

DU. Pharmacocinétique

Session de septembre 1998

SUJET :

On injecte par voie IV un antibiotique à la dose de 20 mg/kg. Les concentrations obtenues sont données dans le tableau 1.

- 1- Représenter les données sur un papier en coordonnées semi-logarithmiques.
- 2- Ajuster ces données avec une équation bi-exponentielle en prenant les 4 derniers points pour la phase terminale et donner la valeur des paramètres de l'équation
- 3- Calculer la clairance, V_{area} et le temps de demi-vie de ce médicament.
- 4- Combien reste-t-il de médicament à éliminer de l'organisme 9 heures après l'administration ?
- 5- Après avoir administré ce médicament par voie orale, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC) est de $800 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$. Quelle est la biodisponibilité de ce médicament ?
- 6- On souhaite développer une formulation générique de ce médicament. Dans un essai comparatif de biodisponibilité on a obtenu les résultats suivants :

	FORMULATIONS	
	Référence	Nouvelle
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}$)	1	2
Cmax ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	800	900
Tmax (h)	20	21
	3.5	3

On a réalisé une analyse de variance. Cette dernière a révélé qu'il y avait une différence très hautement significative entre les 2 formulations pour l'AUC ($P < 0.001$). A partir des différentes informations dont on dispose, peut-on déjà dire que les 2 formulations ne seront pas bioéquivalentes ?

7- Cet antibiotique a des effets secondaires sur un système physiologique (inhibition). Le pourcentage d'inhibition est lié à la concentration plasmatique selon un modèle de Hill :

$$Effet = E \max \left(\frac{Concentrations^n}{IC_{50}^n + Concentrations^n} \right)$$

avec $E_{max} = 100\%$, $Concentrations$, la concentration plasmatique, n le coefficient de Hill = 1.5 et IC_{50} la concentration inhibitrice 50% qui est égale à 20 $\mu\text{g/mL}$.

Quel sera le degré d'inhibition de la fonction physiologique 4 heures après la première administration de la formulation par voie intraveineuse ?

Tableau 1 :

Temps (h)	Concentrations ($\mu\text{g/mL}$)
0	120.0
0.2	94.0
0.4	60.0
1.0	42.0
2.0	24.5
4.0	19.0
6.0	18.0
9.0	17.5
16.0	15.0
24.0	13.0