

Naam:

Tafelnr:

Studentnr:

Vraag 1.

- a. Wat is het verschil tussen de (gemiddelde) deeltjesgrootte d_g en d_v ?
Waarom wordt dit onderscheid gemaakt? (4 pnt)

d_v komt direct uit s_v , op college behandeld. $S_v = 6/d_g$

d_v is de diameter van een sferisch deeltje dat eenzelfde volume heeft als het gegeven deeltje.

d_g soortgelijk: is het sferisch deeltje met dezelfde massa als het gemeten deeltje

Is van belang bij niet-normaal verdelingen en deeltjes die sterk afwijken van de bolvorm

- b. Omschrijf de BCS classificatie in termen van oplosbaarheid en permeabiliteit.
Wat zegt dit over de bio-availability? (2 pnt)

BCS is te verdelen in goed- slecht oplosbaar en goede-slechte permeabiliteit bij de gegeven dosis.

Zegt niet noodzakelijkerwijs alles over de biobeschikbaarheid, omdat het first-pass effect niet is meegenomen

Naam:

Tafelnr:

Studentnr:

- c. Een geneesmiddel (compound X) moet sneller oplossen. Wat zijn de theoretische mogelijkheden om dit te realiseren? Geef aan de hand van de daartoe geschikte vergelijking ("formule") de opties per parameter. (4 pnt)

Noyes Whitney: $dm/dt = DA \Delta C/\Delta X$

Verhogen oplossnelheid door temp verhoging: D omhoog en oplosbaarheid omhoog

Vergroten oppervlak door deeltjesverkleinen

Verhoging oplosbaarheid door fysische veranderingen, oplosmiddelen etc etc

Verkleining stagnante laag: roeren

Naam:

Tafelnr:

Studentnr:

Vraag 2:

We hebben een experimentele stof X, die kan worden toegepast bij kinderen. X heeft een smalle therapeutische breedte. Er wordt préformuleringsonderzoek gedaan t.b.v. het op de markt brengen van een drank.
(zie bijlage voor de gegevens over stof X)

- a. Stof X kan op twee plaatsen worden gehydrolyseerd. Teken alle ontledingsproducten indien de hydrolyse volledig was. Geef tevens aan welk deel van X sneller zal worden gehydrolyseerd. (6 pnt)

De twee amidengroepen: aan de twee N-en komt een H atoom en er ontstaan twee carbonzuren. Waarschijnlijk gaat de hydrolyse van de onderste amide sneller: de bovenste is namelijk afgeschermd door twee methylgroepen

- b. Er wordt een oplossing van deze stof geformuleerd met een pH van 5. Leg uit waarom voor deze pH wordt gekozen. (2 pnt)

Bij pH5 is de ontleding minimaal (zie logk/pH profiel)

- c. Men maakt 100 ml van deze oplossing bij een pH van 5,00 gebruikmakend van azijnzuur ($pK_a = 4,76$) met een buffercapaciteit van 0,02. Hoeveel mol azijnzuur en hoeveel mol natriumacetaat heeft men nodig? (6 pnt)

Henderson-Hasselbalch invullen pH5, pK_a etc: $A/HA=1,74/1$ Vervolgens met van slyke de bufferconcentratie berekenen: $C=3,75 \cdot 10^{-2}$ mol/liter. Vervolgens de verhouding: azijnzuur: $1,37 \cdot 10^{-2}$ mol/L $1,37 \cdot 10^{-3}$ mol/100mL, natriumacetaat: $2,38 \cdot 10^{-2}$ mol/L, $2,38 \cdot 10^{-3}$ mol/100mL

Naam:

Tafelnr:

Studentnr:

d. Bereken de halfwaardetijd van X bij pH 5 en bij pH 6. (6 pnt)

orde proces, gekenmerkt door een fractie verlies per dag.

pH:5 : $\log k = -2$ dus k is 0.01 dwz 1% ontleding per 24 uur Hoeveel uur is dan 50%?

Antwoord: $0,99^x = 0,5$ moeten we dan oplossen (x in dag) x ligt rond de 70 dagen.

pH 6: indien je uitgang van $\log k$ is -1,8 kom je uit op +/- 43 dagen

Vraag 3:

- a. Waarom kan een buffer niet worden gemaakt uit een combinatie van een sterk zuur met zijn geconjugeerde base (of omgekeerd)? Leg uit. (2 pnt)

Geen evenwichtsreactie, maar aflopend, dus er is geen buffer meer

- b. Bij uitzakken van verdunde suspensies (sedimentatie) wordt gebruik gemaakt van de wet van Stokes. Leg uit hoe men in de praktijk hiervan gebruik maakt om uitzakken van deeltjes te voorkomen. (4 pnt)

Wet van Stokes:

Verkleinen deeltjesgrootte
dichtheid vloeistof
viscositeitsverhogende stoffen toevoegen

- c. Leg uit aan de hand van de wet van Young hoe de bevochtiging van een vaste stof wordt verbeterd door toevoegen van een oppervlakte actieve stof. Maak evt. gebruik van een tekening. (4 pnt)

Bevochtiging verbeteren door toevoegen opp. actieve stof:
Adsorbeert aan water/lucht grensvlak γ_L daalt
Idem water/vast grensvlag γ_{SL} daalt
Volledige bevochtiging indien $\cos \theta = 1$, dan is contacthoek $\theta = 0$

Naam:

Tafelnr:

Studentnr:

Vraag 4:

- a. Om een zo snel mogelijke absorptie uit het rectum te verkrijgen (niet noodzakelijkerwijs uit een zetpill: welke parameter is het belangrijkste bij het formuleren? Welke parameters zijn ook van belang en welke kun je evt optimaliseren? Hoe? (4 pnt)

Absorptie uit rectum wil zeggen dat het farmacon opgenomen moet worden. Moet voldoende oplossen in rectumvocht en dan de membranen passeren. Moet dus ook voldoende lipofiel zijn. Farmacon moet niet of nauwelijks oplossen in vehiculum van de toedieningsvorm, tenzij dit gewoon water is zonder cosolventia. Viscositeit van vehiculum is van belang, deeltjesgrootte, bevochtiging deeltjes, grootte zetpil

- b. De stelling "lipofiele stoffen formuleren in een hydrofiele zetpilbasis" wordt vaak gebezigd. Wat is de rationale achter deze stelling? Wat zijn de kritische kanttekeningen bij het blindelings opvolgen van deze stelling? (3 pnt)

Als een farmacon slecht oplost in de zetpilbasis, (dus lipofiele stoffen zullen slecht oplossen in een hydrofiele basis), zal het snel en makkelijk vrijkomen en in het rectumvocht kunnen oplossen en daarna geabsorbeerd kunnen worden. Het is nog maar de vraag of het lipofiele farmacon wel oplost in het rectumvocht.

Naam:

Tafelnr:

Studentnr:

Voor het bepalen van de verdringingsfactor wordt 10,3 gram farmacon homogeen gemengd met gesmolten Witepsol H15. Het mengsel wordt aangevuld met Witepsol H15 tot 25,0 gram.

Met dit mengsel worden 12 zetpilvormen van 2,3 ml gevuld

Ook worden 12 zetpilvormen van 2,3 ml gevuld met alleen gesmolten Witepsol H15.

Na bekoelen en zorgvuldig afschrapen van de vormen worden ze gewogen.

Lege strip met 12 zetpilvormen: 1,23 g

Strip met Witepsol H15: 26,13 g

Strip met mengsel farmacon en Witepsol: 29,81 g

c. Bereken de verdringingsfactor van het farmacon (3 pnt)

10,3 g in 25 gr = 41,2%

Vulwaarde: $26,13 - 1,23/12 = 2,075$ g

Gewicht zetpil: $29,81 - 1,23/12 = 2,382$ g

Daarvan is 41,2% = 0,981 g farmacon en dus 1,401 g witepsol.

0,981 g farmacon verdringt dus $(2,075 - 1,401 =) 0,674$ g witepsol.

De verdringingsfactor is dus $0,674/0,981 = 0,69$.

Vraag 5:**Zie de bijlagen voor informatie bij deze vraag**

Voor patiënten met ernstige pijn is er een combinatiepreparaat van paracetamol met tramadol op de markt. De samenstelling is 325 mg paracetamol en 37,5 mg tramadol per tablet. Volwassenen gebruiken 2 tabletten per keer en maximaal 8 tabletten per dag.

- a. Indien een charge van deze tabletten geanalyseerd wordt volgens paragraaf 2.9.40 van de Europese Farmacopee, moet voor paracetamol de *Mass Variation* bepaald worden, terwijl voor tramadol de *Content Uniformity* moet worden bepaald. Leg uit wat het verschil is en waarom voor tramadol een andere procedure gevolgd moet worden dan voor paracetamol (4 pnt).

Indien minder dan 25 mg farmacon per doseringseenheid aanwezig is of het farmacon minder dan 25% van de doseringseenheid is, moet de content uniformity bepaald worden. Hiervoor worden 10 eenheden (evt aanpassen volgens LNA) per stuk geanalyseerd en wordt vervolgens een AV berekend. Bij hogere doseringen (en percentages) kan men volstaan met het analyseren van een mengmonster en het wegen van 10 losse eenheden. Hierna kan men het gehalte per eenheid berekenen en vervolgens de AV berekenen.

Hier geldt voor paracetamol dat meer dan 25 mg in het tablet aanwezig is, dit is ook meer dan 25% (anders zouden de tabletten onbruikbaar groot worden), mass variation volstaat. Er is wel meer dan 25 mg tramadol per capsule, maar dat is slechts $37,5/(325+37,5) * 100\% = 10\%$ van het tablet (hulpstoffen niet meegerekend). Dus daar is het nodig een content uniformity te berekenen.

- b. Soms is het niet mogelijk om bij de λ_{\max} van het farmacon te meten, bijvoorbeeld omdat men daar storing van andere componenten verwacht. Voor het opzetten van het analyseplan is het handig van te voren de specifieke extinctie bij de gekozen golflengte te benaderen. Bekijk het uitvergroete UV-spectrum voor paracetamol in de bijlage. Voor de top bij 245 nm geldt E^1_1 is 668. Schat m.b.v. het spectrum de E^1_1 voor 220 nm en leg uit hoe u hieraan komt (4 pnt).

Naam:

Tafelnr:

Studentnr:

Men meet de afstand (op papier!) van de as tot de top bij 245 nm en van de as tot de lijn bij 220 nm (dal). Op mijn papier is dat 20 mm vs 7 mm, het dal ligt een factor 2.9 lager. De E^1_1 zal dus ook een factor 2.9 lager zijn: $668 / 20 * 7 = 234$.
NB: als men de verkeerde lijn kiest (alkalisch milieu), zal men uitkomen op 0. Als men kiest voor tramadol, zal men bij 245 helemaal geen top zien.

- c. Bekijk de UV-spectra van paracetamol en tramadol in de bijlage. Door omstandigheden is geen HPLC beschikbaar. Indien een analist van beide stoffen het gehalte wil meten met UV, bij welke golflengte en onder welke omstandigheden kan hij dat dan doen *zonder dat het andere farmacon stoort*? Ga ervanuit dat de hulpstoffen in het tablet niet storen. Gebruik de tabel voor uw antwoord (4 pnt).

	golflengte	milieu
paracetamol	>290	waterig zuur
tramadol	<225	waterig loog

Omdat de specifieke extinctie van tramadol vrij laag is, besluit een andere analist het gehalte van dit farmacon te bepalen door middel van een watervrije titratie met perchloorzuur volgens de methode van de EP. Hiervoor wordt het gehele tablet opgelost in azijnzuur, 1 mol tramadol reageert met 1 mol perchloorzuur. Het eindpunt wordt potentiometrisch bepaald. Hieronder treft u de resultaten aan.

tablet verbruik $HClO_4$ (ml)

1	2,43
2	2,28
3	2,45
4	2,42
5	2,43
6	2,27
7	2,41
8	2,47
9	2,44
10	2,29

Molgewicht tramadol: 299,8 u

Titrans: 0,05070 M perchloorzuur

Naam:

Tafelnr:

Studentnr:

- d. Bereken de AV. Het gehalte en de gewichtsspreiding van paracetamol zijn al goedgekeurd. Keurt u de charge goed? (6 pnt)

gehalten zijn : 98,5 - 92,4 - 99,3 - 98,1 - 98,5 - 92,0 - 97,7 - 100,1 - 98,9 - 92,8%
van gedeclareerd.
gemiddelde: 96.8%, standaarddeviatie 3.1
 $AV = (98.5 - 96.8) + 2.4 * 3.1 = 9.1$
AV is lager dan 15 en het gehalte is tussen 90 en 110%. Goedkeuren!

- e. Omdat paracetamol een zwak zuur is, verwacht de analist niet dat paracetamol bij de titratie van de zwakke base tramadol stoort. Hoe kan de analist dit controleren? (2 pnt)

een 'blanco' titratie, waarbij paracetamol getitreerd wordt.

Naam:

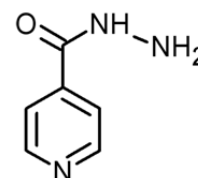
Tafelnr:

Studentnr:

Vraag 6:

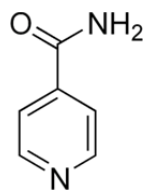
Hieronder staat een voorschrift voor een isoniazidedrank met een concentratie van 10 mg/mL:

isoniazide	1	g
dinatriumedetaat	100	mg
glycerol 85%	20	g
natriumcitraat	75	mg
methylparahydroxybenzoaat	150	mg
propyleenglycol	910	mg
gezuiverd water	82,8	g
	105	g (=100 mL)

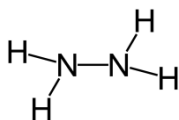


isoniazide

Bij bewaring van deze drank kunnen door oxidatie en hydrolyse onder andere isonicotinamide en hydrazine gevormd worden.



isonicotinamide



hydrazine

U wilt het gehalte isoniazide en eventuele degradatieproducten bepalen met behulp van HPLC. In de literatuur vindt u de volgende systemen:

- (1) Silica kolom, mobiele fase van ethanol-hexaan (1:4, v/v), flow 0,5 mL/min, 10 µL injectie
- (2) C18 kolom, mobiele fase van methanol-water (2:5, v/v) waaraan 10 mM perchloorzuur is toegevoegd, flow 0,5 mL/min, 10 µL injectie

- a. Welk type vloeistofchromatografie voert u uit als u systeem 1 gebruikt? En welk type indien u besluit systeem 2 te gebruiken? Beschrijf van beide systemen kort het retentiemechanisme (5 pnt).

Bij systeem 1 wordt er gebruik gemaakt van normal phase vloeistofchromatografie. De retentie en scheiding van stoffen berust op polaire interacties van de stoffen met de polaire stationaire fase.

Bij systeem 2 wordt er gebruik gemaakt van reversed-phase vloeistofchromatografie met perchloorzuur als ionpaar-vormer. De retentie berust op hydrofobe interacties tussen stof en apolaire stationaire fase (hydrofobe effect). Perchloorzuur vormt een ionpaar met positief geladen stoffen, waardoor het deze stoffen retentie geeft.

Naam:

Tafelnr:

Studentnr:

- b. Met systeem 1 worden isoniazide en de degradatieproducten onvoldoende gescheiden om de gehalten te kunnen bepalen. Hoe kan de scheiding van deze componenten worden verhoogd? Verklaar (3 pnt).

Om meer scheiding te krijgen, dienen de retentietijden verhoogd te worden. Retentietijden kunnen verhoogd worden door de mobiele fase meer apolair te maken. Dit kan door de hoeveelheid ethanol in de mobiele fase te verlagen

- c. U besluit HPLC-systeem 2 te gebruiken om het gehalte van isoniazide en de degradatie-producten te bepalen. In welke volgorde verwacht u dat de componenten elueren en waarom? (4 pnt)

In reversed-phase vloeistofchromatografie elueren componenten op basis van polariteit. Polaire verbindingen komen eerder uit de kolom dan apolaire componenten. Hydrazine bevat geen benzeenring en is het meest polair. Isoniazide bevat een extra stikstofatoom vergeleken met isonicotinamide en is daardoor polairder. Verder zullen alle componenten een ionpaar vormen met perchloorzuur en zullen zodoende niet met de dode tijd uit de kolom komen. De volgorde zal dus zijn hydrazine – isoniazide – isonicotinamide, waarbij hydrazine de laagste retentietijd heeft.

Naam:

Tafelnr:

Studentnr:

Vraag 7.

Zie de informatie in de bijlagen.

Een fabrikant heeft paracetamolzetpillen (tevens Witepsol H15 en colloïdaal siliciumdioxide bevattend) van 1000 mg gemaakt.

- a. Voor de gehaltebepaling overweegt hij een vloeistof-vloeistofextractie met UV-bepaling uit te laten voeren. Beschrijf beknopt een geschikte procedure, denk aan keuze oplosmiddelen, hulpmiddelen, concentratie, verdunning, pH, golflengte (4 pnt).

Water/ethanol (30/70, v/v) met petroleumether (of alternatief), basisch milieu niet nodig door lage logP en gebruik ethanol. 3-voud extraheren in scheitrechter, waterfase verzamelen (1000mg/100 ml). Gewenste concentratie (245 nm): $0,5 / 0,668 = 0,75$ mg/100 ml, dus ca. 1500 x verdunnen.

- b. Het laboratorium dat wordt ingeschakeld denkt echter dat een methode waarbij de zetpil in zijn geheel wordt opgelost sneller en goedkoper is. Welk oplosmiddel zou hiervoor geschikt zijn en welke eventuele nadelen brengt het gebruik van dit oplosmiddel met zich mee? Licht je antwoord kort toe (4 pnt).

Dichloorethaan ligt voor de hand als je 1 oplosmiddel kiest (zie opsomming Clarke's), echter lastig pipetteren (lage viscositeit, hoge dichtheid), slecht voor gezondheid en milieu (extra veiligheidsmaatregelen nodig); Ev. Mengsel van oplosmiddelen gebruiken.

Vraag 8:

- a. Voor de bepaling van de hoeveelheid fluorescentie (ϕ) van een opgeloste substantie wordt de volgende formule gebruikt $\phi = I_t / (k \cdot c \cdot l \cdot I_0 \cdot \epsilon)$ waarbij I_0 is de licht intensiteit, I_t fluorescentie intensiteit, ϵ de absorbeerbaarheid, c de concentratie, l de weglengte en k een constante. De relatieve standaarddeviaties voor deze grootheden zijn 0.5% (I_0), 2% (I_t), 1% (ϵ), 0.2% (c) respectievelijk 0.2% (l). Bepaal de relatieve standaarddeviatie van ϕ . (4 pnt)

$$RSD = \sqrt{0.5^2 + 2^2 + 1^2 + 0.2^2 + 0.2^2} = 2.308\%$$

De volgende resultaten werden verkregen wanneer een reeks van standaard zilver oplossingen werd geanalyseerd met behulp van vlam-atomaire-absorptiespectrometrie.

	Concentratie (ng/ml)	Absorptie	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(Y - (a + bX))^2$
1	0	0.003	225	0.141 81	5.64857	0.00000
2	5	0.127	100	0.063 79	2.52571	0.00000
3	10	0.251	25	0.016 53	0.64286	0.00001
4	15	0.390	0	0.000 11	0	0.00011
5	20	0.498	25	0.014 03	0.59215	0.00005
6	25	0.625	100	0.060 24	2.45429	0.00004
7	30	0.763	225	0.147 02	5.75144	0.00004
Σ	105	2.6570	700	0.443 52	17.615	0.00025

Op basis van de gegevens is de kalibratielijnschat: Absorptie = 0.002107 + 0.025164 * Concentratie. Met behulp van de kalibratielijnschat kan de concentratie zilver worden geschat bij nieuwe monsters.

- b. Als we de regressie-coëfficiënt gaan toetsen vinden we een zeer significant resultaat ($T=94.760$; $p < 0.0005$). Is deze toets zinvol? Beargumenteer je antwoord. (2 pnt)

De toets $H_0: \beta=0$ is eigenlijk niet zinvol omdat je bij een kalibratielijn al een (sterk) lineair verband verwacht.

- c. Geef een schatting met bijbehorende standaard fout voor de concentratie zilver in een monster dat een absorptie had van 0.456. (4 pnt)

De geschatte concentratie is $X_0 = (0.456 - 0.002107) / 0.025164 = 18.037$ met bijbehorende standaardfout

$$\sqrt{\frac{s^2}{b^2} \left[1 + \frac{1}{n} + \frac{(Y_0 - \bar{Y})^2}{b^2 \sum (X - \bar{X})^2} \right]} = \sqrt{\frac{\frac{0.00025}{5}}{0.025164^2} \left[1 + \frac{1}{7} + \frac{\left(0.456 - \frac{2.6570}{7}\right)^2}{0.025164^2 * 700} \right]} = 0.091281284$$