

TENTAMEN

FARMACOKINETIEK EN ADME-PROCESSEN

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
- b) intraveneuze injectie; twee-compartimenten model
- c) orale dosering; één-compartimenten model
- d) infuus; één-compartimentenmodel

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

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

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

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

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 ?
- 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 ?

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-halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van het geneesmiddel.
- b) het percentage van de totale eliminatie dat via excretie naar urine plaatsvindt.
- c) Welke andere eliminatieprocessen kunnen bijdragen aan het verwijderen van het geneesmiddel ?

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

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

Vraag 5

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

- a) wat verstaat men onder niet-lineaire farmacokinetiek ?
- b) Wat kan de oorzaak zijn van niet-lineaire farmacokinetiek ?
- c) Waarom is niet-lineaire farmacokinetiek een reden om de verdere ontwikkeling van een geneesmiddel te staken ?
- 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 ?