

DU de Pharmacocinétique 1994

Session de juin - Analyse des données

P.L. TOUTAIN

Soit un sujet auquel on injecte par voie intraveineuse un médicament à la dose de $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. On mesure les concentrations plasmatiques avec une méthode validée.

Dans le tableau 1, sont montrées les concentrations mesurées pour les différents temps de prélèvements.

Tableau 1.

Concentrations plasmatiques ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) en fonction du temps (minutes) du médicament après une administration par voie intraveineuse à la dose de $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$.

Rang	Valeurs de X	Valeurs de Y
1	0.	1320.0000
2	4.	841.9843
3	8.	550.0358
4	12.	371.0411
5	16.	260.6500
6	20.	191.9580
7	30.	110.6960
8	40.	80.8692
9	60.	57.3476
10	120.	26.7759
11	240.	5.9744
12	360.	1.3330
13	480.	0.2974
14	720.	0.0148

1) Représenter graphiquement les données sur un papier en coordonnées semi-logarithmiques.

2) Ajuster ces données à une équation biexponentielle en prenant cinq points pour la phase terminale.

3) Calculer les paramètres suivants :

- . Le temps de demi-vie de la phase terminale.
- . K_{10} , K_{12} , et K_{21} , les microconstantes de transfert d'un modèle bicompartimental avec élimination à partir du compartiment central.
- . V_c , V_{ss} et V_{area} , les différents volumes de distribution.
- . La clairance plasmatique.
- . Calculer la concentration plasmatique théorique au temps 400 min ainsi que la quantité de médicament se trouvant encore dans l'organisme.

4) Ce même médicament est administré par voie orale. On mesure une aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de $10\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{ml}^{-1}$ et la pente de la phase terminale est de $0.2\ \text{h}^{-1}$; que pouvez-vous dire de la biodisponibilité systémique de ce médicament ? (en terme de vitesse d'absorption et d'importance de la fraction atteignant la circulation systémique).

5) Compte tenu de la clairance mesurée après l'administration par voie intraveineuse, pensez-vous que la biodisponibilité incomplète est plutôt due à un défaut d'absorption ou plutôt à un effet de premier passage hépatique ? (justifiez votre position).

6) On a étudié la fixation de ce médicament sur ses récepteurs. La constante d'affinité à l'équilibre est de $10^4\ \text{M}^{-1}$; en sachant que le poids moléculaire de ce médicament est de 297, pouvez-vous calculer à quel temps, après

l'injection intraveineuse, on atteindra une concentration plasmatique capable de saturer la moitié des récepteurs de ce principe actif ?

7) On décide de réaliser un essai de bioéquivalence entre deux formulations de ce médicament. On réalise un essai dans lequel on obtient une aire sous la courbe des concentrations plasmatiques qui sont significativement différentes (pour $p < 0.001$) entre ces deux formulations. A partir de cette première information, est-il définitivement exclu que ces deux formulations puissent être considérées comme bioéquivalentes sur le plan thérapeutique ? Pourquoi ?

8) Au cours de la validation analytique du dosage de ce médicament, on a montré que le niveau de détection de la méthode était de $0.01 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ et le niveau de quantification de $0.3 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Combien de points expérimentaux du tableau 1 peut-on prendre en compte pour l'analyse des données ?

D.U. de PHARMACOCINETIQUE
Session de Septembre 1994

Soit un médicament que l'on injecte par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/kg chez un homme.
Le tableau 1 donne les concentrations plasmatiques ($\mu\text{g/ml}$) en fonction du temps (min).

Tableau 1

RANG	TEMPS (min)	CONCENTRATIONS ($\mu\text{g/ml}$)
1	2	734
2	4	555
3	8	353
4	16	217
5	20	195
6	30	174
7	60	148
8	120	109
9	240	60
10	360	33
11	480	18
12	720	5

Question I

- 1.1. Représenter graphiquement cette cinétique.
- 1.2. Calculer les paramètres de l'équation biexponentielle décrivant cette cinétique (prendre 6 points pour la phase terminale).
- 1.3. Calculer le temps de demi-vie de la phase terminale.
- 1.4. Calculer la clairance plasmatique et le volume de distribution à l'équilibre.
- 1.5. La clairance est-elle forte ou faible ?
- 1.6. Est-il envisageable que ce médicament puisse faire l'objet d'un effet de premier passage hépatique important ?

Le tableau 2 donne les aires sous la courbe cumulées pour différents temps après l'injection du médicament.

Tableau 2

Aires sous la courbe (AUC) cumulées en fonction du temps.

N°	TEMPS	AUC CUMULEES
1	0	0
2	2	1734
3	4	3024
4	8	4842
5	16	7126
6	20	7951
7	30	9800
8	60	14634
9	120	22372
10	240	32572
11	360	38170
12	480	41242
13	720	44075

Question II

2.1. Après quel délai la moitié de ce médicament est-il éliminé de l'organisme ?

2.2. Quel est la quantité de médicament éliminée après un délai correspondant au temps de demi-vie plasmatique ?

Question III

On administre une première formulation de ce médicament par voie orale à la dose de 20 mg/kg. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurée est de 35 000 $\mu\text{g}\cdot\text{min ml}^{-1}$.

3. Quelle est la biodisponibilité systémique de ce médicament ?

Question IV

On administre une deuxième formulation de ce médicament par voie intramusculaire à la dose de 10 mg/kg. La pente de la phase terminale est de 0.0693 h^{-1} .

4.1. Quel est le temps de demi-absorption de ce médicament en sachant que l'absorption est de premier ordre ?

Question V

Avec cette deuxième formulation l'AUC est égale de 35 000 $\mu\text{g}\cdot\text{min ml}^{-1}$.

5.1. Peut-on admettre que les deux formulations sont bioéquivalentes sur le plan thérapeutique en sachant que C_{max} et T_{max} sont identiques pour les deux formulations.