

## D.U. de Pharmacocinétique

### Analyse des données

Session de juin 2003 – Durée : 3 heures

---

Un médicament est développé chez les bovins. Dans une première étude, le principe actif est administré par voie intraveineuse à la dose de  $200 \mu\text{g.kg}^{-1}$  chez une vache de 500 kg. Les données sont représentées dans le tableau 1.

**Tableau 1.** Concentrations plasmatiques du médicament ( $\text{ng.mL}^{-1}$ ) en fonction du temps (jour) après une administration par voie intraveineuse à la dose de  $200 \mu\text{g.kg}^{-1}$ .

---

Temps (jour)	Concentrations ( $\text{ng.mL}^{-1}$ )
1	98.17
2	66.48
3	47.03
4	35.00
5	27.49
7	19.62
15	11.96
20	10.01
25	8.41
30	7.07
45	4.20
60	2.50

---

1. Représentez graphiquement les données en coordonnées semi-logarithmiques (1 point).
2. Ajustez les données à une équation biexponentielle en prenant 6 points dans la phase terminale (4 points).

3. Calculez la clairance totale, le temps de demi-vie plasmatique et le volume de distribution à l'équilibre (3 points).

Un bilan d'excrétion permet de retrouver  $130 \mu\text{g.kg}^{-1}$  du principe actif dans les fèces du bovin traité par voie intraveineuse.

4. Calculez la clairance fécale du médicament (1 point).

On développe une formulation topique de ce principe actif, qui consiste à administrer le produit directement sur le dos de l'animal. Après une période de rinçage suffisante, le même bovin reçoit la formulation topique à la dose de  $500 \mu\text{g.kg}^{-1}$ . Le profil des concentrations plasmatiques du principe actif permet de mesurer l'aire sous la courbe :  $\text{AUC}_{\text{topique}} = 209.26 \text{ ng.j.mL}^{-1}$ .

5. Calculez la biodisponibilité de cette voie transcutanée (1 point).
6. Calculez la quantité de principe actif qui devrait être éliminée dans les fèces après cette administration topique (1 point).

Les analystes mesurent des concentrations importantes d'un métabolite du principe actif dans le sang du bovin après administration topique, alors qu'il était simplement détecté mais non quantifiable après i.v.

7. Où ce métabolite pourrait-il être produit et comment peut-on qualifier ce phénomène (1 point)?

Ce métabolite est administré à un bovin par voie i.v. à la dose de  $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ . Il suit une cinétique monoexponentielle, de la forme  $C(t) = C_0 \cdot \exp(-k \cdot t)$ , avec  $C_0 = 5 \text{ ng.mL}^{-1}$  et  $k = 0.15 \text{ j}^{-1}$ . Au cours de cette étude, un bilan d'excrétion indique qu'une fraction du métabolite est éliminée par voie urinaire. La

quantité totale de métabolite éliminée dans les urines du bovin est égale à  $3.33 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ .

8. Calculez la clairance totale du métabolite (1 point).

9. Pouvez-vous estimer la clairance non rénale du métabolite, en précisant quelle hypothèse doit être vérifiée (2 points) ?

L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du métabolite après administration topique du principe actif est égale à  $325 \text{ ng} \cdot \text{j} \cdot \text{mL}^{-1}$ .

10. Calculez la fraction de principe actif administré qui a été transformée en métabolite (2 points).

11. Calculez la quantité de métabolite qui a été excrétée dans les urines après administration topique du produit parental (2 points).

Au cours du bilan de l'excrétion fécale après administration topique du principe actif, les observations suivantes ont été effectuées :

- a) la quantité totale de principe actif retrouvée dans les fèces est égale à  $97.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,
- b) le métabolite est détecté en quantités importantes dans des prélèvements de contenu digestif dans la lumière de l'intestin grêle,
- c) il n'y a pas de trace du métabolite dans les fèces du bovin.

12. Pouvez-vous bâtir une hypothèse pour expliquer ces observations ? Justifiez (2 points).

**Dose** 200 ug/kg  
**A** 130 ng/mL  
**B** 20 ng/mL  
 $\alpha$  0.5 1/jour  
 $\beta$  0.03466 1/jour

Temps jour	Conc. ng/mL
0	150.00
1	98.17
2	66.48
3	47.03
4	35.00
5	27.49
7	19.62
8	11.96
9	10.01
10	8.41
11	7.07
12	4.20
13	2.50

**AUC = 837.03 ng.jour/mL**

**Clairance = 238.94 mL/kg/jour**

Clairance fécale = 65% de la clairance totale

Q excrétée fèces = 130 ug/kg

**CI fécale = 155.31 mL/kg/jour**

Voie TOPIQUE ou TRANSCUTANEE

**Dose = 500 ug/kg**

**AUCtopique = 209.26 ng.jour/mL**

**F topique = 0.1**

Q excrétée féces = 130 **ug/kg**  
CI fécale topique = 621.24 **ng.jour/mL**

Q excrétée féces théorique = AUC topique\*CI fécale i.v. = 32500 **ng/kg**  
soit 32.5 **µg/kg**

#### CINETIQUE DU METABOLITE PAR VOIE IV

Monocompartmental :

Dose = 10 **µg/kg**  
C0 = 5 **ng/mL**  
k = 0.15 **1/jour**  
AUC = 33.33 **ng.jour/mL**  
CI métab = 300 **mL/kg/jour**

dire qu'il est totalement éliminé par voie biliaire (vérifier cohérence avec

Métabolite après l'administration topique du produit parental

AUC métab = 325 **ng.jour/mL**  
Q métabolite excrétée dans tube digestif = 97500 **ng/kg**  
soit 97.5 **µg/kg**

