PROVIISORIN koulutusohjelman (PF-kiintiö) valintakoe 29.5.2006
MALLIVASTAUKSET

BIOFARMASIA

Valitse ympyröimällä oikea vaihtoehto/vaihtoehdot. Maksimipistemäärä 10 p. (väärästä vaihtoehdosta –0,5 p.).

1) Jos lääkeainetta (annos 10 mg, p.o.) sisältävän tablettiformulaation pitoisuus/aika-kuvaajan pinta-ala on pienempi kuin samaa lääkeainetta (annos 10 mg) sisältävän i.v.-injektion, on mahdollista päätellä, että

   a) lääkeaine on imeytynyt hitaasti tablettivalmisteesta

   b) peroraalinen antotapa on teholtaan parempi

   c) tablettiformulaatiosta lääkeainetta on tuhoutunut alkureitin metaboliassa

   d) peroraalisen antotavan hyötyosuus on pienempi kuin i.v.-antotavalla

2) Implantaateissa/implantaateista

   a) lääkeaine tulee annostella vain liuoksena emboliavaaran takia

   b) lääkeaine vapautuu aina 0. kertaluvun kinetiikan mukaisesti

   c) lääkeaine vapautuu diffuusion ja/tai polymeerin pilkkoutumisen säätelemänä

   d) lääkeaine voi vapautua eri nopeudella *in vivo* ja *in vitro*, koska implantin ympärille voi muodostua elimistössä sidekudoskapseli

3) Vauva- ja leikki-ikäisten lasten lääkinnässä

   a) tulee kiinnittää huomiota munuaisten kautta muuttumattomana erittyvien lääkeaineiden farmakokinetiikkaan erityisesti ensimmäisten elinviikkojen aikana

   b) voidaan lääkeaine annostella lapsen painon tai ihon pinta-alan mukaan

   c) on tärkeää tietää, mitkä lääkeaineet metabloloituvat glukuronihappo-konjugaatiolla

   d) on huomioitava, että lasten mahan pH on alhaisempi kuin aikuisten

4) Jos lääkeaineen eliminaation puoliintumisaika ($t_{½}$) on viisi (5) tuntia, se tarkoittaa, että

   a) lääkeannoksen sopiva annosväli on viisi tuntia

   b) lääkeannoksen vaikutusaika on viisi tuntia

   c) viiden tunnin kuluessa plasman muuttumattoman lääkeaineen pitoisuus on laskenut puoleen

   d) lääkeaineen eliminaation nopeusvakio, $k_e = \ln 2 / 5$

5) Pitkävaikutteisten peroraalisten lääkevalmisteiden etuna on

   a) haittavaikutusten estyminen

   b) lääkevalmisteiden vaikutuksen keston ja annosvälin piteneminen

c) mahdollisuus formuloida useita grammoja lääkeainetta sisältäviä valmisteita

d) paikallisten suurten pitoisuuksien väheneminen ruuansulatuskanavassa erityisesti moniosaisilla valmisteilla

6) Suun limakalvolta imeytyessään lääkeaine/lääkeaineen

a) on oltava lipidiliukoinen, jotta se läpäisee keratinisoituneen pintaosan

b) ei tarvitse omata hydrofiilisia ominaisuuksia päinvastoin kuin per os annettuna

c) välttää ensikierron metabolian maksassa

d) voidaan annostella myös pitkävaikutteisissa säädellysti lääkeainetta vapauttavissa valmisteissa mm. bukkaalitableteissa kielen alle

FARMAKOGNOSIA

1. ”Farmakognostinen tarina”. Täydennä tarinaa oikeilla sanoilla. (4 p)
ALKALOIDIT ovat typpipitoisia, usein emäksisiä ja voimakkaasti vaikuttavia luonnossa esiintyviä yhdisteitä, joita ihminen on käyttänyt jo vuosituhansia. Myrkkykatkosta (*Conium maculatum*) saatava KONIINI tiedetään olleen Sokrateen kuolinmyrkky. Myös oopiumunikkoa (*Papaver somniferum*) opittiin aikaisin hyödyntämään. Siitä eristettäviä yhdisteitä ovat MORFIINI, KODEIINI ja NOSKAPIINI (PAPAVERIINI), joista MORFIINIA käytetään voimakkaana kipulääkkeenä, KODEIINIA sekä kipu- että yskänlääkkeenä ja NOSKAPIINIA pelkästään yskänlääkkeenä. MORFIINISTA (OPIOIDEISTA) on myös tehty useita puolisynteettisiä ja synteettisiä johdannaisia, joista osa ovat agonisteja ja osa antagonisteja. Esimerkkejä näistä johdannaisista ovat ETYYLIMORFIINI ja NALOKSONI. Kookanlehdestä (*Erythroxylon coca*) eristetty KOKAIINI on toiminut mallina monille synteettisesti valmistettaville paikallispuudutteille, esim. LIDOKAIINI ja BENTSOKAIINI. Belladonnanlehdestä (*Atropa belladonna*) saadaan ATROPIINIA (HYOSKYAMIINIA) ja SKOPOLAMIINIA, joista ATROPIINIA hyödynnetän esim. silmälääkinnässä ja SKOPOLAMIINIA matkapahoinvoinnin hoidossa. Ruusutalvion (*Catharanthus roseus*) lehdissä on useita kymmeniä INDOLIALKALOIDEJA (ALKALOIDEJA, YHDISTEITÄ, PUHDASAINEITA), mutta niistä erityisesti kahta, VINKRISTIINIÄ ja VINBLASTIINIA eristetään leukemialääkkeiksi, vaikka niiden pitoisuus lehdissä on vain 0,0001%. Rohtoraunioyrtti (*Symphytum officinale*), villakot (*Senecio*-lajit) ja leskenlehti (*Tussilago farfara*) sisältävät pitkäaikaisessa käytössä haitallisiksi (mm. maksatoksisia ja mutageenisia) osoittautuneita PYRROLITSIDIINIALKALOIDEJA (ALKALOIDEJA), esim. senekioniinia, ja siksi niitä ei suositella sisäiseen käyttöön. Kaiken kaikkiaan ihmiskunta on saanut tästä aineryhmästä monta käyttökelpoista lääkettä.

2. Määrittele mitä tarkoitetaan glykosidilla ja anna esimerkki sellaisesta. (1 p)
Glykosidi koostuu aglykonista (geniinistä), esim. steroidi, saponiini tai fenoli, ja sokeriosasta (1 tai useampi sokeri), jotka ovat liittyneet yhteen glykosidisellä sidoksellä. Esim. sennakasvin hydroksiantraseeniglykosidit.

3. Miten triasyyliglyseridi (triglyseridi) on rakentunut? Missä niitä esiintyy? (2 p)
Triasyyliglyseridi koostuu glyserolista ja siihen esteröityneestä kolmesta rasvahaposta. Niitä esiintyy kasvien siemenissä (rasvaöljyissä) ja eläinten rasvakudoksessa.

4. Kirjoita jokaisen sanan jälkeen onko kyseessä lääkekasvi, rohdos, rohdostuote, rohdosvalmiste, puhdasaine tai lääkeaine, jonka malli on saatu luonnosta (3 p).

a) piparmintunlehti, ROHDOS

b) mentoli, PUHDASAINE (ELI ERISTETÄÄN MINTTUÖLJYSTÄ)

c) kalaöljy, ROHDOSTUOTE (MYÖS ROHDOS HYVÄKSYTTY)

d) primakviini, LÄÄKEAINE, JONKA MALLI LUONNOSTA (VALM. SYNTEETTISESTI)

e) *Ginkgo biloba,* LÄÄKEKASVI*,* NEIDONHIUSPUUN LEHTI ON ROHDOS

f) sahapalmu, LÄÄKEKASVI, SAHAPALMUN HEDELMÄ ON ROHDOS

g) Venastat®, ROHDOSVALMISTE

h) eukalyptusöljy, ROHDOSTUOTE (MYÖS ROHDOS HYVÄKSYTTY)

i) vinkristiini, PUHDASAINE (KÄVI ILMI YLLÄOLEVASTA TARINASTA)

j) kamomillankukka, ROHDOS

FARMAKOLOGIA

1. Mikä reseptorityyppi (4 erilaisesta päätyypistä) välittää seuraavien lääkeaineiden vaikutukset
   a) nikotiini ionikanava (N)
   b) ondansetroni ionikanava (5-HT_3)

2. Tunnetuin Na-K-ATPaasia estävä lääkeaine on digoksiini

3. Onko totta, että lääkeannosta lisättäessä vaikutus kasvaa kutakuinkin rajattomasti?
   ei; annos-vaikutus kuvaajan nousu tasaantuu ns. maksimivaikutukseen, jonka jälkeen vaikutus ei kasva vaikka annos kasvaa

4. Kuinka nopeasti saavutetaan vakaa tila (steady-state) jatkuvan oraalisen annostelun kuluessa?
   Entä silloin kun annosta nostetaan kymmenkertaiseksi?
   a) n. 5 x T½
   b) n. 5 x T½

5. Mitkä kaksi CYP450 isoentsyymiä ovat tärkeimmät lääkeaineiden metaboliassa
   a) CYP 3A4
   b) CYP 2D6

6. Mikä ensisijaisesti lopettaa seuraavien välittäjäaineiden vaikutukset?
   a) asetyylikoliini
   b) GABA
   molemmissa entsyymin aiheuttama **metabolia**
   (a) asetyylikoliiniesteraasi, b) GABA transferaasi

7. Mitä tekee
   a) flumatseniili — bentsodiatsepiinireseptorin salpaaja
   b) naloksoni — opiaattireseptorien salpaaja

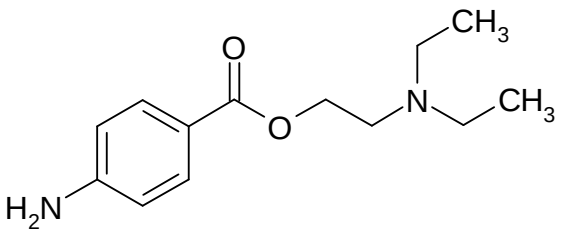
8. Mikä lääkeaine salpaa sydämen
   a) Na^+-kanavia — a) lidokaiini, kinidiini
   b) K^+-kanavia — b) amjodaroni, sotaloli

9. Mihin kolmesta päävaikutuksesta ensisijaisesti perustuu sublinguaalisen nitrovalmisteen rasitusrintakipua helpottava vaikutus ensimmäisten minuuttien aikana? Kysymystä ei ole tarkoitus perustella nopealla imeytymisellä?
   laskimoiden voimakkaaseen laajentumiseen
   NO:n ja cGMP:n vapautumisen takia

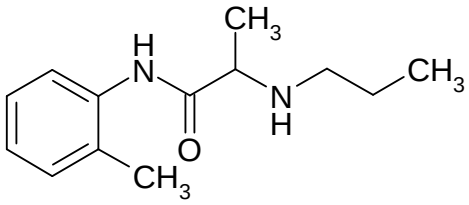
10. Mikä on atsolisienilääkkeiden vaikutuksen kohde?
    Estävät sienten soluseinämän rakennesteroidin **ergosterolin** synteesiä; jota ihmisessä ei ole vaan vastaava steroidi on kolesteroli

FARMASEUTTINEN KEMIA

Tehtävä 1.



Prokaiini



Prilokaiini

Prokaiini ja prilokaiini ovat paikallispuudutteina käytettäviä lääkeaineita.

a) Miksi prokaiinia ja prilokaiinia käytetään yleensä hydrokloridisuoloina? (1 p)

Liukoisuuden parantamiseksi.

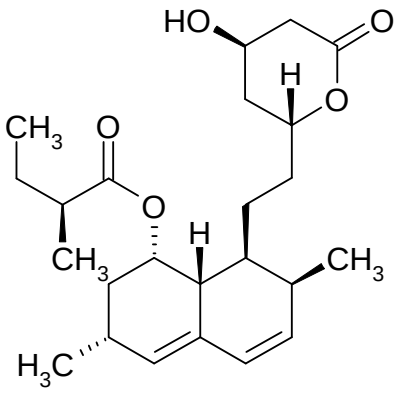
b) Millä kemiallisella toteamiskokeella voisit erottaa prokaiinin ja prilokaiinin toisistaan? Kuvaile lyhyesti, mitä kokeessa tapahtuu. (1 p)

Primaarinen aromaaattinen aminoryhmä voidaan osoittaa diatsotointikokeella. Happamassa ympäristössä primaarinen aromaattinen aminoryhmä muodostaa natriumnitriitin kanssa diatsoniumsuolan, joka voi edelleen reagoida esim. β-naftolin kanssa, jolloin syntyy punakeltainen saostuma. Vain prokaiinin rakenteessa on primaarinen aromaattinen aminoryhmä, joten prilokaiinilla ei synny punakeltaista saostumaa.

c) Mihin rakenteelliseen seikkaan perustuu prokaiinin ja prilokaiinin suhteellisen lyhyt vaikutusaika? (1 p)

Prokaiinin esterirakenne ja prilokaiinin amidirakenne hydrolysoituvat helposti. Hajoamisen seurauksena niiden vaikutus lakkaa.

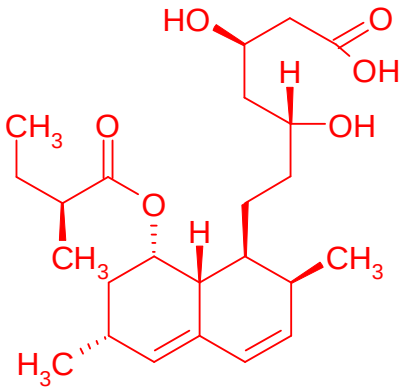
Tehtävä 2.



Lovastatiini

Lovastatiinia käytetään alentamaan plasman kolesterolipitoisuutta.

a) Lovastatiini on aihiolääke. Piirrä sen aktiivisen muodon rakennekaava. (1 p)



Lovastatiinin aktiivinen muoto

b) Mitä voit päätellä lovastatiinin vesiliukoisuudesta sen rakenteen perusteella? (1 p)

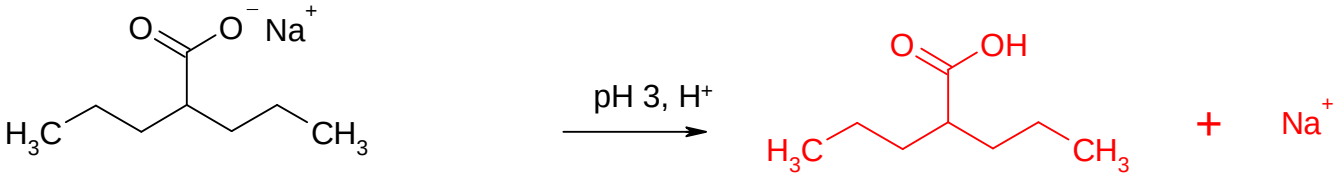
Lovastatiinin vesiliukoisuus on huono. Molekyylissä on poolittomia hiilivetyryhmiä (CH_3, 6-renkaat) eikä lainkaan ionisoituvia ryhmiä.

Tehtävä 3. Sekoitettaessa natriumvalproaatin (pK_a-arvo 4,8) vesiliuosta puskuroituun infuusioliuokseen syntyi sakka. Liuoksen pH:n todettiin olevan 3.

a) Mistä saostuminen johtui? (1 p)

1,8 yksikköä pK_a-arvon alapuolella olevassa pH:ssa valproiinihappo on ionisoitumattomassa muodossa, jonka vesiliukoisuus on huonompi kuin ionisoituneen muodon ts. heikko happo vapautui suolastaan ja saostui.

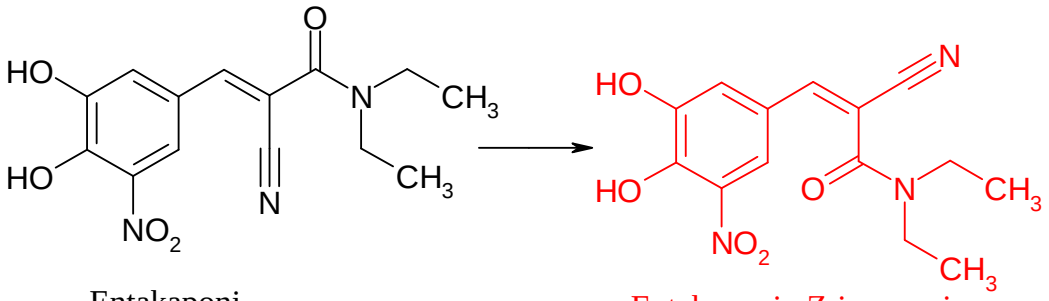
b) Täydennä reaktioyhtälö. (1 p)



Natriumvalproaatti

Tehtävä 4. Stereokemialliset muutokset ovat yleinen hajoamistapa lääkeaineille. Piirrä stereokemiallisten hajoamistuotteiden rakenteet:

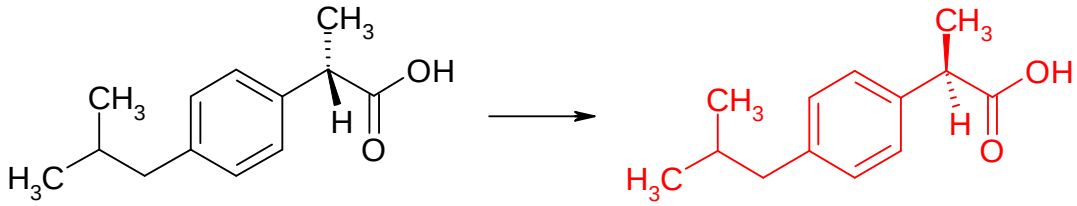
a)



Entakaponi (1 p)

Entakaponin Z-isomeeri

b)



(S)-ibuprofeeni (1 p)

(R)-ibuprofeeni

Tehtävä 5. Tutkittavanasi on erä bupivakaiinia ja saat sen sulamispisteeksi 104ºC. Kirjallisuuden mukaan bupivakaiinin sulamispiste on 105-108ºC. Haluat varmistaa tuloksen ja teet erälle seossulamispisteen, joksi saat 99ºC. Mitä voit päätellä tuloksesta? (1 p)

Erä ei ole bupivakaiinia.

FARMASIAN TEKNOLOGIA

A. Määrittele lyhyesti seuraavat farmasian teknologiaan liittyvät termit (a' 1 p., yht. 5 p.)

a. Validointi
b. Polymorfia
c. Kriittinen misellikonsentraatio
d. Isotoninen liuos
e. Diffuusio

Mallivastaukset:

a. Validointi on prosessi, jonka avulla osoitetaan että lääkevalmistuksen kriittisiä pisteitä valvomalla ja analysoimalla saavutetaan vaadittavat laatuvaatimukset täyttäviä tasalaatuisia tuotteita (esim. tablettien lääkeainepitoisuus) tai tuotantoprosesseja (esim. sterilointi). Validoitu prosessi on systemaattinen ja dokumentoitu siten, että jatkuvasti tuotetaan valmisteita, jotka täyttävät etukäteen asetetut spesifikaatiot ja laatutason.

b. Ainetta, jolla on useampi kuin yksi kidemuoto kutsutaan polymorfiseksi aineeksi. Polymorfeilla on yleensä erilainen sulamispiste, kovuus, lämmön- ja sähkönjohtokyky, röntgensädediffraktio ja liukoisuus (terapeuttinen aktiivisuus), vaikka ne ovat kemiallisesti täysin samanlaisia. Farmaseuttisten aineiden polymorfia on hyvin yleistä.

c. Surfaktanttia adsorboiva pinta on täynnä (è vakio pintajännitys), jolloin ylimääräiset molekyylit alkavat muodostaa misellejä (energiaminimi), misellien yhteenliittymiä ja lopulta lamelli- (kerros-) rakenteita. Solubilisaatiossa lipofiilisiä molekyylejä voidaan liuottaa misellien sisään. Pinta-aktiivisia aineita sisältävän liuoksen ominaisuudet muuttuvat usein CMC:ssa.

d. Isotoninen liuos vastaa kolligatiivisilta ominaisuuksiltaan elimistön fysiologisia nesteitä (veriplasma, kudos- ja kyynelnesteet). Esim. 0,9 % (0,15 M) NaCl-liuos, 1,6 % KNO_3-liuos ja 3,9 % Na_2SO_4-liuos. Isotoninen liuos aiheuttaa liuoksen 0,52 ^oC jäätymispisteen aleneman. Isotoninen liuos ei aiheuta elimistössä muutoksia solun (puoliläpäisevä membraani) toimintaan.

e. Diffuusiossa aineen pitoisuusero vähenee spontaanisti aineen virtauksen avulla korkeam-masta kemiallisesta potentiaalista matalampaan (korkeammasta lääkekonsentraatiosta matalampaan); liuotinmolekyylit kulkevat päinvastaiseen suuntaan (è energeettisesti edullinen tasapaino).

FARMASIAN TEKNOLOGIA

B. Kostearakeistus

1) Määrittele mitä on rakeistaminen
Kuiva jauhemainen materiaali muokataan rakeiksi käyttämällä apuna nestettä.

- Neste voi olla pelkkä kemiallinen puhdasaine (esimerkiksi vesi), jolloin se toimii liuottajana. Jauhepartikkelien pinnat liukenevat kostutusvaiheessa ja kuivausvaiheessa ne uudelleenkiteytyvät.
- Neste voi olla myös sideaine (esimerkiksi PVP liuos), jolloin se toimii kuivuessaan jauhehiukkasten ”yhtyeenliimaajana”.

Rakeistuksessa

- hiukkaskoko yleensä kasvaa (mihin kokoluokkaan)
- hiukkasten ominaispinta-ala pienenee (vapaa pintaenergia vähenee)
- pinnan staattinen sähköinen varaus vähenee
- valuvuus paranee

2) Pohdi miksi jauhemainen aine rakeistetaan

- saadaan jauhemainen massa (lääkeaineen ja apuaineiden suhteen) tasa-aineiseksi (estetään erottuminen)
- pölyäminen vähenee
- pintaenergia vähenee, jolloin esimerkiksi valuvuus paranee
    - saadaan tasalaatuisia tabletteja

3) Huomaa, että kostearakeistus on vain eräs rakeistuksen osa-alue
On olemassa kostearakeistus ja kuivarakeistus
On ehkä hyvä määritellä käsitteet

- Kuorirakeet
- Sideainerakeet

4) Tärkeimmät kostearakeistuksen menetelmät
Pienessä mittakaavassa: kostean jauhemassan puristaminen seulan läpi ja kuivaaminen (yleensä lämpökaapissa)

Suuressa mittakaavassa (kaaviokuvat)

- leijukerrosrakeistus
- high shear rakeistus

5) Kostearakeistuksella voidaan vaikuttaa myös lääkeaineen vapautumiseen valmisteesta

6) Omaa pohdintaa

- Onko kostearakeistus tärkeää (miksi/miksi ei)
- Onko kostearakeistus kustannustehokasta
- Miksi kostearakeistus vs. kuivarakeistus
- Onko kostearakeistus yksinkertaista

SOSIAALIFARMASIA

Hyvässä vastauksessa ilmenevät mm. seuraavat asiat:

Millainen menetelmä on fokusryhmähaastattelu?

- ryhmässä tapahtuvaan keskusteluun perustuva aineistonkeruumenetelmä
- kvalitatiivinen eli laadullinen tutkimusmenetelmä
- teoriaa luova, ei tähtää tulosten yleistettävyyteen, vaan tutkittavaan ilmiöön pyritään pääsemään syvemmälle
- tavoitteena tutkia aiheita ryhmän jäsenten näkökulmasta, tutkia heidän kokemuksiaan ja näkemyksiään sekä tunnistaa heidän mahdolliset huolensa ja prioriteettinsa, jotka voivat selittää käyttäytymistottumuksia
    - markkinatutkimuksessa perinteisesti käytetty menetelmä
    - käyttö yleistynyt terveystutkimuksessa ja farmasiassa

Miten hyvin soveltuu edellä kuvatun ongelman selvittämiseen?

- käytetään yleensä kuvailevissa tutkimuksissa (vrt. tutkimusryhmä STUMP, jonka tavoitteena selvittää kuluttajien nikotiinivalmisteiden käyttötottumuksia), joissa tavoitteena on tunnistaa/selittää tutkittavien käyttäytymiseen vaikuttavia tekijöitä, esim. tekijät, joilla on vaikutusta nikotiinivalmisteiden käyttötottumuksiin
- on käytetty myös vertailevissa tutkimuksissa → soveltuu em. tutkimusongelman selvittämiseen
- menetelmässä on myös kritisoitavaa, esim.
    - vieroitusryhmäläiset ovat vain yksi ryhmä muiden tupakasta vieroittajien joukossa,
    - yksityiskohtaisempaa tietoa olisi kenties mahdollista saada yksilöhaastatteluilla
- jos pyrkimyksenä on saada tilastollisia eroja päivittäistavarakaupasta ja apteekista nikotiinivalmisteensa hankkineiden välillä tai yleistettäviä tuloksia, tarvitaan kvantitatiivista menetelmää lisänä

Mitä seikkoja huomioitava ryhmähaastattelun suunnittelussa ja toteutuksessa?

- haastateltavien valinta ja ryhmien muodostaminen, ryhmien hetero vs. homogeenisuus (homogeeniset ryhmät usein tuottavampia), olemassa olevat ryhmät vai tutkimusta varten muodostetut, ryhmien määrä (saturaatiopiste), ryhmäkoko (toimivuus: pienet ryhmät yleensä toimivampia), keskustelun toteuttaminen (kysymysten muotoilu, videointi), tutkimusetiikka
- kaikilla em. seikoilla on vaikutusta tutkimuksen luotettavuuteen (validiteetti, reliabiliteetti)

Olisiko menetelmätriangulaatio tässä tutkimuksessa tarkoituksenmukainen?

- menetelmätriangulaatiolla = usean menetelmän käyttöä samassa tutkimuksessa
- Fokusryhmähaastattelua voidaan käyttää joko yksin tai yhdessä toisten tutkimusmenetelmien kanssa seuraavasti:
    - ennen kvantitatiivista tutkimusta: auttaa tutkijoita etukäteen hahmottamaan tutkittavan kohderyhmän ajattelumalleja, orientoitua tutkittavaan ilmiöön, kohdejoukon sanaston eri vivahteisiin ja merkityksiin ja siihen miten vastaajat hahmottavat tupakasta vieroituksen
    - kyselytutkimuksen jälkeen: yksityiskohtaisempi kuva tutkimuskohteesta
    - samanaikaisesti yhdessä jonkin toisen tutkimusmenetelmän kanssa: lisää syvyyttä ja laajuutta
- Eri tutkimusotteilla kerätyillä aineistoilla voidaan vahvistaa tulosten paikkansapitävyyttä ja saada monipuolisempi kuva asiasta kuin yhdellä tutkimusmenetelmällä. Triangulaatiota voidaan käyttää myös tutkimuksen validiteetin varmistamiseen.

Yleistä

- Mahdolliset virheet asiasisällössä vaikuttavat arvosanaa alentavasti.
- Esitystapa vaikuttaa arvosanaan: selkeä, hyvin jäsennelty, loogisesti etenevä ja perusteltu vastaus johtaa parempaan arvosanaan kuin sekava ja luettelomainen vastaus.