

# ALGEMENE FARMACOLOGIE EN FARMACOKINETIEK

## Examenvragen (prof. Annaert)

- Leg uit L-Dopa.
- Leg uit simvastatine.
- Naar waar verdeelt metformine zich en welke andere mechanismen zijn betrokken bij metformine?
- Structuur van morfine is gegeven. Naar wat kan dit worden omgezet (tekenen). Beide vergelijken wat betreft Cl, Vd en  $t_{1/2}$ .
- Begrippen
  - E-max model
  - Bioactivatie
  - Wet van Fick
  - Metronidazole
  - Genetisch polymorfisme
- Voor een kandidaat geneesmiddel worden volgende parameters experimenteel bepaald:
  - de geabsorbeerde fractie na orale toediening (= 0,4)
  - de fractie (van geabsorbeerde hoeveelheid) die in de darm gemetaboliseerd wordt (= 0,25)
  - de fractie die ontsnapt aan eliminatie thv de lever (= 0,33)
  - Bereken, indien mogelijk, de orale biologische beschikbaarheid van dit geneesmiddel. Indien u meent dat deze niet kan berekend worden, geef dan aan welke informatie hiervoor nodig is.
- Een geneesmiddel met een halfleven van 2u wordt continu toegediend via IV infuus aan een snelheid van 15mg/h. Welke PK parameter(s) [+eenheden] heb je dan nog nodig om 4h na de start van het infuus de  $C_p$  te berekenen?
- Wanneer de oplosbaarheid van een geneesmiddel minstens 1mg/ml bedraagt (tussen pH 1 en 7,4) en de oraal toegediende dosis max 200mg bedraagt, dan kan men volgens het BCS zeggen dat:
  - Het geneesmiddel goed (voldoende) oplosbaar is
  - Het geneesmiddel slecht (onvoldoende) oplosbaar is
  - Het geneesmiddel voldoende oplosbaar is op voorwaarde dat het slechts 1 keer per dag toegediend wordt
  - Men heeft gegevens over de permeabiliteit nodig om dit te kunnen bepalen

- Een geneesmiddel met een  $\log P = -1$  en een MW = 250 zal de intestinale mucosa hoofdzakelijk passeren via:
  - Transcellulair transport
  - Transcellulair transport, eventueel versneld door actief efflux-transport
  - Paracellulair transport
  - Transcellulair transport, eventueel vertraagd door actief efflux transport
  - Paracellulair transport met eventueel actief opname transport
  - Het zal de mucosa niet kunnen passeren tenzij er actief opname transport is
  - Geen van bovenstaande
- Voor een zwak zuur met een pKa van 9 kan men stellen dat:
  - $\log P < \log D_{7,4}$
  - $\log P > \log D_{7,4}$
  - $\log P = \log D_{7,4}$
- De permeabiliteitscoëfficiënt ( $P_m$ ) van een membraan (of cellaag) voor een geneesmiddel is:
  - Evenredig met zowel de diffusieconstante ( $D$ ) als de partiticoëfficiënt ( $P$ ) van een geneesmiddel en omgekeerd evenredig met de dikte ( $d$ ) van membraan of cellaag
  - Evenredig met de diffusiecoëfficiënt van een geneesmiddel en omgekeerd evenredig met de partiticoëfficiënt en met de dikte van membraan of cellaag
  - Omgekeerd evenredig met de diffusiecoëfficiënt en de partiticoëfficiënt van een geneesmiddel en evenredig met de dikte van membraan of cellaag
  - Geen van bovenstaande
- Leg uit waarom de orale biologische beschikbaarheid van valaciclovir verhoogd is ivm aciclovir. Waarvoor worden deze geneesmiddelen gebruikt?
- Een geneesmiddel (tegen malaria) waarvan de structuur hieronder is weergegeven heeft een  $\log P$  van  $>4$ , een pKa van 10, terwijl de PPB 55% bedraagt. Op basis hiervan kunnen we stellen dat:
  - Het geneesmiddel eerder een groot  $V_d$  zal hebben
  - Het geneesmiddel eerder een klein  $V_d$  zal hebben
  - We moeilijk een uitspraak kunnen doen over  $V_d$
- Bereken de fractie van geneesmiddel die zich verdeelt naar de weefsels voor een geneesmiddel met een  $V_d = 12L$
- Onderstaande curven geven de bloeddrukwaarden weer die gemeten werden na orale toediening van het geneesmiddel waarvan de structuur is weergegeven. Geef de naam van het geneesmiddel en de klasse waartoe het behoort (zowel chemische klasse als klasse op basis van het werkingsmechanisme). Het geneesmiddel werd aan vrijwilligers toegediend onder twee verschillende omstandigheden: 1 met water, 2 met pompelmoessap
  - Plaats de nummers bij de juiste symbolen en verklaar uw antwoord obv de onderliggende mechanismen
  - Schets het overeenkomstige effect op de plasmaconcentratie van het geneesmiddel
  - Welke stof(fen) in pompelmoessap is/zijn verantwoordelijk voor dit effect?
- Een geneesmiddel met structuur zoals hieronder aangegeven wordt samen toegediend met omeprazole. De fysicochemische eigenschappen van het geneesmiddel zijn:  $\log P = 4,6$ ; oplosbaarheid in water  $<1\mu\text{g/ml}$ ; pKa waarden van 3,6 en 4,6. Verwacht je een effect op het plasma-concentratie-tijdsprofiel van dit geneesmiddel wanneer het samen wordt toegediend met omeprazole? Verklaar bondig uw antwoord.

- Inductie van cytochroom P450 enzymen zal vooral leiden tot
  - Verhoogde vorming van reactieve metabolieten van sommige geneesmiddelen
  - Verminderde vorming van reactieve metabolieten van sommige geneesmiddelen
  - Te lage plasma-spiegels van sommige geneesmiddelen
  - Te hoge plasma-spiegels van sommige geneesmiddelen
  - Geen van bovenstaande
- Zowel geneesmiddel A als B hebben een therapeutische plasma concentratie van  $1\mu\text{M}$ . Geneesmiddel A bindt uitsluitend aan alfa-1-zuur-glycoproteïne, terwijl geneesmiddel B bindt aan albumine. Wanneer de totale geneesmiddelconcentratie ( $C_p$ ) zou worden opgedreven van  $1\mu\text{M}$  naar  $5\mu\text{M}$  moet men rekening houden met het feit dat:
  - De ongebonden fracties van A en B nagenoeg onveranderd blijven
  - De  $C_{pu}$  van B veel sterker toeneemt dan die van A
  - De ongebonden plasma concentratie van A veel sterker toeneemt dan die van B
  - De  $C_{pu}$ 's constant zijn, maar de totale plasma concentraties toenemen
  - De ongebonden fractie van A zal toenemen, terwijl die van B dezelfde blijft
  - De ongebonden fractie van B zal toenemen, terwijl die van A dezelfde blijft
  - Geen van bovenstaande
- Volgende enzymatische processen (of enzymen/transporters) zijn betrokken in dispositie van midazolam:
  - Glutathion conjugatie
  - Alcohol dehydrogenase
  - Glucuronidering
  - hOAT1
  - Sulfatering
  - Acetylering
  - CYP
  - P-glycoproteïne (MDR1)
  - Geen van bovenstaande
- Atenolol is slechts voor 5% gebonden aan plasma proteïnen terwijl de klinisch bepaalde renale klaring  $170\text{ml}/\text{min}$  bedraagt. Men kan besluiten dat atenolol:
  - Glomerulaire filtratie ondergaat
  - Zowel renaal als hepatisch geklaard wordt
  - Matige tot sterke tubulaire secretie vertoont thv de nier
  - Matige tot sterke tubulaire reabsorptie vertoont thv de nier
  - Voornamelijk renaal geklaard wordt
  - Zowel tubulaire secretie als reabsorptie moet vertonen in de nier
  - Een hepatische ER heeft van 0,95
  - Geen van bovenstaande
- Voor eerste orde kinetiek geldt:
  - Men heeft te maken met Michaelis-Menten kinetiek
  - De klaring is constant
  - De eliminatiesnelheid daalt lineair met afnemende plasmaconcentratie
  - Het metabolisme is niet verzadigd
  - De hepatische extractieratio is gelijk aan 1
  - Eenzelfde hoeveelheid geneesmiddel wordt per eenheid van tijd geëlimineerd
  - Er is geen distributiefase (dus een 1-compartmentmodel)
  - Geen van bovenstaande

- Een geneesmiddel met een hoge graad van plasmaproteïnebinding ( $f_u=0,05$ ) wordt via IV bolus (75 mg) toegediend aan een patiënt van 85 kg. Men weet at het geneesmiddel voor 40% renaal geëlimineerd wordt volgens lineaire kinetiek in een 1-compartiment model. Men slaagt erin om twee bloedstalen te nemen na toediening van het geneesmiddel. Bereiding van plasmastalen en analyse van de stalen levert volgende waarden op: Voor  $t = 1$  h:  $540\mu\text{g/L}$  en voor  $t = 12$  h:  $175\mu\text{g/L}$ . Bereken, indien mogelijk, de volgende farmacokinetische parameters:  $Cl$ ,  $V_d$ ,  $k$ ,  $T_{1/2}$ , renale klaring alsook de excretiesnelheid in de urine op  $t = 6$  h.
- Een geneesmiddel met een half-leven van 5,9uur wordt elke 4 uur IV toegediend aan een onderhoudsdosis van 150 mg. Bereken de overeenkomstige ladingsdosis. Geef ook de universeel geldende formule voor het berekenen van een ladingsdosis.
- Een patiënt wordt binnengebracht op de spoedafdeling van UZ gasthuisberg. Men vermoedt intoxicatie met een middel waarvan de structuur hieronder is weergegeven. Geef, indien gekend, de naam van deze verbinding en doe een suggestie om de blootstelling aan het middel vooralsnog te beperken. Verklaar uw antwoord. (structuur fenobarbital)
- Ciprofloxacin (200mg) wordt via intraveneus infuus (30 min) toegediend aan twee groepen vrijwilligers in het kader van een interactiestudie met het geneesmiddel waarvan de structuur hieronder is weergegeven (probenecid). De eerste groep proefpersonen krijgt enkel ciprofloxacin (A) toegediend terwijl de tweede groep het interagerend geneesmiddel krijgt samen met ciprofloxacin (B).
  - Plaats de labels A/B bij de juiste curves voor ciprofloxacin accumulatie in urine. Geef de naam, indicatie en werkingsmechanisme van het interagerende geneesmiddel.
  - Geef het mechanisme voor de interactie van dit geneesmiddel met ciprofloxacin.
  - Waarvoor wordt ciprofloxacin gebruikt?
- De steady state plasma concentratie:
  - Is constant voor een intraveneus toegediend geneesmiddel
  - Is afhankelijk van het verdelingsvolume
  - Is recht evenredig met de halfwaardetijd van een geneesmiddel
  - Schommelt sterkst wanneer een geneesmiddel oraal wordt toegediend
  - Schommelt minder naarmate de halfwaardetijd korter wordt
  - Wordt sneller bereikt wanneer de halfwaardetijd korter is
  - Geen van bovenstaande
- Een geneesmiddel wordt éénmalig oraal toegediend als tablet van 150 mg. Plasma stalen worden gecollecteerd en geanalyseerd voor concentratie aan geneesmiddel. Analyseer de gegevens volgens een 1-compartiment model met eerste orde absorptie.
  - Tijd en  $C_p$  gegeven in tabel
  - Bepaal  $Cl/F$ ,  $V_d/F$ ,  $k$ ,  $T_{1/2}$ ,  $k_a$  (en de absorptie halfwaardetijd  $T_{1/2abs}$ )
- Voor het kandidaat geneesmiddel blockbuster2012 werd reeds vastgesteld dat plasma concentraties in de range  $250-800\mu\text{g/L}$  therapeutisch zijn. De belangrijkste PK parameters werden reeds bepaald obv éénmalige toediening:  $Cl = 8\text{L/h}$ ,  $V_d = 65\text{L}$ . Doe een voorstel voor een herhaald IV bolus doseringsschema (dosis, dosisinterval) wetende dat de gemiddelde steady state  $C_p$   $450\mu\text{g/L}$  moet bedragen. Bereken eerst het half-leven.

- Verklaar bondig
  - Atorvastatine
  - Niet competitieve antagonist
  - Supersaturatie
  - BSEP
  - Torsade de pointes
  - Alcohol dehydrogenase
  - Mercaptuurzuurderivaat
  - Flip-flop kinetiek
  - MRT
  - G-proteïne gekoppelde receptor
  - Omeprazole