ciprofloxacin (50 mg/mL) te analyseren met HPLC-MS. Om het gehalte van de suspensie te kunnen bepalen, zijn standaarden gemaakt. De apotheker twijfelt of voor de standaarden ciprofloxacin of ciprofloxacin-hydrochloride is afgewogen en opgelost.

- d. Geef twee manieren om te achterhalen of voor de standaarden ciprofloxacin of ciprofloxacin-hydrochloride is opgelost. (2 pnt)

Er kan een chloridetest (vorming van neerslag of kleur) uitgevoerd worden en de pH van de gemaakte oplossing kan gemeten worden.

Voor de standaarden is ongeveer 25 mg ciprofloxacin afgewogen en opgelost in 100,0 mL. Vervolgens is 5,0 mL van deze oplossing gepipetteerd in een maatkolf en aangevuld tot 50,0 mL met oplosmiddel. Voor de monsters is ongeveer 1 g suspensie afgewogen en opgelost in 100,0 mL. Vervolgens is 5,0 mL van de oplossing gepipetteerd in een maatkolf van 100,0 mL, die aangevuld wordt met oplosmiddel. Tevens is de dichtheid van de suspensie bepaald door een maatkolf van 10,0 mL te vullen met de suspensie en het gewicht te bepalen.

De volgende resultaten zijn verkregen:

Tentamen FA 202, 23 december 2014

	Afgewogen (mg)	Piekoppervlakte
Standaard 1	24,3	25644
Standaard 2	26,9	27893
Monster 1	1032	26893
Monster 2	997	25741
Monster 3	1051	27002

Dichtheid: 10,0 mL suspensie weegt 10,354 g.

- e. Wat is het gehalte ciprofloxacine ten opzichte van gedeclareerd (in % m/v)? Voldoet het daarmee aan de wettelijke eisen? (6 pnt)

Afwijking standaarden: 1.76%

Gehalte monster 1: 103,2%

Gehalte monster 2: 102,2%

Gehalte monster 3: 101,7%

Gemiddeld gehalte: 102,4%

Het gehalte voldoet aan de wettelijke eisen.

Vraag 6. (10 pnt)

Een nieuwe toedieningsvorm bestaat uit een biologisch afbreekbaar polymeer met daarin een werkzame stof. Voor het vrijkomen van de werkzame stof uit de polymeer is de hoeveelheid surfactant in de formulering van belang.

In een goed gecontroleerde studie zijn de extinctiewaarden bepaald bij verschillende concentraties van de surfactant (in mg/L).

	Conc. (X)	Extinctie (Y)	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(Y - (a + bX))^2$
--	-----------	---------------	-------------------	-------------------	------------------------------	--------------------

1	0	0	0,6724	0,126267	0,2913788	0,0002175
2	0,1	0,064664	0,5184	0,084495	0,2092896	0,0000703
3	0,5	0,2259	0,1024	0,016755	0,0414208	0,0000121
4	1	0,43664	0,0324	0,006610	0,0146340	0,0000427
5	2,5	1,0495	2,8224	0,481858	1,1661888	0,0000133
Σ	4,1	1,7767	4,148	0,715984	1,7229120	0,0003559

- a. Als je alleen naar de extincties kijkt dan lijkt het erop dat de laatste waarde een uitbijter is. Toets met een significantie niveau van 5% of er inderdaad sprake is van een uitbijter bij de extinctie bepalingen. (3 pnt)

Een mogelijke uitbijter ligt dus rechts 1.0495 vs 0.43664 (verschil van 0.61286), Range: (1.0495-0) = 1.0495, Q = 0.584. 1 ptn

n=5 dus de kritieke waarde is 0.710. 1 ptn

De toets is niet significant m.a.w. er zijn geen uitbijters. 1 ptn

- b. Een reviewer van het onderzoeksrapport merkt terecht op dat de toets op een uitbijter hier niet van toepassing is. Waarom niet? (2 pnt)

De toets mag je alleen toepassen als de extinctiebepalingen onder dezelfde omstandigheden zijn uitgevoerd. Dat is hier niet gebeurt want de extincties zijn bepaald bij verschillende concentraties van het surfactant. Wil je gaan toetsen op mogelijke uitbijters dan zal je eerst moeten corrigeren voor de concentratie.

Op basis van de gegevens is de kalibratielijng geschat:

Extinctie = 0,015 + 0,415*Concentratie met een proportie verklaarde variantie van 100%.

Let op concentratie is uitgedrukt in mg/L

- c. Bij een nieuw monster wordt een extinctie bepaald van 0,4. Geef een schatting van de bijbehorende concentratie surfactant met 95% betrouwbaarheidsinterval. (5 pnt)

$$X_0 = \text{Concentratie} = (0.4 - 0.015) / 0.415 = 0.9277 * 10^{-3} \text{ mg/ml} \quad 1 \text{ ptn}$$

$$s^2 = 0.0003559/3 = 0.0001186 \quad 1 \text{ ptn}$$

$$SE(\hat{X}_0) = \sqrt{\frac{s^2}{b^2} \left(\frac{1}{m} + \frac{1}{n} + \frac{(Y_0 - \bar{Y})^2}{b^2 \sum (X - \bar{X})^2} \right)} \quad 1 \text{ ptn}$$

$$SE(X_0) = \sqrt{\frac{0.0001186}{0.415^2} \left\{ 1 + \frac{1}{5} + \frac{(0.4 - 1.7767/5)^2}{0.415^2 * 4.148} \right\}} = 0.02878 * 10^{-3} \text{ mg/ml} \quad 1 \text{ ptn}$$

df = 3, kritieke waarde is 3.182 (tweezijdig $\alpha=5\%$) 0.5 ptn

*95% betrouwbaarheidsinterval is $0.9277 \pm 3.182 * 0.02878 \rightarrow (0.836 * 10^{-3} \text{ mg/ml}; 1.019 * 10^{-3} \text{ mg/ml})$. 0.5 ptn*

Vraag 7 (10 pnt)

Als laxeermiddel kan een fosfaatklysmat worden toegepast.

Tentamen FA 202, 23 december 2014

Dat bestaat uit een oplossing van natriumdiwaterstoffosfaat en dinatriumfosfaat in gezuiverd water. Zie de bijlage voor gegevens.

Er wordt gevraagd om een fosfaatklysma van 100 ml, met een bufferconcentratie van 0,1 mol/L en een pH van 5,5.

- a. Geef de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het klysma. (4 pnt)

pH 5,5, dus dat is dicht bij pKa2:7,09



$$pH = pKa - \log\left(\frac{[zuur]}{[base]}\right) \rightarrow 5,5 = 7,09 - \log\left(\frac{[zuur]}{[base]}\right) \rightarrow$$

$$\frac{[zuur]}{[base]} = 10^{1,59} = 38,9 = \frac{[H_2PO_4^-]}{[HPO_4^{2-}]}$$

$$[H_2PO_4^-] + [HPO_4^{2-}] = 0,1 \text{ Mol/L}$$

$$[H_2PO_4^-] = 0,1 \text{ Mol/L} - [HPO_4^{2-}]$$

$$0,1 \text{ Mol/L} - [HPO_4^{2-}] / [HPO_4^{2-}] = 38,9$$

$$[HPO_4^{2-}] = 2,5 \cdot 10^{-3} \text{ Mol/L} = 2,5 \cdot 10^{-4} \text{ Mol/100 mL}$$

$$[H_2PO_4^-] = 0,0975 \text{ Mol/L} = 0,00975 \text{ Mol/100 mL}$$

Dus af te wegen: 1,52 g NaH₂PO₄·2H₂O en 89,5 mg Na₂HPO₄·12H₂O (indien zouten met andere hoeveelheden kristalwater worden gekozen wordt de af te wegen hoeveelheid uiteraard anders)

De buffercapaciteit wordt gedefinieerd als het aantal mol H₃O⁺ of OH⁻ dat toegevoegd moet worden aan 1 liter bufferoplossing om de pH 1 eenheid te veranderen.

- b. Wanneer heeft een buffer de hoogste buffercapaciteit? (2 pnt)

Indien de pH gelijk is aan de pKa

- c. Hoe verandert de verhouding zuur/base als de pH één eenheid verandert? Kun je dat verklaren? (4 pnt)

pH 1 eenheid veranderen, dus bv verhogen naar 6,5

verhouding zuur/base wordt dan (invullen in bufferformule): 3,89

Bij verlagen naar 4,5 wordt de verhouding 389. De verhouding wijzigt dus met een factor 10 en dat is logisch, want het is een log-functie

Vraag 8 (12 punten)

Het voorschrift voor dorzolamidezetabletten:

Dorzolamide (90)	20 mg
Witepsol H15	q.s.
Zetpilstrip 2,8 ml	

Het gehalte dorzolamide in de zetpillen wordt bepaald met behulp van UV-spectrofotometrie. Voor de monstervoorbereiding kan gekozen worden voor het direct oplossen van de zetpil of voor een tweefasische-extractie.

Beantwoordt onderstaande vragen en geef een motivatie daarbij.

- a. Wat is/zijn voor het direct oplossen het/de geschikte oplosmiddel(len)? (4 pnt)
*Keuze oplosmiddel voor oplossen: chloroform (dichloormethaan, mengsel alcohol/alkaan).
Motivatie: Zowel de vette basis als het farmacon moeten oplossen. Labda-max dorzolamide is
hoog genoeg om interferentie chloroform en Witepsol uit te sluiten bij de UV meting.*
- b. Wat is/zijn voor de extractie het/de geschikte oplosmiddelen? (4 pnt)
*Keuze oplosmiddelen extractie: water(ige ethanol) en een alkaan. Motivatie: 2 niet-mengbare
vloeistoffen, 1 om het farmacon en 1 om de vette basis op te lossen.*
- c. Is bij de extractie de pH van belang, en zo ja, welke pH zou je gebruiken? (4 pnt)
*Het betreft een amfotere stof. $pH < 4$; Voor een gunstig verdelingsevenwicht naar de waterige
fase kan het farmacon beter geladen zijn. Omdat een hoge pH niet gebruikelijk is (risico op
hydrolyse van de vetzuuresters) ligt een pH minimaal 2 eenheden onder de laagste pKa-
waarde voor de hand.*