

D.U. de Pharmacocinétique

Session de juin 1999 – Durée : 3 heures

On étudie la cinétique d'un médicament chez l'homme. Dans une première étude, le principe actif est administré par voie intraveineuse à la dose de 10 mg.kg^{-1} chez un sujet de 70 kg. Les données sont représentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Concentrations plasmatiques du médicament ($\mu\text{g.mL}^{-1}$) en fonction du temps (h) après une administration par voie intraveineuse à la dose de 10 mg.kg^{-1} .

Temps	Concentrations
0.1	91
0.2	82
0.5	62
1	39
1.5	25
3	7.7
5	3.2
8	2.2
12	1.7
16	1.4
20	1.1
24	0.86

1. Représentez graphiquement les données en coordonnées semi-logarithmiques (1 point).
2. Ajustez les données à une équation biexponentielle en prenant 5 points dans la phase terminale (4 points).
3. Calculez la clairance totale, le volume de distribution à l'équilibre (par une approche compartimentale) et le temps de demi-vie plasmatique (3 points).

Le principe actif est éliminé par deux voies : une excrétion urinaire sous forme inchangée et une métabolisation hépatique. On appelle respectivement k_R et k_H les constantes de vitesse de premier ordre pour l'élimination rénale et hépatique. L'étude de l'excrétion urinaire du principe actif a montré que 80% de la dose est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

4. Quelle relation pouvez-vous écrire entre k_{10} , k_R et k_H (1 point)
5. Exprimez la clairance rénale (Cl_R) et la clairance hépatique (Cl_H) en fonction de k_R et/ou k_H et calculez les valeurs de k_R , k_H , Cl_R et Cl_H (2 points)

On s'intéresse à l'élimination hépatique du principe actif. Sa clairance hépatique peut être exprimée en fonction de trois paramètres : sa fraction libre (f_u), le débit sanguin hépatique (Q_H) et la clairance intrinsèque (Cl_{int}) qui représente les capacités de métabolisation par les enzymes hépatiques.

Rappel de l'équation du modèle « homogène » : $Cl_H = Q_H * f_u * Cl_{int} / (Q_H + f_u * Cl_{int})$

$f_u = 0.5$ et $Q_H = 1.5 \text{ L.min}^{-1}$

6. Donnez une estimation de la Cl_{int} à partir des données dont vous disposez (1 point).

Des études *in vitro* du métabolisme du principe actif ont été effectuées, montrant qu'un seul métabolite est formé, avec une cinétique de type Michaelis-Menten. On peut estimer la valeur de la Cl_{int} à partir des paramètres de cette cinétique, V_{max} et K_M : $Cl_{int} = V_{max} / K_M$.

Le principe actif est administré à la même dose chez un sujet préalablement traité avec une substance qui a multiplié la valeur de V_{max} par 50.

7. Calculez la valeur de la clairance hépatique du principe actif et de k_H dans ces conditions, ainsi que la fraction de la dose du principe actif qui est transformée en métabolite (3 points)

On étudie la cinétique du métabolite formé. Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, la cinétique du métabolite peut être décrite par une équation

monoexponentielle. Le métabolite est éliminé exclusivement par excrétion urinaire et on dispose des données suivantes :

Volume de distribution : $V_{\text{métab}} = 10 \text{ mL kg}^{-1}$

Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques : $AUC_{\text{métab}} = 1240 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$

Quantité totale éliminée dans les urines : $X_{U,\infty} = 1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$

(remarque : on supposera que le principe actif et le métabolite ont le même poids moléculaire)

8. Quelle sera le temps de demi-vie plasmatique du métabolite après administration IV du principe actif (2 points).

9. Pouvez donner une estimation du T_{max} et de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du métabolite après co-administration du principe actif (à la dose de $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) et de l'agent inducteur (3 points).

Corrigé de l'exercice

1. Voir courbe

$$\begin{aligned} 2. \quad A &= 97.86 \mu\text{g.mL}^{-1} & \alpha &= 1.014 \text{ h}^{-1} \\ B &= 3.47 \mu\text{g.mL}^{-1} & \beta &= 0.0578 \text{ h}^{-1} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 3. \quad \text{AUC} &= 156.54 \mu\text{g.h.mL}^{-1} & \text{Cl}_{\text{totale}} &= 63.88 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1} \\ & & \text{V}_{\text{ss}} &= 462.50 \text{ mL.kg}^{-1} \end{aligned}$$

$$K_{10} = 0.6476 \text{ h}^{-1} \qquad T_{1/2\beta} = 12 \text{ h}$$

$$4. \quad K_{10} = k_R + k_H$$

5. .

6. .

7. .

8. $T_{1/2} = \text{Ln}2 / \text{pente phase terminale}$

$$\begin{aligned} K_{10,\text{m\u00e9tabolite}} &= \text{Cl}_{\text{m\u00e9tabolite}} / V_{\text{m\u00e9tabolite}} = X_{u,\infty} / (\text{AUC}_{\text{m\u00e9tabolite}} * V_{\text{m\u00e9tabolite}}) \\ K_{10,\text{m\u00e9tabolite}} &= 4.8387 \text{ h}^{-1} \end{aligned}$$

$$K_{\text{apparition,m\u00e9tabolite}} = K_{10,\text{principe actif}} = 0.6476 \text{ h}^{-1}$$

$$K_{\text{apparition,m\u00e9tabolite}} \ll K_{10,\text{m\u00e9tabolite}} \qquad T_{1/2} = \text{Ln}2 / K_{\text{apparition,m\u00e9tabolite}}$$

$$T_{1/2} = 1.07 \text{ h}$$

9. Lorsque l'on co-administre le principe actif et l'agent inducteur, il y a augmentation de K_H .

Dans ce cas :

$$K_{\text{apparition,m\u00e9tabolite}} = k_R + K_{H,\text{induction}} = 0.5179 + 4.326 = 4.8436 \text{ h}^{-1}$$

$$\text{D'o\u00f9 } K_{\text{apparition,m\u00e9tabolite}} = K_{10,\text{m\u00e9tabolite}}$$

$$\text{Et } T_{\text{max}} = 1 / K_{\text{apparition,m\u00e9tabolite}} = 1 / K_{10,\text{m\u00e9tabolite}} \qquad T_{\text{max}} = 0.2 \text{ h}$$