**TD PK/PD 2 2023**

**Pharmacocinétique**

**Développement d’un nouvel antibiotique chez le chien.**

Un chien de 20 kg a reçu le principe actif par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/kg. Les concentrations plasmatiques (μg/mL) ont été mesurées à différents temps (min) post-administration (Table 1).

**TABLE 1 : Concentrations plasmatiques (μg/mL) mesurées après administration IV 20 mg/kg**

|  |  |
| --- | --- |
| **Temps (min)** | **Concentration (μg/mL)** |
| 1 | 4.97 |
| 5 | 4.84 |
| 10 | 4.68 |
| 20 | 4.38 |
| 30 | 4.09 |
| 60 | 3.35 |
| 120 | 2.25 |
| 240 | 1.01 |
| 360 | 0.45 |
| 480 | 0.20 |
| 720 | 0.0412 |

Question 1 :

Représentez sur un tableur (Excel® par exemple) les données en coordonnées arithmétiques et logarithmiques (vous changerez le format de l’axe pour obtentir ce 2ème graphique).

Faire afficher l’équation de la courbe : **Y =**

et en déduire **C(t) =**

Question 2 : **Calcul de l’aire sous la courbe (AUC)**

Calculez l’aire sous la courbe en indiquant ses unités

a) entre t=1min et le dernier temps de prélèvement (tlast) par la méthode des trapèzes : **AUC1-last =**

## Aide méthodesde calcul : les “règles des trapèzes”

L’AUC entre deux concentrations est calculée au moyen de l’équation suivante :



b) entre t=tlast et l’infini: **AUCtlast-∞****=**

***Aide : Extrapolation à l’infini***

*L’extrapolation est réalisée par intégration mathématique de la courbe entre la dernière concentration mesurée et l’infini :*

**

*avec Clast, la dernière concentration mesurée et , la pente.*

c) entre t=1 min et l’infini: **AUC1-∞****=**

Et n’oubliez pas les unités !

Très important pour les questions suivantes : donnez les unités des paramètres calculés !

Question 3 : **Calcul de la clairance (totale)**

**VOIR COURS LA CLAIRANCE CORPORELLE**

Calculez la clairance plasmatique.: **Cltot =**

Comment se situe cette valeur de clairance par rapport aux capacités maximales d’élimination d’un médicament chez le chien ?

Question 4 : **Calcul de la clairance rénale**

**VOIR COURS LA CLAIRANCE RENALE**

*Les urines ont été collectées et la quantité totale de principe actif éliminé dans ces urines a été mesurée : 10 mg.*

Calculez la clairance rénale.: **Clr=**

*Le principe actif est lié à 84% à l’albumine.*

Citez les 3 mécanismes biologiques qui peuvent intervenir dans l’excrétion urinaire du principe actif. Déterminez quel(s) mécanisme(s) intervien(nen)t de manière prépondérante dans la clairance rénale de cet antibiotique.

Que pensez-vous de la dose à administrer à un chien insuffisant rénal ?

Question 5 : **Calcul de la clairance hépatique**

**VOIR COURS LA CLAIRANCE HEPATIQUE**

*On suppose que le principe actif est éliminé uniquement par les reins et le foie (biotransformation en un métabolite inactif) :*

Calculez la clairance hépatique: **ClH=**

Que pensez-vous de la dose à administrer à un chien insuffisant hépatique ?

Question 6 : **Calcul de la biodisponibilité par voie orale**

**VOIR COURS LA BIODISPONIBILITE ET LA CLAIRANCE HEPATIQUE**

Quels sont les obstacles que peut rencontrer une molécule avant d’atteindre la circulation générale lorsqu’elle est administrée par voie orale ?

En déduire une expression de la biodisponibilité par voie orale (**Foral**).

Estimez la biodisponibilité par voie orale à partir des informations dont vous disposez: **Foral =**

Le principe actif peut-il être commercialisé pour la voie orale ? Justifiez votre réponse.

Question 7 : **Calcul du volume de distribution**

**VOIR COURS LA DISTRIBUTION**

Calculez le temps de demi-vie (t1/2) du principe actif à partir de l’équation identifiée à la question 1. **T1/2=**

Calculez le volume de distribution (Vd). **Vd=**

***Aide : Calcul du volume de distributions***

*Vous utiliserez l’équation :*

Donnez la définition du volume de distribution.

Quelle est la quantité de principe actif dans l’organisme quand la concentration plasmatique mesurée est égale à 0.45 μg/mL ?

**Xtot =**

Quel est le pourcentage de la quantité totale du principe actif  qui est dans la circulation sanguine ?

**Xplasma/Xtot=**

Pour ce médicament, peut-on prévoir une dialyse en cas d’intoxication ? Pourquoi ?

Question 8 : **Calcul de doses**

Calculer la dose par voie intraveineuse permettant de maintenir une **concentration moyenne** de l’antibiotique égale à 1.0 μg/mL sur un intervalle d’administration de 12 h. **D =**

Calculer la dose assurant que les concentrations de l’antibiotique seront toujours **supérieures à 1.0 μg/mL** sur un intervalle d’administration de 12 h.

*Données : *

**D =**

Cette dose est-elle sous-estimée ou sur-estimée ? Pourquoi ?

Question 9 : **Biodisponibilité par voie sous-cutanée**

**VOIR COURS LA BIODISPONIBILITE**

*Le laboratoire pharmaceutique décide de déveloper une formulation pour la voie sous-cutanée (SC).*

*Après administration SC d’une dose de 30 mg/kg,* l’AUC est estimée à 900 μg.min.mL-1, calculer la biodisponibilité de cette formulation. **FSC =**

Calculer la dose qu’il faut administrer par voie sous-cutanée pour maintenir une **concentration moyenne** de l’antibiotique égale à 1.0 μg/mL sur un intervalle d’administration de 12 h.

**D =**

Question 10 :

*Le temps de demi-vie plasmatique après sous-cutanée est égal à 6h.*

Comparer au temps de demi-vie après IV. Discutez ce phénomène et ses conséquences sur le profil de concentrations à l’équilibre.