

UITWERKING FA208_toets april 2009

Vraag1

1A

- a) Metoprolol: klasse I/II, redelijk lipofiel en bij de pH van de darm (6 a 7) voor een groot deel geladen. Goede permeabiliteit. Limiterende factor: oplossen van het farmacon (kan verbeterd worden door het als zout te geven)
- b) Glibenclamide: klasse II. Stof is zeer lipofiel, oplosbaarheid is beperkend, met name door slechte bevochtiging. Stof is geladen bij neutrale pH (sulfonamide=zure NH groep). Eenmaal opgelost is er geen probleem met permeabiliteit.
- c) Hydrochlorothiazide: klasse III/IV: Hydrofiële verbinding (negatieve logP); veel polaire groepen. Oplosbaarheid is matig, maar vooral de permeabiliteit is beperkende stap in de absorptie vanuit maagdarmkanaal. De beide sulfonamide groepen krijgen een negatieve lading bij hoge pH (maar pas boven de pH in de darm)

1B

- a) Metoprolol: oplosbaarheid verhogen door gebruik te maken van een bevochtiger, kleine deeltjesgrootte, hydrofiële hulpstoffen. Oplosbaarheid verhogen door gebruik te maken van een zoutvorm
- b) Glibenclamide: oplosbaarheid verhogen door toevoegen van hydrofiële hulpstoffen en een bevochtiger, let ook op goede deeltjesgrootte
- c) Hydrochlorothiazide permeabiliteit verhogen door molecuul lipofieler te maken (derivatiseren; complex vormen met tegenion)

1C

-hypromellose (E464): bevochtiging, matrixvorming, bindmiddel, desintegrans

-indigokarmijn (E131): kleurstof

-magnesiumstearaat: smeermiddel, glijmiddel

-microkristallijne cellulose: desintegrans, vulmiddel

-polyethyleenglycol 8000: bevochtiging, matrixvorming, bindmiddel, smeermiddel

-polyvinylpovidon: bindmiddel, matrixvormer

-talk: glijmiddel, smeermiddel

-titaandioxide (E171): kleurstof

Vraag 2

2A

Zie Mollier diagram: het dauwpunt in de gesloten verpakking zal liggen bij 10 graden. De RV in de buitenlucht heeft geen invloed op de RV in de container (gesloten systeem). De RV in de container zal het laagste zijn bij de hoogste temperatuur, antwoord C is dus de beste keuze.

2B

hulpstof A is het meest geschikt: deze stof zal veel water kunnen opnemen, voordat er sprake is van een duidelijke toename van de wateractiviteit. Tweede keus is stof B en stof C is absoluut het minst geschikt, omdat bij een geringe toename van het watergehalte de wateractiviteit behoorlijk toeneemt.

De hulpstof moet water kunnen ABSORBEREN, zodat het water geen reactie aan kan gaan met het farmacon.

Vraag3.

3A

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-48h} + AUC_{48-\infty}$$

$$AUC_{0-48h} = 178 \text{ h.mg/l (trapezium methode of rekenmachine)}$$

$$AUC_{48-\infty} \text{ kan berekend m.b.v. formule } (Conc(48)/ke) = 14 \text{ h.mg/l}$$

$$AUC(\text{totaal}) = 192 \text{ h.mg/l}$$

Schijnbare klaring = Cl/F (zie hoorcollege) en kan afgeleid worden uit formule
 $Cl/F = D/AUC$

$$Cl/F = 5.2 \text{ L/h}$$

3B

F kan afgeleid worden uit het schijnbare verdelingsvolume (Vd/F) en het verdelingsvolume dat gegeven is (1 L/kg)

$Vd = Cl/ke$	
$Vd/F = (Cl/F)/ke$	90,2 L
$Vd(\text{literatuur}) =$	1 L/kg
$BW =$	75 kg
$Vd(\text{lit}) =$	75 L

$F = Vd(\text{theor})/Vd(\text{exp})$	0,83
$F =$	83%

3C

doseringsadvies

C_{mtc}	70 mg/L
C_{mec}	40 mg/L
$D_{max} = Vd/F(C_{mtc} - C_{mec})$	2804 mg
$t_{max} = \ln(C_{mtc}/C_{mec})/ke$	9,7 h
R_{ideal}	289,3 mg/h
doseringsinterval praktisch	8 h
ideale dosering/8h	2315 mg
ideale dosering/6h	1736 mg

gecoate tabletten dus niet breken

advies: iedere 8 h 2 tabletten

controle:

C_{av}	46,3 mg/l
C_{max}	57,8 mg/l
C_{min}	36,4 mg/l

conclusie: concentraties zijn iets lager dan ondergrens

Vraag 4

4A

Activeren van de kolom met methanol

Equilibreren van de kolom met een oplosmiddel wat lijkt op het monsteroplosmiddel. Dit zorgt ervoor dat het monster niet meteen van de kolom elueert

Monster **opbrengen**

Wassen van de SPE kolom waarbij de te bepalen stof op de kolom blijft zitten en ongewenste stoffen van de kolom gewassen worden

Elueren van de kolom. Hierbij wordt de te bepalen stof (hier prednisolon) van de kolom geelueerd met een geschikt oplosmiddel. Dit oplosmiddel moet zo gekozen worden dat eventueel ongewenste stoffen zo min mogelijk geelueerd worden.

4B.

De standaard bevat $0,25 \cdot 200 = 50$ ng prednisolon. Dit zit uiteindelijk in 100 μ l methanol dus de eindconcentratie van de standaard is 0.50 ng/ μ l. Standaarden wijken minder dan 3% af dus mogen gemiddeld worden.

De eindconcentratie in het monster is $1.552/1.2066 \cdot 0.50 = 0.64$ ng/ μ l. De SPE kolom was geelueerd met 100 μ l methanol dus de eindopbrengst is in totaal 64 ng prednisolon. Dit zat in 3 ml urine dus de concentratie in urine is $64/3 = 21.4$ ng/ml

	area prednisolon	area hydrocortison	ratio pred/HC	gemiddeld	afwijking
standaard	2015	1653	1.219	1.2066	2.07%
	1950	1633	1.194		
monster	2533	1624	1.56	1.552	1.03%
	2489	1612	1.544		

4C

Standaard is 0.25 μ g/ml = ng/ μ l. Dus bij injectie van 50 μ l niet bewerkte standaard wordt er 12.5 ng prednisolon ingespoten in de HPLC. Dit geeft een piekoppervlak van 1116 A.U. (gemiddelde van de 2 oplossingen; verschil tussen de waardes <3%).

Prednisolon geeft in deze analyse dus een area van $1116/12.5 = 89.3$ A.U./ng

Bij de voorbewerkte standaard wordt een gemiddeld piekoppervlak gevonden van 1982 A.U. Dit komt overeen met $1982/89 = 22.2$ ng prednisolon. Na de SPE extractie werd 50/100 μ l in de HPLC ingespoten; er was dus $2 \cdot 22.2 = 44.4$ ng prednisolon aanwezig in het SPE eluaat.

De standaardoplossing van 200 μ l bevatte $200 \cdot 0.25 = 50$ ng prednisolon. De recovery van prednisolon is dus $44.4/50 = 88.8\%$

4D

De recovery van de IS kan ook berekend worden uit de bovenstaande gegevens; je kunt dit op vergelijkbare wijze doen als bij 4C beschreven is. De recovery is 97% (er werd 75 ng hydrocortison ingespoten; 11.3 A.U./ng hydrocortison; na SPE extractie werd 145 ng hydrocortison teruggevonden in 50 μ l; in een volume van 100 μ l MEOH zat dus 290 ng hydrocortison; er was gespiked met 300 ng; recovery van hydrocortison is 97%).

De IS moet in dezelfde mate geëxtraheerd worden als het analiet; de recovery moet aanzienlijk zijn (anders kans op grote fouten).

Vraag 5

5A

Het correcte antwoord is: 95% betrouwbaarheidsinterval = $\text{mean} \pm t(0.05;5) \cdot s / \sqrt{n}$. CI=[92.7-102.7]
Deze formule is af te leiden uit de formule die op het formule blad gegeven is voor testen op gemiddeld gehalte van 1-sample steekproef.

Een veel gegeven (maar niet correct) antwoord is dat het 95% betrouwbaarheidsinterval gelijk is aan sample mean $\pm 1.96 \cdot \sigma / \sqrt{n}$. Maar de sigma (spreiding in het populatiegemiddelde) is niet bekend. Een ander fout antwoord is dat er niet gecorrigeerd wordt voor \sqrt{n} .

5B

sd2	22,67	61,47
Ftest	2,71	
F(5,5)	7,15	

F < waarde; oftewel er is geen sign. verschil

5C

Gegeven zijn de gewichten van 10 tabletten (gemiddeld gewicht: 511.3 mg/tablet) en het gemiddeld gehalte (104.7 mg KCl) van de batch tabletten. Hiermee kan voor ieder tablet een individueel gehalte berekend worden. De aanname is dat een tablet met een gemiddeld gewicht overeenkomt met een tablet met het gemiddeld gehalte. Zie EP 2.9.40 laatste pagina voor formules ($x = w \cdot A/W$):

Gemiddelde gehalten:

105,4241	104,1958	105,6288	102,7629	100,9205
99,48758	112,5888	103,7864	102,3535	109,5182

105%	104%	106%	103%	101%
99%	113%	104%	102%	110%

105%
4%

M=101,5
13,1

Gemiddeld gehalte > 101.5 -> M=101.5; AV = $X - 101.5 - k \cdot s = 13.1$. De tabletten voldoen aan de eis. Voor X moet dus het gemiddelde gehalte in % tov gedeclareerd (100 mg) genomen worden en voor de spreiding ook de spreiding in de % gehalten dus niet de spreiding in gewichten).

5D

De test op Mass variation is toegestaan; de tabletten bevatten 100 mg > 25 mg farmacon (25 mg of 25% regel). Het is dan niet noodzakelijk om gehalte bepalingen op individuele tabletten te doen.