

D.U. de Pharmacocinétique

Session de septembre 2001 – Durée : 3 heures

On injecte par voie intraveineuse un principe actif à la dose de 15 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 15 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 360 minutes après l'administration. (2 points)

5. Sachant que la clairance rénale du principe actif est égale à $1.02 \text{ mL} \cdot \text{min} \cdot \text{kg}^{-1}$, 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 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (formulation 1). La quantité totale de principe actif recueillie dans les urines est égale à $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. Calculez la biodisponibilité absolue de cette formulation. (1 point)
7. Sachant que la cinétique par voie orale peut être décrite par une équation de bateman et que le temps de demi-absorption apparent est de 15 min, 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 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est égale à $5236 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{mL}^{-1}$. 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)