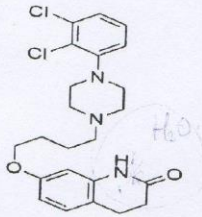


Vraag 1 Ablify tabletten (30pt)

Abilify™ (stofnaam aripiprazol) is een antipsychoticum dat tegenwoordig ook aan kinderen met bijvoorbeeld autisme, pdd nos of adhd wordt gegeven. Abilify™ is verkrijgbaar als tablet in de sterkte 10, 15 en 30 mg. Bij kinderen is de dosering 2 mg. Omdat deze dosering teveel afwijkt van de normale tabletsterkte moet er een nieuwe tablet-formulering worden samengesteld.

Gegevens aripiprazol:



Mol gewicht 448, biologische beschikbaarheid 87%,
logP= 4.5, t_{1/2}= 75 uur, actieve metaboliet t_{1/2}= 94 uur,
waterige oplosbaarheid 8.10⁻³ g/L

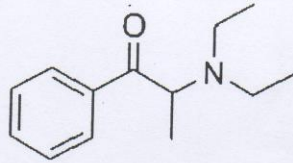
- Beredeneer of een 30 mg tablet aripiprazol met of zonder voedsel ingenomen moet worden. Wat zou het effect van voedsel kunnen zijn en wat zou de consequentie hiervan kunnen zijn? (5ptn) Stof heeft een hoge logP. voedsel bevat vet en farmacon wordt meegeemulgeerd door galsappen. Oplosbaarheid gaat omhoog
- Welke aspecten zijn van belang wanneer je een generiek aripiprazol tablet op de markt wilt brengen? Denk aan alle aspecten die voor de apotheker relevant zijn. (5ptn) Tablet moet bioequivalent zijn. Denk ook aan de algemene vereisten: Ph. Eur eisen, wetboek, houdbaarheid, smaak etc
- Uiteraard moet je eigen bereiding gelijkwaardig zijn aan Abilify. Waarom? Anders krijg je klachten...Hoe toon je aan dat dit al dan niet het geval is? BCS klasse 2, dus geen biowaiver. C_{max}, T_{max} en AUC gelijk(5ptn)
- Geef een kwalitatieve samenstelling voor een tablet met 2mg aripiprazol (5ptn) Zie hulpstoffen tablet....
- In het registratiedossier (module 3) van Abilify™ 10mg tabletten zijn o.a. de chemisch-farmaceutische gegevens te vinden: dat wil zeggen alle gegevens omtrent de samenstelling, bereiding en kwaliteitscontrole van een geneesmiddel. Voor de kwaliteitscontrole is o.a. een dissolutiemethode beschreven. De dissolutiemethode voor de 2mg tabletten is nog niet opgesteld. Er wordt aan u gevraagd zo'n dissolutiemethode op te stellen. Geef aan hoe uw methode er uit gaat zien. Betrek in uw antwoord: de gekozen Ph. Eur. methode, samenstelling en eventuele hoeveelheid van het oplosmedium en de analytische methode. Geef ook

aan in welke gevallen deze oplostest in het bijzonder van belang is. Betrek in uw antwoord o.a. de uitvoering van een desintegratietest en het BCS-systeem. (5ptn) Noem paddle, basket en doorstoomcel uit de Ph.Eur. Doorstroomcel werkt sneller en heeft sinkcondities, echter de gevoeligheid kan lager zijn. Detectie: bv met UV. Let op: nu bevat het tablet 2mg en is daarmee BCS1.... en komt dus wel in aanmerking voor een biowaiver. Aangezien de stof goed oplosbaar is kun je je zelfs afvragen of een desintegratietest niet belangrijker is dan een oplostest!

- f) De grondstof leverancier van het aripiprazol waarschuwt dat het watergehalte van de stof lager moet blijven dan 0.5%. Wat betekent dit voor de praktische toepassing van de stof in de formulering? Beschrijf hoe je komt tot een specificatie voor het watergehalte van je formulering. (5ptn) Dan moet je dus eerst informatie hebben over de Aw, dus een vocht isotherm! M.b.v de vochtisotherm is dan te bepalen wat de maximale Rv mag zijn. Eventueel kunnen er gedroogde hulpstoffen worden toegevoegd welke vocht kunnen binden.

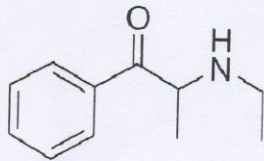
Vraag 2 Een eetlustremmer (20ptn)

Ethcathinone is een analoog van amfetamine dat wordt gebruikt als eetlustremmend middel. Het wordt oraal toegediend als de inactieve prodrug Amfepramone. Amfepramone wordt na opname snel en volledig omgezet in Ethcathinone.



Amfepramone

Biologische beschikbaarheid: 90%
Oplosbaarheid (water): 0.12 g/100ml



Ethcathinone

Biologische beschikbaarheid: 40%
Oplosbaarheid (water): 0.58 g/100ml

- a) Geef aan waarop hogere BB van Amfepramone berust en leg uit of deze stoffen therapeutisch dan wel bioequivalent zijn. Licht je antwoord toe. (4ptn)

Halfwaardetijd ethcathinone	2 h
Verdelingsvolume ethcathinone	0.6 L/kg
Therapeutisch venster	0.05-0.5 mg/L

- b) Ethcathinone wordt ook wel intraveneus toegediend, welke infusiesnelheid is nodig om voor ethcathinone een steady-state concentratie van 0.2 mg/L te bereiken? Ga uit van een patient met een lichaamsgewicht van 70 kg. (4ptn)
- c) Amfepramone tabletten zijn in de handel in doseringen van 5.0, 10, 25 en 50 mg. Ontwerp een doseringsschema voor een patient van 70 kg. (8ptn)
- d) Verwacht u hetzelfde doseringsschema indien Amfepramone langzaam (i.p.v. snel) tot Ethcathinone wordt gemetaboliseerd? Geef globaal aan welke parameters veranderen en welke gevolgen dit kan hebben voor het doseringsschema? (4ptn)

A: Hogere BB berust op permeabiliteit want beide stoffen zijn voldoende oplosbaar. Amf. is lipofieler en zal dus beter celmembranen passeren. Stoffen zijn therapeutisch equivalent, want hebben uiteindelijk dezelfde werking. Niet bioequivalent door verschillende BB.

B: k_e , V_d , Cl en R_{inf} berekenen

$$k_e = \frac{0.693}{t_{1/2}} = \frac{0.693}{2} = 0.347 \text{ h}^{-1}$$

$$V_d = 0.6 \cdot 70 = 42 \text{ L}$$

$$Cl = k_e \cdot V_d = 0.347 \cdot 42 = 14.6 \text{ L h}^{-1}$$

$$R_{inf} = C_{ss} \cdot Cl = 0.2 \cdot 14.6 = 2.91 \text{ mg h}^{-1}$$

C: Let op het kiezen van de juiste F (0.90)

$$D_{n, \max} = \frac{V_d}{F} (C_{n, \max} - C_{n, \min}) = \frac{42}{0.9} (0.5 - 0.05) = 21 \text{ mg}$$

$$\tau_{\max} = \frac{\ln\left(\frac{C_{n, \max}}{C_{n, \min}}\right)}{k_e} = \frac{\ln(10)}{0.347} = 6.64 \text{ h}$$

$$R_{ideel} = \frac{D_{n, \max}}{\tau_{\max}} = \frac{21}{6.64} = 3.16 \text{ mg/h}$$

$24 \times 3.16 \approx 75$ mg per dag \rightarrow 3x 25 mg meest logisch, maar C_{\max} komt dan iets te hoog uit (zie controle). 4x daags 20 mg blijft prachtig binnen limieten, maar is erg onpraktisch m.b.t. aantal doseringen en twee tabletten per keer slikken.

D: Nee, de eliminatie kan dan ook worden beïnvloed.... (een soort arle)

Controle (let op juiste D en τ ; reële waarden invullen i.p.v. ideale):

$$C_{\text{max}}^{\text{reel}} = \frac{F \cdot D_0}{V_d} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k\tau}} = \frac{0.90 \cdot 25}{42} \cdot \frac{1}{1 - 0.0625} = 0.536 \cdot 1.067 = 0.571 \text{ mg/L}$$

0.571 mg/L (0.490 mg/L bij 4x 20)

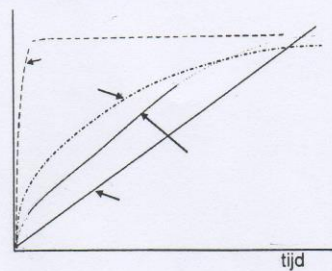
$$C_{\text{min}}^{\text{reel}} = C_{\text{max}}^{\text{reel}} \cdot e^{-k\tau} = 0.571 \cdot 0.0625 = 0.036 \text{ mg/L}$$

0.036 mg/L (0.061 mg/L bij 4x 20)

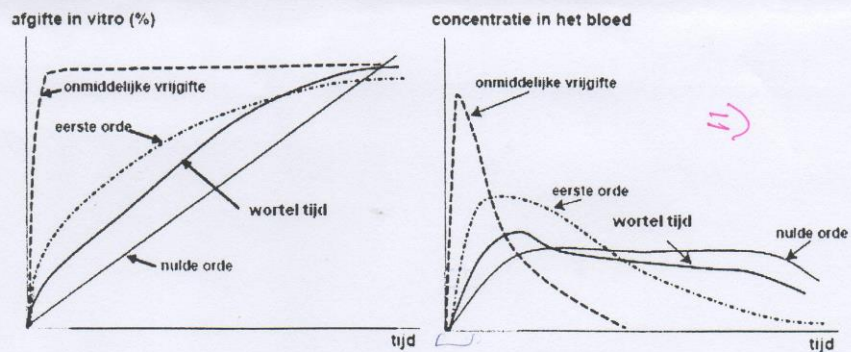
Vraag 3 Vertraagde afgifte (20ptn)

Vertraagde afgifte preparaten kunnen op basis van de toegepaste technologieën o.a. worden ingedeeld in matrixsystemen, reservoirsystemen en osmotische systemen. Afhankelijk van het systeem/toegepaste technologie kunnen de afgifteprofielen van vertraagde afgifte tabletten sterk verschillen zoals weergegeven in onderstaand figuur.

afgifte in vitro %



A. Geef in het figuur aan welk profiel bij de directe afgifte hoort en geef bij de vertraagde afgifteprofielen aan volgens welke orde (0e orde, 1e orde of wortel-tijd afgifte) de afgifte verloopt. Teken ook de vier bijbehorende plasmaconcentratie-tijdcurves.



B. Welk afgifteprofiel wordt veelal als het meest ideale/ gewenste afgifteprofiel gezien bij vertraagde afgifte tabletten en geef aan waarom?

Bij het ontwerpen van tabletten met een gereguleerde afgifte wordt vaak gestreefd naar een nulde orde afgiftekinetiek (d.w.z. een constante afgiftesnelheid voor het betreffende farmacon totdat het gehele afleveringssysteem leeg is) omdat hiermee de meest vlakke bloedspiegel verkregen kan worden.

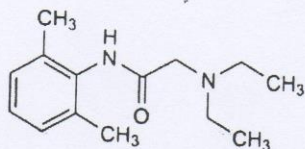
C. In de praktijk blijken toch veel vertragingstechnologieën te resulteren in andere/gewijzigde afgifteprofielen (anders dan bedoeld onder B). In welke gevallen zullen ook deze afgifteprofielen acceptabel zijn voor vertraagde afgifte tabletten?

Indien het gaat om een farmacon met een grote therapeutische breedte zal ook met een wortel-tijd of zelfs een eerste orde afgifteprofiel gedurende voldoende lange tijd ('prolonged') therapeutische plasmaconcentraties (d.w.z plasmaconcentraties die binnen de therapeutische breedte vallen) kunnen worden gehandhaafd.

D. De afgiftesnelheid uit reservoirsystemen kan worden beschreven met de volgende formule: $dM/dt = ADK\Delta C/h$
Verklaar aan de hand van deze formule hoe bij deze systemen gedurende een groot deel van de tijd de meest ideale/gewenste afgiftekinetiek kan worden bereikt.
Uit de formule blijkt dat gedurende de tijd dat er in het reservoir een verzadigingsconcentratie heerst, ΔC constant zal blijven (constante concentratiegradiënt) en de afgiftesnelheid dan ook constant (m.a.w. 0^e orde afgifte) zal blijven (aangezien A, D, K en h ook constanten zijn).

Vraag 4 Lidocaine gel (20ptn)

Een 20 mg/g lidocaine.HCl gel voor lokaal gebruik (farmacon geheel opgelost) wordt geanalyseerd met behulp van RP-HPLC.



Lidocaine

- Schat de pK_a van deze stof. (2ptn) $pK_a = \text{ong. } 8$
 - Een lakmoespapiertje wordt in de gel gestoken; welke kleur zal dit papiertje krijgen? (1ptn) Zwak zuur (vanwege de geprotoneerde base), dus rood.
 - Beschrijf de componenten waaruit de mobiele fase bestaat. (3ptn) Water, methanol, redelijk basische stof moet ongeladen worden dus ionpaar, buffer ($<pH$).
- De retentietijd op het HPLC systeem van lidocaine.HCl blijkt 39 min te zijn. Uracil, die geen interactie aangaat met de stationaire fase, blijkt een retentietijd van 1 min te bezitten.
- Wat is de capaciteitsfactor van lidocaine.HCl? (2ptn) $k' = t_r - t_m / t_m = 39 - 1 / 1 = 38$
 - Moet deze capaciteitsfactor verhoogd of verlaagd worden? Hoe doe je dat? (3ptn) Verlaagd, meer methanol in mobiele fase.
- In het chromatogram zit vlak naast de lidocaine.HCl piek ook een storende piek uit de gel. Hoe kunnen deze twee stoffen beter gescheiden worden? (3ptn) Meer water; beide stoffen meer naar stationaire fase; ene bv. meer vertraagd dan de andere \rightarrow meer uit elkaar getrokken

De volgende gehalten worden gevonden:

20,1; 20,2; 22,1; 21,7; 22,0; 20,5; 22,0; 22,0; 21,8; 21,9 mg/g

- Wat is uw advies mb.t. vrijgifte van de gel in relatie tot de eisen uit de Ph. Eur. monografie 2.9.40 (uniformity of dosage units)? U kunt eventueel bijlage I en II gebruiken. (2ptn) Eis mag niet gebruikt worden; geldt niet voor deze gel.

Het gehalte aan lidocaine.HCl wordt ook bepaald in plasma. Hierbij wordt het plasma opgewerkt via: SPE of vloeistof-vloeistof extractie.

- Welke monstervoorbewerking heeft de voorkeur? (2ptn) SPE, reden: o.a. $<$ volume, minder arbeidsintensief, minder verlies, automatiseerbaar, snel
- Er wordt gekozen voor de vloeistof-vloeistof extractie. Voor de correcte procedure moet gekozen worden tussen gebruik maken van de 'recovery' of van een interne standaard. Wat heeft uw voorkeur? (2ptn) bij recovery kunnen afwijkingen optreden; bij i.s. wordt verlies bij elke handeling gecorrigeerd.

Vraag 5 Statistiek (rekenvaardigheden) (10ptn)

In een studie werd gekeken naar de bioequivalentie tussen twee formuleringen van een geneesmiddel. De proefopzet van deze studie was een 2x2 cross-over design met 24 gezonde vrijwilligers. Tijdens elke doseringsperiode, kreeg elke vrijwilliger of vijf tabletten van 50 mg (test formulering) toegediend of vijf ml van een suspensie voor oraal gebruik (50 mg / l) (referentie formulering). Vooraf werden de 24 vrijwilligers willekeurig verdeeld in 2 groepen. De RT groep kreeg eerst de referentie formulering en daarna de test formulering, terwijl de TR eerst de test formulering kreeg en daarna de referentie formulering.

Bloedmonsters werden vlak vóór de toediening (0 uur) en op verschillende tijdstippen na toediening afgenomen. Met behulp van de trapezium regel is de AUC bepaald over de periode 0 tot 32 uur. De gevonden AUC waarden zijn weergegeven in onderstaand tabel.

Beantwoord met behulp van de gegeven SPSS uitvoer de volgende vragen met betrekking tot de RT groep. Geef precies aan welke output je hebt gebruikt.

Data

	RT groep			TR groep		
	Referentie	Treatment	Change	Referentie	Treatment	Change
	74,675	73,675	-1,000	37,350	74,825	37,475
	96,400	93,250	-3,150	51,925	86,875	34,950
	101,950	102,125	,175	72,175	81,675	9,500
	79,050	69,450	-9,600	77,500	92,700	15,200
	79,050	69,025	-10,025	71,875	50,450	-21,425
	85,950	68,700	-17,250	94,025	66,125	-27,900
	69,725	59,425	-10,300	124,975	122,450	-2,525
	86,275	76,125	-10,150	85,225	99,075	13,850
	112,675	114,875	2,200	95,925	86,350	-9,575
	99,525	116,250	16,725	67,100	49,925	-17,175
	89,425	64,175	-25,250	59,425	42,700	-16,725
	55,175	74,575	19,400	114,050	91,725	-22,325
Gemiddelde	85.823	81.804	-4.019	79.296	78.740	-0.556
SD	15.691	19.712	12.845	25.198	23.207	22.450

Output 1

- a) Geef het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de gemiddelde AUC waarde bij de treatment formulering. Ga er van uit dat de gehalten normaal verdeeld zijn. Licht de berekening toe. (3 ptn)
- b) De correlatie tussen de beide formuleringen is 0.759. Toets met een significantie nivo van 5% of er een lineaire samenhang is tussen de referentie en de treatment formulering. Licht de berekening toe. (2 ptn)
- c) Toets met een significantie nivo van 5% of er de gemiddelde AUC verschilt tussen de referentie en de treatment formulering. Licht de berekening toe. (3 ptn)
- d) Is er sprake van bioequivalentie? Beargumenteer je antwoord zo zorgvuldig mogelijk. (2 ptn)

A: $n = 12$; gemiddelde = 81.804 en $sd = 19.712$

Kritieke waarde uit t-tabel is 2.20 (df=11)

95% BHI is $81.804 \pm 2.20 * 19.712 / \sqrt{12} \rightarrow (69.28; 94.32)$

B: $r = 0.759$; toetsingsgrootheid is $T = 0.759 / \sqrt{(1-0.759^2)/10} = 3.686$

Kritieke waarde uit t-tabel is 2.23 (df=10)

Er is een significante lineaire samenhang tussen de beide formuleringen

C: Gepaarde t-toets

Toetsingsgrootheid $T = -4.019 / (12.845 / \sqrt{12}) = -1.084$.

Kritieke waarde is 2.20 (df=11) of $p > 0.10$

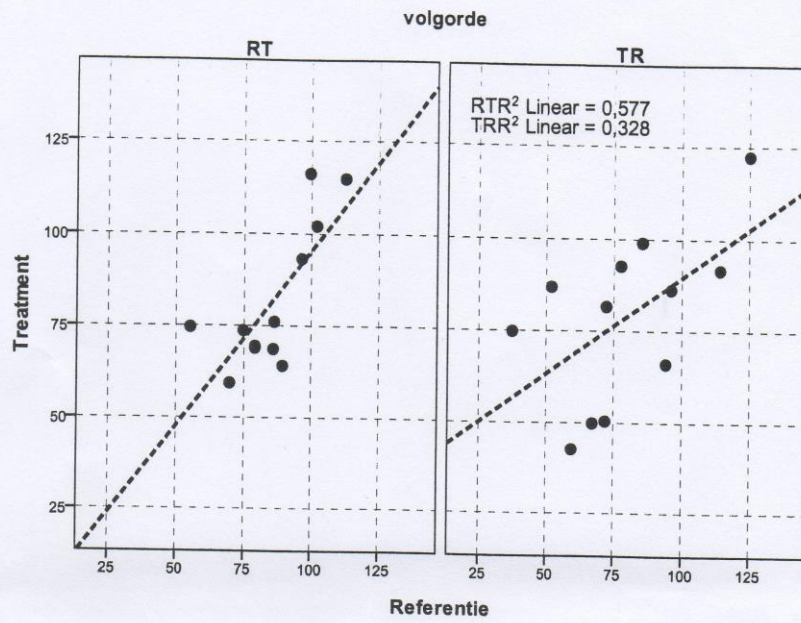
Er is geen significante verschil in gemiddelde AUC tussen de referentie en de treatment formulering

D: Er is een significante correlatie tussen de AUC waarden van de treatment en de referentie, maar de samenhang is niet echt sterk ($r = 0.759$, vraag B)

- De gemiddelde AUC waarden verschillen niet tussen de referentie en de treatment (gepaarde t-toets, verschil is ca 4 punten, vraag C)

- De scatter plot (output 1) laat een redelijk regressie lijn zien die onder een hoek van ca 45 graden door de oorsprong gaat
- Er is geen informatie gegeven over de Cmax en de Tmax
- De toedieningsvorm is niet hetzelfde.

Dus niet bioequivalent



Output 2

