

Tentamenvraag Fa-208 herkansing
(Mdv_april '11)

Vraag 1. (20 punten).

opgave 1A. (5 punten)

Magnesiumstearaat en siliciumdioxide worden vaak aan tabletformuleringen toegevoegd. Leg uit wat de functie van deze beide hulpstoffen is en hoe ze dit tot stand brengen.

Glijmiddel

Een glijmiddel wordt toegevoegd om de vloeieigenschappen te verbeteren van granules en van tabletteermengsels (waardoor een regelmatigere matrijsvulling en daardoor een kleinere gewichtsspreiding wordt bereikt). Het meest gebruikte glijmiddel is *colloidaal siliciumdioxide*.

Omdat de silicadeeltjes heel klein zijn adheren ze aan het oppervlak van de granules en verminderen ze de frictie tussen de granules onderling.

Smeermiddel

Een smeermiddel wordt toegevoegd om adhesie van de granules aan de matrijswand in de tabletteermachine te voorkomen en om de tablet goed uit de matrijs te laten komen. *Magnesiumstearaat* is het meest gebruikte ('boundary lubricant') smeermiddel.

Smeermiddelen verminderen de wrijving tussen matrijsoppervlak en granule-/tabletoppervlak door een plaats tussen beide oppervlakken in te nemen. Er wordt een stevige film op de oppervlakken van de deeltjes gevormd (grensvlaksmering).

Beide hulpstoffen worden vlak voor compressie gemengd met de droge granules.

opgave 1B. (5 punten)

Magnesiumstearaat kan ongewenste effecten hebben op een aantal tableteigenschappen.

- Wanneer kan magnesiumstearaat een ongewenst effect hebben op de desintegratietijd. Geef een verklaring hiervoor.
- Wanneer kan magnesiumstearaat een ongewenst effect hebben op de geneesmiddelafgifte. Geef een verklaring hiervoor.

Een te hoge concentratie magnesiumstearaat veroorzaakt een vertraagde tablet desintegratie en geneesmiddelafgifte. Door het sterk hydrofobe karakter van deze stof (magnesiumstearaat vormt een hydrofobe film om deeltjes heen) wordt de bevochtiging van de tabletten verminderd met als gevolg een verlengde uiteenvaltijd en vertraagde vrijgifte van het ingesloten farmacon.

- Wanneer kan magnesiumstearaat een ongewenst effect hebben op de breukvastheid. Geef een verklaring hiervoor.

Een te hoge concentratie magnesiumstearaat vermindert de binding tussen granules (vorming van een hydrofobe film om granules heen) waardoor zachte tabletten ontstaan.

Deze ongewenste effecten zijn dus sterk gerelateerd aan de hoeveelheid (te veel!) magnesiumstearaat dat gebruikt wordt. Echter ook de totale mengtijd (te lang mengen!), de mengintensiteit en de manier waarop magnesiumstearaat gemengd is

met de andere tabletbestanddelen (gelijktijdig cq. achtereenvolgens toegevoegd) spelen een belangrijke rol hier.

opgave 1C. (5 punten)

Bij de bereiding van tabletten met een lage hoeveelheid farmacon (in de orde grootte van μg) is mengen een kritische processtap. Zo zal bij de bereiding van levothyroxinetabletten met $12,5 \mu\text{g}$ levothyroxine per tablet gebruik gemaakt worden van 'ordered mixing'.

Leg uit wat 'ordered mixing' is en welke methoden er zijn om geordend te mengen.

Ordered mixing oftewel geordend mengen is een manier van mengen van vaste stoffen waarbij een zeer goede mengkwaliteit wordt verkregen en een homogener mengsel wordt verkregen dan bij willekeurig mengen (*random mixing*). In dit geval moeten er vaste stoffen worden gemengd met een zeer slechte mengverhouding (hoeveelheid farmacon $< 0,5\%$ van het totale poedermengsel/tabletgewicht). Er moet hier gebruik worden gemaakt van *ordered mixing*:

Er zijn twee methoden om geordend te mengen:

1. Het farmacon wordt gemicroniseerd en aan een poedermengsel met relatief grote deeltjes (drager deeltjes) toegevoegd, de kleine deeltjes zullen geadsorbeerd worden aan de drager deeltjes.
2. Het farmacon wordt opgelost in een geschikt oplosmiddel (vluchtig, niet toxisch) en over het poederbed of granules gespreid

opgave 1D. (5 punten)

In de Europese Farmacopee zijn verschillende testen/kwaliteitseisen opgenomen voor de controle van tabletten. Van oudsher zijn dat de monografieën 'uniformity of content of single dose preparations' en 'uniformity of mass of single dose preparations'.

Waarom zijn beide testen/kwaliteitseisen voor tabletten opgenomen in de Farmacopee (m.a.w. wat is het belang?). Moeten tabletten altijd aan beide testen worden onderworpen of kan ook met een van beide testen worden volstaan?

Uniformity of mass of single dose preparations (2.9.5):

De gewichtsspreiding is eenvoudig te bepalen en geeft een maat voor de spreiding in het gehalte voor zover deze door afwijkingen in het gewicht wordt veroorzaakt.

Wanneer de tabletten voldoen aan de test op de gewichtsspreiding is dit (bij niet al te laag gedoseerde tabletten) een indicatie dat er geen grote problemen met de gehaltespreiding te verwachten zijn.

Indien voldaan is aan de test op gehaltespreiding (2.9.6) hoeft de test op gewichtsspreiding niet uitgevoerd te worden.

Uniformity of content of single dose preparations (2.9.6):

Spreidingen in het gehalte worden vaak niet door de gewichtsspreiding veroorzaakt maar door een slechte menging of door ontmenging tijdens afvullen. Daarom zijn kwaliteitseisen voor de gehaltespreiding ingevoerd.

De farmacopee laat deze test alleen uitvoeren wanneer per eenheid minder dan 2 mg of minder dan 2 % van het totaalgewicht aan werkzaam bestanddeel aanwezig is. Indien er dus $\geq 2 \text{ mg} / 2\%$ farmacon aanwezig is mag volstaan worden met de test op de gewichtsspreiding.

- a) Naar welke parameters wordt gekeken bij het bio-equivalentie onderzoek? Geef aan of er verschillen zijn tussen de EU en de USA richtlijnen (5 pnt)

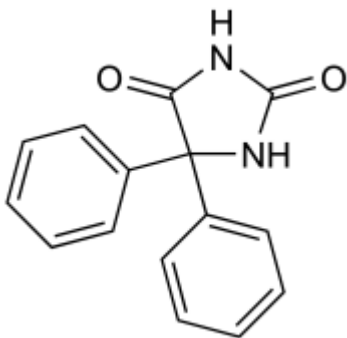
Biologische beschikbaarheid: de fractie die in de bloedbaan terecht komt na absorptie en leverpassage (EU). Er wordt gekeken naar AUC en Cmax. In de USA ook naar de absorptiesnelheid

Het Biochemical Classification System deelt stoffen in 4 klassen in, afhankelijk van hun mate van oplosbaarheid (hoog/laag) en permeabiliteit (hoog/laag)

	High solubility	Low solubility
High permeability	I	II
Low permeability	III	IV

Geef van elk van onderstaande stoffen aan tot welke klasse ze behoren; wat de limiterende factor is in hun orale biologische beschikbaarheid en hoe die verbeterd kan worden (5 pnt per deelvraag)

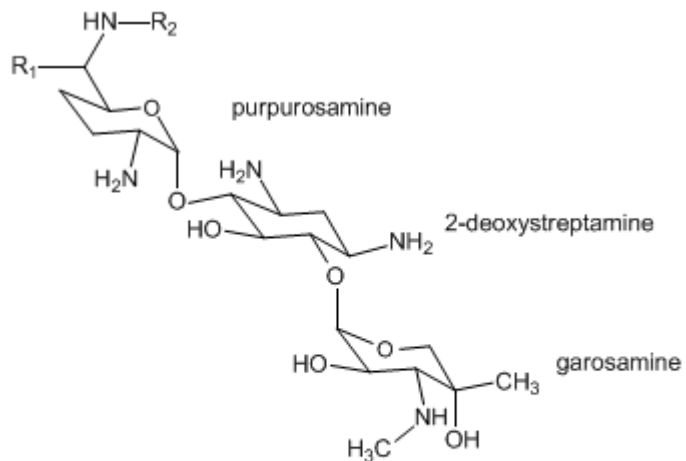
- b) fenytoïne



$pK_a = 8,3$; $\log P = 2,5$

Zwak zuur, in darm (pH ~7) ongeladen, dus slecht oplosbaar. Permeabiliteit is redelijk, (klasse II). dus de oplosbaarheid is de snelheidsbepalende stap. Oplosbaarheid verbeteren door goed oplosbare zoutvorm te kiezen. Oplossnelheid verbeteren door deeltjesgrootte, hydrofiele hulpstoffen en bevochtiger

c) gentamicine

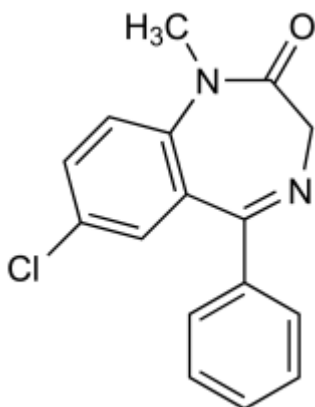


Gentamicin C ₁	$R_1 = R_2 = CH_3$
Gentamicin C ₂	$R_1 = CH_3, R_2 = H$
Gentamicin C _{1a}	$R_1 = R_2 = H$

pKa = 8,9, log P = -1,9

Base, in darm geladen. Oplosbaarheid geen probleem, maar uit de logP blijkt dat de permeabiliteit dramatisch slecht is. (Klasse III). Permeabiliteit kan eigenlijk niet verbeterd worden, dan moet het hele molecuul wijzigen. Orale opname onmogelijk.

d) diazepam



pKa = 3,3 , log P= 2,7

Zwakke base, in darm ongeladen, dus slecht oplosbaar. Permeabiliteit is redelijk, (klasse II). dus de oplosbaarheid is de snelheidsbepalende stap. Oplossnelheid verbeteren door keuze deeltjesgrootte, hydrofiele hulpstoffen en bevochtiger

Vraag 3

Bepaling van prednison in serum

Prednison concentraties kunnen m.b.v. HPLC in serum worden bepaald. Bekijk voor de structuur van prednison de bijlage. Hiervoor wordt het serum eerst opgewerkt volgens onderstaand protocol m.b.v. een tweefase extractie met chloroform en water. Als interne standaard wordt prednisolon gebruikt.

5 ml serum wordt verdund met 10 ml water en hieraan wordt 5 ml prednisolonoplossing (20 µg/ml) toegevoegd. Vervolgens wordt 3 maal met 30 ml chloroform geëxtraheerd. De chloroform-fasen worden samengevoegd en aangevuld tot 100 ml. Deze oplossing wordt 10 keer verdund met methanol en vervolgens geanalyseerd met HPLC.

Voor de standaardoplossing wordt 20 mg overgebracht in een maatkolf van 100 ml. Er wordt weer 5 ml prednisolonoplossing toegevoegd en aangevuld tot de streep met methanol. Deze oplossing wordt nog 1000 keer verdund met methanol en geïnjecteerd op de HPLC.

HPLC analyse leverde de volgende area's op:

	area prednison	area prednisolon
standaard	4265	1653
	4698	1833
monster	2335	1624
	2417	1752

- Geef aan waarom er gekozen is voor een extractie met chloroform.
- Bereken de concentratie prednison in het serum.
- Geef twee manieren om te controleren (zonder een interne standaard te gebruiken) of de extractie volledig is verlopen.
- Nadat je de gehaltebepaling hebt uitgevoerd m.b.v. een interne standaard bereken je ook de recovery voor je methode. Moet je de monsters nu nog corrigeren voor de recovery? Licht je antwoord toe

- In chloroform is zowel prednison en prednisolon zijn beide redelijk goed oplosbaar in chloroform en slecht oplosbaar in water. Door een tweefase extractie met chloroform uit te voeren is het mogelijk om de eiwitten in het plasma (die storen bij de verdere analyse) te scheiden van prednisolon en prednison.
- Standaarden hebben een concentratie van : 20 mg/100 ml -> 200 µg/l. Dit wordt nog 1000 keer verdund dus eindconcentratie standaard is 200 µg/l

	area prednison	area prednisolon	ratio pred/IS	gemiddeld	afwijking
standaard	4265	1653	2.58015729	2.57158437 3	0.77%
d	4698	1833	2.56301145 7		

monster	2335	1624	1.43780788 2	1.40868704 6	4.26%
	2417	1752	1.37956621		

Concentratie in monster: $1.40868/2.571584*200$ ug/l = 109.58 ug/l. Deze oplossing was 10 keer verdund: 1.0956 mg/l . In totaal 100 ml dus 109,6 ug prednison. Dit zat in 5 ml serum dus de serum concentratie was 21.9 ug/ml.

C. 1) 4^{de} extract uitvoeren en analyseren

2) een bekende hoeveelheid diazepam extraheren en analyseren (recovery bepalen) Uiteraard vergelijken met een onbewerkte standaard.

3) waterfase analyseren (deze optie is niet altijd mogelijk, maar wordt wel goed gerekend)

D. De monsters moeten niet gecorrigeerd worden voor de recovery omdat er hier al gebruik wordt gemaakt van een interne standaard. Deze interne standaard corrigeert al voor het verlies in de opwerking. Als er toch nog voor de recovery gecorrigeerd zou worden, zou er dubbel gecorrigeerd worden.

Bijlage 1: eigenschappen van Prednison. (bron: clarke)

Prednison

Corticosteroid

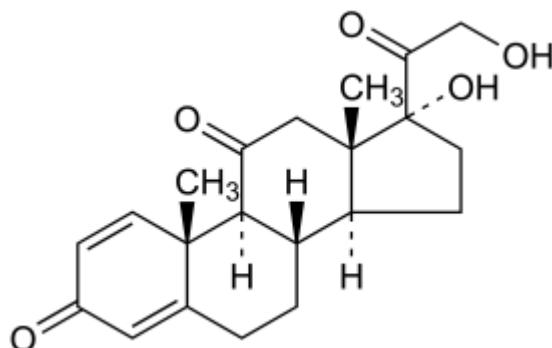
Synonyms. 1,2-Dehydrocortisone; Deltacortisone; Deltadehydrocortisone; Metacortandracin; NSC-10023.

Proprietary names. Colisone; Contancyl; Dacortin; Deltacortone; Deltason(e); Meprosona-F; Meticorten; Ofisolona; Orasone; Panafcort; Paracort; Predeltin; Predicor; Prednicort; Prednicorten; Prednidib; Prednitone; Promifen; Pulmison; Rectodelt; Sterapred; Trolic; Winpred.

17,21-Dihydroxypregna-1,4-diene-3,11,20-trione

$C_{21}H_{26}O_5 = 358.4$

CAS—53-03-2



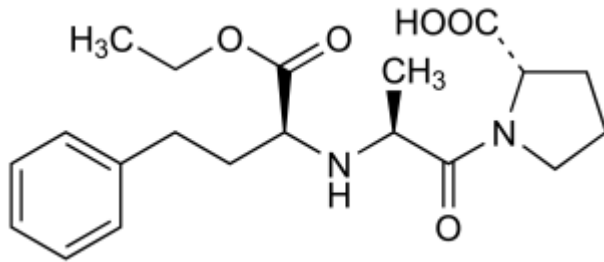
A white crystalline powder. M.p. 233° to 235°, with decomposition.

Practically insoluble in water; soluble 1 in about 150 of ethanol, 1 in 300 of dehydrated alcohol, and 1 in 200 of chloroform; slightly soluble in methanol.

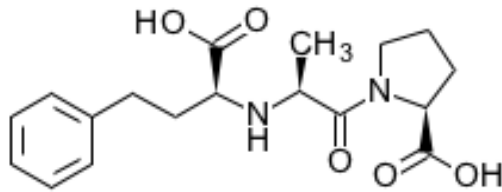
Vraag 4

Vraag X (20 punten)

Enalapril is een antihypertensivum van het type ACE-remmer, dat na absorptie wordt snel en volledig omgezet in de actieve metaboliet enalapriilaat. Enalapriilaat wordt soms ook intraveneus toegediend.



Enalapril



C11720

Enalapriilaat

	Oplosbaarheid (water)	Biol. Beschikbaarheid
enalapril	0.002 g/100 ml	65%
enalapriilaat	0.5 g/100 ml	35%

Opgave XA (6 punten)

Geef van de onderstaande stellingen aan of ze juist of onjuist zijn en licht toe.

- I Enalapril heeft een hogere BB ten gevolge van een betere oplosbaarheid
onjuist, enalapril is lipofieler dan enalapriilaat dus permeabiliteit zal een grote rol spelen.
- II Enalapril en Enalapriilaat zijn therapeutisch equivalente preparaten
Stelling is juist, B wordt volledig omgezet in A de werkzame stof is dus dezelfde.
- III Enalapril en Enalapriilaat zijn bioequivalente preparaten
Stelling is onjuist, B en A zijn niet bioequivalent want verschillende BB.

(2 punten voor elk juist antwoord)

Halfwaardetijd enalapriilaat	11 h
Verdelingsvolume enalapriilaat	1.7 L/kg
Therapeutisch venster	0.01-0.05 mg/L

Opgave XB (4 ptn.)

Enalapriilaat wordt ook wel intraveneus toegediend, welke infusiesnelheid is nodig om voor enalapriilaat een steady-state concentratie van 0.04 mg/L te bereiken? Ga uit van een patient met een lichaamsgewicht van 70 kg.

k_e , V_d , Cl en R_{inf} berekenen
(4 punten, 1 punt aftrek voor iedere foute parameter en ontbrekende eenheid)

Opgave XC (10 ptn.)

Enalapril tabletten zijn in de handel in doseringen van 2.5, 5.0, 10 en 20 mg. Ontwerp een doseringsschema voor een patient van 70 kg
Let op het kiezen van de juiste F (0.65)

- 1 punt elk voor kiezen correcte F en berekenen dosis, interval en R.
- 2 punten voor correct doseringsschema.
- 4 punten voor juiste controle en toelichting bij overschrijding C_{max} en C_{min}

Vraag 5 (25 punten)

Radar, het consumentenprogramma van de Tros, wil paracetamol tabletten (van 50 mg) van verschillende drogisterij ketens met elkaar vergelijken. Voor een pilot onderzoek gaan beperken ze zich eerst tot de reguliere apothekers en Kruitvat. Willekeurig worden 10 Kruitvat winkels en 10 apothekers geselecteerd. Per locatie wordt een doosje paracetamol tabletten van 50 mg gekocht en per doosje 1 tablet willekeurig gekozen voor de bepaling van het gehalte:

Apotheker	49.4	47.9	51.3	47.7	46.1	48.6	49.2	50.1	51.3	47.3
Kruitvat	49.1	46.6	51.2	45.1	44.6	48.2	48.6	49.6	51.5	46.2

Vraag 5A (5 punten)

Voldoen de tabletten van de apotheker aan de L1 eis van de EP 2.9.40 (zie bijlage). Licht de verschillende stappen in je berekening toe.

- gem=48.89; sd =1.70714 1
- als percentage van target: gem 97.78% en sd 3.41428 1
- $97.78 < 98.5 \Rightarrow M=98.5$ 1
- $AV = |98.5 - 97.78| + 2.4 * 3.41428 = 8.914272$ 1
- $AV < 15$ dus de tabletten voldoen aan de L1 eis. 1

Vraag 5B (5 punten)

Toets aan de hand van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil van gemiddelden of de gemiddelde gehalten verschillen tussen Kruitvat en de reguliere apothekers. Licht je

antwoord toe. (Extra info: bij Kruitvat is het gemiddelde 48.07 en de standaarddeviatie 2.39863)

Apotheker: gem 48.89 sd = 1.70714.

Kruitvat gem 48.07 sd = 2.39863.

$s_p = \sqrt{[(1.70714^2 + 2.39863^2)/2]} = 2.0818$.

tabel t-waarde is 2.09 .

95% CI: $(48.89 - 48.07) \pm 2.09 * (2.0818 / \sqrt{(1/10 + 1/10)}) \rightarrow (-1.136; 2.776)$.

De waarde nul valt in het betrouwbaarheidsinterval $\rightarrow H_0$ niet verwerpen.

Er is geen verschil in gemiddelde gehaltenes. .

1
1
2
1

Vraag 5C.(5 punten)

Een voorwaarde voor de toets van vraag B is dat de varianties in de beide populaties gelijk moeten zijn. Met welke toets kunnen we deze voorwaarde gaan toetsen en welke conclusie mogen we op basis van deze toets trekken?

F-toets op gelijkheid van varianties.

Apotheker: sd = 1.70714 Kruitvatsd = 2.39863.

$F = 2.39863^2 / 1.70714^2 = 1.974186$.

Tabel F- waarde bij 9 en 9 vrijheidsgraden = 4.03.

$\rightarrow H_0$ niet verwerpen.

Er is geen verschil in spreiding. .

1
2
1
1

Vraag 5D.(5 punten)

Een van de redacteuren van het programma merkt op dat van de 10 Kruitvat tabletten maar 2 een gehalte van meer dan 50 mg hebben. Hij vraagt zich dan ook af of het gehalte in de Kruitvat tabletten niet te laag is. Toets of het gemiddelde gehalte **lager** is dan 50 mg.

gem 48.07 sd = 2.39863.

Toetsingsgrootte is $= (48.07 - 50) / [2.3986363 / \sqrt{10}] = -2.544$.

Eenzijdige toets

tabel t-waarde is -1.83 (eenzijdig, 9 df) .

$\rightarrow H_0$ verwerpen.

De gemiddelde gehalte is dus lager dan 50. .

(Ook als twee-zijdig wordt getoetst dan wordt de nulhypothese verworpen, tabelwaarde is dan -2.09)

2
1
1
1