

Fysikalisk kemi med galenisk farmaci 7,5hp

”Besvara frågorna för respektive lärare på separata blad”

Tentamensdatum: 31 maj 2010

Skrivtid: 13:30-18:30

Kursansvarig: Roland Isaksson roland.isaksson@lnu.se och Päivi Jokela
paivi.jokela@lnu.se

Examinator: Roland Isaksson

Tillåtna hjälpmedel: miniräknare, tabell

Betygsgränser: **Godkänd ≥ 60 %** nöjaktigt besvarade uppgifter på respektive avsnitt.

Gott råd! Börja med att läsa frågorna noggrant och besvara dem därefter så fullständigt som möjligt.

Tentorna beräknas vara rättade veckan efter midsommar.

Roland Isaksson (15p)

- 1) Redogör för fördelar och nackdelar med användning av suspensioner som läkemedel. (2p)
- 2) Antag att du gjort ett pulver av en ny polymer och nu vill optimera tableteringsegenskaperna. Du tänker testa pulvret i ett batteri av tester.
 - a) Ge exempel på två sådana test. (2p)
 - b) Beskriv kortfattat hur de valda testerna fungerar. (2p)
- 3) Beskriv kortfattat hur och varför man granulerar ett pulver avsett för tabletering. (3p)
- 4) Ange hur man med hjälp av tablettformulering både kan styra frisättningen av den aktiva substansen och därmed variera dess plasmakoncentrationskurva. (3p)
- 5) Vid tablettframställning används en mängd olika hjälpämnen. Ge exempel på de vanligaste typerna av hjälpämnen som används och ange även (kortfattat) deras funktion. (3p)

Sven Tågerud (5 p)

1. Nebido är ett läkemedel för substitutionsbehandling med testosteron när kroppen inte själv producerar tillräckligt med testosteron. Läkemedlet injiceras intramuskulärt var 10:e-14:e vecka. Läs nedanstående textutdrag från FASS och besvara följande frågor:

- Läkemedlet Nebido innehåller inte rent testosteron utan ett förstadium till testosteron, en så kallad "prodrug" till den aktiva substansen testosteron. Vilken "prodrug"?
- Hur omvandlas den "prodrug" som finns i Nebido till testosteron?
- Hur har detta läkemedel formulerats för att ge effekt under så lång tid som 10-14 veckor?

(3p)

Farmakodynamik

Testosteronundekanoat är en ester av det naturligt förekommande androgenet, testosteron. Den aktiva formen, testosteron, bildas genom avspjälkning av sidokedjan. Testosteron är mannens viktigaste androgen. Det syntetiseras huvudsakligen i testiklarna och i mindre utsträckning i binjurebarken.

Farmakokinetik

Absorption

Nebido är ett depåpreparat av testosteronundekanoat som administreras intramuskulärt och undgår på så sätt första passageeffekten. Efter en intramuskulär injektion av testosteronundekanoat som en oljelösning frisätts substansen gradvis från depån och spjälkas nästan fullständigt av serumesteraser till testosteron och undekansyra. En ökning av testosteronnivåerna i serum utöver basalvärdena kan uppmätas redan en dag efter administreringen.

Innehåll

1 ml injektionsvätska innehåller: Testosteronundekanoat 250 mg motsvarande 157,9 mg testosteron, bensylbensoat, ricinolja.

2. Konakion (fytomenadion, vitamin K) är ett läkemedel mot blödningar och blödningsrisk som följd av behandling med anti-vitamin-K-läkemedel. Läkemedlet ges intravenöst. Läs nedanstående textutdrag från FASS och redogör för hur man i Konakion formulerat den i vatten mycket svårlösliga substansen fytomenadion? (2p)

Farmakodynamik

Vitamin K1 är en komponent i ett enzymssystem i levern som deltar vid bildningen av koagulationsfaktorerna II (protrombin), VII, IX, X samt protein C och S. Vid terapi med antikoagulantia av kumarintyp trängs vitamin K1 reversibelt bort ur enzymssystemet, varigenom syntesen av nämnda faktorer kompetitivt hämmas. Konakion Novum är en lämplig antagonist till warfarin och andra anti-vitamin-K-läkemedel.

Innehåll

En ml innehåller fytomenadion 10 mg.

Hjälpämnen:

Glykokocholesyra, natriumhydroxid, lecitin, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

(Sven Tågerud forts)

Hantering, hållbarhet och förvaring

Vätskan måste vara klar vid användandet. Om lösningen är grumlig eller om fassetparation skett, får ampullen ej användas. Konakion Novum innehåller vitamin K1 löst i ett kolloidalt system av miceller bestående av lecitin och glykocholsyra

Christer Berg (20p)

1. Den framstående tyske fysiologen Adolf Fick formulerade på 1800-talet lagen om passiv diffusion (som senare kom att kallas Ficks lag) se nedan. Denna lag är av fundamental betydelse för förståelsen av upptag av läkemedel från en beredningsform till systemkretsloppet. En förutsättning för att man skall kunna använda/förstå en formel är att man förstår den modell som ligger till grund för formeln. Här kommer några frågor runt den modell som Fick konstruerade för att beskriva transport av läkemedelsmolekyler över en biologisk barriär

q = flöde ($-dC_0/dt$)

FICKS LAG

D = diffusionskonstant

A = Area

h = Membranets tjocklek

K = Fördelningskonstant

C_0 = Koncentration utsida

C_i = koncentration insida

$C_0 - C_i$ = koncentrationsgradient

$$q = -D \cdot \frac{A}{h} \cdot K [C_0 - C_i]$$

Anta att du via en dermal (huden) beredningsform (salva, plåster, kräm, lösning, spray mm) vill tillföra nikotin som rökavjningsmedel till en patient. Med utgångspunkt från Ficks lag redovisa följande:

- Vad är diffusionskonstanten ett mått på? Hur kan du påverka dess storlek genom utveckling/val av beredningsform, hjälpämnen eller på annat sätt.
- Vad är fördelningskonstanten mått på. Hur kan man påverka dess värde?
- Vilken betydelse har värdet av h och A för en patient, med avseende på systemeffekter (biotillgänglighet = procentandel av given dos som kommer in i kroppen).
- Tolka betydelsen av koncentrationsgradienten för transport av nikotinet över hudbarriären.
- I ekvationen finns inte temperatur med som en konstant, vilket är ganska vanligt i formler. Man kan tänka sig att hudtemperaturen varierar om det är varmt eller kallt ute. Hur tror du att yttertemperaturen påverkar värdet på q (flödet) i ekvationen.
- Redovisa hur man resonerar när man transformerar Ficks lag till ekvationen för första ordningens kinetik
- Hur gör man för att tillverka olika styrkor av en plåsterberedning?

7 poäng.

2. Anta att du vill utveckla en kräm för behandling av munsår inne i munhålan. Väljer du att göra en o/v eller v/o emulsionsberedning (= kräm). Motivera ditt svar.

2 poäng.

3. Om du vill behandla en patient med kärlkramp, så brukar man ge glyceryltrinitrat (*även felaktigt benämnd nitroglycerin*). Det är ett läkemedel som vidgar blodkärlen. Det snabbaste sättet att få effekt av ett läkemedel är att injicera läkemedlet direkt i blodbanan, men det är lite opraktiskt för patienten om han/hon är utanför ett sjukhus. Föreslå en annan beredningsform för att administrera kärlkrampsmedicinen, för att få en snabb effekt.

Motivera ditt svar.

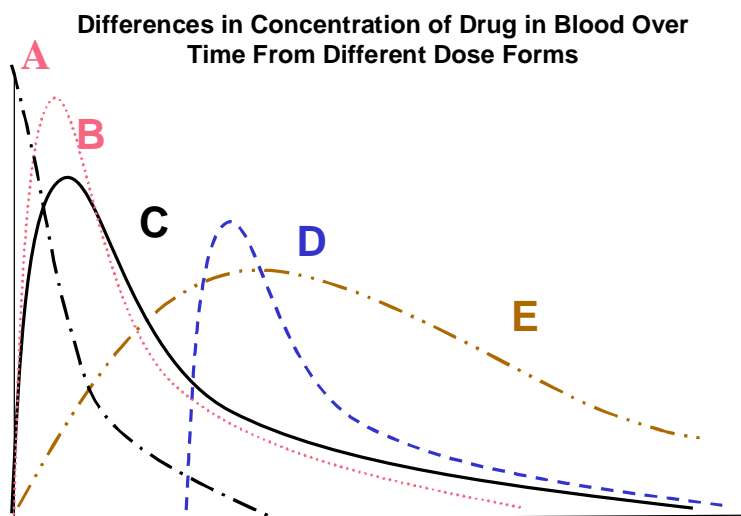
2 poäng.

4. Nedan grafer visar koncentrationsprofilen i blod efter att man administrerat ett läkemedel på olika sätt (olika beredningsformer).

2 poäng.

Para ihop rätt kurva nedan med rätt beredningsform.

1. Mixtur
2. Depotberedning (surstained release)
3. Enterocoted tablett (magsaftresistent)
4. Intravenös injektion
5. Konventionell tablettberedning



6. Vid tillverkning av parenterala läkemedel finns krav på pyrogenfrihet. Vad innebär detta? 1 poäng

7. Varför kan biotillgängligheten vara större för ett rektalt applicerat fettlösligt läkemedel än om det ges peroralt? 1 poäng

8. Varför bör man droppa suppositorier som innehåller suppositoriebasen makrogol i vatten innan de förs in i stolgången? 1 poäng
9. Vid framställning av inhalationspulver för behandling av lungsjukdomar (ex astma) väljer man en partikelstorlek i intervallet 3-5 μm . Redogör för skälen därtill. 3 poäng.
10. I ögondroppar brukar man tillsätta NaCl eller borsyra. Varför? 1 poäng

Päivi Jokela (20p)

Teoridel (10p)

Redogör för följande begrepp:

- a) Immersion (en typ av vätning) (4p)
b) Schulze-Hardys regel (3p)
c) Solubilisering (3p)

Räknedel (10p)

Man studerade en makromolekyl i ett opolärt lösningsmedel med hjälp av en Ostwald-viskosimeter vid 20 °C. Följande viskositetsvärden (h) erhöles vid olika koncentrationer (c):

| | | | | | |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| $c/\text{g dm}^{-3}$ | 0 | 1,32 | 2,89 | 5,73 | 9,17 |
| $h/\text{g m}^{-1} \text{s}^{-1}$ | 0,955 | 1,046 | 1,160 | 1,380 | 1,680 |

- a) Bestäm gränsviskositeten (inre viskositeten) $[h]$ för makromolekylen i detta lösningsmedel vid 20 °C. (8p)
- b) Beräkna den relativa molära massan för makromolekylen, M_r . I detta system gäller att konstanterna är $K = 3,80 \cdot 10^{-5} \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$ och $a = 0,65$. (2p)

Boel Lindegård (20p)

Teoridel (10p)

1. På en laboration undersökte ni hur cellpotentialen E° för en galvanisk cell ändras då man ändrar temperaturen. Beskriv hur man kan beräkna DG° , DH° och DS° för den reaktion som sker i den galvaniska cellen med hjälp av mätningarna. (4p)

2. Enligt kursplanen ska studenten efter avslutad kurs kunna redogöra för "kolligativa egenskaper". a) Vad innebär kolligativa egenskaper? b) Ge tre exempel. (3p)

3. Rita en figur som visar hur Gibbs energi per mol, G_m , beror av temperaturen för fasta ämnen, vätskor och gaser. Markera var smältpunkt och kokpunkt inträffar. (3p)

Räknedel (10p)

1. En människa producerar runt 10 MJ energi i form av värme varje dag. Om en människa inte skulle svettas, utan hela värmen användas till att värma upp kroppen, hur hög skulle kroppens temperatur då bli? (Ange svaret i °C.)

Utgå från att den normala kroppstemperaturen är 37 °C och att kroppen väger 70 kg och har samma värmekapacitet som vatten, $75 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$. (3p)

2. För en viss reaktion är värdet på $DG = 0 \text{ kJ}$ vid temperaturen 20 °C. Beräkna värdet på jämviktskonstanten och resonera kring resultatet. (2p)

3. Man häller i en matsked salt (NaCl) i en liter vatten.

a) Hur mycket sänks vattnets fryspunkt? En matsked salt väger 30.0 g. Utgå från att vattnets densitet är 1,00 kg/L (och att saltets bidrag till vattenlösningens vikt är försumbar). Kryoskopiska konstanten för vatten är $1,86 \text{ K mol}^{-1}$. (3p)

b) Om man vill använda socker i stället för salt, hur mycket strösocker ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$) behöver man tillsätta till vattnet för att få samma effekt? Ange svaret i gram. (2p)