

TENTAMEN

FARMACOKINETIEK EN ADME-PROCESSEN

UITWERKINGEN

Vakcode: 435084
Docent: dr. J.N.M. Commandeur

Datum: 26 juni 2008
Tijd: 12-14 uur
Zaal: KC.159

Zet op elk vel (incl. millimeterpapier) je naam en studentnummer

Bij elke vraag dient de berekeningswijze waarmee het antwoord is verkregen volledig te worden uitgeschreven.

Bij vraag 2 t/m 4 is sprake van een één-compartimentenmodel.

Vraag 1

In de farmacokinetiek wordt getracht de relatie te beschrijven van de dosis van een geneesmiddel en het tijdsverloop van de plasmaconcentratie: $C_{\text{plasma,tijd}} = f(\text{Dosis, tijd})$

Geef voor elk van de volgende situaties aan met welke vergelijking het tijdsverloop van plasmaconcentratie kan worden beschreven, als functie van dosis:

- a) intraveneuze injectie; één-compartimentenmodel

$$C_{\text{plasma,tijd}} = (\text{dosis}/V_D) * e^{-k_e * t}$$

- b) intraveneuze injectie; twee-compartimenten model

$$C_{\text{plasma,tijd}} = A * e^{-a * t} + B * e^{-b * t} \quad (A \text{ en } B \text{ zijn afhankelijk van dosis})$$

$$\text{Of: } C_{\text{plasma,tijd}} = \text{Dosis} * A' * e^{-a * t} + \text{Dosis} * B' * e^{-b * t} \\ (\text{als } A = A' * \text{dosis}; B = B' * \text{dosis})$$

- c) orale dosering; één-compartimenten model

$$C_{\text{plasma,tijd}} = A * (e^{-k_e * t} - e^{-k_a * t}) \quad (A \text{ is afhankelijk van dosis})$$

- d) infuus; één-compartimentenmodel

$$C_{\text{plasma,tijd}} = (R/CL) * (1 - e^{-k_e * t}) \quad (R/CL = C_{ss})$$

Belangrijke farmacokinetische constantes en parameters die worden gebruikt voor een één-compartimenten model zijn:

$$C_{\text{plasma}}, V_D, CL, k_e, t_{1/2}, AUC_{\text{intraveneus}}, \text{Dosis}, R \text{ (infuus)}, C_{\text{steady-state}}$$

- e) geef in formules weer wat de onderlinge relaties zijn tussen de hier genoemde constantes en parameters. Zorg dat elk van deze constantes en parameters in minimaal één relatie wordt gebruikt.

$$C_{\text{plasma}} \text{ (mg/ltr)} = \text{Dosis (mg)} / V_D \text{ (liter)}$$

$$CL \text{ (liter/uur)} = V_D \text{ (liter)} * k_e \text{ (uur}^{-1}\text{)}$$

$$k_e \text{ (uur}^{-1}\text{)} = \ln(2) / t_{1/2} \text{ (uur)}$$

$$R_{\text{infuus}} \text{ (mg/uur)} = C_{\text{steady-state}} \text{ (mg/liter)} * CL \text{ (liter/uur)}$$

$$AUC_{\text{iv}} \text{ (mg*uur/liter)} = C_{\text{plasma,0}} \text{ (mg/ltr)} / k_e \text{ (uur}^{-1}\text{)} = \text{Dosis (mg)} / CL \text{ (ltr/uur)}$$

Vraag 2

Het geneesmiddel digoxine heeft de volgende farmacokinetische parameters:

klaring (CL): 130 milliliter/minuut; halfwaardetijd ($t_{1/2}$): 39 uur.

De drempelwaarde voor farmacologische werking van digoxine is $0.8 \mu\text{g/L}$;

De drempelwaarde voor toxische bijwerking is $2 \mu\text{g/L}$.

- a) Wat is de hoogste dosis die kan worden gegeven met intraveneuze injectie, waarbij nog net geen toxische bijwerkingen zullen optreden ?

$$CL = 130 \text{ milliliter/minuut} = 7800 \text{ milliliter/uur} = 7.8 \text{ liter/uur}$$

$$k_e = \ln(2)/t_{1/2} = 0,0178 \text{ (uur}^{-1}\text{)}$$

$$CL = V_D * k_e \rightarrow V_D = CL/k_e = 438.2 \text{ liter}$$

$$\text{Hoogste veilige dosis} / V_D = 2 \mu\text{g/L} \quad (= \text{drempelwaarde toxiciteit})$$

$$\rightarrow \text{Hoogste veilige dosis is } 876.4 \mu\text{g.}$$

- b) Wat zal de farmacologische werkingsduur zijn van deze dosis ?

Farmacologische werkingsduur is tijd die verstrijkt van begin ($2 \mu\text{g/L}$) tot $0.8 \mu\text{g/L}$

$$C_{\text{plasma, tijd drempel}} = (\text{dosis}/V_D) * e^{-k_e * t_{\text{drempel}}}$$

$$0.8 = 2 * e^{-0.0178 * t_{\text{drempel}}} \rightarrow 0.4 = e^{-0.0178 * t_{\text{drempel}}}$$

$$\rightarrow \ln(0.4) = -0.0178 * t_{\text{drempel}} \rightarrow t_{\text{drempel}} = \ln(0.4)/-0.0178 = 51.48 \text{ uur}$$

Aan een patient die in coma ligt wordt digoxine met een infuus toegediend.

- c) Met welke snelheid moet digoxine worden toegediend om een steady-state concentratie van $12 \mu\text{g/L}$ te bereiken ?

$$R_{\text{infuus}} (\mu\text{g/uur}) = C_{\text{steady-state}} (\mu\text{g/liter}) * CL (\text{liter/uur}) = 12 * 7.8 = 93.6 (\mu\text{g/uur})$$

- d) Omdat digoxine een lange halfwaardetijd heeft zal het erg lang duren voordat de steady-state concentratie wordt bereikt. Hoe kunnen we ervoor zorgen dat digoxine al vanaf het begin van de infusie de gewenste steady-state concentratie heeft ?

Loading dosis met injectie die ervoor zorgt dat beginconcentratie (C_0) gelijk is aan C_{ss} :

$$C_{\text{plasma}} = \text{loading dosis} / V_D$$

$$\rightarrow \text{loading dosis} = C_{\text{plasma}} * V_D = 12 * 438.2 = 5258 \mu\text{g}$$

Vraag 3

Een geneesmiddel wordt toegediend door intraveneuze bolusinjectie. De dosis is 200 mg. In verschillende tijdsintervallen wordt urine verzameld, waarna de concentratie van het geneesmiddel in de urine wordt bepaald:

Tijdsinterval (uur)	Volume urine	Concentratie in urine (mg/L)
3-5 uur	120 mL	45,3
8-10 uur	180 mL	4,09
13-15 uur	200 mL	1.35

Bepaal m.b.v. deze informatie:

- a) De eliminatie-halfwaarde ($t_{1/2}$) van het geneesmiddel.

Combinatie van: $dD_{urine}/dt = k_{excr} * D_i$ en $D_{i,t} = D_0 * e^{-k_{el} * t}$ geeft:

$$dD_{urine}/dt = k_{excr} * D_0 * e^{-k_{el} * t}$$

$$\rightarrow \ln(dD_{urine}/dt) = \ln(k_{excr} * D_0) - k_{el} * t$$

bereken dus voor elk tijdsinterval dD_{urine}/dt (mg uitgescheiden/uur)

bereken hiervan $\ln(dD_{urine}/dt)$ en zet grafisch uit tegen tijd (middelpunt van interval)

interval (uur)	tijd _{middelpunt}	dD_{urine} (volume*conc)	dD_{urine}/dt	$\ln(dD_{urine}/dt)$
3-5 uur	4	5.436 (mg)	2.718 (mg/uur)	1
8-10 uur	9	0.7362 (mg)	0,3681 (mg/uur)	-1
13-15 uur	14	0.27 (mg)	0,135 (mg/uur)	-2

$\ln(dD_{urine}/dt)$ vs tijd: \rightarrow helling = -0.3 $\rightarrow k_{el} = 0.3 \text{ uur}^{-1}$

$$t_{1/2} = \ln(2)/k_{el} \rightarrow t_{1/2} = 2.31 \text{ uur}$$

- b) het percentage van de totale eliminatie dat via excretie naar urine plaatsvindt.

Intercept van de lijn $\ln(dD_{urine}/dt)$ vs tijd = $\ln(k_{excr} * D_0) = 2$

$$\rightarrow e^{\ln(k_{excr} * D_0)} = e^2 \rightarrow k_{excr} * D_0 = 7,39$$

$$D_0 = 200 \text{ mg} \rightarrow k_{excr} = 0,037 (\text{uur}^{-1}) = 12.3\% \text{ van } k_{el}$$

- c) Welke andere eliminatieprocessen kunnen bijdragen aan het verwijderen van het geneesmiddel ?

Metabolisme of excretie in de gal

Vraag 4

Na orale inname van 150 mg van een geneesmiddel wordt de plasmaconcentratie op verschillende tijdstippen bepaald.

Tijd (uur)	Plasmaconcentratie ($\mu\text{g/L}$)
1	0,113

2	0,173
3	0,201
12	0,136
16	0,099
20	0,072
24	0,052

- a) bereken met behulp van deze gegevens:
- | | |
|---|-----------|
| eliminatiesnelheidsconstante | k_e |
| halfwaardetijd van eliminatie | $t_{1/2}$ |
| eliminatiesnelheidsconstante | k_a |
| de tijd waarop de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt | t_{max} |

voor oraal geldt: $C_{plasma,tijd} = A * (e^{-k_e * t} - e^{-k_a * t})$

- 1) bereken $\ln(C_{plasma})$ en zet uit $\ln(C_{plasma})$ tegen tijd:
- 2) de helling van het laatste rechte stuk is $(-k_e)$, het intercept is $\ln(A)$
 helling laatste 4 punten = $-0.08 \rightarrow k_e = 0.08$ (uur⁻¹)
 en: $\ln(A) = -1,0326 \rightarrow A = 0,356$ ($\mu\text{g/L}$)
- 3) $t_{1/2} = \ln 2 / 0.08 = 8,66$ uur
- 4) twee manieren:
 (a) snelste: vul een vroeg tijdstip in: $C_{plasma,tijd} = A * (e^{-k_e * t} - e^{-k_a * t})$
 $\rightarrow 0,113 = 0,356 * (e^{-0,08 * 1} - e^{-k_a * 1}) \rightarrow$ één vergelijking, één onbekende (k_a)
 $\rightarrow k_a = 0.5$

(b) langzamer maar nauwkeuriger: methode van residuen:
 bereken bijdrage eliminatiefase aan de paar vroege tijdstippen met: $A * e^{-k_e * t}$. Het verschil met de gemeten plasmaconcentratie is $A * e^{-k_a * t} \rightarrow \ln(\text{verschil})$ vs $t \rightarrow$
 helling = $-k_a$

t	$0.356 * e^{-0,08 * t}$	C_{plasma}	verschil ($= 0.356 * e^{-k_a * t}$)	$\ln(\text{verschil})$
1	0,3286	0,113	0,2156	-1,5343
2	0,3034	0,173	0,1304	-2,0371
3	0,2800	0,201	0,070	-2,6593

$\ln(\text{verschil})$ tegen tijd geeft helling $(-k_a) \rightarrow k_a = 0.56$

$t_{max} = (\ln(k_e) - \ln(k_a)) / (k_e - k_a) \rightarrow$ invullen k_a en k_e geeft: $t_{max} = 4.05$ uur

- b) wat zal de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) zijn na orale inname van 400 mg?

voor dosis 150 mg geldt:

$$C_{plasma,tijd \max} = A * (e^{-k_e * t \max} - e^{-k_a * t \max})$$

$$= 0,356 * (e^{-0,08 * 4,05} - e^{-0,56 * 4,05}) = 0,221 \mu\text{g/L}$$

C_{max} is proportioneel met dosis \rightarrow voor 400 mg $C_{max} = 0,588 \mu\text{g/L}$

Uit het tijdsverloop van een intraveneuze bolusinjectie van dit geneesmiddel blijkt dat de klaring (CL) van dit geneesmiddel 20 liter/uur bedraagt.

- c) Wat is de biologische beschikbaarheid (F) na orale toediening dit geneesmiddel ?

$$F = AUC_{\text{oraal}}/AUC_{\text{iv}} \quad \text{bij gelijke dosis}$$

$$AUC_{\text{iv}} = \text{dosis}/\text{klaring} \rightarrow AUC_{\text{iv},150\text{mg}} = 150/20 = 7.5 \text{ (mg*uur/liter)}$$

$$AUC_{\text{oraal},150\text{mg}} = A/k_e - A/k_a = 0,356/0,08 - 0,356/0,56 = 3,81 \text{ (}\mu\text{g*uur/liter)} = 0,00381 \text{ (mg*uur/liter)}$$

$$\rightarrow F = 0.00381/7.5 = 0,00051$$

- d) welke factoren kunnen verantwoordelijk zijn voor een lage biologische beschikbaarheid van een geneesmiddel na orale inname ?

first-pass metabolisme, langzame dissolutie, slechte membraanpermeabiliteit, slechte wateroplosbaarheid, actieve effluxpompen (zoals P-glycoproteïne)

Vraag 5

Problemen met farmacokinetiek is één van de redenen waarom geneesmiddelen uitvallen in de klinische ontwikkelingsfase. Één van de redenen kan zijn dat een geneesmiddel zogenaamde 'niet-lineaire farmacokinetiek' vertoont.

- a) wat verstaat men onder niet-lineaire farmacokinetiek ?

bij niet-lineaire farmacokinetiek worden bij hoge doseringen andere V_D , k_e en/of k_a waarden gevonden dan bij lage doseringen; de AUC en C_{max} zijn niet meer proportioneel met de dosis.

- b) Wat kan de oorzaak zijn van niet-lineaire farmacokinetiek ?

Verzadiging van eiwitafhankelijke processen, zoals enzymreacties, transporters en plasmaeiwit binding.

- c) Waarom is niet-lineaire farmacokinetiek een reden om de verdere ontwikkeling van een geneesmiddel te staken ?

Als een proces verzadigd is geraakt kan de plasmaconcentratie véél hoger worden dan verwacht, hetgeen gevaarlijk is.

- d) Met welke informatie zou men al in een vroeg stadium van de geneesmiddelontwikkeling kunnen voorspellen of er niet-lineaire farmacokinetiek te verwachten zal zijn ?

Bestuderen of enzymen en transporters een belangrijke rol spelen in ADME-processen. Als een enzym of transporter een kleine K_m -waarde heeft zal het eiwit al snel verzadigd kunnen raken. De snelheid van de enzymen/transporters nemen dus niet meer toe met concentratie → geen eerste-orde proces meer.