

TENTAMEN

FARMACEUTISCHE TOXICOLOGIE

Vakcode: 430103
Datum: 28 jan 2010
Plaats: C.121
Tijd: 15.15 – 17.15 uur
Docent: dr. J.N.M. Commandeur

Vraag 1

In een proefdierexperiment werd zowel de farmacologische werking als eventuele bijwerkingen onderzocht van een kandidaat-geneesmiddel, door het in verschillende doseringen aan ratten (lichaamsgewicht 200 gram) toe te dienen. Uit het onderzoek blijkt dat er bij bepaalde doseringen leverschade begint op te treden bij een deel van de behandelde proefdieren. De volgende dosis-respons gegevens werden verkregen:

Dosis (mg/kg) % dieren met gewenst effect % dieren met leverschade

1	0	0
5	5	0
10	39	0
25	93	12
50	100	45
75	100	70
100	100	83

Bereken op basis van deze informatie met behulp van de probit-transformatie:

- a) de therapeutische index (TI)
- b) de margin of safety (MoS)
- c) de dosis waarbij 0.1% van de proefdieren leverschade zouden ondervinden.

Ondanks het feit dat er leverschade optreedt wordt besloten het geneesmiddel toch bij vrijwilligers te testen. Dit omdat er nog geen werkzaam geneesmiddel voor de ernstige ziekte is. Op basis van de no-observable-adverse-effect-level (NOAEL) van bovenstaande gegevens wordt eerst de equivalente dosis voor de mens (human equivalent dose = HED) bepaald, waarna een veiligheidsfactor van 100 wordt gebruikt om de startdosis te bepalen die aan de eerste vrijwilligers zal worden toegediend (ookwel: maximal-recommended-starting-dose = MRSD).

- d) wat zou de MRSD zijn als de extrapolatie van rat naar mens zou plaatsvinden op basis van lichaamsgewicht? Wat is het maximum aantal mg dat aan een vrijwilliger van 85 kg mag worden gegeven?
- e) idem: wat zou de MRSD zijn als de extrapolatie van rat naar mens zou plaatsvinden op basis van m² lichaamsoppervlakte. Ga uit de allometrische vergelijking:

$$m^2 \text{ lichaamsoppervlakte} = a * (\text{lichaamsgewicht})^{0.67}$$

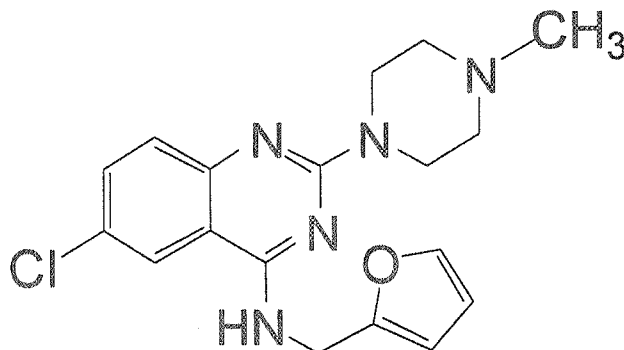
Ook hier: wat is het maximum aantal mg dat aan een vrijwilliger van 85 kg mag worden gegeven?

Vraag 2

Cytochroom P450 is meestal het belangrijkste enzym dat bij afbraak van een geneesmiddel betrokken is. Dit enzym dat verschillende soorten oxidatie-reacties kan uitvoeren.

- a) Geef aan wat de 4 typen van oxidatie-reacties zijn die door P450 kunnen worden gekatalyseerd.

In het Geïntegreerd practicum, dat in periode 5 wordt gegeven, zullen de 2FAR-studenten o.a. onderzoek doen naar de afbraak van stoffen die in het Synthese-practicum zijn gemaakt. Een zekere Bita heeft in dit practicum onderstaand molecuul gesynthetiseerd.



- b) Welke van de typen van oxidatie-reacties (zie vraag (a)) kunnen op dit molecuul worden uitgevoerd door cytochroom P450? Geef met pijlen aan op welke delen van het molecuul deze reacties van toepassing kunnen zijn (gebruik hiervoor het uitwerkvel voor deze vraag).
- c) Een aantal van de oxidatie-reacties kunnen gevolgd worden door een spontane afsplitsing van een deel van het molecuul. Geef 2 voorbeelden.
- d) Zijn voor dit molecuul ook fase 2-reacties mogelijk? Zo ja, welke en wat is het enzym dat deze reactie kan uitvoeren?

Vraag 3

Celdood is het gevolg van de verstoring van belangrijke cellulaire homeostases, zoals ATP-homeostase en calcium-homeostase.

- a) Beschrijf in het kort op welke manieren toxische stoffen deze homeostases kunnen verstoren en wat de gevolgen zijn van deze verstoringen.
- b) Als een stof de ATP-homeostase sterk heeft verstoord, welk type celdood (necrose of apoptose) verwacht je? Verklaar je antwoord.

Vraag 4

- a) Welke in vitro testen zouden kunnen worden uitgevoerd om te kunnen voorspellen of een stof mogelijk kanker-verwekkend is bij de mens? Noem er minimaal 2 en geef een korte beschrijving van het principe van elk van deze testen.
- b) Op welke manier wordt in proefdieren onderzocht of een stof kanker-verwekkend is? (betrek hierin de duur van de studie en te gebruiken dosering).

Vraag 5.

Geef in het kort een beschrijving van de volgende begrippen:

- a) Safety pharmacology
- b) Tumor-suppressor gen
- c) Frameshift mutatie
- d) Hormese

%	Probit	%	Probit	%	Probit	%	Probit
0.0001	0,30						
0,001	0,74						
0,01	1,28						
0,1	1,91						
1	2,67	26	4,36	51	5,02	76	5,71
2	2,95	27	4,39	52	5,05	77	5,74
3	3,12	28	4,42	53	5,08	78	5,77
4	3,25	29	4,45	54	5,10	79	5,81
5	3,36	30	4,48	55	5,13	80	5,84
6	3,45	31	4,51	56	5,15	81	5,88
7	3,52	32	4,53	57	5,18	82	5,92
8	3,60	33	4,56	58	5,20	83	5,95
9	3,66	34	4,59	59	5,23	84	6,00
10	3,72	35	4,61	60	5,25	85	6,04
11	3,77	36	4,64	61	5,28	86	6,08
12	3,83	37	4,66	62	5,31	87	6,13
13	3,87	38	4,69	63	5,33	88	6,18
14	3,92	39	4,72	64	5,36	89	6,23
15	3,96	40	4,75	65	5,39	90	6,28
16	4,01	41	4,77	66	5,41	91	6,34
17	4,05	42	4,80	67	5,44	92	6,40
18	4,09	43	4,82	68	5,47	93	6,48
19	4,12	44	4,85	69	5,50	94	6,55
20	4,16	45	4,88	70	5,52	95	6,64
21	4,19	46	4,90	71	5,55	96	6,75
22	4,23	47	4,92	72	5,58	97	6,88
23	4,26	48	4,95	73	5,61	98	7,05
24	4,29	49	4,98	74	5,64	99	7,33
25	4,33	50	5,00	75	5,67	99,9	8,09
						99,99	8,72
						99,999	9,26
						99,9999	9,70

25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

Uitwerking voor vraag 2b

