

*Fleur Rempe*

173

*F*

Naam: *Fleur Rempe*

Collegekaartnummer: *3522846*

## OPGAVEN TENTAMEN BLOK FA-201 'GENEESMIDDEL EN PATIËNT'

1 juli 2010

9.00 – 12.00 uur

- Schrijf op ieder tentamenvel en op dit vragenformulier uw naam en nummer collegekaart.
- De toets bestaat uit 7 opgaven (controleer dit).

### • Vermeld elk antwoord op een apart dubbel tentamenvel

- De te behalen punten staan tussen haakjes vermeld bij elke vraag
- Geef bij elk antwoord een korte en bondige uitleg
- Gegevens:

*Imipramine*

pKa = 9,5

logP = 3,9 (bron: Drugbank)

*Maprotiline*

pKa = 10,5 (bron: DAB)

logP = 5,1 (bron: Drugbank)

#### Vraag 1

- a. Schets voor maprotiline (niet op grafiekenpapier) de pH (x-as) vs de lading. (3)
- b. Student Mohammed wil maprotiline analyseren m.b.v. reversed-phase (RP) - HPLC met UV detectie.  
Is dit een correcte detector? Verklaar je antwoord. (2)
- c. Maprotiline blijkt een capaciteitsfactor ( $k'$ ) van 4,92 te hebben.  
Hoe kan deze  $k'$  verlaagd worden? Verklaar je antwoord. (5)

#### Vraag 2

- a. Imipramine wordt snel en volledig geabsorbeerd na orale toediening en maprotiline wordt langzaam en volledig geabsorbeerd na orale toediening.  
Geef voor het verschil twee verklaringen. (6)
- b. De biologische beschikbaarheid van imipramine kan door gelijktijdig gebruik van de stof diltiazem, een calciumantagonist, met 30% worden verhoogd.  
Geef hiervoor een verklaring. (3)
- c. Noem één patiëntkenmerk dat de biologische beschikbaarheid van imipramine ook kan verhogen. Geef aan op welke manier dit kenmerk de biologische beschikbaarheid kan verhogen. (3)

### Vraag 3

Albert, een man van 42 jaar met ernstig overgewicht (140 kg bij 1.80 meter), is opgenomen in een psychiatrische kliniek vanwege een zware depressie. Voor zijn behandeling is gekozen voor maprotiline, 3 tabletten van 50 mg per dag. Op een morgen wordt Albert bewusteloos gevonden en lijkt het erop dat hij (al dan niet met opzet) een groot aantal tabletten maprotiline heeft ingenomen. De dienstdoende apotheker weet dat plasmaconcentraties van maprotiline boven 250 µg/l gevaarlijk kunnen zijn en besluit daarom onmiddellijk de plasmaconcentratie te bepalen. Deze blijkt 300 µg/l te zijn.

- a. Wat is ongeveer het verdelingsvolume van maprotiline bij Albert? Is deze anders wanneer Albert 70 kg zou wegen? Verklaar je antwoord. (2)
- b. Wanneer eliminatie geen rol zou spelen en er voldoende tijd is verstreken voor een volledige absorptie en distributie, hoeveel tabletten heeft Albert dan ongeveer ingenomen? Laat je berekening zien. Ga er vanuit dat na volledige absorptie de hoeveelheid maprotiline in het lichaam gelijk is aan de toegediende dosis. (6)
- c. Stel dat de plasmaconcentratie twee uur na inname niet 300 µg/l maar 200 µg/l is en dus onder de toxische grens ligt, kan de apotheker in dat geval dan rustig afwachten? Verklaar je antwoord. (4)

### Vraag 4

- a. De lever metaboliseert farmaca. Wat is hiervan het belangrijkste doel? (3)
- b. Geef voor imipramine en maprotiline afzonderlijk aan of deze in principe meteen door een fase II reactie kunnen worden omgezet? Verklaar je antwoord. (4)
- c. Na onderzoek wordt in de urine een nieuwe metaboliet van imipramine gevonden. Deze metaboliet blijkt farmacologisch actiever te zijn dan imipramine zelf. Is deze nieuwe metaboliet waarschijnlijk gevormd via een fase I of fase II reactie of kan daar geen uitspraak over gedaan worden? Verklaar je antwoord. (3)

ADH → meer reabsorptie water  
niet

### Vraag 5

- a. Stel: De imipramine therapie wordt gecombineerd met een toediening van het antidiuretisch hormoon (ADH). Hierdoor zal er meer resorptie van water (vanuit de urine naar het bloed) in de distale tubulus en de verzamelbuis van de nieren optreden, waardoor de patiënt minder urine uitscheidt. Zal deze combinatie-therapie leiden tot een sterke verlenging van de werkingsduur van imipramine? Verklaar je antwoord. (4)
- b. Een patiënt, die maprotiline gebruikt, blijkt zeer alkalische urine te hebben (pH = 9,5). Wat is in deze patiënt de verwachte renale klaring (kies uit A, B, C of D) van maprotiline? Verklaar je antwoord. (6)  
Extra informatie: de glomerulaire filtratiesnelheid is 125 ml/min en de nierdoorbloeding is 650 ml plasma/min. Ga ervan uit dat actieve reabsorptie en tubulaire secretie geen rol spelen bij de renale klaring van maprotiline.
- A. 12,5 ml/min  
B. 390 ml/min  
C. precies 0 ml/min  
D. vrijwel 0 ml/min

### Vraag 6

Na eenmalige toediening wordt de C<sub>max</sub> van **maprotiline** binnen 8-24 uur bereikt. Na herhaalde toediening worden 'steady-state'-plasmaconcentraties na 7-14 dagen bereikt.

- a. Welke concentratie is hoger, C<sub>max</sub> of de 'steady-state'-plasmaconcentratie? Geef een korte toelichting. (4)

De plasmahalfwaardetijd van **maprotiline** varieert van 27 tot 58 uur (gemiddeld 43 tot 45 uur).

- b. Verwacht je bij een lagere plasmahalfwaardetijd (van bijvoorbeeld 27 uur) dat de AUC toegenomen, afgenomen of hetzelfde zal zijn vergeleken met de AUC bij een hogere plasmahalfwaardetijd (van bijvoorbeeld 58 uur)? Geef een korte toelichting. (4)

De klaring van tricyclische antidepressiva kan na overdosering kleiner zijn dan normaal.

- c. Wat is het effect van een kleinere klaring op het verdeelvolumen van imipramine? Verklaar je antwoord. (4)

**Vraag 7**

Door de steeds ouder wordende bevolking, krijgen ook steeds meer oudere mensen antidepressiva voorgeschreven. Er zijn aanwijzingen dat een hoge leeftijd een effect kan hebben op de kinetiek van antidepressiva.

Tot voor kort was er weinig bekend over de farmacokinetische parameters van imipraminetoediening aan ouderen. Daarom werd er in een Frans ziekenhuis een studie uitgevoerd om de farmacokinetische effecten van imipraminetoediening in ouderen te bekijken.

In deze studie werd aan oudere patiënten (75 - 83 jaar oud) een eenmalige orale toediening van 125 mg imipramine gegeven.

Na de toediening werden de plasmaspiegels op verschillende tijdstippen gemeten tot 36 uur na de toediening.

De gemeten plasmawaarden staan in onderstaande tabel weergegeven.

tijd (uur)	concentratie imipramine (ng/ml)
0	0
1	45
2	162
3	131
4	101
5	83
6	73
8	62
12	50
24	31
36	22

*inc*  
-  
3,8  
5,03  
2,88  
4,62  
2,42  
2,29  
4,13  
3,91  
~~3,43~~ 3,43  
3,03

- Teken op grafiekpapier een plasmaconcentratie-tijd curve van imipramine. (1)  
*Maak deze tekening op aangepast grafiekpapier. Voeg het gehele vragenformulier bij het antwoordvel van vraag 7.*
- Teken ook (op een nieuw papier!) een logaritmische plasmaconcentratie-tijd curve. (2)  
*Maak deze tekening op aangepast grafiekpapier. Voeg het gehele vragenformulier bij het antwoordvel van vraag 7*
- Bepaal de  $k_e$  van imipramine. (2)
- Bereken met behulp van de trapeziumregel de  $AUC_{0-\infty}$  (4)
- Imipramine wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. Bereken de klaring van imipramine. (3)

1a) 

b) 1/2 heren → lichtabsorptie

c) minder naar stat fase dan w door 20  
SxS < of (max) >

of niet zeggen incorrecte u/L

2 a) 1 mi grotere neutrale fractie in de darm

2 mi kost sneller dan ma < log P

3 Ma langer aan de zij membranen door > log P

b) competitie zelfde metabolen, interactie conformatie  
uitgesloten

c) leeftijd, polymorfisme

3 a) geen aanpas nodig is er per veg

b) losomg nodig v/d/p/c → 21 tabblen (C17-350p)

c) Meel Cinas binnen 8-24h bereikt  
grote kans spiegelstijgt

4 a) polair nu uitscheiden nieren

b) 1 mi - niet  
ma wel

c) I, dan (in)activeren  
II vernaelyd in

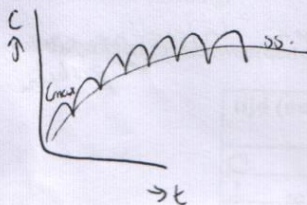
of niet te zeggen

omdat heiden kunnen

5a. Nee onzin, wordt nauwelijks anders uitgescheiden

b. ~~90%~~ (90% plasma-eiwit gebonden, 12,5 ml/min via glomerulaire  
D. Filtratie - heeft niet in antwoord). passieve terugresorptie vindt  
plaats (10% neutrale fractie vanwege alkalische urine en  
hoge P) Klaring wordt niet precies 0 ml/min, want passieve  
terugresorptie is een passief proces, waarin gestreeft  
wordt naar 'n evenwicht tussen de conc. in de urine en buiten  
de urine.

6. a. Steady state:



b. AUC wordt kleiner bij kleinere  $t_{1/2}$ . Bij lagere  $t_{1/2}$  wordt een geneesm.

meer en dus sneller geklaard. Deze grotere klaring heeft invloed  
op de plasmaconcentraties vanaf het tijdstip van inname ( $t=0$ ) en  
zal leiden tot lagere AUC.

$$t_{1/2} = 0,693/k_e \Rightarrow k_e = 0,693/t_{1/2} \text{ (kleiner } t_{1/2}, \text{ grotere } k_e)$$

$$k_e = Cl/V_d \Rightarrow Cl = k_e \cdot V_d \text{ (groter } k_e, \text{ groter } Cl)$$

$$AUC = F \cdot D/Cl \text{ (groter } Cl, \text{ kleiner AUC)}$$

c.  $V_d$  blijft zelfde; is constant voor ieder C<sub>m</sub>.