

1. On administre par voie intraveineuse un médicament à la dose de 50 mg.kg^{-1} chez un homme de 70 kg. On prélève le plasma et on mesure les concentrations plasmatiques. les résultats sont présentés dans le tableau I.

Tableau I

| Temps (h) | Concentrations ($\mu\text{g.ml}^{-1}$) |
|-----------|--|
| 0.1 | 229 |
| 0.2 | 211 |
| 0.5 | 167 |
| 1 | 120 |
| 1.5 | 94 |
| 2.5 | 69.6 |
| 6 | 49.7 |
| 10 | 39.4 |
| 16 | 27.9 |
| 24 | 17.6 |

Questions:

- 1.1 Représentez graphiquement les données en coordonnées semi-logarithmiques (1 point).
- 1.2 Ajuster les données à une équation biexponentielle en prenant 4 points pour la phase terminale (4 points)
- 1.3 Calculer la clairance plasmatique et la quantité de principe actif restant à éliminer 6 h après l'administration (3 points)

2. On administre le même principe actif par voie orale à la même dose (formulation 1). L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est de $684 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$ et la pente de la phase terminale est égale à 0.001 h^{-1} .

Questions:

- 2.1 Que pouvez-vous dire sur la biodisponibilité systémique de ce médicament, en terme de vitesse d'absorption et de fraction de dose qui atteint la circulation systémique ? (2 points)

2.2 Compte-tenu des données de l'administration intraveineuse, indiquez en le justifiant si la biodisponibilité incomplète est plutôt due à un défaut d'absorption ou à un effet de premier passage hépatique ? (2 points)

2.3 Calculez le temps correspondant à la concentration maximale (T_{max}) sachant que l'on peut modéliser la cinétique avec une équation de Bateman. Commentez ce résultat (2 points).

3. On décide de développer une nouvelle formulation galénique de ce médicament pour la voie orale (formulation 2). Cette formulation est administrée oralement à la dose de 50 mg.kg^{-1} chez un homme de 70 kg. On prélève le plasma et on mesure les concentrations plasmatiques. les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2

| Temps (h) | Concentrations ($\mu\text{g.ml}^{-1}$) |
|-----------|--|
| 4.5 | 3.5 |
| 5 | 33.3 |
| 5.5 | 54.8 |
| 6 | 70.1 |
| 10 | 95.2 |
| 16 | 71.3 |
| 24 | 45.1 |

Questions:

3.1 Représentez graphiquement les données en coordonnées semi-logarithmiques (1 point).

3.2 Ajustez les données à l'équation d'un modèle monocompartimental avec absorption en prenant 3 points pour la phase terminale. Quelle remarque pouvez-vous faire par rapport à l'équation de bateman quant aux ordonnées à l'origine des deux phases, qu'en concluez-vous ? (4 points)

3.3 Calculez le C_{max} et le T_{max} pour cette formulation (2 points).

3.4 Pouvez-vous émettre des hypothèses pour expliquer les différences entre les paramètres d'absorption des formulations 1 et 2 ? (2 points)

3.3 Calculez le C_{max} et le T_{max} pour cette formulation (2 points).

3.4 Pouvez-vous émettre des hypothèses pour expliquer les différences entre les processus d'absorption des formulations 1 et 2 ? (2 points)