

## ■ Geneesmiddelenonderzoek

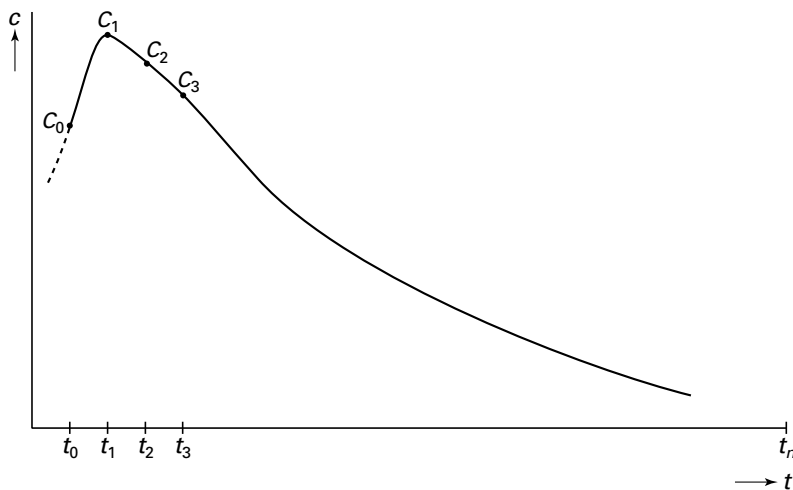
Deze opgave gaat over een voorbeeld uit de farmacokinetiek, de wetenschap die onder andere het verloop bestudeert van de concentratie van een geneesmiddel in het bloed.

In een praktijktest wordt op geregelde tijden met tussenpozen  $\Delta t$  de concentratie van een geneesmiddel bij een persoon gemeten.

Op de tijdstippen  $t_0, t_1, t_2, \dots, t_n$  is de gemeten concentratie  $c_0, c_1, c_2, \dots, c_n$ . In figuur 3 zijn de punten  $C_k(t_k, c_k)$  weergegeven. Deze punten liggen op de kromme die het verloop weergeeft van de concentratie van dit geneesmiddel.

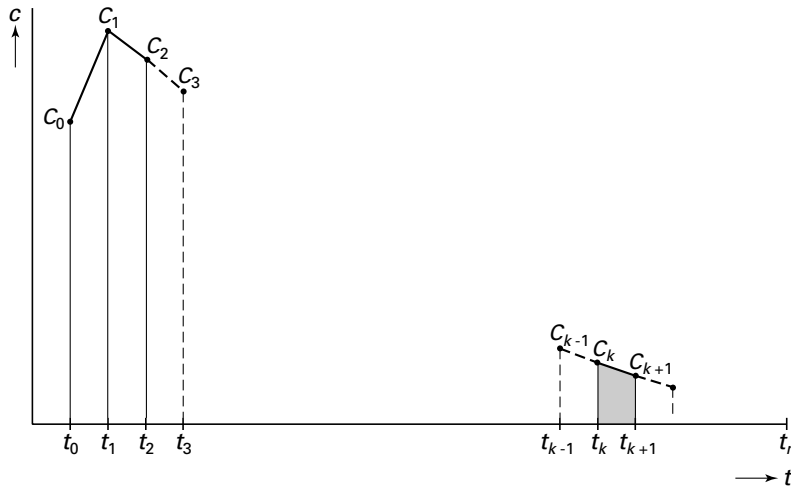
Een maat voor de werkzaamheid van een geneesmiddel is de oppervlakte onder deze kromme. In de farmacokinetiek noemt men dit de AUC (Area Under Curve).

figuur 3



In figuur 4 is aangegeven hoe de oppervlakte onder de kromme benaderd kan worden. Twee opeenvolgende meetpunten bepalen een trapezium. Het trapezium tussen  $t_k$  en  $t_{k+1}$  is grijs aangegeven. De som van de oppervlakten van alle trapezia is een benadering van de AUC.

figuur 4



De vraag rijst natuurlijk "Hoe nauwkeurig is deze methode?". Dit gaan we in deze opgave voor een speciaal geval onderzoeken.

- 3p **8**  Toon aan dat de oppervlakte van het grijsgemaakte trapezium gelijk is aan  $\frac{1}{2}(c_k + c_{k+1}) \cdot \Delta t$

- 4p **9**  Bewijs dat de AUC tussen  $t_0$  en  $t_n$  benaderd wordt door  $\left( \frac{1}{2}(c_0 + c_n) + \sum_{p=1}^{n-1} c_p \right) \cdot \Delta t$

Om de nauwkeurigheid van deze manier van benaderen aan de hand van een voorbeeld te testen, nemen we aan dat het dalende gedeelte van de kromme gegeven wordt door  $c = 32 \cdot e^{-\frac{1}{2}t + \frac{1}{2}}$  met  $c$  in mg/liter en  $t$  in uren,  $1 \leq t \leq 5$ .

- 5p **10**  Bewijs met behulp van integraalrekening dat de AUC voor  $1 \leq t \leq 5$  gelijk is aan  $64 - \frac{64}{e^2}$ .

Neem aan dat de concentratie om het half uur gemeten wordt en dat de meetpunten inderdaad op de grafiek van  $c$  liggen.

- 7p **11**  Bereken hoeveel procent de benadering van de AUC voor  $1 \leq t \leq 5$ , bepaald met behulp van de formule van vraag 9, afwijkt van de werkelijke oppervlakte. Geef het antwoord in twee decimalen nauwkeurig.

De hoeveelheid werkzame stof per tablet van het geneesmiddel mag niet te hoog zijn omdat er dan schadelijke bijwerkingen optreden. Maar ze mag ook niet te laag zijn omdat het middel dan onvoldoende effect heeft. De hoeveelheid werkzame stof in een tablet is normaal verdeeld met een gemiddelde van 100 mg en een standaardafwijking van 3 mg. Het medicijn is effectief en niet schadelijk als de hoeveelheid werkzame stof per tablet tussen de 90 mg en 110 mg ligt.

- 5p **12**  Bereken in vier decimalen nauwkeurig de kans dat een tablet effectief en niet schadelijk is.