

D.U. de Pharmacocinétique

Session de juin 2005 – Durée : 3 heures

On injecte par voie intraveineuse un principe actif à la dose de 10 mg.kg^{-1} chez un sujet de 70 kg. On réalise une série de prélèvements ; les concentrations plasmatiques sont données 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 (h)	Concentrations ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)
0	120
0.1	106
0.2	93
0.4	74
0.5	65
1.0	40
2.0	20
3.0	14
6.0	8.0
12	3.3
24	0.5

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

4. Doit-on envisager pour ce médicament un effet de premier passage hépatique après une administration par voie orale ? (2 points)
5. Calculez la quantité de principe actif qui a été éliminée de l'organisme 6 h après l'administration. (2 points)
6. On administre ce médicament par voie orale à la dose de 20 mg.kg^{-1} . L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est de $200 \text{ } \mu\text{g.h.mL}^{-1}$. Calculez la biodisponibilité absolue. (1 point)
7. Après cette administration orale, la quantité totale de principe actif récupérée dans les urines est égale à 5 mg.kg^{-1} . Pouvez-vous calculer la clairance rénale et la clairance hépatique du principe actif ? (2 points)
8. Sachant que la cinétique par voie orale peut être décrite par une équation de bateman et que le temps de demi-absorption apparent est de 15 min, calculez le temps moyen d'absorption apparent (MAT) et le temps correspondant au pic de concentration plasmatique (T_{max}). (2 points)
9. On décide de réaliser des administrations répétées du principe actif par voie orale, à raison d'une administration toutes les 12 heures à la dose de 10 mg.kg^{-1} . Quelle sera la concentration plasmatique moyenne à l'équilibre ? (2 points)
10. Dans les conditions d'équilibre, on souhaite maintenir une concentration plasmatique moyenne égale à $4 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$ sur l'intervalle de dosage. Quelle est la dose minimale de principe actif qu'il faudra injecter par voie orale toutes les 12 h pour réaliser cet objectif thérapeutique ? (1 point)

temps h	C µg.mL-1	LnC	Crésid	LnCrésid
0	120		98.4278217	4.5893235
0.1	106		84.7639235	4.43987002
0.2	93		72.0947887	4.27798176
0.4	74		53.7411345	3.98417871
0.5	65		45.0567745	3.80792335
1	40		21.5627222	3.070966
2	20		4.24205431	1.44504766
3	14	2.63905733		
6	8	2.079441542		
12	3.3	1.193922468		
24	0.5	-0.693147181		

beta	LnB	alpha	LnA
-0.157029858	3.071404443	-1.56833224	4.60032663
0.002795452	0.038659193	0.0124205	0.01096949
0.999366576	0.044966827	0.9996865	0.02129673
3155.443022	2	15944.0178	5
6.380354871	0.004044031	7.23141806	0.00226775

Dose	10	mg.kg-1
A	99.51681544	
alpha	1.568332237	
B	21.5721783	
beta	0.157029858	
A+B	121.0889937	

AUC	200.83	µg.h.mL-1
CI	49.79	mL.h-1.kg-1
	0.83	mLmin-1.kg-1
t1/2beta	4.41	h
MRT	4.56	h
Vss	227	mL.kg-1
Varea	317	mL.kg-1
Qprésente6h	2536.756246	µg.kg-1
	2.54	mg.kg-1
Qéliminée6h	7.46	mg.kg-1

Dose oral	20	mg.kg-1	Dose poly	10	mg.kg-1
AUC oral	200	µg.h.mL-1	τ	12	h
Foral	50%		AUC τ eq	100	µg.h.mL-1
			Css	8.33	µg.mL-1
Xurine	5	mg.kg-1	Css cible	4	µg.mL-1
Clrénale	25	mL.h-1.kg-1	AUC cible	48	µg.h.mL-1
	0.42	mL.min-1.kg-1	Dose cible	4.8	µg.mL-1
Clhepatique	24.79	mL.h-1.kg-1			

t1/2ka	15	min
ka	0.046209812	min-1
	2.772588722	h-1
MAT	21.64	min
Tmax	1.10	h

