

Correction Piquage Pharmacocinétique

MARCUCCI Charles

marcuccicharles84@gmail.com

Soit un médicament présenté sous deux formes pharmaceutiques: préparation injectable (A) et comprimé (B). (A) est administré par voie IV directe à la dose 350mg. L'équation qui traduit les variations de la concentration en fonction du temps est de la forme:

$$C(t) = 6e(-0,35t)$$

6 en mg.L⁻¹ ; 0,35 en h⁻¹

(B) est administré par voie orale à la dose de 0,5g.

L'équation qui traduit les variations de la concentration en fonction du temps est de la forme: $C(t) = 5\exp(-0,35t) - 5,2\exp(-1,5t)$

5 et 5,2 en mg.L⁻¹ ; 0,35 et 1,5 en h⁻¹

- 1/ Calculer les demi-vies plasmatiques du médicament présenté sous les formes pharmaceutiques (A) et (B).
- 2/ Calculer les temps de latence et temps du pic plasmatique (t_{max}) pour la forme orale. En déduire la concentration maximale (C_{max}).
- 3/ Déterminer et définir la biodisponibilité absolue de la forme (B). Calculer les clairances des deux formes.
- 4/ Calculer C_{max} à nouveau à partir des nouvelles données. Comparer le résultat à la valeur obtenue dans la question 2.

Question 1

La formule de la voie IV est de la forme $C_{(t)} = 6e^{-0,35t}$ avec :

6 la concentration C_0

- 0,35 la constante d'élimination en h-1

Correspond à la phase d'absorption

On obtient donc que

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{\ln 2}{0,35} = 1,68 \text{ h}$$

La formule de la voie oral est de la forme $C_{(t)} = 5e^{-0,35t} - 5,2e^{-1,5t}$

Donc ici la demi vie d'élimination ne change pas

On va calculer la demi vie d'absorption

Correspond à la phase d'élimination

Question 2

La formule du T_{max} est la suivante $T_{max} = \frac{\ln(\frac{k_a C_1}{k_e C_2})}{k_a - k_e} = \frac{\ln(\frac{1,5 * 5,2}{0,35 * 5})}{1,5 - 0,35} = 1,30h$

La formule du C_{max} est la suivante $C_{max} = -C_1 e^{-k_a \cdot t_{max}} + C_2 e^{-k_e \cdot t_{max}} = 2,45 \text{ mg/L}$

La formule du T_{lat} est la suivante $T_{lat} = \frac{\ln(\frac{C_1}{C_2})}{k_a - k_e} = 0,034 \text{ h}$

Question 3

$$F = \frac{SSC_{oral}}{SSC_{IV}} * \frac{Dose_{IV}}{Dose_{Po}}$$

Donc on calcule l'aire sous courbe de la voie IV

$$ASC_{IV} = \frac{C_0}{k_e} = 17,14 \text{ mg.h.L}^{-1}$$

Donc on calcule l'aire sous courbe de la voie Oral

$$ASC_{Po} = -\frac{C_1}{k_a} + \frac{C_2}{k_e} = 10,82 \text{ mg.h.L}^{-1}$$

$$F = \frac{SSC_{oral}}{SSC_{IV}} * \frac{Dose_{IV}}{Dose_{Po}} \Rightarrow \frac{10,82}{17,14} * \frac{350}{500} = 44,2\%$$

Question 3

On calcule les différentes clairances

$$Cl_{po} = \frac{Dose_{po} * F}{ASC_{po}} = \frac{500.0,442}{10,82} = 20,43 \text{ l. h}^{-1}$$

$$Cl_{IV} = \frac{Dose_{IV}}{ASC_{IV}} = \frac{350}{17,14} = 20,42 \text{ l. h}^{-1}$$

Question 4

$$C_{max} = \frac{F \cdot Dose \cdot e^{-k_e \cdot t_{max}}}{V}$$

On doit calculer donc V

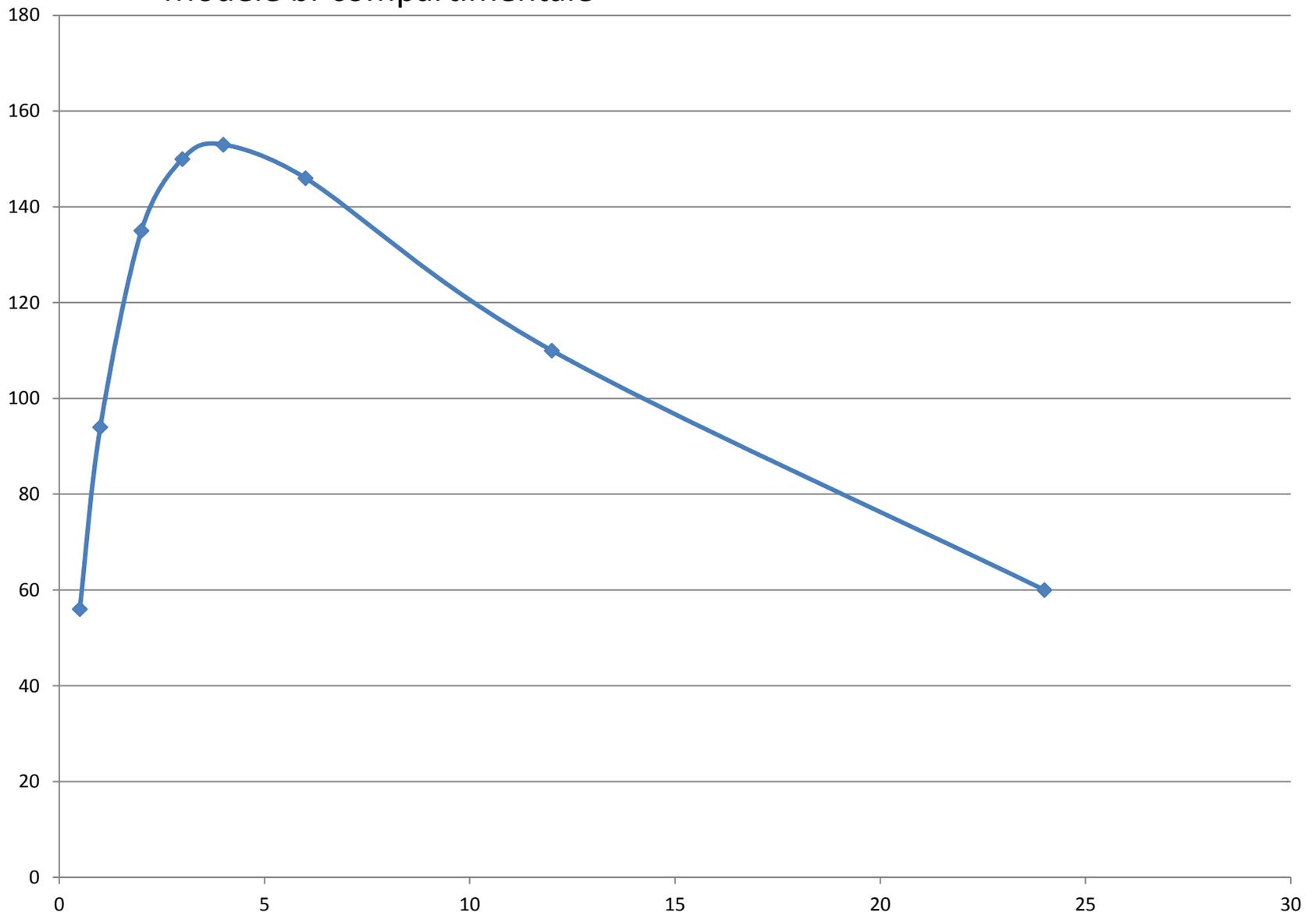
$$Cl = k_e \cdot V \Rightarrow V = \frac{Cl}{k_e} = \frac{20,43}{0,35} = 58,37L$$

On administre par voie rectale 20 mg de Valium (Diazepam). Le pourcentage de résorption est de 50%.

Temps après administration	Taux sanguin (ng/ml)
0,5	56
1	94
2	135
3	150
4	153
6	146
12	110
24	60

Calculer les constantes k_a , $t_{1/2}$, k_e et V_d ainsi que T_{max} et C_{max} .

Modèle bi-compartimentale



On observe un point d'inflexion donc c'est un modèle bi compartimentale

On a donc une équation de la forme $C_t = -C_1 e^{-a_1 t} + C_2 e^{-a_2 t}$

On utilise donc la technique de la droite des résidus.

On trace la courbe sur papier semi-log

On extrapole la partie linéaire de la droite. L'intersection de l'extrapolation et la droite des ordonnées nous donne la valeur de C_2 .

Ici $C_2 = 197,55 \text{ ng.ml}^{-1}$

On détermine le coefficient directeur de cette droite

$$a_2 = \frac{\ln 60 - \ln 146}{24 - 6} = 0,049 \text{ h}^{-1}$$

On trace la droite des résidus

Le but est de tracer la droite de la première partie de l'équation

On calcule donc uniquement la partie bleue de l'équation

T	C	C2	C2-C
0,5	56	192,77	136,8
1	94	188,10	94,1
2	135	179,11	44,1
3	150	170,54	20,5
4	153	162,39	9,4

On trace la courbe verte.

L'intersection de l'extrapolation et la droite des ordonnées nous donne la valeur de C_1 .

Ici $C_1 = 230,9 \text{ ng. ml}^{-1}$

On détermine le coefficient directeur de cette droite

$$a_1 = \frac{\ln 136,8 - \ln 1,2}{0,5 - 6} = 0,86 \text{ h}^{-1}$$

On a donc l'équation suivante

$$C_t = -230,9e^{-0,86t} + 197,55e^{-0,049t}$$

Donc $k_e = 0,049$ et $k_a = 0,86$

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{\ln 2}{0,049} = 14,03 \text{ h demi-vie d'absorption}$$

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{k_a} = \frac{\ln 2}{0,86} = 0,805 \text{ h demi-vie d'élimination}$$

On a $C_0 = C_1 + C_2 = 15,8 \text{ mg. l}^{-1}$

On calcule l'ASC

$$ASC = \frac{C_1}{k_e} + \frac{C_2}{k_a} = 3763,14 \text{ } \mu\text{g. h. l}^{-1}$$

On calcule le volume de distribution

$$Vd = \frac{Cl}{k_e} = 54,23L$$

$$T_{max} = \frac{\ln\left(\frac{k_a C_1}{k_e C_2}\right)}{k_a - k_e} = \frac{\ln\left(\frac{0,86 * 230,9}{0,049 * 197,55}\right)}{0,86 - 0,049} = 3,72 h$$

La formule du C_{max} est la suivante $C_{max} = -C_1 e^{-k_a \cdot t_{max}} + C_2 e^{-k_e \cdot t_{max}}$ ou

Exercice 4

Question 1

$$C_0 = \frac{D}{Vd} \Rightarrow Vd = \frac{D}{C_0}$$

$$C_0 = A + B$$

$$Vd = \frac{D}{A + B}$$

L'application numérique nous donne

Levier sain $Vd = 0,095 \text{ l. Kg}^{-1}$

Levier febrile $Vd = 0,105 \text{ l. Kg}^{-1}$

Question 2

$$\text{On a } AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

l'application numérique nous donne

Levier sain $AUC = 1\,653 \text{ mg.l}^{-1}.h$

Levier febrile $AUC = 1\,517 \text{ mg.l}^{-1}.h$

Question 3

On a la formule suivante

$$Cl = \frac{F \cdot D}{AUC}$$

Levier sain $Cl = 18 \text{ ml. Kg}^{-1}.h$

Levier febrile $Cl = 20 \text{ ml. Kg}^{-1}.h$

Exercice 4

Question 4

Il s'agit de trouver le volume apparent de distribution à partir de la phase d'élimination (donc une fois que la phase de distribution finie)

La formule est la suivante $V_{\beta} = \frac{D}{AUC \cdot \beta}$ donc

$$\text{Levrier sain } V_{\beta} = 0,174 \text{ l. Kg}^{-1}$$

$$\text{Levrier febrile } V_{\beta} = 0,183 \text{ l. Kg}^{-1}$$

Question 5

La clairance renal d'un produit est la quantité de produit retrouvé dans les urines que divise l'unité d'observation.

$$Cl_r = \frac{\mu_0}{AUC}$$

Chez le lévrier sains

$$\mu_0 = \sum q_u = 3,7 + 3,5 + 1,6 + 1,15 + 0,1 + 0,05 = 10,1$$

$$AUC = 1653 \text{ mg.l}^{-1} \cdot \text{h}$$

$$Cl_r = \frac{10,1}{1653} = 6,1 \text{ ml.h}^{-1}$$

$$\text{L'élimination renal participe à hauteur de } F_r = \frac{Cl_r}{Cl} = 0,34$$

Chez le lévrier sains

$$\mu_0 = \sum q_u = 4,2 + 3,6 + 2,2 + 1,3 + 0,12 + 0,05 = 11,47$$

$$AUC = 1517 \text{ mg.l}^{-1} \cdot \text{h}$$

$$Cl_r = \frac{11,47}{1517} = 7,6 \text{ ml.h}^{-1}$$

$$\text{L'élimination renal participe à hauteur de } F_r = \frac{Cl_r}{Cl} = 0,38$$

Exercice 5

Question 1

On commence par calculer T_{max}

$$T_{max} = \frac{\ln\left(\frac{k_a}{k_e}\right)}{k_a - k_e} = \frac{\ln\left(\frac{4,67}{0,11}\right)}{4,67 - 0,11} = 0,822h$$

On calcule le C_{max}

On calcule $C_{T_{max}}$

$$C_t = \frac{F \cdot D}{Vd} * \frac{k_a}{k_a - k_e} * (e^{-k_e t} - e^{-k_a T})$$

Question 2

Par definition $F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{IV}}$

$$AUC_{po} = \frac{F \cdot D}{k_e Vd} = \frac{1100}{1100} * \frac{100 \cdot 10^{-3}}{0,11} = 16,53$$

Exercice 6

Question 1

Les deux surfaces sont égales.

Lorsque on atteins l'état d'équilibre la cinétique du produit entre chaque administration est similaire à celle du produit administre en une fois.

Question 2

La dose de charge (DC) est donne par la formule suivante

$$DC = q_0 * R \Rightarrow q_0 * \frac{C_{min eq}}{C_{min}}$$

Application numérique nous donne

$$DC = 1 * \frac{0,75}{0,32} = 2,34g$$

Question 3

Constante d'élimination

$$\frac{C_{min}}{C_{max}} = \frac{q_0 e^{-k_e T}}{1 - e^{-k_e T}} \Rightarrow k_e = \frac{\ln\left(1 - \frac{1}{R}\right)}{T} = \frac{\ln\left(1 - \frac{0,32}{0,75}\right)}{4} = 0,139 h^{-1}$$

Exercice 6

Question 4

concentration dependant signifie que pour être efficace la concentration maximale apres une administration doit être supérieur à un seuil de concentration efficace.

Un médicament temps dependant est un médicament pour lequel l'efficacité dépend du temps pendant lequel la concentration est supérieur à un seuil de concentration

Question 5

On va devoir modifier la période d'administration.

On reprend la formule suivante

$$\frac{C_{min}}{C_{max}} = e^{-k_e * T}$$
$$T = \frac{\ln\left(\frac{C_{min}}{C_{max}}\right)}{k_e} = \frac{\ln\left(\frac{0,45}{1,5}\right)}{0,139} = 8h 40 min$$

Exercice 7

Question 1

On a la formule de la clairance renal $Cl_r = \frac{q_0}{T * C_{eq}}$

On a le rapport $\frac{q_0}{t}$ qui nous est donné dans l'exercice c'est 250

Graphiquement on lit la C_{eq} qui est de 43. On prend la courbe moyenne. La concentration à l'équilibre est le moment où les phénomènes d'élimination et d'absorption se compensent. Ici c'est le moment où la courbe commence à décroître (puisque l'élimination devient prépondérante sur l'absorption)

donc on a $Cl_r = \frac{250}{43} = 5,81 \text{ l. h}^{-1}$

On va calculer le V_d

$$V_d = \frac{Cl}{k_{el}}$$

On va déterminer K_{el} graphiquement.

On va se mettre sur la partie de la courbe où l'élimination devient prépondérante. On regarde le temps nécessaire pour diminuer la concentration par deux.

A $t=24\text{h}$ on a $C=43$

A $t=25,5\text{H}$ on a $C=21,5$

donc $t_{\frac{1}{2}}$

On obtient $K_{el} = 0,462$

Donc $V_d = 12,57 \text{ L}$

Exercice 7

Question 2

On va commencer par calculer les clairances pour le volontaire sains et le patient insuffisant rénal

$$Cl_r = \frac{q_0}{T * C_{eq}}$$

Pour

$$\text{Le patient IR } Cl_r = \frac{250}{62} = 4,03 \text{ l. h}^{-1}$$

$$\text{Le patient sains } Cl_r = \frac{250}{30} = 8,33 \text{ l. h}^{-1}$$

Il y a un rapport de 2 entre la clairance chez le patient IR et le patient sain.
Donc l'élimination rénale joue un rôle à 50% dans l'élimination du produit.

Question 3

On commence par passer la clairance du patient sain en l. h^{-1} soit $Cl_{cr} = 0,14 * 60 = 8,4 \text{ l. h}^{-1}$

On a donc une équation de la forme suivante

$$8,33 = a * 8,4 + b$$

On prenant en compte le patient qui a une $Cl_{cr} = 0$ l'équation devient

$$4,03 = a * 0 + b \Rightarrow \text{donc } b = 4,03$$

Exercice 7

Question 3

Donc la formule devient

$$8,33 = a \cdot 8,4 + 4,03 \text{ donc on peut sortir } a = \frac{8,33 - 4,03}{8,4} = 0,52$$

Tout produit étranger au corps humain sera éliminé par le corps humain selon deux modalités

Elimination renal

Elimination Metabolique

ici le b correspond à l'élimination métabolique

Question 4

Non le volume de distribution ne dépend pas de la clairance du produit.

Il est lié au rapport masse grasse/masse maigre, au poids de la personne