

D.U. de Pharmacocinétique

Analyse des données

Session de Juin 1997 - durée 3h00 - P.L. Toutain

- I. On décide de développer un nouvel anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) chez l'homme. Cet AINS possède une relative sélectivité pour les COX2 (leur inhibition est à l'origine des effets bénéfiques des AINS) mais il est aussi inhibiteur des COX1 (à l'origine des effets secondaires des AINS). Vous êtes consultant pour l'industrie pharmaceutique et on vous demande assistance pour établir un schéma posologique rationnel c'est à dire un schéma posologique qui va optimiser les effets recherchés en limitant les effets secondaires.
- L'industriel a commencé par réaliser une cinétique conventionnelle sur son AINS par voie IV (bolus). Il a injecté le produit à la dose de 12 mg/kg chez des volontaires sains. Les données obtenues pour l'un d'entre eux sont précisées dans le tableau 1 (temps en heures, concentrations en µg/mL).

Questions :

- 1.1 Représenter graphiquement les données sur un papier en coordonnées semi-logarithmiques. (1 point)
- 1.2. Ajuster les données à une équation biexponentielle (on prendra 5 points pour la phase terminale). (4 points)
- 1.3. Calculer la valeur de la clairance plasmatique et du volume de distribution à l'équilibre. (2 points)

- II. On administre ce même médicament par voie orale à la dose de 20 mg/kg. L'industriel a mesuré à la fois les concentrations plasmatiques et les concentrations urinaires, ses données plasmatiques ont été ajustées avec l'équation suivante :

$$C(t) = 22 \left(e^{-0.0693t} - e^{-0.693t} \right)$$

Parallèlement, il a mesuré que la quantité totale de l'AINS éliminé par les urines était de 10 mg/kg.

Question :

2. Quelle est la biodisponibilité systémique de cet AINS ? (3 points)

- III. On souhaite identifier l'origine de cette biodisponibilité incomplète ; en sachant que cet AINS n'est éliminable que par le rein et le foie :

Question :

3. Préciser la part qui provient d'un défaut d'absorption de celle qui provient d'un effet de premier passage hépatique ? (3 points).

IV. Au cours d'essais pharmacodynamiques, on a évalué la concentration plasmatique efficace à 4 µg/mL.

Cette concentration est retenue pour être la concentration thérapeutique moyenne à maintenir sur l'intervalle d'administration dans les conditions d'équilibre.

Question :

4. Quelle est la dose d'entretien par 24 heures pour cet AINS pour la voie orale ? (2 points)

V. L'industriel souhaite optimiser les concentrations maximales et minimales obtenues vis-à-vis des COX1 et COX2. On sait que dans les conditions d'équilibre, les concentrations maximales et minimales sont approximativement égales à :

$$C_{\max} = \frac{F \cdot Dose}{V_{ss}(1 - e^{-\lambda_z \tau})}$$

$$C_{\min} = \frac{F \cdot Dose}{V_{ss}(1 - e^{-\lambda_z \tau})} e^{-\lambda_z \tau}$$

avec V_{ss} , le volume de distribution à l'équilibre, $F \cdot Dose$ la dose biodisponible et $\lambda_z \tau$ la pente de la phase terminale pour la voie orale et τ l'intervalle d'administration.

Question :

5. En sachant qu'il ne faut pas dépasser une concentration plasmatique de 8µg/mL pour ne pas inhiber les COX1 et qu'il faut au moins une concentration plasmatique de 2.5 µg/mL pour inhiber les COX2, doit-on recommander un intervalle d'administration de 12 h ou de 24 h ? (2 points).

VI. Chez un sujet insuffisant rénal, on sait que la clairance rénale de l'AINS en question a diminué de moitié.

Question :

Quel sera, pour ce patient, le nouveau schéma posologique en sachant que :

- la concentration thérapeutique à obtenir est toujours de 4 µg/mL,
- les volumes de distribution (V_{area} et V_{ss}) ne sont pas modifiés,
- l'observance d'une thérapeutique est meilleure avec une prise par 24 heures qu'avec 2 prises par 24 h,
- la sensibilité aux COX1 et COX2 est identique à celle des sujets témoins ? (4 points)

VII. On décide de développer une nouvelle formulation galénique de l'AINS pour la voie orale. Dans un essai préliminaire on a montré que cette nouvelle formulation galénique avait une biodisponibilité moyenne de

67 ± 8% alors que la formulation de travail a une biodisponibilité moyenne égale à celle qui a été calculée à la question 2.

L'industriel souhaite monter un essai de bioéquivalence.

Question :

7. Quel conseil allez-vous lui donner vis-à-vis du nombre de sujets nécessaires, en sachant que les critères de bioéquivalence et les intervalles d'équivalence sont ceux qui sont classiquement acceptés (AUC, C_{max}, T_{max}) avec un intervalle d'équivalence a priori de ± 20% ? (1 point)

Tableau 1 :

Temps (h)	Concentrations (µg/mL)
0.0	120.0
0.2	86.8
0.4	64.4
1	32.2
2	19.2
3	16.5
6	13.2
8	11.5
12	8.7
24	3.8
