

D.U. de Pharmacocinétique

Session de juin 1998 – Durée : 3 heures

On étudie la cinétique d'un médicament chez l'homme. Dans une première étude, le produit est administré par voie IV (bolus) à la dose de 10 mg.kg^{-1} . Les données sont représentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Concentrations plasmatiques du médicament ($\mu\text{g.mL}^{-1}$) en fonction du temps (h) après une administration par voie intraveineuse à la dose de 10 mg.kg^{-1} .

Temps	Concentrations
0.1	106
0.2	93
0.4	74
0.5	65
1	40
2	20
3	14
6	8
12	3.3
24	0.5

1. Représentez graphiquement données en coordonnées semi-logarithmiques (1 point).
2. Ajustez les données à une équation biexponentielle en prenant 3 points dans la phase terminale (4 points).
3. Calculez la clairance totale, le volume de distribution à l'équilibre et le temps de demi-vie plasmatique (3 points).

Ce même médicament est administré de manière répétée par voie orale à la dose de 10 mg.kg^{-1} , avec un intervalle d'administration $\tau = 24 \text{ h}$, jusqu'à atteindre un plateau

de concentrations. Deux formulations différentes sont utilisées, et pour chacune on a mesuré les paramètres présentés dans le tableau suivant :

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques du médicament administré par voie orale à la dose de 10 mg.kg^{-1} . Deux formulations ont été testées. Les concentrations maximales (C_{max}) et minimales (C_{min}) ainsi que l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques correspondant à un intervalle d'administration (AUC_{τ}) ont été mesurés à l'équilibre.

Paramètre	Formulation 1	Formulation 2
AUC_{τ} , éq	109	119
C_{max} , éq	30.8	6.06
C_{min} , éq	0.33	3.28

Concentrations en $\mu\text{g.mL}^{-1}$; AUC en $\mu\text{g.h.mL}^{-1}$

4. Pouvez-vous calculer la biodisponibilité de la formulation 1 ? (2 points)
5. Quel phénomène peut expliquer les valeurs différentes du rapport $C_{\text{max,éq}}/C_{\text{min,éq}}$ entre les deux formulations ? (1 point)

Lorsque les deux formulations sont administrées en dose unique par voie orale, les profils des concentrations plasmatiques permettent de mesurer une constante de vitesse d'absorption égale à 2 h^{-1} pour la formulation 1 et un temps de demi-vie plasmatique égal à 16.8 h pour la formulation 2.

6. Calculez les temps de demi-absorption des deux formulations et le temps de demi-vie plasmatique de la formulation 1 (3 points).
7. A l'aide des données précédentes, expliquez la cause de la variation du rapport $C_{\text{max,éq}} / C_{\text{min,éq}}$ entre les deux formulations? (2 points)

Au cours de la première étude, les concentrations urinaires du médicament ont été mesurées, et la quantité totale éliminée dans les urines a été de 630 mg.

8. Précisez en le justifiant quel est selon vous l'étape (défaut d'absorption ou effet de premier passage hépatique) qui est responsable de la biodisponibilité incomplète de la formulation 1 (le sujet pèse 70 kg et son débit sanguin hépatique est égal à $1.5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$)(2 points)

De nouvelles administrations répétées de la formulation 1 sont effectuées avec le même schéma posologique que précédemment, chez un sujet recevant simultanément un inducteur enzymatique. En présence de cet inducteur, la clairance hépatique du principe actif est multipliée par 10.

9. Quel est la biodisponibilité du principe actif dans ces conditions ?(2 points)
10. Pouvez-vous prévoir dans ce cas la valeur de la concentration moyenne à l'équilibre ?(1 point)