

## D.U. PHARMACOCINETIQUE - JUIN 1992

La mélatonine est une hormone épiphysaire secrétée la nuit. Elle est le médiateur qui permet à l'organisme d'avoir une dimension photopériodique.

On souhaite pouvoir utiliser la mélatonine pour avancer la saison de reproduction. Pour ce faire, on veut développer une formulation orale. Afin de préciser la posologie à administrer, on décide d'évaluer le taux de production de la mélatonine chez l'espèce cible (ici la jument).

I - Dans un premier essai, on a injecté par voie intraveineuse (IV), sous forme d'un bolus, une dose de  $400 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}$  de mélatonine.

On a prélevé le plasma à échéances régulières et on a mesuré la concentration plasmatique en mélatonine. Le tableau 1 précise les résultats obtenus.

Tableau 1 : Concentration ( $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) en mélatonine après une injection de  $400 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}$  de mélatonine par voie IV chez un cheval.

Temps (min)	Concentration ( $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ )
0	1300
1	1220
2	1150
4	1016
8	800
15	570
30	325
60	195
120	115
240	44
480	6.5
720	1.0

### Question 1

- Représenter graphiquement (semi-log) la cinétique
  - Quelle est la clairance plasmatique de la mélatonine ?
  - Quelle est son temps de demi-vie plasmatique ?
  - Quel est son volume de distribution à l'équilibre ( $V_{ss}$ ) ?
  - Quelle quantité de mélatonine reste-il à éliminer de l'organisme, 500 min après l'injection ?
- (NB : On sait que la mélatonine obéit à un modèle bicompartimental et l'ajustement des données se fera en prenant 4 points pour la phase terminale)

### Question 2

Le débit cardiaque (D.C) du cheval (500 kg) est donné par l'équation d'allométrie :

$$\text{D.C.} = 180P^{0.81}$$

avec P en kg et D.C. en  $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$  *in toto*. En considérant, que le débit hépatique est de l'ordre de 25 % du D.C., que la mélatonine est uniquement métabolisée par le foie, qu'elle est exclusivement localisée dans le plasma et que l'hématocrite du cheval est de 40 %,

- Pouvez vous commenter en termes physiologique la clairance plasmatique de la mélatonine ?

### Question 3

La mélatonine est sécrétée la nuit et les concentrations plasmatiques maximales peuvent atteindre de 100 à 400  $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ . La question de la linéarité de la cinétique de la mélatonine est donc à discuter. Pour cela, on décide d'injecter par voie intraveineuse et sous forme de perfusion la même dose que celle qui a été administrée sous la forme d'un bolus.

- Pouvez-vous proposer un protocole de perfusion pour, qu'à l'état d'équilibre, on ait une concentration en mélatonine de 100  $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$  ? Quel est le taux de perfusion et quel est le temps nécessaire pour atteindre 95 % de la concentration d'équilibre ?

### Question 4

On a mesuré les concentrations plasmatiques de mélatonine sur les 24 heures du nyctémère ; les résultats sont donnés dans le tableau 2.

Tableau 2 - Concentration plasmatique en mélatonine ( $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) chez le cheval sur 24 h.

Temps (h)	Concentration
08	0
09	0
10	0
11	0
12	0
14	0
18	0
19	2
20	20
21	30
22	100
23	120
24	100
0	110
02	100
03	130
05	120
06	20
-07	2
08	0

- Quelle est la production de mélatonine sur le nyctémère (24 h) ?

II - Sur le même cheval, on décide d'administrer par voie orale de la mélatonine à la dose de 4000 ng·kg<sup>-1</sup>.

Le tableau 3 précise l'évolution des concentrations plasmatiques obtenues.

Tableau 3 : Concentrations plasmatiques en mélatonine (pg·ml<sup>-1</sup>) après une administration par voie orale de mélatonine à la dose de 4000 ng·kg<sup>-1</sup>

Temps (min)	Concentrations (pg·ml <sup>-1</sup> )
0	0
10	0
20	0
30	0
40	9.5
60	26
80	40
150	73
400	97
600	87
700	82
900	70
1100	60
1300	51
1500	43
1900	32
2400	21
2800	15

### Question 5

- Représenter graphiquement la cinétique.
  - Quelle est la biodisponibilité de la mélatonine ?
  - Pouvez-vous faire un commentaire compte tenu de la réponse donnée à la question 2 ?
  - Quel est le délai à l'absorption ?
  - Quel est le temps de demi-absorption ?
- (Prendre 7 points pour la phase terminale et ajuster avec l'équation correspondant à un modèle monocompartimental)

### Question 6

On décide de comparer deux formulations de mélatonine ; à l'issue de l'essai mené en cross-over sur 6 chevaux, il apparaît que les biodisponibilités des deux formulations sont quasiment égales soit  $10 \pm 5 \%$  et  $10.2 \pm 5 \%$ .

Avec les éléments en votre possession, peut-on en conclure que les deux formulations sont bioéquivalentes puisque la différence entre ces deux formulations n'est pas significative ( $p > 0.05$ ) ?