

ANTWOORDEN VOORBEELDTENTAMEN 3**FA-308, Formuleren en Bioequivalentie****cursusjaar 2007/2008, aanvullende toets****Uitwerking opgave 1A (8pt):**

Pot in koelkast: er ontstaat evenwicht met de omgeving. Ingebracht vocht te verwaarlozen op inhoud van de koelkast. Dus T en RV als opgegeven voor de koelkast: 6°C, 70% RV

Pot in stoof: gesloten systeem, T neemt toe, dus vanaf 20°C, 40% RV recht omhoog aflezen bij 40°C (RV stoof doet er dus niet toe). T in pot 40°C, RV 12-13%.

Pot 1: juist RV 2pt; en goede argumenten 2pt

Pot 2: juiste RV 2pt; argumentatie correct: 2 punten

Opg 1B (6pt)

Granulaat gedragt zich als amorfe stof. Er zit ook oppervlak binnenin de granulaat deeltjes.

Granulaat bevat ook vaak amorfe hulpstoffen bv zetmeel

- a) Hoge lijn is amorf (absorptie van water), lage lijn is kristallijn (adsorptie van water aan oppervlak)
 - beNoemen juiste grafieken: 2 punten
 - Correcte beschrijving van toestand van een granulaat: 4 punten

Opg 1C (6pt)

Letterlijk uit het collegedictaat:

- In contact brengen met een oppervlak (vast of vloeistof), dat een temperatuur heeft de lager ligt dan het dauwpunt van de lucht (condensator) → *absolute* vochtigheids verlaging
- In contact brengen met absorptentia. → *absolute* vochtigheids verlaging
- Daarnaast: de temperatuur in de ruimte verhogen. → *relatieve* vochtigheids verlaging.

Voor elke correcte methode → 2 punten; totaal 3*2=6 punten.

Vraag 2. (20 punten).**uitwerking opgave 2.****Opgave 2A (6pt)**

functie van de hulpstoffen en verklaar de verschillen

- cellulose: vulstof en desintegrans
- saccharine natrium: smaakstof
- mannitol, sorbitol: smaakstof, vulmiddel
- anijszaad, pepermunt: smaakstof
- zetmeel: vulstof en desintegrans
- natriumstearylfumaraat: (oplosbaar) smeermiddel
- crosspovidon: bindmiddel
- lactose: vulmiddel

Het grote verschil zit hem in de smaakstoffen: blijkbaar heeft fluoxetine(HCl) een vieze smaak; tevens zijn er in de dispergeerbare tablet oplosbare stoffen gekozen: een oplosbaar smeermiddel itt magnesiumstearaat.

Benoemen hulpstoffen: 6 pt, puntaftrek voor fouten

opgave 2B (2pt)

HCL zout: betere oplosbaarheid (2pt)

Opgave 2C (4pt)

Voor dispergeerbare tabletten zijn geen aparte test opgenomen in de Farmacopee; verwacht kan worden dat de desintegratie snel zal verlopen.

De tabletten moeten voldoen aan de dissolutietest voor directe afgifte: dus afgifte bepalen na 45 min, testen of de afgifte voldoet aan S1,S2,S3 (80%-75%-60%).

Desintegratietest: 2 pt

Dissolutietest: 2pt

Opgave 2D (6pt)

Blijkbaar is niet het uiteenvallen van het tablet, maar de oplosbaarheid of de opname van het farmacon beneden de maat. Mogelijk ligt dit aan de grotere hoeveelheid farmacon per tablet.

Wat ik wil horen:

- is de goede vorm van het fluoxetine gebruikt (base versus zout)? Is er gelet op de deeltjesgrootte? Wordt het farmacon goed bevochtigd?
- Zijn er verbeteringen aan te brengen in het productie proces? Bijvoorbeeld vermindering van de hoeveelheid hydrofobe hulpstoffen, zoals magnesiumstearaat of het moment van toevoegen (pas als laatste)
- Is het farmacon goed verdeeld over de hulpstoffen?
- Wordt er gebruik gemaakt van een granulaat?

Dit is een open vraag, belangrijk is dat ze de volgende zaken aan bod komen:

- grote hoeveelheid farmacon: 1pt
- vorm van het farmacon: 1 pt
- bevochtiging: 2 pt
- hulpstoffen/productieproces: 2pt

Uitwerking vraag 3:**Opg 3A (3pt)**

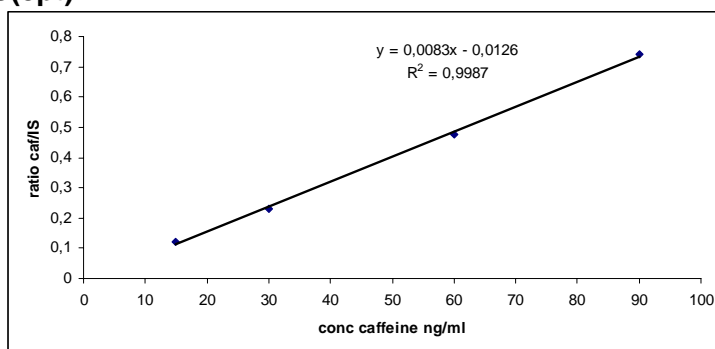
Groepen nog aangeven

1 pt per structuur

Opg 3B (3pt)

Bij pH4 is paracetamol nog steeds neutraal geladen net als bij pH 7 dus methode 2 is geschikt. De imidazool groep van cafeïne wordt positief geladen bij pH 4, deze gaat dus naar de polaire fase. Propyfenazon blijft neutraal bij pH 4 en gaat dus mee met paracetamol naar de apolaire fase.

1pt per farmacon

Opg 3C(8pt)

Vriend 1: 28,2 ng/ml

Vriend 2: 46,2 ng/ml

Vriend 3: 72,6 ng/ml

Puntentoekening:

grafiek correct incl grootheden+eenheden: 2pt

Regressielijn 2 pt

Waardes 2pt

Conclusie: 2pt

Opg 3D (6pt)

De IS heeft een veel hoger piekoppervlak, maar de ratio valt nog keurig binnen de waarden van de ijklijn, en het is ook zo dat de waarde van vriend 1/2/3 keurig in een 1:2:3 verhouding eruit komen.

De meest waarschijnlijke verklaring is dat het uiteindelijke monster na extractie veel geconcentreerder is of dat er een groter volume (2x teveel) geïnjecteerd is in de HPLC. Het is niet waarschijnlijk dat er 2x teveel IS is toegevoegd, dan zou de ratio van vriend 2 lager zijn dan van vriend1. Maar je kunt dit niet uitsluiten.....

Puntentoekening:

Juiste conclusie met uitleg: (uitkomst is betrouwbaar): 2 punten

Goed beargumenteerde verklaring voor afwijkende waarden voor IS en cafeïne: 4 punten

Uitwerking opg 4.**4A (8pt)**

- I. bioequivalente preparaten: Niet waar
- II. therapeutisch equivalente preparaten: waar.
- III. dezelfde schijnbare klaring (Cl/F): waar
- IV. dezelfde biologische beschikbaarheid: niet waar

2pt per goede stelling met goede toelichting.

4B (4pt)

grafiek D is de juiste

1 pt voor goede keuze, 3 pt voor argumentatie: ijklijn wordt gemaakt met vaste hoeveelheid gelabeld FSH en oplopende hoeveelheid ongelabeld FSH (1pt). Er is een anti-FSH antilichaam in de plaat gebonden (1pt); gelabeld en ongelabeld FSH concurreren voor binding aan het anti-FSH. Bij hoge conc FSH dus weinig label in de plaat gebonden (1pt);

bonuspunt (2pt): Curve is sigmoïdaal vanwege ligand-bindings karakteristieken (Fa106, Langmuir)

4C (8pt)

bereken eerst D_{max} en T_{max}. Hiervoor heb je de V_d/F nodig. Die is niet gegeven, moet berekend worden uit de gegevens van opg4A. V_d zelf en F zijn niet te bepalen maar de ratio wel: Cl/F= D/AUC =0.2475 L/h

D _{max} = V _d /F.(C _{max} -C _{min})	Tau-max= ln(C/C)/k
V _d /F=Cl/F/k	ln(C _{max} /C _i) 1,163
	tau-max 32,3 h
Cl/F 0,2475 l/h	Rideal 23,4 U/h
ke 0,036 h ⁻¹	dagdosis 562 U/dag
V _d /F 6,875 l	praktische 500 U/dag
C _{max} 160 U/l	of 550 U/dag
C _{min} 50 U/l	1 injectie is beter dan 2, dus voorkeur voor 500 U/dag
C _{max} -C _{min} 110 U/l	vervolgens: dosering controleren
D _{max} 756,3 U	

controle C _{max}	
=D.F/V _d *1/(1-e-kt)	
FD/V _d	72,7
1/(1-e-kt)	1,7
C _{max}	125,7 U/l

controle C _{min}	
=c _{max} .e-kt	
e-kt	0,4
C _{min}	53,0 U/l

eis50-160
gevonden 53-126 voldoet aan eis

puntentoekening: V_d/F: 2pt

D_{max}: 1pt

T_{max}:1pt

Rideal+dagdosis:1

Praktische dosis: 1

Controle: c_{max}+c_{min} 2pt

Totaal: 8pt

uitwerking 5A (7pt)

De F-toets moet worden uitgevoerd.

$$F = 5,8742 / 2,7912 = 4,429$$

$$F(7,9).05(2) = 4,20$$

=> spreiding bij methode B is significant groter dan bij A

puntentoekening

1 punt noemen van F-toets

3 punten voor het correct uitrekenen (varianties ipv sds, grootste boven)

3 punten voor de juiste F-waarde uit tabel en juist concluderen.

uitwerking 5B (7pt)

Nee, want dit is ALTIJD het geval. Om een conclusie te kunnen trekken over het verschil in gemiddelden tussen beide methoden moet gekeken worden of de nulhypothese (in dit geval $=0$) in het betrouwbaarheidsinterval ligt.

puntentoekening

geen punten als 'ja' geantwoord wordt

2 punten bij 'nee'

2 punten als iets gezegd wordt over dat dat altijd zo is

3 punten als toelichting van nulhypothese wordt gegeven

uitwerking 5C (6pt)

i. Onjuist. Methode A is beter wat betreft precisie, maar niet wat betreft gemiddelde afwijking. Je kan dus niet zeggen dat A beter is.

2 punten

ii. Onjuist. Ook als er een kleine overlap is, kan er een significant verschil zijn. Bepalend is het interval van het verschil in gemiddelden.

2 punten

iii. Onjuist. Het gemiddeld gehalte wijkt niet significant af van gedeclareerd (500 in interval), maar dat wil nog niet zeggen dat is aangetoond dat er geen verschil is. Er is grote spreiding.

2 punt