

D.U. de Pharmacocinétique
Examen pour 1995 -3 h-

P.L. TOUTAIN

On décide de développer un médicament anti-inflammatoire ; ce médicament doit pouvoir être administré par voie orale pour réaliser des traitements de longue durée. La firme souhaite également développer une forme à libération prolongée par voie intramusculaire.

Dans le cadre du criblage primaire, on a réalisé une étude du métabolisme de ce médicament sur hépatocytes isolés. Pour différentes concentrations du principe actif, (exprimé en μM), on a mesuré la vitesse de disparition du principe actif (exprimée en $\text{nmol}\cdot\text{min}^{-1}$ pour 10^6 cellules) ; le tableau 1 donne les vitesses de métabolisme en fonction des concentrations testées.

Tableau 1 : Concentrations testées (μM) et vitesse du métabolisme ($\text{nmol}\cdot\text{min}^{-1}$ pour 10^6 cellules)

Concentrations testées (C) (μM)	Vitesse du métabolisme en nmol min^{-1} pour 10^6 cellules
10	0.091
20	0.170
40	0.290
60	0.375
150	0.600
200	0.667
500	0.883
750	0.880
1000	0.910

Question 1

Représenter graphiquement en échelle arithmétique l'évolution des vitesses de réaction en fonction des concentrations testées.

1.1- Quel type de cinétique suggère cette représentation ? (0.5 point)

1.2- Par l'inspection du graphique, estimer les paramètres pertinents de cette courbe. (0.5 point)

Question 2

On décide d'estimer ces paramètres pertinents de façon plus rigoureuse en ajustant les données du tableau 1 à une équation de type Michaelis-Menten c'est-à-dire :

$$v = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$$

avec V , la vitesse du métabolisme ($\text{nmol} \cdot \text{min}^{-1}$ pour 10^6 cellules) et C , la concentration (μM) testée de l'analyte ; V_{\max} est la vitesse maximale du métabolisme et K_m est la constante de Michaelis-Menten.

2.1- Estimer V_{\max} et K_m par la méthode de Lineweaver-Burk. (2 points)

2.2- Quel commentaire pouvez-vous faire sur l'intérêt de la technique de Lineweaver-Burk par rapport à la détermination graphique de ces mêmes paramètres dans la mesure où vous disposez d'un logiciel de régression non-linéaire capable d'ajuster ces données ? (0.5 point)

2.3- Ce même composé est testé sur des hépatocytes ayant été soumis à un inducteur enzymatique approprié. En sachant que cet inducteur n'a aucune action qualitative sur le système enzymatique concerné mais quantitative quel(s) paramètre(s) (V_{\max} ou K_m ou V_{\max} et K_m) doit ou doivent être modifié(s) ? (0.5 point)

Question 3

Les hépatocytes étudiés sont humains. Vous savez que dans 1 gramme de foie, il y a 10^7 cellules capables d'effectuer ce métabolisme et que le poids du foie est donné par la relation allométrique suivante :

$$\text{Poids du foie} = 0.037 * \text{poids corporel}^{0.85}$$

Le poids du foie et le poids corporel sont exprimés en kg.

3.1- Quelle est la clairance intrinsèque du foie pour cet anti-inflammatoire ?
chez un homme de 70 kg ? (1 point)
(Rappel : la clairance intrinsèque est le rapport V_{max}/K_m)

3.2- Cette valeur est elle plutôt élevée ou plutôt basse ? (1 point)

Question 4

4.1- Pouvez-vous prévoir, à partir de ces données *in-vitro* ce que sera la clairance plasmatique hépatique et l'effet de premier passage de ce médicament en sachant que :

- (1) le médicament est exclu des hématies
- (2) que la fraction libre dans le plasma, f_u , est de 0.9
- (3) que le débit sanguin hépatique est de 1500 ml/min
- (4) que l'hématocrite est de 40 % $\rightarrow \times 0,6$.

(si nécessaire, voir le cours de G. Houin)
(2 points)

4.2- Calculer le coefficient d'extraction hépatique avec le plasma comme liquide de référence. (1 point)

Question 5

5.1- Ce médicament doit être administrable par voie orale. Quelle sera sa biodisponibilité systémique en sachant que la fraction absorbée par le tube digestif est de 90 % ? (2 points)

5.2- Quelle sera cette biodisponibilité si une induction enzymatique multiplie par 10 le V_{max} du foie. (1 point)

Question 6

On a administré par voie intraveineuse ce médicament à la dose de 100 mg in toto ; chez un homme de 70 kg. On a mesuré les concentrations plasmatiques. L' $AUC_{(0 - \infty)}$ était de $925 \mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$.

- 6.1- Quel est la clairance *in-vivo* de ce médicament ? (1 point)
- 6.2- Compte tenu des réponses aux questions précédentes, est-il légitime d'anticiper l'existence d'un site extra hépatique pour le métabolisme de ce médicament ? (0.5 point)
- 6.3- Cet anti-inflammatoire a une cinétique qui peut être décrite par un modèle monocompartimental ; son volume de distribution est similaire à celui de nombreux anti-inflammatoires c'est-à-dire de 0.2 l/kg.
Quel est le délai nécessaire pour éliminer la moitié de ce médicament après une administration par voie IV à un homme de 70 kg ? (0.5 point)
- 6.4- A la suite d'une induction enzymatique qui a doublé la clairance *in vivo*, on constate que le temps de demi-vie n'a pas été modifié ; comment pouvez-vous expliquer un tel phénomène ? (0.5 point)

Question 7

On décide d'administrer une solution de ce médicament par voie intramusculaire à la dose de 100 mg in toto. Le tableau 2 donne les concentrations plasmatiques ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) en fonction du temps (min).

Tableau 2 : Concentrations plasmatiques ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) en fonction du temps (min) chez un homme ayant reçu 100 mg de l'anti-inflammatoire par voie intramusculaire sous la forme d'une solution

Temps (min)	Concentrations ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)
0	0.00
5	2.24
10	3.67
20	5.10
30	5.51
60	4.92
120	3.15
180	1.98
360	0.50
540	0.12

- 7.1- Ajuster les données du tableau 2 à l'équation de Bateman (modèle monocompartimental) pour une voie extravasculaire (3 points)
- 7.2- Quelle est la biodisponibilité systémique de ce produit administré par voie IM ? (0,5 point)
- 7.3- Calculer le temps de demi-vie de la phase terminale.
Ce temps de demi-vie représente-t-il un temps de demi-élimination ou un temps de demi-absorption ? (1 point)

Question 8

Les effets pharmacologiques (mesurés dans des unités arbitraires) de ce médicament sont décrits par l'équation :

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C}$$

avec E_{\max} , l'effet maximal = 100 unités, $EC_{50} = 1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, la concentration plasmatique permettant d'obtenir $E_{\max}/2$ et C , la concentration plasmatique de l'anti-inflammatoire.

- 8.1- En sachant que l'objectif thérapeutique est de maintenir un effet égal à 60 unités, après quel délai faudrait-il réadministrer la solution de ce médicament par voie IM après une première administration (la phase d'absorption est terminée pour ce délai). (1 point)
- 8.2- Ce délai étant trop court, la firme a décidé de développer une forme à libération contrôlée de type "ordre zéro". L'objectif thérapeutique est toujours de maintenir un effet de 60 unités mais sur un intervalle d'administration de 72 h ; en admettant que la vitesse de libération de l'anti-inflammatoire est constante sur les 72 h, et que la totalité de cette dose sera libérée et absorbée en 72 h, quelle doit être la dose à administrer chaque 72 h ? (2 points)

Remarque : TOTAL DES POINTS = 22



Diplôme d'Université de Pharmacocinétique

Année 1994 - 1995

Juin 1995.

1ère Session

Sujet Théorique

Un médicament est administré à 4 doses croissantes par voie intraveineuse rapide (bolus) et par voie orale chez 12 sujets sains. Les valeurs moyennes des principaux paramètres pharmacocinétiques obtenus sont indiqués sur le tableau suivant :

	I.V.				Orales			
Doses (mg)	100	200	300	400	100	200	300	400
C _{max} (mg/l)	-	-	-	-	0.29	0.65	1.10	1.66
T _{max} (h)	-	-	-	-	1.0	1.3	1.7	2.3 ^(*)
AUC _{0-∞} mg.l ⁻¹ .h	1.43	2.92	4.15	5.68	0.86	1.91	3.21	4.97
T _{1/2} bêta (h)	1.8	2.0	2.2	2.1	1.9	2.2	2.2	2.1

- 1) Indiquer pour chaque voie d'administration, si la cinétique de ce produit est linéaire ou non en fonction de la dose administrée. Si non, quels sont les paramètres qui varient.
- 2) Déterminer, dans chaque cas si nécessaire, le ou les phase(s) qui sont touchées.
- 3) Quels sont les mécanismes physio-pathologiques qui pourraient expliquer vos observations.



DIPLOME D'UNIVERSITE DE PHARMACOCINETIQUE

DEUXIEME SESSION - SEPTEMBRE 1995

EPREUVE THEORIQUE

G. HOUIN

Décrire les sites de l'organisme où une variation de l'ionisation d'une molécule médicamenteuse peut survenir, les mécanismes impliqués et les conséquences pharmacocinétiques prévisibles.

D.U. DE PHARMACOCINÉTIQUE

SESSION DE SEPTEMBRE 1995

P.L. TOUTAIN

Soit un antibiotique dont le mode d'action est de type temps-dépendant c'est à dire dont l'efficacité repose sur le maintien d'une concentration plasmatique minimale de $5\mu\text{g/ml}$.

On administre cet antibiotique par voie IV à la dose de 10mg/kg . Le tableau 1 donne la valeur des concentrations plasmatiques ($\mu\text{g/ml}$) en fonction du temps (min).

QUESTION 1 :

Représenter graphiquement en coordonnées semi-logarithmiques la cinétique

(2 point)

QUESTION 2 :

Calculer les paramètres de l'équation biexponentielle décrivant la cinétique (prendre les 4 derniers points pour la phase terminale).

(4 points)

QUESTION 3 :

Calculer la clairance, le volume de distribution à l'équilibre (V_{ss}) et le temps de demi-vie de la phase terminale.

(3 points)

QUESTION 4 :

La clairance est-elle forte ou faible ? (1 point)

Peut-on envisager un effet de premier passage hépatique ? (1 point)

De quel secteur hydrique le V_{ss} est il caractéristique ? (1 point)

QUESTION 5 :

Pendant combien de temps une dose de 10 mg/kg par voie IV est-elle capable de maintenir une concentration plasmatique supérieure à 5 $\mu\text{g/ml}$?

(2 points)

QUESTION 6 :

Peut-on envisager qu'une administration orale sera capable d'allonger la durée d'action de cet antibiotique de façon importante en sachant que le temps de demi-absorption par voie orale est de 2 heures ?

(1 point)

QUESTION 7 :

On décide de mettre au point une formulation dite à longue action, administrable par voie intramusculaire. Après avoir administré cette formulation à la dose de 20 mg/kg on obtient une Aire sous la Courbe de 30 243 $\mu\text{g} \cdot \text{mn} \cdot \text{ml}^{-1}$.

Quelle est la biodisponibilité systémique de cette formulation ?

(3 points)

QUESTION 8 :

Toujours pour la voie IM, on estime le temps de demi-vie de la phase terminale à 24 h. Quelle est la constante d'absorption de cet antibiotique ?

(2 points)

Tableau 1 : Concentrations plasmatiques ($\mu\text{g/ml}$) en fonction du temps (min) après une injection de l'antibiotique par voie IV (bolus)

TEMPS (MIN)	CONCENTRATIONS ($\mu\text{g/ml}$)
1	120
2	118
4	116
10	110
20	101
30	94
60	74
120	48
240	25
360	17
720	10
1200	6.0
1440	4.7