

D.U. de Pharmacocinétique

Session de septembre 2004 – Durée : 3 heures

On injecte par voie intraveineuse un principe actif à la dose de 30 mg.kg^{-1} chez un sujet de 70 kg. On réalise une série de prélèvements ; les concentrations plasmatiques sont données dans le tableau 1.

Tableau 1. Concentrations plasmatiques du médicament ($\mu\text{g.mL}^{-1}$) en fonction du temps (min) après une administration par voie intraveineuse à la dose de 30 mg.kg^{-1} .

Temps (min)	Concentrations ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)
5	53
10	46
25	37
30	32
60	20
120	7.0
180	6.0
360	4.0
720	1.7
1440	0.25

1. Représentez graphiquement les données en coordonnées semi-logarithmiques. (1 point)
2. Ajustez les données à une équation biexponentielle en prenant 5 points dans la phase terminale. (4 points)
3. Calculez la clairance plasmatique et le temps de demi-vie plasmatique. (2 points)
4. Calculez la quantité de principe actif qui a été éliminée de l'organisme 180 minutes après l'administration. (2 points)

5. Sachant que la clairance rénale du principe actif est égale à $2.04 \text{ mL.min.kg}^{-1}$, calculez la quantité totale de principe actif qui sera éliminée dans les urines. (2 points)
6. Le principe actif est administré par voie orale au même sujet à la dose de 30 mg.kg^{-1} (formulation 1). La quantité totale de principe actif recueillie dans les urines est égale à 8 mg.kg^{-1} . Calculez la biodisponibilité absolue de cette formulation. (1 point)
7. La cinétique par voie orale peut être décrite par une équation de bateman : le temps de demi-absorption apparent est égal à 15 min et la pente de la phase terminale est parallèle à celle de la courbe après intraveineuse. Calculez le temps moyen d'absorption apparent (MAT) et le temps correspondant au pic de concentration plasmatique (T_{max}). (2 points)
8. On administre par voie orale une deuxième formulation de ce médicament à la dose de 40 mg.kg^{-1} . L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est égale à $5236 \text{ } \mu\text{g.min.mL}^{-1}$. Calculez la biodisponibilité relative de la formulation 2 par rapport à la formulation 1. (2 points)
9. Le temps de demi-vie plasmatique de la formulation 2 est égal à 24 h. Quel est le temps de demi-absorption de cette formulation ? Commentez les différences entre les deux formulations. (2 points)
10. Les deux formulations sont utilisées pour des polyadministrations avec le même schéma posologique (dose et intervalle d'administration sont identiques). Pour quelle formulation l'équilibre sera-t'il atteint le plus rapidement et pour quelle formulation l'amplitude des concentrations à l'équilibre (rapport $C_{\text{max}}/C_{\text{min}}$) sera-t'elle la plus faible ? En quoi ces informations peuvent-elles vous aider dans le choix d'une des deux formulations ? (3 points)

Conecta 22/11/2004

	Ln(conc)	conc	conc	Ln(conc)				
5	2.261428999	9.5967932	43.403	3.771	alpha	-0.024	3.86997	47.94 A
10	2.248837144	9.4767094	36.523	3.598		0.00090984	0.029482	
25	2.211061578	9.1253986	27.875	3.328		0.99554879	0.039345	
30	2.198469723	9.0112133	22.989	3.135		670.973532	3	
60	2.122918591	8.3554882	11.645	2.455		1.03867111	0.004644	
120	1.945910149	7			beta	-0.0025	2.274021	9.72 B
180	1.791759469	6				4.7251E-05	0.035159	
360	1.386294361	4				0.99894502	0.051282	
720	0.530628251	1.7				2840.65807	3	
1440	-1.386294361	0.25				7.47059577	0.00789	

AUC = 5893.18 microg.min/mL

Cl = 5.09 mL/kg/min

t1/2 = 275.2 min
4.6 h

Varea = 2021 mL/kg

Q(180) = 12128 micro/kg
Qélim(180) = 17872 micro/kg
17.87 mg/kg

Qélim urines = 12.02 mg/kg

Fform1 = 66.5%

t1/2abs = 15 min
ka = 0.046209812 min⁻¹
MAT = 21.6 min

Tmax = 66.6 min

Fform2/form1 = 100.1%

t1/2plasma = 24 h
pente = 0.028881133 h⁻¹
0.000481352 min⁻¹

6.03196233
5.8467873
5.53877751
5.33347629
4.57775357
1.94591015
1.79175947
1.38629436
0.53062825
-1.38629436

