

Schriftelijk tentamen Bereiding en Analyse (blok 2.1) voorbeeldtentamen

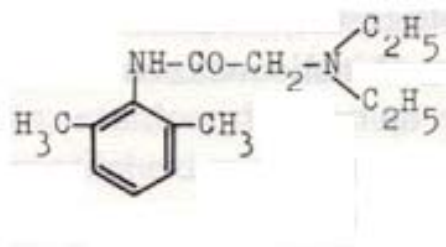
Vermeld op alle papieren duidelijk uw naam en studentnummer.

Geef duidelijk maar bondig antwoord op de gestelde vragen respectievelijk opdrachten. 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. Elke vraag wordt becijferd van 1-10 en het tentamencijfer is het mathematisch gemiddelde van de resultaten per vraag.

De uitslag wordt bekend gemaakt via studiezaken. Inkijken van het tentamen is alleen mogelijk na het maken van een afspraak.

N.B. Dit tentamen omvat 8 vragen

Lever de vragen 1 t/m 4 en de vragen 5 t/m 8 op gescheiden vellen in.



Lidocaïne

Gegevens lidocaïne

NB: Onderstaande gegevens kunnen voor alle vragen van belang zijn.

Absorptiemaximum: $\lambda_{\max} = 263 \text{ nm}$, $E^1_1 = 19$, $pK_a = 7,9$

Oplosbaarheid: onoplosbaar in water, goed oplosbaar in ethanol, chloroform en dichloormethaan.

Lidocaïne en lidocaïnehydrochloride worden gebruikt als lokaal anestheticum.

Vraag 1

Een apotheker wordt gevraagd een drank van een voor hem onbekende stof te maken. Na het raadplegen van de literatuur besluit de apotheker een suspensie te bereiden.

- Wat is een suspensie?
- Om welke redenen zou de apotheker kunnen hebben besloten een suspensie te bereiden? Welke nadelen zijn er aan een suspensie als toedieningsvorm verbonden?
- Waarom is een suspensie fysisch gezien instabiel? Hoe uit zich deze instabiliteit?
- Beschrijf 2 fysische vormen van een suspensie. Hoe zijn deze vormen herkenbaar?
- Tijdens de bereiding van de suspensie blijkt dat de stof op het water blijft drijven. De apotheker besluit polysorbaat toe te voegen. Welke eigenschappen heeft deze stof? Welke effect heeft de toevoeging van polysorbaat? Verklaar dit effect.

Vraag 2

Voor de bereiding van capsules is het van groot belang dat het te verwerken poedermengsel goede stromingseigenschappen bezit.

- Beschrijf hoe slechte stromingseigenschappen van een poedermengsel kunnen leiden tot capsules die niet aan de kwaliteitseisen voldoen.
- De stromingseigenschappen van een poedermengsel zijn van een aantal parameters afhankelijk; waaronder de grootte, de vorm, het oppervlak en de dichtheid van de deeltjes van het poeder. Ga voor elk van de genoemde parameters na hoe deze de stromingseigenschappen beïnvloedt en hoe dat te verklaren is.

In apotheek 'De Ponskaart' wordt een charge paracetamolcapsules 150 mg bereid. De capsules bevatten de volgende bestanddelen:

paracetamol (45)	150 mg
lactose monohydricum (180)	167 mg

Na de bereiding wordt van een aantal capsules het gehalte bepaald en worden de afwijking van het theoretisch gehalte, de gehaltespreiding en de spreiding van het gemiddeld gehalte per gram berekend. De resultaten staan hieronder weergegeven.

- afwijking theoretisch gehalte: 0,3%
 - gehaltespreiding: 9,8%
 - spreiding gemiddeld gehalte per gram: 2,1%
- Waarom wordt het gemiddeld gehalte per gram berekend? Wat geeft de waarde in dit geval voor informatie?
 - Noem twee mogelijke oorzaken van de grote gehaltespreiding en beschrijf per oorzaak hoe dit voorkomen kan worden.

Vraag 3

Een arts geeft een patiënt onderstaand recept mee:

R/ Lidocaïne 100 mg
Fac supp. d.t.d. no. X
S. aambeienzetpillen, na elke ontlasting 1 zetpil inbrengen
Hr. Dingemans

- Voor de bereiding van deze zetpillen is behalve een farmacon ook een zetpilbasis nodig. Welke zetpilbasis kiest u in dit geval en waarom?
- Welke eisen stelt men in het algemeen aan een goede zetpilbasis?
- Van lidocaïne zijn twee verbindingen in de handel. Lidocaïne en lidocaïnehydrochloride. Als een arts een recept voorschrijft, schrijft hij meestal alleen de werkzame stof voor en verdiept hij zich niet in zouten, esters of andere derivaten. Dat is het terrein van de apotheker. Moet in dit geval, om een goede werking te krijgen, lidocaïne of lidocaïnehydrochloride worden gebruikt? Leg uit waarom.
- Hoe komt men in het algemeen aan informatie over welke verbinding van een farmacon voor een bepaalde toedieningsvorm/route moet worden gebruikt?

Vraag 4

In het FNA is onderstaand voorschrift te vinden voor een lidocaïne drank:

Mixtura lidocaiini hydrochloridi 20 mg/ml

Lidocaiini hydrochloridum	2 g
Dinatrii phosphas dodecahydricus (Na ₂ HPO ₄ ·12H ₂ O)	100 mg
Glycerolum 85 per centum	20 g
Menthae piperatae aetheroleum	1 gtt
Methylhydroxypropylcellulosum 4000 mPa.s	1.5 g
Methylis parahydroxybenzoas (MOB)	87.5 mg
Propylis parahydroxybenzoas (POB)	12.5 mg
Saccharinum natricum	100 mg
Aqua purificata	81,2 g

- De pH van dit preparaat is ongeveer 6.5.
 - Lidocaïnehydrochloridedrank wordt in het algemeen gebruikt voor lokale anesthesie van mond, keel en slokdarm.
- a. Verklaar waarom er in dit preparaat wordt gekozen voor lidocaïnehydrochloride en niet voor lidocaïne als grondstof.
 - b. Wat is de functie van het Na₂HPO₄·12H₂O ?
 - c. De glycerol concentratie in dit preparaat is niet voldoende hoog om de drank te kunnen conserveren. Hoe groot moet de glycerol concentratie in een drank in het algemeen zijn om voldoende conserverend te zijn?
 - d. Er zijn in het algemeen verschillende methodes van smaakcorrectie. Hoe werkt de pepermuntolie als "smaakverbetering"?
 - e. Wat voor een type stof is methylhydroxypropylcellulosum? Wat kan de functie van deze stof zijn in dit preparaat?
 - f. Wat is het verschil in werkzaamheid en wateroplosbaarheid tussen MOB en POB? Verklaar deze verschillen.
 - g. Leg duidelijk uit waarom er in dit preparaat geen kraanwater kan worden gebruikt.

Lever de antwoorden op onderstaande 4 vragen in op een apart vel!

Vraag 5

- a. Is lidocaïne een zuur of een base? Aan welke groep schrijft u de zure of basische eigenschap toe? Geef het bijbehorende evenwicht.
- b. Geef aan hoe de oplosbaarheid van lidocaïne in water beïnvloed kan worden.
- c. Verwacht u in het UV-spectrum een pH-shift en zo ja onder welke omstandigheden? Licht toe.
- d. Wat is voor bovenstaande preparaten (zetcipillen en drank) de gemakkelijkste methode om de identiteit te bevestigen: dunnelaagchromatografie, waarbij als referenties lidocaïne en enkele andere lokale anesthetica worden opgebracht of infraroodspectrometrie? Licht uw antwoord toe.
- e. Is deze methode specifiek? Licht toe.

Vraag 6

- Welke rekvibraties verwacht u voor lidocaïne in het infraroodspectrum?
- Ligt de rekvibratie van een enkele binding bij langere of bij kortere golflengte dan die van een dubbele binding? Hoe ligt bijvoorbeeld C-C ten opzichte van C=C, of C-O ten opzichte van C=O? Licht het antwoord toe.

Vraag 7

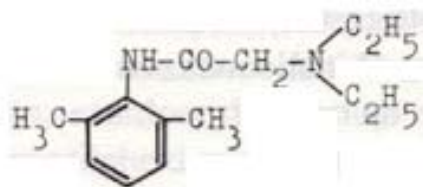
Het gehalte aan lidocaïne in de zetpillen gaat u controleren met behulp van UV-spectrofotometrie. Als monstervoorbewerking hebt u de keus tussen i) oplossen van de zetpil in chloroform/ethanol (UV-'cut-off' voor chloroform is 245 nm, voor ethanol 210 nm) of ii) vloeistof-vloeistofextractie, waarbij als tweefasensysteem petroleumether/waterige ethanol wordt gebruikt.

- Bereken de lidocaïneconcentratie die u in de meetoplossing nodig hebt om een extinctie van ongeveer 0,5 te krijgen.
- Voor welke van de twee methoden kiest u? Licht toe!
- Voor de kwantitatieve bepaling maakt u gebruik van een calibratielij. Waarom wordt er in het algemeen naar gestreefd om voor het monster op het midden van de calibratielij uit te komen?

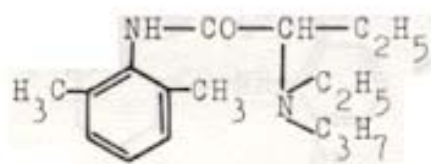
Vraag 8

Voor de bepaling van lidocaïne in de drank gebruikt u 'reversed-phase'-HPLC (C-18 kolom) met UV-detectie; de mobiele fase is 30% methanol in 10 mM perchloorzuur (HClO₄) met een debiet van 0,5 ml/min.

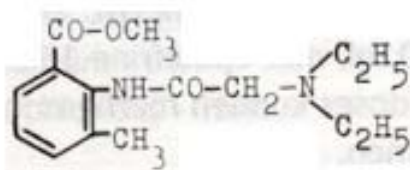
- Is het lidocaïne onder deze omstandigheden geladen of ongeladen?
- Beschrijf het retentiemechanisme onder deze omstandigheden.
- De capaciteitsfactor van lidocaïne onder deze omstandigheden is 3. Wordt de capaciteitsfactor groter of kleiner indien u het percentage methanol in de mobiele fase verlaagt naar 20%? Licht toe.
- Het debiet wordt verhoogd tot 1,0 ml/min. Beschrijf het effect op de retentietijd, capaciteitsfactor, piekhoogte en piekoppervlakte van lidocaïne. Voorspel de elutievolgorde van de onderstaande 3 lokale anestetica in het hierboven vermelde HPLC-systeem. Licht toe.



Lidocaïne



Etidocaïne



Tolycaïne

UITWERKING

De antwoorden zijn indicatief.

Bereiding vraag 1 t/m 4:

Elke vraag is gehonoreerd met 10 punten. Het totaal wordt gedeeld door 40. Het eindcijfer voor het tentamen is het gemiddelde van het cijfer voor bereiding en analyse.

Uitwerking vraag 1

- a. Een suspensie is een fijne verdeling van een vaste stof in een vloeistof.
- b. Redenen om een suspensie te bereiden zijn onder andere: slechte oplosbaarheid in water en slechte smaak van het farmacon.
- c. Vaste deeltjes zullen uitzakken indien de dichtheid deeltje > dichtheid van water. Voor farmaceutische suspensie is dit meestal het geval.
- d. Een geflocculeerd systeem en gedeflocculeerd systeem. Een geflocculeerd systeem zal snel uitzakken en makkelijk opschudbaar zijn, de bovenstaande vloeistof is helder. Een gedeflocculeerd systeem zal langzaam uitzakken, maar moeilijk opschudbaar zijn en de bovenlaag is niet helder. .Zie voor een uitgebreide beschrijving van deze systemen Bolhuis, Aulton en/of Florence.
- e. Vanwege het hydrophobe karakter van het farmacon zullen de deeltjes niet bevochtigd worden en blijven ze drijven op water. Polysorbaat is een grensvlakactieve stof. Door adsorptie van deze stof aan het LG en LS grensvlak worden de grensvlakspanning verlaagd (via wet van Young) : goede bevochtiging. Hierdoor zal het farmacon beter bevochtigd worden waardoor de deeltjes in de vloeistof gesuspendeerd zullen raken.

Uitwerking vraag 2

- a. Door slechte stromingseigenschappen vloeit poeder slecht. Hierdoor worden de capsules bij het vullen niet regelmatig gevuld. Hierdoor zal de gewichtsspreiding van de capsules hoog zijn.
- b. In het algemeen geldt dat als deeltjes identiek zijn maar verschillen in onderstaande parameters dit de volgende effecten zal hebben:
 - grootte: hoe groter hoe beter de stromingseigenschappen
 - vorm: ronde deeltjes hebben goede stromingseigenschappen
 - oppervlak: een glad oppervlak heeft de beste stromingseigenschappen
 - dichtheid: hogere dichtheid resulteert in betere stromingseigenschappen. (zie ook Aulton, chapter 14)
- c. De spreiding in het gemiddeld gehalte per gram is de spreiding in het gehalte per capsule gecorrigeerd voor het capsulegewicht. Op deze manier kan je de oorzaak van een hoge gehaltespreiding bepalen. Immers als het gehalte per gram in elke capsule gelijk is maar het gehalte per capsule is verschillend dan is de menging in orde maar is het poedermengsel niet gelijkmatig over de capsules verdeeld. Omgekeerd: als elke capsules even zwaar is maar de gehaltespreiding is hoog dan is dit het gevolg van slechte menging. In dit geval is de gehaltespreiding per gram relatief laag maar is de gehaltespreiding tussen de capsules hoog. De grote gehaltespreiding is dus het gevolg van het slecht vullen van de capsules.
- d. De grote gehaltespreiding kan het gevolg zijn van een slechte menging en/of een onregelmatige vulling van de capsules.
De menging kan verbeterd worden door een andere mengmethode te gebruiken of door langer te mengen. De gelijkmatigheid van vulling kan worden verbeterd door de een beter stromend poeder te maken door glijmiddel toe te voegen of door zorgvuldiger te werken tijdens het vullen van de capsules.

Uitwerking vraag 3

- a. Kies een vette zetpilbasis, bv. Witepsol H15, omdat die de minste irritatie geeft en het farmacon lidocaïne daar goed in oplost en langzaam wordt afgegeven en zo een langer lokaal anesthesische werking geeft.
- b. Geen interactie met farmaca (chemisch of fysisch), geen irritatie, geen farmacologische effecten, smelten bij lichaamstemperatuur.
- c. Lidocaïne omdat deze stof oplost in de basis. Door opgelost te zijn komt het lidocaïne langzaam uit de basis en zal zo een goede lokaal anesthesische werking hebben. Het lidocaïneHCl zal sneller uit de zetpil vrijkomen, sneller oplossen in het rectumslijm en daardoor sneller geabsorbeerd worden en lokaal minder effectief zijn.
- d. Het Informatorium Medicamentorum geeft informatie over dosering en chemische vormen bij de diverse toedieningswegen.

Uitwerking vraag 4

- a. LidocaïneHCl is beter oplosbaar in water dan de base. Hierdoor zal het lidocaïneHCl makkelijker in het (waterige) slijmvlies van de mond oplossen dan de base en dus sneller bij de onderliggende huid komen waar het de werking uitoefent. In dit geval is een snelle afgifte en werking gewenst, immers de vloeistof blijft maar kort in de mond.
- b. De functies van het $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ zijn: pH instelling en buffer. Zonder deze stof wordt de pH van het preparaat te laag bij het oplossen van het zuur reagerende lidocaïneHCl.
- c. De glycerol concentratie in een drank moet in het algemeen 30% of meer dan 30% zijn om voldoende conserverend te zijn.
- d. Pepermuntolie werkt voornamelijk door anesthesie van de tong
- e. Methylhydroxypropylcellulosum is een viscositeitsverhoger. De verblijftijd van het farmacon in de keel is dan langer.
- f. POB heeft een propyl groep i.p.v. een methyl groep. POB is dus minder hydrofiel. POB is dus minder goed in water oplosbaar dan MOB. POB werkt echter intrinsiek beter, omdat het door zijn hogere lipofiliteit het bacteriemembraan makkelijker passeert.
- g. In kraanwater zitten meerwaardige metaalionen zoals Ca^{2+} en Mg^{2+} . Er kan een neerslag gevormd worden van Calciumfosfaat.

Analyse vraag 5 t/m 8:

Alle antwoorden zijn gehonoreerd met 0,5 punt; het cijfer is bepaald door het gescoorde aantal punten door 7,5 te delen.

Uitwerking vraag 5

- a. Lidocaïne is een base. De pK_a behoort bij de N van de alifatische zijketen, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.
- b. De oplosbaarheid kan worden beïnvloed door toevoegen van zuur of base. Bij toevoegen van zuur neemt de oplosbaarheid toe omdat het lidocaïne geprotoneerd wordt. Bij toevoegen van base neemt de oplosbaarheid af (de ongeladen base lost niet op in water).
- c. Er zal geen pH-shift optreden bij toevoegen van zuur of base. De basische groep maakt geen deel uit van de chromofoor.
- d. Voor de preparaten is DLC het gemakkelijkste: voor IR zou lidocaïne moeten worden geïsoleerd uit het preparaat.
- e. DLC is niet specifiek: scheiding in dit systeem gebeurt op basis van polariteit. Stoffen met dezelfde polariteit hebben dezelfde R_f -waarde. In combinatie met

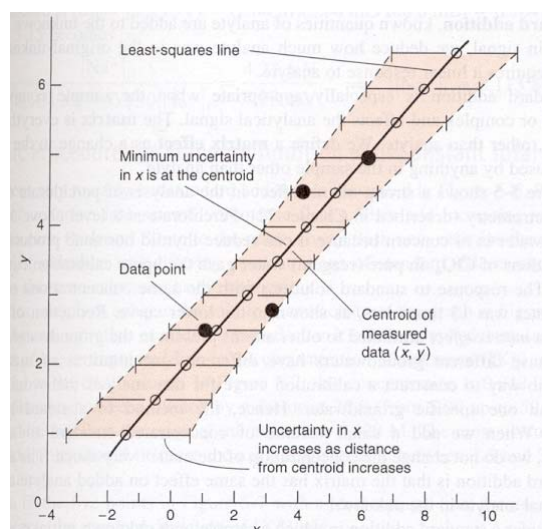
aantonen met spuitreagens, door het uitvoeren van een kleurreactie en eventueel met beschikbare extra informatie, kan met DLC de identiteit worden bevestigd.

Uitwerking vraag 6

- C-C (zwak, omdat er vaak weinig verandering van dipoolmoment is), C=C (benzeenring), C-H, =C-N, -C-N (amide en amine), C=O.
- Een dubbele binding is sterker dan een enkele binding. Op basis van de formule $v = 1/2\pi c\sqrt{k/\mu}$ (waarin k de bindingssterkte voorstelt), absorbeert een dubbele binding bij een hogere golfgetal (en frequentie) dan een enkele binding, of bij een kortere golflengte. (Hogere en lagere golflengte is hier volstrekt onduidelijk.) Het kost dus meer energie om een dubbele binding uit te rekken.

Uitwerking vraag 7

- $E = E^{1\%}_{1\text{cm}} \cdot c \cdot l$. $c = 0,5$ (gemeten extinctie)/19 ($E^{1\%}_{1\text{cm}}$) g/100 ml. (De specifieke extinctie geldt voor een concentratie van 1 g per 100 ml, is ongeveer 1%).
- Bij oplossen van de zetabletten in chloroform/ethanol kan de chloroform een probleem opleveren omdat de cut-off van chloroform dichtbij het maximum van lidocaïne ligt en de specifieke extinctie van lidocaïne laag is. Daarom is tweefasen-extractie hier de betere methode. Bij de extractie moet zuur worden toegevoegd om de oplosbaarheid van lidocaïne te vergroten. De extractie is mogelijk niet volledig vanwege een ongunstige combinatie van $\log P$ (voor ongeladen lidocaïnebase) en K_a (die bij een bepaalde pH een bepaalde verhouding geeft tussen geprotoneerde (geladen) en gedeprotoneerde (ongeladen) lidocaïne).
- De calibratielijn heeft in het midden de kleinste fout.



Uitwerking vraag 8

- a. De base is geladen.
- b. Dit is een voorbeeld van ionpaarchromatografie. Er wordt onder deze omstandigheden een ionpaar gevormd tussen de geladen base en het perchloraatanion. De hoeveelheid ionpaar en de mate van retentie van het ionpaar op de stationaire fase bepalen K' .
- c. Bij verlagen van het percentage methanol neemt de retentie toe, omdat het hydrofobe effect toeneemt. Ruwweg is de toename een factor 2 per 10%.
- d. Bij verhogen van het debiet neemt de retentietijd met de helft af (de stof gaat sneller door de kolom), de capaciteitsfactor blijft hetzelfde (dode tijd en gecorrigeerde retentietijd veranderen in dezelfde mate). De UV-detector is een concentratie-afhankelijke detector; bij verhogen van het debiet blijft de piekhoogte ongeveer gelijk en de piekoppervlakte neemt af. De snelheid van de mobiele fase heeft ook invloed op de piekhoogte/breedte. Bij HPLC wordt echter meestal een snelheid gekozen rechts van het minimum in de HETP-curve. Daar is de invloed van de snelheid van de mobiele fase gering. Wordt deze invloed meegenomen dan zal de piek iets lager en breder worden.
- e. Etidocaïne is minder polair; het hydrofobe effect is groter en de retentie dus hoger. Tolycaïne heeft een extra polaire groep, zal dus minder hydrofoob effect ondervinden en de retentie zal kleiner zijn.