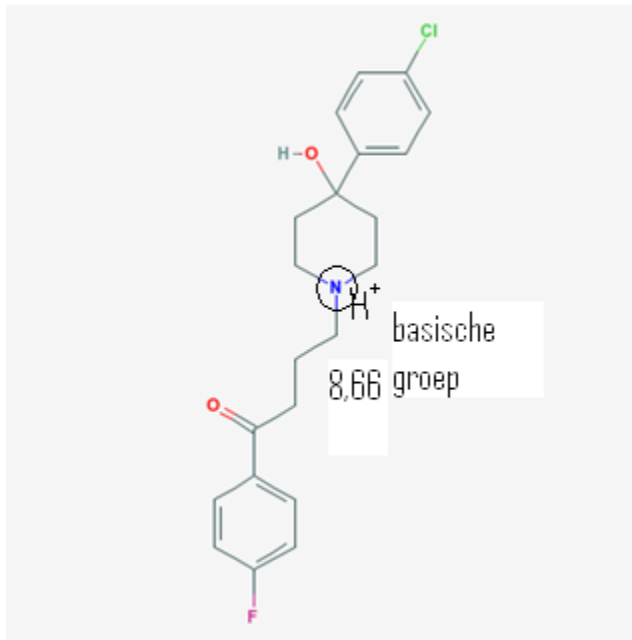


Voorbeeld tentamen 25 juni 2009

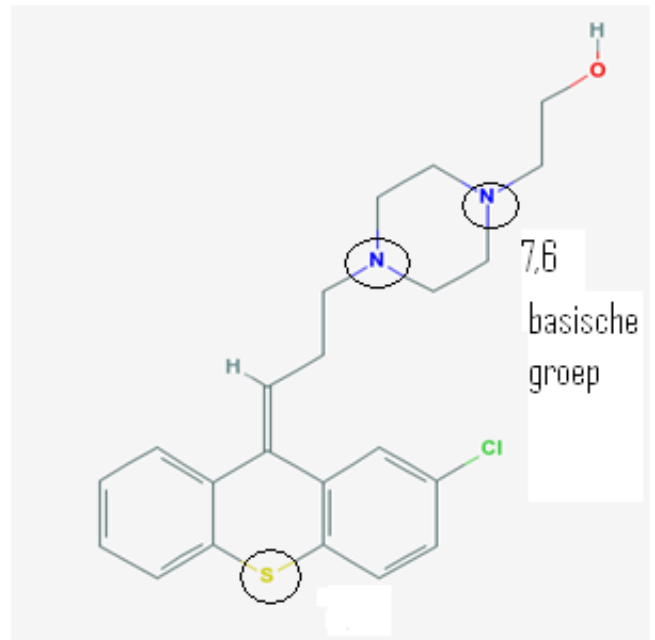
1.

a. teken de molecuulstructuur (met correcte lading) van haloperidol/zuclopentixol bij pH=8.
Geef bij pijltjes aan bij welke groep een pKa van 8,66 hoort/ een pKa van 7,6/ 3,3 hoort.
Is/zijn dit een zure of basische groep?

Haloperidol

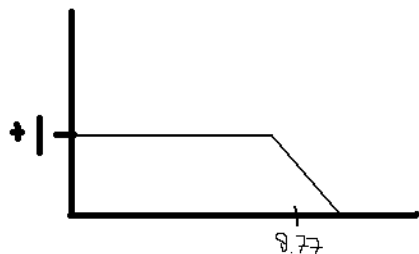


Zuclopentixol

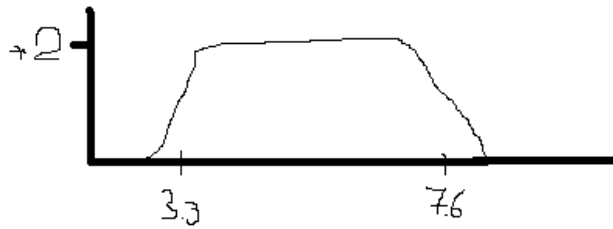


b. schets de pH vs de lading tussen pH=1 en 14.

Haloperidol: 1 amine, dus die krijgt 1+ lading, bij $\text{pH} < \text{pKa} \rightarrow \text{BH}^+$ geladen, amine ongedissocieerd,, $\text{pH} > \text{pKa} \rightarrow \text{B}$ neutraal, amine gedeprotoneerd.



Zuclopentixol: 2 amines, dus die krijgt 2+ lading, bij $\text{pH} < \text{pKa} \rightarrow \text{BH}^+$ geladen, amines zijn ongedissocieerd,, $\text{pH} > \text{pKa} \rightarrow \text{B}$ neutraal, amines gedeprotoneerd.



c. hoe kan met chromatografie de identiteit van H/Z bepaald worden?

Stel je hebt een reversed phase, mobiele fase is polair. Om de k' te verlagen moet de T_r verlaagd worden. Dat kan door de mobiele fase meer apolair te maken (lipofieler), er wordt een modifier toegevoegd. De stof is erg lipofiel, dus als de mobiele fase nog lipofieler wordt (minder hydrofiel) gaat de stof sneller door kolom heen $\rightarrow T_r$ kleiner.

2.

a. stel, je hebt twee tabellen van H of Z, allebei van verschillende fabrikanten. Maar ze hebben wel dezelfde werkzame stof en dezelfde AUC, zullen ze ook: 1. hetzelfde therapeutische effect geven? 2. Dezelfde plasmaconc.-tijd curve opleveren? 3. Dezelfde mate van absorptie kennen?

1. oneens, de dosis kan anders zijn tussen de twee tabletten. De werkzame stof kan wel hetzelfde zijn maar de dosis kan variëren.

2. oneens, als de dosis anders is, zal ook de concentratie anders zijn. De hoeveelheid stof die ik de vetten zit kan verschillen, dus zal de plasmaconcentratie ook verschillen.

3. eens, mate van absorptie verschilt niet, heeft niets met dosis te maken. Voor dezelfde werkzame stof is er dezelfde mate van absorptie in het lichaam.

b. is de maag in principe een geschikt onderdeel van het spijsverteringskanaal voor een goede absorptie van H en van Z?

Haloperidol heeft een pK_a van 8,66. In de maag bij pH 2,5 is hij geladen, geladen stoffen kunnen goed oplossen, maar ze kunnen niet absorberen. In de maag zal haloperidol dus niet geabsorbeerd worden. De maag dus is geen geschikt spijsverteringskanaal voor een goede absorptie van haloperidol.

Zuclopentixol heeft ene pK_a van 7,6 en 3,3. In de maag bij pH 2,5 is hij geladen \rightarrow goed oplossen maar niet goed absorberen. Dus in de maag zal zuclopentixol niet geabsorbeerd worden, de maag is geen geschikt spijsverteringskanaal.

c. geef aan welke route het farmacon moet afleggen om na orale toediening in de moedermelk te arriveren.

Het moet eerst farmaceutisch beschikbaar komen, dus het moet opgelost worden. Dan wordt het geabsorbeerd, dat is membraantransport. Dan komt het in het bloed (bloedcirculatie), gaat door het hele lichaam heen. Dan via membraantransport in de borstklier en vandaan kan het in de moedermelk terecht komen.

3.

a. stel, een man met overgewicht neemt H of Z in, moet de dosering dan verhoogd of verlaagd worden of hoeft de dosering niet aangepast te worden?

Haloperidol en zuclopentixol hebben beide een hoge log P, dus ze zijn beide lipofiel, ze kunnen beide goed langs membranen heen en zich goed in (eiwitten) vet ophopen. Als iemand dik is, heeft hij veel vet, veel van de werkzame stof zal zich dan in het vet ophopen, er zal dan weinig in het bloed zitten, de plasmaconcentratie wordt lager. Verdelingsvolume zal dan ook groot zijn, immers er is veel stof in het lichaam verspreid. (De klaring zal trouwens wel langzamer gaan.) De dosis moet dan verhoogd worden, zodat er meer stof in het bloed komt en om een therapeutische plasmaconcentratie te bereiken.

b. stel dat de plasma-eiwitbinding in een patiënt sterk toeneemt. Als gevolg hiervan zal het verdelingsvolume sterk afnemen, maar de totale hoeveelheid H of Z die in vetweefsel doordringt nauwelijks veranderen. Hoe zijn deze twee gevolgen te verklaren?

Dus als plasma-eiwitbinding toeneemt, neemt V_d af ($V_d = Ab/C$), dat komt doordat er meer stof in het bloed zal zitten en minder in vet, de concentratie neemt dus toe. De totale hoeveelheid haloperidol of zuclopentixol die in vetweefsel zit verandert nauwelijks. Als gevolg van het grote verdelingsvolume en de hoge log P van clofazimine bevindt bijna al het clofazimine zich in het vetweefsel en nauwelijks in het plasma. Als gevolg van de verhoging van de plasma-eiwitbinding zal maar een zeer klein deel van het in het lichaam aanwezige haloperidol en zuclopentixol naar het plasma gaan. De totale hoeveelheid haloperidol en zuclopentixol in het vetweefsel zal dus nauwelijks veranderen.