

## HERTENTAMEN

# FARMACOKINETIEK EN ADME-PROCESSEN

---

**Vakcode:** 435084

**Docent:** dr. J.N.M. Commandeur

**Datum:** 27 augustus 2008

**Tijd:** 12-14 uur

**Zaal:** S.111

**Aantal vragen:** 5

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

**Het gebruik van een rekenmachine is toegestaan.**

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

## Vraag 1

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

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

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.

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

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

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

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

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

## Vraag 2

De drempelwaarde voor farmacologische werking van het antimalaria geneesmiddel chloroquine is 30 µg/liter. Bij een plasmaconcentratie hoger dan 250 µg/liter kunnen ernstige toxische bijwerkingen optreden.

De farmacokinetiek van chloroquine kan worden beschreven met een één-compartimentenmodel met de volgende farmacokinetische constanten:

halfwaardetijd: 213 uur; verdelingsvolume: 13000 liter

- a) Bepaal met behulp van deze gegevens de klaring (CL) en eliminatiesnelheidsconstante  $k_e$ .

$$k_e = \ln 2 / t_{1/2} = 0.693 / 213 = 0.003254 \text{ (uur}^{-1}\text{)}$$

$$CL = k_e * V_D = 0.003254 * 13000 = 42.3 \text{ (liter/uur)}$$

- b) Wat is de hoogste dosis die intraveneus geïnjecteerd kan worden waarbij nog net géén toxische bijwerkingen zullen optreden ?

Bij injectie is hoogste concentratie direct na de dosis:

$$C_0 = D / V_D \rightarrow 250 \text{ µg/liter} = D / 13000 \rightarrow D = 3.25 \text{ gram}$$

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

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

$$30 \text{ (µg/ltr)} = 3250000 \text{ (µg)} / 13000 \text{ (ltr)} * e^{-0.003254 * t_{\text{drempel}}}$$
$$\rightarrow 0.12 = e^{-0.003254 * t_{\text{drempel}}}$$

$$\rightarrow \ln(0.12) = -0.003254 * t_{\text{drempel}} \rightarrow t_{\text{drempel}} = \ln(0.12) / -0.003254 = 651.58 \text{ uur}$$

- d) Welke dosis zouden we moeten injecteren als we willen dat chloroquine precies 1 week (168 uur) werkzaam is? Is deze dosis veilig?

$$30 \text{ (}\mu\text{g/ltr)} = D \text{ (}\mu\text{g)} / 13000 \text{ (ltr)} * e^{-0.003254 * 168}$$

$$\rightarrow D \text{ (}\mu\text{g)} = 30 * 13000 / \{ e^{-0.003254 * 168} \} = 673723 \rightarrow D = 0.673 \text{ gram}$$

is minder dan hoogst veilige dosis (3.25 gr, vraag a), dus veilig

- e) Wat zou de verklaring kunnen zijn van het zéér grote verdelingsvolume van chloroquine?

$$V_D = \text{Dosis} / C_{\text{plasma}}$$

Als verdelingsvolume zéér groot is betekent dat dat de stof zich voornamelijk in de weefsels heeft opgehoopt, zodat het bij niet in het plasma meetbaar is. Wáár de stof zich in het lichaam bevindt, kan niet worden afgeleid uit de waarde van het verdelingsvolume. In het geval van sterk vetoplosbare stoffen is dat vaak vetweksel.

### Vraag 3

Een vrijwilliger (lichaamsgewicht 58 kg) krijgt een orale dosis van 1000 mg van een geneesmiddel. Vervolgens wordt de plasmaconcentratie op verschillende tijdstippen bepaald.

Tijd (minuten)	Plasmaconcentratie (mg/L)	$\ln C_{\text{plasma}}$
5	1,47	0,385
10	2,15	0,765
20	2,37	0,863
30	2,04	0,713
60	0,92	-0,0834
90	0,38	-0,968
120	0,15	-1,897
180	0,025	-3,689

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

oraal:  $C_{\text{plasma,tijd}} = A \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$

- bereken  $\ln(C_{\text{plasma}})$  en zet uit  $\ln(C_{\text{plasma}})$  tegen tijd:
- de helling van het laatste rechte stuk is  $(-k_e)$ , het intercept is  $\ln(A)$   
 helling laatste 3 punten =  $-0.0302 \rightarrow k_e = 0.0302 \text{ (min}^{-1}\text{)} = 1.81 \text{ (uur}^{-1}\text{)}$   
 en:  $\ln(A) = 1,739 \rightarrow A = 5,69 \text{ (mg/L)}$
- $t_{1/2} = \ln 2 / 0.0302 = 22,95$  minuten
- twee manieren om  $k_a$  te berekenen
  - snelste: vul een vroeg tijdstip in:  $C_{\text{plasma,tijd}} = A \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$   
 als punt 5 minuten:  
 $\rightarrow 1.47 = 5.69 \cdot (e^{-0.0302 \cdot 5} - e^{-k_a \cdot 5}) \rightarrow \text{één vergelijking, één onbekende (} k_a \text{)}$   
 $\rightarrow k_a = 0.102 \text{ (min}^{-1}\text{)} = 6.12 \text{ (uur}^{-1}\text{)}$

(b) langzamer maar nauwkeuriger: methode van residuen:

bereken bijdrage eliminatiefase aan de paar vroege tijdstippen met:  $A \cdot e^{-k_e \cdot t}$ . Het verschil met de gemeten plasmaconcentratie is  $A \cdot e^{-k_a \cdot t} \rightarrow \ln(\text{verschil})$  vs  $t \rightarrow$  helling =  $-k_a$

t	$5,69 \cdot e^{-0.0302 \cdot t}$	$C_{\text{plasma}}$	verschil ( $= 5,69 \cdot e^{-k_a \cdot t}$ )	$\ln(\text{verschil})$
5	4,893	1,47	3,425	1,2311
10	4,207	2,15	2,057	0,7212
20	3,110	2,37	0,74	-0,3011

$\ln(\text{verschil})$  tegen tijd geeft helling  $(-k_a) \rightarrow k_a = 0.102 \text{ (min}^{-1}\text{)}$

$$t_{\max} = (\ln(k_e) - \ln(k_a)) / (k_e - k_a) \rightarrow \text{invullen } k_a \text{ en } k_e \text{ geeft: } t_{\max} = 16,95 \text{ minuten}$$

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

$$\begin{aligned} 1000 \text{ mg dosis: } C_{\text{plasma,tijd}} &= 5,69 * (e^{-0.0302*t} - e^{-0.102*t}) \\ 400 \text{ mg dosis: } C_{\text{plasma,tijd}} &= 2,276 * (e^{-0.0302*t} - e^{-0.102*t}) \end{aligned}$$

(A is nl. proportioneel met dosis)

$$t=t_{\max} = 16,95 \text{ minuten (is nl onafhankelijk van de dosis)}$$

$$\rightarrow \text{invullen in fomule geeft: } C_{\max} = 0.96 \text{ mg/L}$$

(= 40% van  $C_{\max}$  van 1000 mg dosis)

Het verdelingsvolume van dit geneesmiddel bij deze vrijwilliger is 125 liter .

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

$$CL = k_e * V_D = 0.0302 \text{ (1/min)} * 125 \text{ (ltr)} = 3.775 \text{ (ltr/min)} = 226.5 \text{ (ltr/uur)}$$

$F = AUC_{\text{oraal}} / AUC_{\text{iv}}$  bij gelijke dosis; dus  $AUC_{\text{oraal}}$  op basis van plasmagegevens berekenen en  $AUC_{\text{iv}}$  van 1000 mg dosis berekenen.

$AUC_{\text{oraal}}$ : snelste manier:

$$AUC_{\text{oraal},1000\text{mg}} = A/k_e - A/k_a = 5,69/0,0302 - 5,69/0,102 = 132,63 \text{ (mg*minuut/liter)}$$

$$AUC_{\text{iv},1000 \text{ mg}} = D/CL = D/(k_e * V_D) = 1000/(0.0302 * 125) = 264,9 \text{ (mg*minuut/liter)}$$

$$\rightarrow F = 132.63/264.9 = 0.5$$

- d) Als dit geneesmiddel wordt toegediend met een infuus, welke infusiesnelheid (R) is nodig om een steady-state concentratie te bereiken van 2 mg/L ?

$$R \text{ (mg/minuut)} = C_{\text{ss}} \text{ (mg/ltr)} * CL \text{ (ltr/minuut)} = 2 * 3.775 = 7.55 \text{ (mg/minuut)} = 453 \text{ (mg/uur)}$$

## Vraag 4

Na intraveneuze injectie van 1.5 mg van een geneesmiddel werd op verschillende tijdstippen de concentratie van het geneesmiddel in het plasma bepaald. De volgende plasmaconcentraties werden gemeten:

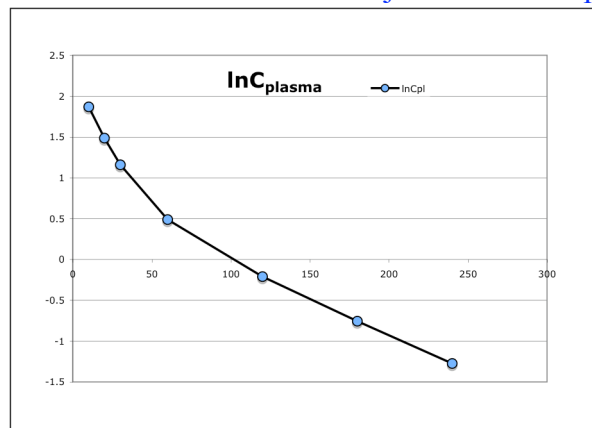
Tijd (min)	Plasmaconc (µg/liter)	$\ln C_{\text{plasma}}$	$B \cdot e^{-bt}$	verschil (= $Ae^{-at}$ )	$\ln(\text{verschil})$
10	6.48	1,869	2,133	4,347	1,469
20	4.42	1,486	1,952	2,468	0,903
30	3.19	1,160	1,785	1,404	0,339
60	1.63	0,489			
120	0.81	-0,211			
180	0.47	-0,755			
240	0.28	-1,273			

a) Welk compartimentenmodel is van toepassing op dit geneesmiddel ?

Zet  $\ln C_{\text{plasma}}$  uit tegen de tijd:

als rechte lijn → één-compartimentenmodel

als kromme lijn → twee-compartimentenmodel



resultaat is kromme lijn → twee-compartimentenmodel

b) Stel op basis van deze plasmagegevens de vergelijking op die het tijdsverloop van de plasmaconcentratie van deze dosis beschrijft.

Voor twee-compartimentenmodel geldt de vergelijking

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

Mbv de laatste drie tijdstippen (die hier op een rechte lijn liggen) kunnen we B en b bepalen; voor dit deel is de term  $A \cdot e^{-a \cdot t}$  tot 0 genaderd, dus hier:  $C_{\text{plasma,tijd}} = B \cdot e^{-b \cdot t}$

De rechte curve  $\ln C_{\text{pl}}$  versus tijd levert dus als helling  $-b$ , en als intercept  $\ln B$ .

Resultaat: helling =  $-0.0089 \rightarrow b = 0,0089 \text{ (min}^{-1}\text{)} = 0.534 \text{ (uur}^{-1}\text{)}$ ;

intcp =  $0.8467 = \ln B \rightarrow B = e^{0,8467} = 2,332$

Dus voor gehele curve geldt:  $C_{\text{plasma,tijd}} = A \cdot e^{-a \cdot t} + 2,332 \cdot e^{-0,0089 \cdot t}$

Voor de eerste drie tijdstippen wordt de term  $2,332 \cdot e^{-0,0089 \cdot t}$  berekend (zie boven).

De uitkomst wordt afgetrokken van de werkelijk gemeten plasmaconcentratie; het verschil is de bijdrage  $A \cdot e^{-a \cdot t}$  van elk tijdstip. Als hiervan de  $\ln(C_{\text{verschil}})$  tegen de tijd wordt uitgezet is de helling  $-a$  en het intercept  $\ln A$ .

→ uitkomst:  $a = 0,0565 \text{ (min}^{-1}) = 3,39 \text{ (uur}^{-1})$ ;  $A = 7,642$ .

Dus voor gehele curve geldt:  $C_{\text{plasma,tijd}} = 7,642 \cdot e^{-0,0565 \cdot t} + 2,332 \cdot e^{-0,0089 \cdot t}$

- c) Wat was de plasmaconcentratie direct na injectie ( $t = 0 \text{ min}$ ), en bereken op basis hiervan het verdelingsvolume.

Als  $t = 0$  wordt ingevuld zijn de exponenten 1 →  $C_{\text{plasma}} = 7,642 + 2,332 = 9,97 \text{ } \mu\text{g/liter}$

$V_D = \text{Dosis}/C_{\text{plasma, } t=0} = 1500 \text{ (}\mu\text{g)}/9,97 \text{ (}\mu\text{g/ltr)} = 150 \text{ liter}$

- d) Wat zal de plasmaconcentratie zijn 5 uur na injectie van een dosis van 4 mg ?

Volgens de curve in (a) wordt de curve na 300 minuten beschreven door

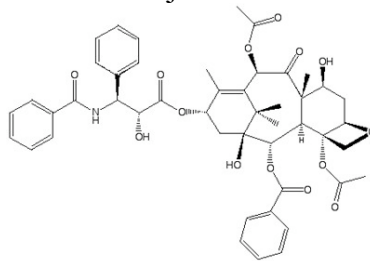
$$C_{\text{plasma,tijd}} = B \cdot e^{-b \cdot t}$$

Als voor een dosis van 1.5 mg geldt:  $C_{\text{plasma,tijd}} = 7,642 \cdot e^{-0,0565 \cdot t} + 2,332 \cdot e^{-0,0089 \cdot t}$   
geldt een dosis van 4 mg:  $C_{\text{plasma,tijd}} = 20,38 \cdot e^{-0,0565 \cdot t} + 6,22 \cdot e^{-0,0089 \cdot t}$

Vul in  $t = 5 \text{ uur} = 300 \text{ minuten}$  →  $C_{\text{plasma}} = 8,87 \cdot 10^{-7} + 0,458 = 0,458 \text{ } \mu\text{g/liter}$

## Vraag 5

Veel antikankergeneesmiddelen van natuurlijke oorsprong, zoals taxol, zijn zeer actief, wanneer via een infuus toegediend. Via orale toediening blijken deze stoffen echter vaak niet of nauwelijks werkzaam te zijn.



*structuur van taxol*

- a) Welke ADME-gerelateerde processen kunnen er de oorzaak van zijn van het feit dat taxol oraal niet werkzaam is ?

- 1) geen passage van darmwand door te lage permeabiliteit (door hoog molecuulgewicht, en door de vele H-brug donoren en acceptoren).
- 2) Snel first-pass metabolisme (darm- en leverenzymen)
- 3) Chemische instabiliteit in zuur milieu van maag
- 4) Efflux transport door p-glycoprotein

b) Met welke strategie(en) zou de biologische beschikbaarheid van taxol kunnen worden verbeterd ?

Ad 1) chemische modificatie: vb. H-brug donoren vervangen door H-brug acceptoren

Ad 2) coadministratie remmer enzymen (darm- en leverenzymen)

Ad 3) neutraliseren maag met natriumcarbonaat

Ad 4) coadministratie remmer p-glycoproteïne