

## D.U. de Pharmacocinétique

Session de juin 2000 – 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 20 mg.kg<sup>-1</sup> 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 (min) après une administration par voie intraveineuse à la dose de 20 mg.kg<sup>-1</sup>.

Temps (min)	Concentrations ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )
2	183.50
4	138.75
8	88.25
16	54.25
20	48.75
30	43.50
60	37.00
120	27.25
240	15.00
360	8.25
480	4.50
720	1.25

1. Représentez graphiquement les données en coordonnées semi-logarithmiques (1 point).
  
2. Ajustez les données à une équation biexponentielle en prenant 7 points dans la phase terminale (4 points).

3. Calculez la clairance totale, le temps de demi-vie plasmatique, le volume de distribution à l'équilibre et  $V_{area}$  (3 points).
4. Quels sont, 6 h après l'administration, la vitesse d'élimination du principe actif et la quantité restant dans l'organisme ? (2 points)

Une semaine plus tard chez le même individu, le principe actif est administré en perfusion intraveineuse (les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés entre les deux périodes). L'objectif est d'atteindre à l'équilibre une concentration plasmatique de  $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$ . On peut ignorer la phase de distribution du principe actif pour l'étude de la perfusion.

5. Quel taux de perfusion doit être utilisé pour atteindre cette concentration efficace et en combien de temps l'équilibre sera-t'il atteint ? (2 points)

La perfusion dure 24 h. Au cours des six dernière heures de la perfusion, les urines du sujet sont recueillies afin de mesurer la quantité de principe actif inchangé éliminée par voie rénale. Cette quantité est de 4.6 g.

6. Calculez la clairance rénale du principe actif. Quelles informations pouvez-vous en déduire quant aux mécanismes d'élimination du principe actif ? (2 points)

Le principe actif est administré en perfusion intraveineuse au taux déterminé précédemment à un deuxième sujet. Afin de suivre l'évolution des concentrations plasmatiques, on effectue une prise de sang 4.5 heures après le début de la perfusion et on mesure une concentration égale à  $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$ .

7. Quelle sera la concentration obtenue à l'équilibre chez ce patient et en combien de temps l'équilibre sera-t'il obtenu, sachant que le temps de demi-vie est identique à celui du premier individu ? (2 points)
8. Quel taux de perfusion doit être utilisé chez ce patient pour obtenir la concentration efficace de  $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$  à l'équilibre ? (2 points)

On veut tester la possibilité d'effectuer des bolus IV répétés de  $20 \text{ mg.kg}^{-1}$ .

9. Pour chacun des deux sujets, quel est l'intervalle d'administration permettant d'obtenir la concentration efficace de  $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$  à l'équilibre, qu'en pensez-vous ? (2 points)

## Corrigé de l'exercice

1.

$$2. \quad \begin{aligned} A &= 209.34 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} & \alpha &= 0.2125 \text{ h}^{-1} \\ B &= 50.86 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} & \beta &= 0.0051 \text{ h}^{-1} \end{aligned}$$

$$3. \quad Cl = \frac{Dose}{AUC} \quad \boxed{Cl = 1.825 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\beta} \quad \boxed{T_{1/2} = 135.9 \text{ min}}$$

$$V_{ss} = MRT \times Cl = \frac{AUMC}{AUC} \times Cl$$

$$V_{ss} = V_c \times \left( 1 + \frac{k_{12}}{k_{21}} \right) \quad \boxed{V_{ss} = 326.4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}}$$

$$V_{area} = \frac{Cl}{\beta} \quad \boxed{V_{area} = 357.8 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}}$$

$$4. \quad \text{vitesse d'élimination : } v(t) = Cl \times C(t) \quad \boxed{v = 15.06 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}}$$

$$\text{quantité dans l'organisme : } Q(t) = V_{area} \times C(t) \quad \boxed{Q = 2.95 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}}$$

$$5. \quad K_0 = Cl \times C_{ss} \quad \boxed{K_0 = 182.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}}$$

$$\text{Temps pour atteindre l'équilibre : } T \approx 5 \times t_{1/2} \quad \boxed{T = 11.33 \text{ h}}$$

$$6. \quad Cl_R = \frac{X_{u,6h}}{AUC_{6h}} = \frac{X_{u,6h}}{C_{ss} \times 6h} \quad \boxed{Cl_R = 1.825 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}}$$

$Cl_R = Cl_{totale}$  : le principe actif est éliminé uniquement par voie rénale

$Cl_R =$  Taux de filtration glomérulaire (environ  $120 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  chez l'homme) : le principe actif est uniquement filtré au niveau du rein (ou bien, moins probable, sécrétion tubulaire et réabsorption se contrebalancent)

7.  $4.5h = 2 \times t_{1/2}$   
 et  $C(2 \times t_{1/2}) = 0.75 \times C_{SS,patient}$

$$C_{SS,patient} = 133.33 \mu\text{g.mL}^{-1}$$

8.  $K_{0,patient} = Cl_{patient} \times C_{ss}$

et  $Cl_{patient} = \frac{K_0}{C_{ss,patient}}$

$$K_{0,patient} = 136.9 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$$

9. soit  $\tau$  l'intervalle d'administration

L'aire sous la courbe sur  $\tau$  à l'équilibre est égale à l'aire sous la courbe entre  $t=0$  et l'infini après la première administration :

$$AUC_{\tau} = AUC_{0-\text{inf}}$$

$$C_{ss} \times \tau = AUC_{0-\text{inf}}$$

$$\tau = \frac{AUC_{0-\text{inf}}}{C_{ss}}$$

avec  $AUC_{0-\text{inf}} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$  (individu sain)

ou  $AUC_{0-\text{inf}} = \frac{\text{Dose}}{Cl}$  (individu sain ou patient)

Autre possibilité :

$$K_0 = \frac{\text{Dose}}{\tau}$$

$$\tau = \frac{\text{Dose}}{K_0}$$

Individu sain :  $\tau = 109.6 \text{ min}$

Patient :  $\tau = 146.1 \text{ min}$