

**OEFENTentamen blok FA-308, Formuleren en Bioequivalentie  
cursusjaar 2007/2008, periode IV**

datum: vrijdag 27 juni 2008

tijd: 9-12 uur

locatie: Vechtse Banen, Examenhal 3

- a) Dit tentamen bevat 6 vragen.
- b) Er zijn in totaal 100 punten te verdienen.
  - Vraag 1: 18 pt
  - Vraag 2: 18 pt
  - Vraag 3: 16 pt
  - Vraag 4: 16 pt
  - Vraag 5: 14 pt
  - Vraag 6: 18 pt
- c) Vraag 6 telt mee voor het blok FA308 en telt ook mee voor "rekenvaardigheden".
- d) **Beantwoord elke vraag op de daarvoor vrijgelaten ruimte bij de vraag.** Vervolg uw antwoord op de achterzijde van het vragenformulier als de ruimte niet toereikend is. Schrijf het antwoord niet op de achterzijde van andere vragen (i.v.m. het snel nakijken door diverse docenten).
- e) **Schrijf op ieder antwoordblad uw naam en studentnummer en tafelnummer.**
- f) Het tentamen is geniet; maak dit niet los (ivm wegraken van tentamenbladen). Lever alle antwoordbladen in.
- g) De uitslag van het tentamen wordt bekend gemaakt via studiezaken en op WebCT
- h) Inkijken van het tentamen is alleen mogelijk na het maken van een afspraak. (Zie het blokboek)
- i) Bijlagen:
  - I. Farmacokinetische formules.
  - II. UV spectra
  - III. Statistiek tabellen
  - IV. EP monografie 2.9.40.

*SUCCESS!*

### **Vraag 1. (18 punten)**

#### **Vraag 1A. (4 punten)**

Momentum capsules bevatten 500 mg paracetamol. Het farmacon is als granulaat verwerkt in de capsules. De fabrikant geeft aan dat de volgende hulpstoffen verwerkt zijn in het granulaat: magnesiumstearaat, maïszetmeel, natriumlaurylsulfaat, croscarmellose natrium.

Wat is de functie van de hierboven aangegeven hulpstoffen?

- 
- 
- 
- 

#### **Vraag 1B. (4 punten)**

Stel dat u tabletten wilt maken in plaats van capsules, en u heeft het granulaat uit de Momentum capsules. Moet u extra hulpstoffen toevoegen en zo ja welke?

#### **Vraag 1C. (4 punten)**

In het kader van het preferentiebeleid (de verzekeraar wijst het goedkoopste middel aan voor vergoeding) wordt door de verzekeraar aangegeven dat u in plaats van Momentum capsules een generieke capsule dient af te leveren. U wordt gebeld door een patiënt die aangeeft dat het generieke geneesmiddel veel korter werkt dan de originele Momentum capsules.

Welke farmacokinetische parameters moet u vergelijken om een uitspraak te kunnen doen of het generieke geneesmiddel minder lang werkt?

#### **Vraag 1D. (6 punten)**

Wat zou de eventuele oorzaak kunnen zijn van de kortere werking (zie vraag 1C), gegeven het feit dat de gebruikte hulpstoffen (en concentraties hiervan) gelijk zijn?

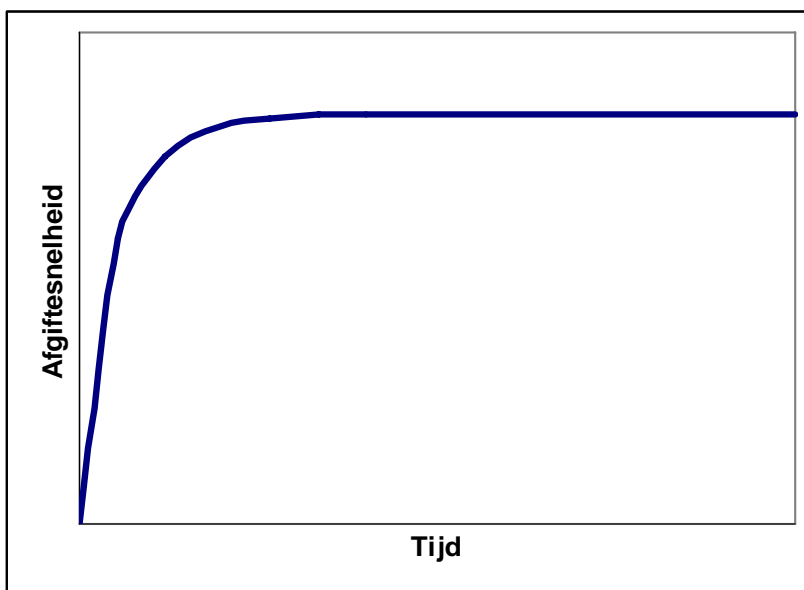
## Vraag 2. (18 punten)

### Vraag 2A. (4 punten)

Wat is het belangrijkste verschil in formulering tussen matrix systemen en reservoir systemen voor tabletten met gereguleerde afgifte? Wat is de bepalende factor voor de snelheid van afgifte voor de afzonderlijke systemen?

### Vraag 2B. (4 punten)

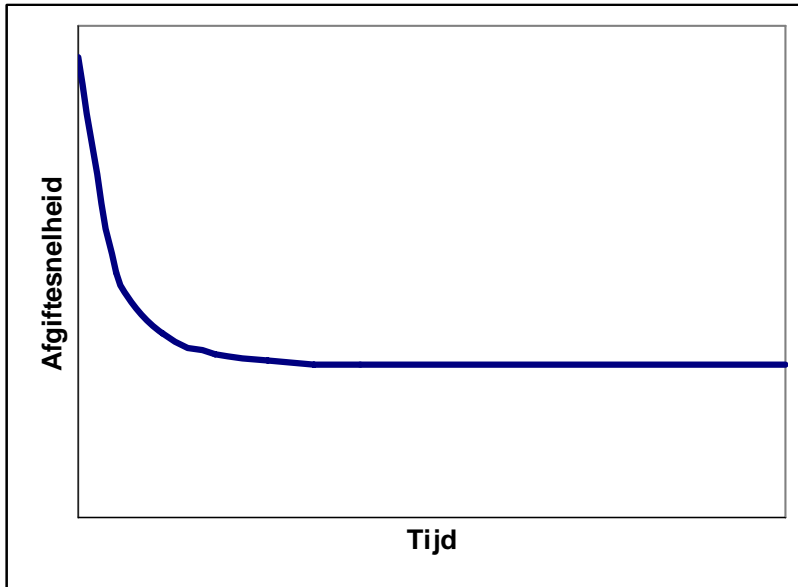
U werkt mee aan de ontwikkeling van een nieuw type tablet met gereguleerde afgifte. Het betreft een tablet met een reservoir systeem.  
U bepaalt de *in vitro* farmaceutische vrijgifte van een zojuist bereide batch van de tabletten. De afgiftecure laat zich als volgt schetsen:



Welke orde bereikt de afgiftesnelheid uiteindelijk? Geef een korte toelichting.

**Vraag 2C. (6 punten)**

De fabrikant wil graag weten of de tabletten (zie opgave 2B) na opslag nog steeds dezelfde afgiftekinetiek vertonen. Daarom bepaalt u na een opslagtijd van 1 jaar bij 20°C nogmaals de *in vitro* farmaceutische vrijgifte. Er wordt nu de volgende curve gevonden:



Verklaar het verschil in de gevonden curves en geef aan of dit aanleiding is om de opslagcondities te wijzigen.

**Vraag 2D. (4 punten)**

Schets de bijbehorende curve van de cumulatieve afgifte als functie van tijd voor de tabletten van vraag 2C.



-toelichting:

**Vraag 3. (16 punten). Gebruik voor deze opgave bijlage I.**

Een fabrikant heeft een infuus ontwikkeld van het antibioticum cephalexine.  
De farmacokinetische gegevens van dit farmacon staan in de onderstaande tabel.

<b>halfwaarde tijd</b>	4 uur
<b>verdelingsvolume</b>	1.5 L/kg
<b>klaring</b>	0.6 L/kg.uur
<b>orale biologische beschikbaarheid</b>	50%
<b>therapeutisch venster (plasma concentraties)</b>	2-20 mg/L

**Vraag 3A. (4 punten)**

Met welke toedieningsnelheid moet een cephalexine infuus gegeven worden om een therapeutische spiegel van 15 mg/L te bereiken? Ga uit van een patiënt met een lichaamsgewicht van 80 kg.

**Vraag 3B. (8 punten)**

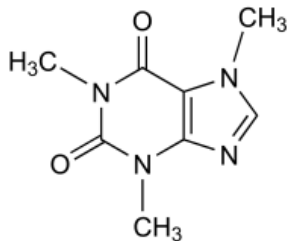
Cephalexine is ook in de handel als 1000 mg tabletten.  
Ontwerp voor deze tabletten een doseringsregime voor meneer Janssen (55 jaar, 80 kg).  
Controleer of de bereikte plasma concentraties binnen het therapeutisch venster blijven.  
Geef ook aan of het ontworpen doseringsregime patiëntvriendelijk is.

**Vraag 3C. (4 punten)**

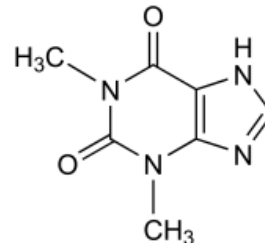
Cephalexine wordt voornamelijk via renale filtratie uitgescheiden, als onveranderde stof.  
Op welke wijze moet het doseringsregime (van vraag 3B) aangepast worden als het geneesmiddel aan een nierpatient gegeven wordt? Ga er vanuit dat de nierpatient slechts 50% van de normale nierfunctie heeft. Licht uw antwoord toe.

**Vraag 4. (16 punten). Gebruik voor deze opgave bijlage II.**

Caffeine wordt m.b.v. HPLC in speeksel bepaald. Er wordt gebruik gemaakt van een reversed phase C18 kolom en er kan gebruik gemaakt worden van onderstaande loopvloeistoffen. Theofylline wordt aan de monsters en standaarden toegevoegd als interne standaard.



**Caffeine**



**Theophylline**

loopmiddel	k' (caffeine)
20% Methanol + 0.1% ijszijn	3,2
30% Methanol + 0.1% ijszijn	1,1

**Vraag 4A. (4 punten)**

Zal caffeine of theophylline als eerste elueren van de kolom?

En welke mobiele fase is het meest geschikt voor deze analyse? Beargumenteer je antwoord.

**Vraag 4B. (2 punten)**

Na scheiding op de HPLC wil je de geëluerde verbindingen met UV meten.

Raadpleeg de bijlage voor de UV spectra van caffeine en theophylline.

Bij welke golflengte zou je willen gaan detecteren? Licht het antwoord toe.

**Vraag 4C. (6 punten)**

Voor de voorbereiding van de monsters wordt gekozen voor Solid Phase Extraction (SPE). Er wordt 3 ml speeksel geanalyseerd (in duplo) en 0.5ml van een standaard van 8 mg cafeïne/ml (ook in duplo). De standaarden en monsters worden gespiked met theophylline door toevoeging van 200 µl van een theophylline-oplossing (30 mg/ml). Er wordt met water aangevuld tot een eindvolume van 6 ml. Vervolgens wordt de SPE procedure uitgevoerd. Cafeïne en de IS worden van de SPE kolom geëluëerd met 2 ml methanol. Deze oplossing wordt geïnjecteerd in de HPLC en levert de volgende resultaten op:

	area theophylline	area cafeïne
standaard1	5637	7223
standaard2	6109	7951
monster1	5825	8343
monster2	5874	8228

Bereken de concentratie cafeïne in het speeksel.

**Vraag 4D. (4 punten)**

Bij bovenstaande analyse is geen ijklijn gebruikt. Op welke wijze controleert u de betrouwbaarheid van uw metingen?

naam:  
studentnummer:  
tafelnummer:

tentamen FA308/juni2008  
pagina 8/14

**Vraag 5. (14 punten)**

Men wil het eiwit IFN-gamma (16 kDa) in plasma bepalen met behulp van een immunoassay. Voor dit doel zijn twee systemen te koop: een sandwich ELISA en een competitieve ELISA.

**Vraag 5A. (8 punten)**

Bespreek het principe van een sandwich ELISA en een competitieve ELISA en geef aan hoe u met dit soort immunoassays de concentratie van IFN-gamma in plasma kunt bepalen.

-Sandwich ELISA:

-Competitieve ELISA:

**Vraag 5B. (6 punten)**

Welk systeem heeft uw voorkeur? Licht het antwoord toe.



**Vraag 6. (18 punten). Gebruik bij deze opgave bijlage III en bijlage IV.**

Een apotheker onderzoekt codeïnefosfaat tabletten van 2 verschillende fabrikanten. Het gedeclareerde gehalte is 10 mg. Onderstaande tabel geeft de gevonden gehalten van 10 individuele tabletten van beide fabrikanten weer. Ook zijn de gemiddelden en standaarddeviaties van deze tabletten weergegeven.

gehaltebepaling		
tablet	Fabrikant A (mg/tablet)	Fabrikant B (mg/tablet)
1	10,4	9,8
2	10,8	10,4
3	11,0	10,0
4	9,9	9,0
5	10,5	9,5
6	9,9	9,6
7	9,8	9,2
8	10,6	10,3
9	9,9	10,7
10	10,4	9,6
<b>gemiddeld gehalte</b>	10,32	9,81
<b>gehaltespreiding (s)</b>	0,424	0,540

**Vraag 6A. (6 punten).**

Wijkt voor fabrikant A het gemiddeld gehalte van de tabletten significant af van het gedeclareerde gehalte?

**Vraag 6B. (8 punten).**

Voldoen de tabletten van fabrikant B aan de eis voor haltespreiding? Bereken de acceptance value (zie EP 2.9.40) en geef aan welke beslissing de apotheker moet nemen.

**Vraag 6C. (4 punten).**

Is er een significant verschil in haltespreiding tussen beide batches tabletten?

## Bijlage I (bij vraag 3): kinetiek formules

$$Cl = k_e \cdot V_d$$

$$t_{1/2} = 0,693/k_e$$

$$AUC = F \cdot D / Cl$$

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$$\ln C_t = \ln C_0 - k_e \cdot t$$

$${}^{10}\log C_t = {}^{10}\log C_0 - (k_e/2,3) \cdot t$$

$$C_0 = D / V_d$$

$$AUC = C_0 / k_e$$

$$C_t = k_a / (k_a - k_e) \cdot (F \cdot D / V_d) \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$t_{\max} = 1 / (k_a - k_e) \cdot \ln(k_a / k_e)$$

$$C_{\max} = (F \cdot D / V_d) \cdot e^{-k_e \cdot t_{\max}}$$

$$C_{ss} = \frac{R_{inf}}{Cl} \cdot \infty$$

$$C = \frac{R_{inf}}{Cl} \cdot (1 - e^{-k \cdot t})$$

$$D_{m,\max} = \frac{V_D}{F} (C_{mtc} - C_{mec})$$

$$\tau_{\max} = \frac{\ln(C_{mtc} / C_{mec})}{k}$$

$$R_{ideal} = D_{m,\max} / \tau_{\max}$$

$$C_{av}^{\infty} = \frac{F \cdot D_0}{Cl \cdot \tau}$$

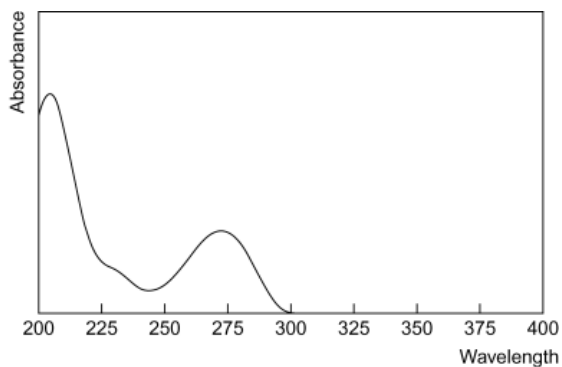
$$C_{\max}^{\infty} = \frac{F \cdot D_0}{V_D} \cdot \frac{1}{(1 - e^{-k \cdot \tau})}$$

$$C_{\min}^{\infty} = C_{\max}^{\infty} \cdot e^{-k \cdot \tau}$$

## Bijlage II (bij vraag 4): UV spectra

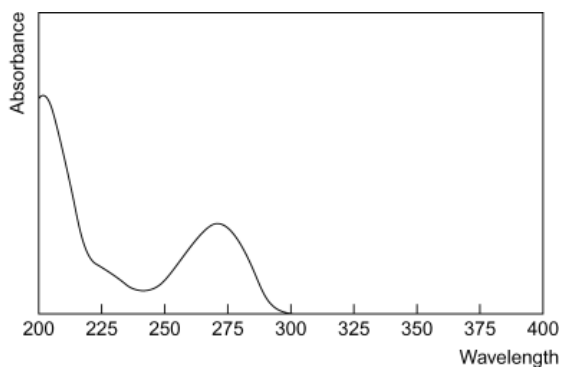
### Caffeine

Aqueous acid—273 nm ( $A^1_{\lambda}=504a$ ). No alkaline shift.



### Theophylline

Aqueous acid—270 nm ( $A^1_{\lambda}=536a$ ); aqueous alkali—275 nm ( $A^1_{\lambda}=650a$ ).



## Bijlage III (bij vraag 6): Statistiek tabellen

geen digitale bijlage; zoek zelf op in statistiekboek Medical statistics (Petrie et al)  
-tabel A2 (p125) en  
-tabel A5 (p126)

### statistiek formules

$$t = \frac{|\bar{X} - \mu_0|}{s/\sqrt{n}}$$

$$t = \frac{\bar{X}_d}{s_d/\sqrt{n}}$$

$$t = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{s_p * \sqrt{1/n_1 + 1/n_2}}$$

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

$$s_p = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

naam:  
studentnummer:  
tafelnummer:

tentamen FA308/juni2008  
pagina 13/14

## **Bijlage IV (bij vraag 6): monografie EP2.9.40**

(geen digitale bijlage; zoek dit zelf op in de EP 6.1)

## **AANVULLINGEN op de TOETS FA308.**

### **CORRECTIE op VRAAG 4C**

**In het tentamen is de tabel met meetwaardes weggevallen bij opgave 4C.  
Hieronder is de complete vraag 4C weergegeven.  
Beantwoord de vraag op pagina 7/15 van het tentamen (bij vraag 4C).**

#### **Vraag 4C. (6 punten)**

Voor de voorbereiding van de monsters wordt gekozen voor Solid Phase Extraction (SPE). Er wordt 3 ml speeksel geanalyseerd (in duplo) en 0.5ml van een standaard van 8 mg cafeïne/ml (ook in duplo). De standaarden en monsters worden gespiked met theophylline door toevoeging van 200 µl van een theophylline-oplossing (30 mg/ml). Er wordt met water aangevuld tot een eindvolume van 6 ml. Vervolgens wordt de SPE procedure uitgevoerd. Cafeïne en de IS worden van de SPE kolom geëluëerd met 2 ml methanol. Deze oplossing wordt geïnjecteerd in de HPLC en levert de volgende resultaten op:

Bereken de concentratie cafeïne in het speeksel.

-----