

OEFEN Tentamen blok FA-308 (cursus 2007/2008)

LET OP!

- Dit tentamen bevat 5 vragen, de vierde vraag telt ook mee voor “rekenvaardigheden”
- Alle vragen op een apart vel maken (i.v.m. het snel nakijken door diverse docenten)
- Bij dit tentamen (het laatste vel) zit ook ruitjespapier. Dit kun je gebruiken voor vraag 3. Vergeet het niet bij de antwoorden bij te sluiten.
- Bijlage:
 - a. Bijlage I: Kinetiekformules
 - b. Bijlage II: statistiekformules
 - c. Bijlage III: statistiektabellen
 - d. Bijlage IV: IB-tekst Anafranil tabletten
- Er wordt aanbevolen het tentamen eerst globaal door te lezen: de vragen kunnen wat betreft moeilijkheidsgraad verschillend zijn.
- Er zijn in totaal 100 punten te verdienen
- 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. Beargumenteer uw antwoord altijd. De uitslag wordt bekend gemaakt via studiezaken en op WebCt. Inkijken van het tentamen is alleen mogelijk na het maken van een afspraak. Zet op elk vel, dat je inlevert, je naam, studentnummer en plaatsnummer.

<opmerking m.b.t. het oefententamen: Per cursusjaar 2007/2008 is het blok herzien. Een aantal onderdelen van dit tentamen worden niet meer behandeld en zullen dus ook niet in nieuwe toetsen gevraagd worden. Andere onderdelen hebben een sterkere nadruk gekregen. Er zullen dus ook ander soort vragen gesteld gaan worden.>

Vraag 1

Insuline is een zgn. peptide geneesmiddel, wat gebruikt wordt voor diabetes patiënten.

Leg uit wat een peptide geneesmiddel is. Beschrijf globaal hoe insuline opgebouwd is.

- A. De sterkte van Insuline wordt vaak nog uitgedrukt in IE of units. Waarom is dit het geval, waarvoor staat de afkorting IE.
- B. De werkingduur van een insuline injectie kan beïnvloed worden door de gemaakte formulering. Geef aan via welke mechanismen dit kan gebeuren, en hoe de werkingsduur van insuline in de farmacotherapie ingedeeld is (=hoeveel uren worden de diverse vormen geacht te werken).
- C. Voor de herkomst van de grondstof insuline zijn drie bronnen, noem deze drie bronnen en motiveer welke je het liefst zou gebruiken voor een insuline bereiding.
- D. Insuline heeft een IEP van 5.3-5.4. Waarvoor staan de letters IEP en wat is de betekenis hiervan voor de formulering.
- E. Insuline wordt toegediend als subcutane injectie. Omschrijf de eisen t.a.v de osmotische waarde, de pH, de buffercapaciteit, de pyrogenen en deeltjes.
- F. Voor een injectie geldt de eis steriliteit. Hoeveel micro-organismen mogen er maximaal in de injectie aanwezig zijn? Wat verstaan we onder de eis steriel, zoals die door apothekers gebruikt wordt? Insuline zit vaak in herbruikbare vials (=flesjes). Noem een conserveermiddel waarvan mogelijk gebruik gemaakt zou kunnen worden om steriliteit ook bij meerdere keren gebruik te garanderen.

<Het bovenstaande onderdeel wordt niet meer getoetst in FA308 m.i.v. de cursus 2007/2008.>

Vraag 2

U krijgt opdracht om een analyse van een nieuw geneesmiddel in biologische monsters (m.n. plasma) te ontwikkelen. Er wordt besloten om 2 verschillende benaderingen te onderzoeken om uiteindelijk daaruit de beste te kunnen kiezen.

Enige eigenschappen van het nieuwe geneesmiddel :

$pK_a(\text{COOH}) = 4,0$; $\epsilon_{\text{max}} = 5000$ bij $\lambda_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$; $MW = 284 \text{ D}$

- A De eerste benadering zou gebaseerd moeten zijn op **RP-HPLC met UV detectie met gebruik van SPE**. Bespreek alle stappen (met een korte toelichting) die u moet volgen om op systematische wijze de HPLC methode voor de analyse van het nieuwe geneesmiddel in plasma te ontwikkelen. Betrek daarbij ook de mogelijke aanwezigheid van gevormde metabolieten.
- B Bij de andere benadering is gekozen voor een **competitieve immunoassay**, waarbij dus gebruik wordt gemaakt van antilichamen. Bespreek alle stappen (met een korte toelichting) die u moet volgen om op systematische wijze deze methode voor de analyse van het nieuwe geneesmiddel in plasma te ontwikkelen. Betrek daarbij ook de mogelijke aanwezigheid van gevormde metabolieten.
- C Maak een sterkte-zwakte analyse door beide methoden kritisch met elkaar te vergelijken te vergelijken en maak duidelijk op grond van welke argumenten u voorkeur voor één van de methoden zou kunnen hebben.

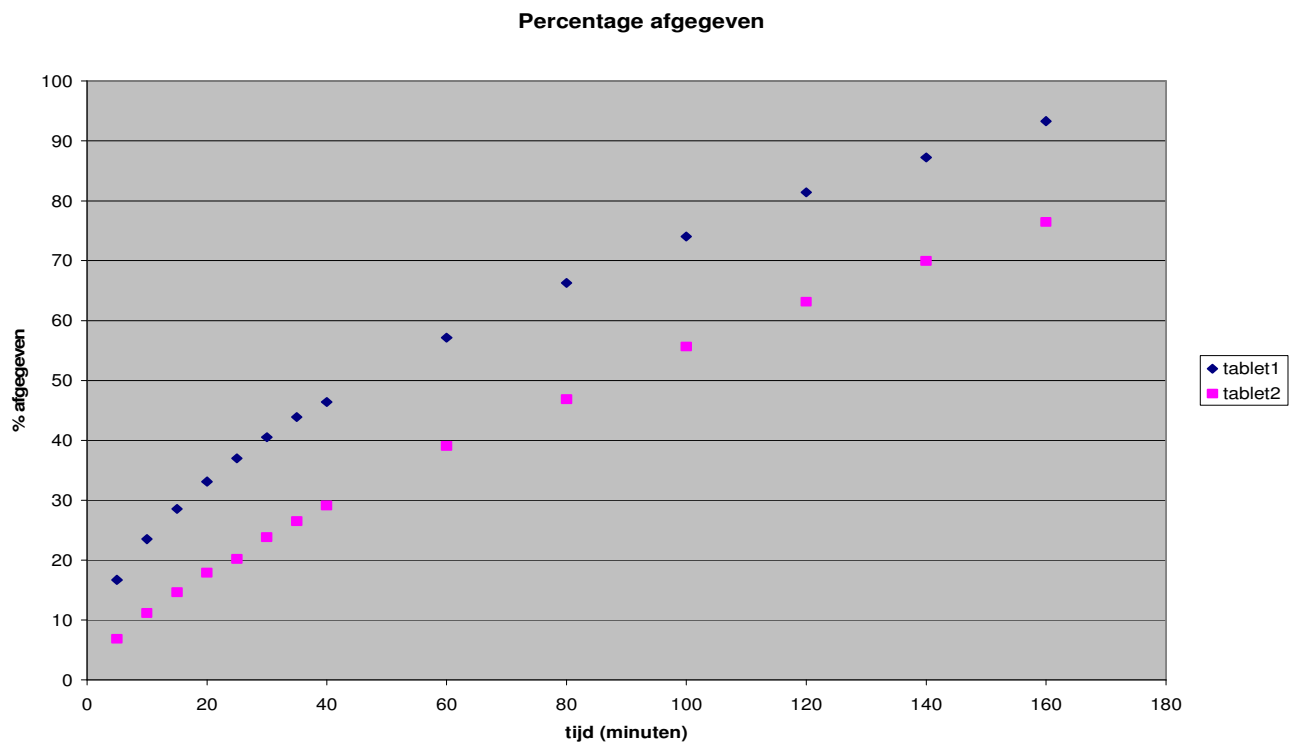
Vraag 3

De firma Keunijnepil N.V. overweegt een nieuw tablet op de markt brengen. Het gaat om tabletten met vertraagde afgifte voor grote konijnen (Vlaamse reuzen).

A Noem minimaal 3 nadelen voor het gebruik van tabletten t.o.v andere toedieningsvormen.

De productie van de tabletten is momenteel in een experimenteel stadium. Men wil onderzoeken volgens welke kinetiek de vertraagde afgifte van de experimentele tabletten verloopt. Van twee verschillende preformuleringen wordt de afgifte in vitro bepaald. (Beide tabletten bevatten 125mg Itrosamab)

De resultaten zijn in de onderstaande tabel en figuur uitgewerkt. Let goed op de assen!



	Tablet 2	Tablet 1
Tijd (minuten)	% afgegeven	% afgegeven
5	6.882113	16.71155
10	11.18003	23.51757
15	14.64491	28.56438
20	17.91198	33.13515
25	20.2	36.9926
30	23.8462	40.54498
35	26.50149	43.9039
40	29.0981	46.39039
60	39.09791	57.12877
80	46.85562	66.2703
100	55.64775	74.03699
120	63.14987	81.4
140	69.93785	87.24471
160	76.45408	93.31045
180	83.71392	99.28142

B Welke tablet heeft de snelste afgifte?

C Van welke tablet is de afgifte zuiver Ficks? Om deze vraag te beantwoorden kan men eventueel gebruik maken van het ruitjespapier. Vergeet dit niet in te leveren samen met de antwoorden.

D De eerder genoemde tabletten met vertraagde afgifte zijn uiteindelijk toch niet op markt gekomen. Veel konijnen kregen n.l. last van darmirritaties.

Besloten wordt om de experimentele verbinding te vervangen voor een pro-drug (Pre-itrosamab), zodat de kans op deze bijwerking wordt verkleind. Noem 5 andere **algemene** redenen voor de keuze van een prodrug.

E Het Pre-itrosamab (de prodrug dus van Itrosamab) wordt verder onderzocht

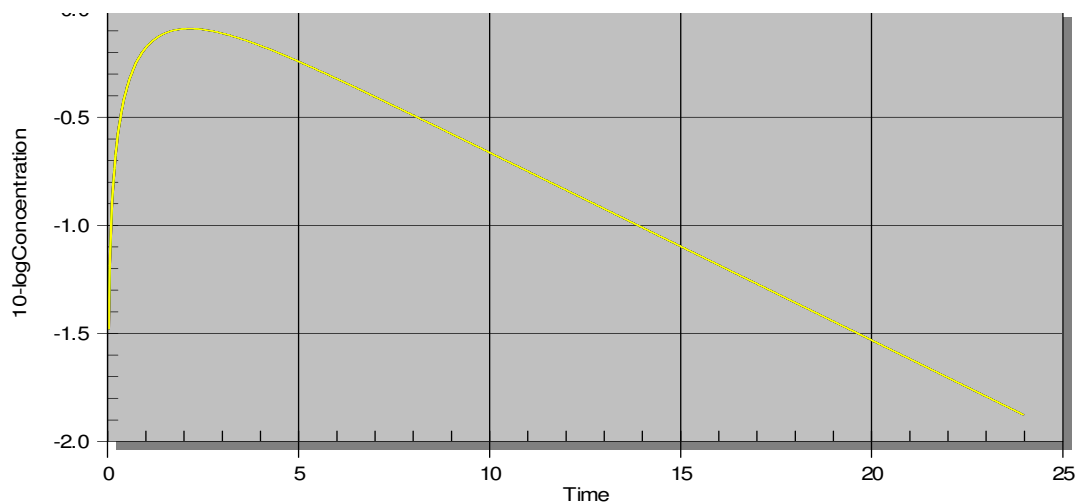
Er worden testen gedaan. Onderstaande figuur geeft het Pre-itrosamab-plasmaverloop weer na toediening van een Pre-itrosamabtablet aan een konijn. Let op dit is een logaritmische schaal!) De dosis was 125 mg,

$V_d=100L$, K_a is 0.9 per uur en de K_e is voor Pre-Itrosamab 0.2 per uur. Pre-itrosamab wordt voor 100% gemetaboliseerd tot Itrosamab. Het verdeelingsvolume van Itrosamab is hetzelfde als dat van Pre-itrosamab. De

K_e van itrosamab is echter veel groter (0.90 per uur). De K_f van itrosamab is hetzelfde als de K_e van Pre-Itrosamab. Alle Pre-Itrosamab wordt omgezet in Itrosamab. Neem onderstaande figuur over en schets daarin

het Itrosamab-plasma verloop na toediening van een tablet Pre-Itrosamab aan een konijn. Geef duidelijk aan welke parameters en hoe die parameters veranderen. Verklaar u antwoord duidelijk.

Concentration Time curve



F

In dit voorbeeld zijn de verdeelingsvolumina van de metaboliet (Itrosamab) en de prodrug (Pre-itrosamab) even groot. Geef een verklaring voor het feit dat in de praktijk na levermetabolisme het verdeelingsvolume van de metaboliet vaak kleiner is dan het verdeelingsvolume van de prodrug .

Vraag 4

Wordt **ook** afzonderlijk beoordeeld voor het portfolio (rekenvaardigheid). Laat duidelijk de logische gang van de berekening zien. Let ook op de significante cijfers. Zie ook bijlage II en III!

- A. Uit een grote hoeveelheid nieuw gemaakte tabletten wordt door persoon A op basis van 20 tabletten het 95%-betrouwbaarheidsinterval voor het gemiddelde gehalte van de stof statistizepam berekend op 235,1-245,3 mg. Persoon B meet de gehalten van 10 andere tabletten die uit dezelfde voorraad komen en vindt o.a. dat drie tabletten gehalten hebben van 225, 255 en 258 mg. Persoon B concludeert dat persoon A waarschijnlijk een *verkeerde berekening* heeft gemaakt. Heeft hij gelijk? Licht toe.
(3 punten)
- B. Persoon A constateert dat het gemiddelde van 240,2 in het betrouwbaarheidsinterval ligt en daarom de afwijking van gedeclareerd *niet significant* is. Heeft hij gelijk? Licht toe.
(2 punten)
- C. Persoon B vindt in de 10 tabletten een gehalten spreiding die iets kleiner is dan die in de 20 tabletten van persoon A en is daarover niet verbaasd. Persoon A denkt dat persoon B een *grotere* spreiding had moeten vinden en bij de gehaltebepalingen mogelijk fouten heeft gemaakt. Wie heeft gelijk? Licht toe.
(3 punten)
- D. Er worden voor de zekerheid twee nieuwe steekproeven tabletten genomen uit dezelfde voorraad en alle gehalten worden bepaald door persoon C. Als met een betrouwbaarheid van 95% getoetst wordt, hoe groot is dan de kans dat met de *F*-toets een *significant verschil* in gehalten spreidingen tussen beide nieuwe steekproeven wordt gevonden? Licht toe.
(2 punten)

Vraag 5

Anafranil tabletten

in de IB-tekst (wetenschappelijke bijsluiter) kunt u informatie vinden over de samenstelling van geneesmiddelen. De bijlage (IV) toont u deze informatie van Anafranil tabletten.

A. Benoem de functie van de hulpstoffen van de Anafranil 10 mg tabletten. Licht het antwoord toe, en geef aan of alle belangrijke hulpstoffen aanwezig zijn in de formulering.

B. Anafranil Retard tabletten bevatten het copolymeer van ethylacrylaat en methyl-metacrylaat. Beschrijf hoe de toevoeging van zo'n soort polymeer aan de tabletformulering kan leiden tot een tablet met gereguleerde afgifte.

C. De afgifte van Anafranil uit de tabletten kan bepaald worden met een dissolutietest. Welke keuzes zou u maken als u de afgifte uit Anafranil retard tabletten gaat onderzoeken? Beschrijf uw criteria voor belangrijke randvoorwaarden in zo'n test, zoals type test, samenstelling v/h incubatiemedium, duur van het experiment, en afgifte-criteria. Geef een korte toelichting bij de door u genoemde aspecten.