

INTERNAT BLANC PHARMACIE

EXERCICE 5

40 points

Carole EHRHARDT

Samedi 9 mars 2013

Les 2 parties sont indépendantes :

Partie 1

Un médicament est administré par perfusion à la vitesse de 250 mg/h pendant vingt minutes. Trois heures et six heures après le début de l'administration, les concentrations sont de 1,405 et 0,7488 mg/L, respectivement. La cinétique suit un modèle à un compartiment.

- 1) Calculer la constante d'élimination et la demi-vie d'élimination
- 2) Calculer le volume de distribution et la clairance totale
- 3) Quelle aurait été la concentration à l'équilibre si la perfusion avait été maintenue ?
- 4) Au bout de combien de temps aurait-on atteint la concentration à l'équilibre ?
- 5) En doublant le débit de perfusion, en combien de temps aurait-on atteint l'état d'équilibre ?

Partie 2

Un médicament est administré à la dose de 10 mg. L'équation décrivant la variation des concentrations plasmatiques en fonction du temps est la suivante :

$$C = 1,419 e^{-4,718t} + 0,197 e^{-0,088t} - 1,616 e^{-7,015t}$$

Concentration : mg/L

Temps : heure

- 1) Quelle est la voie d'administration du médicament ?
- 2) À combien de compartiments correspond ce profil pharmacocinétique ?
- 3) Calculer l'aire sous la courbe ainsi que les différentes demi-vies.

CORRECTION

INTERNAT BLANC PHARMACIE

EXERCICE 5 Pharmacocinétique

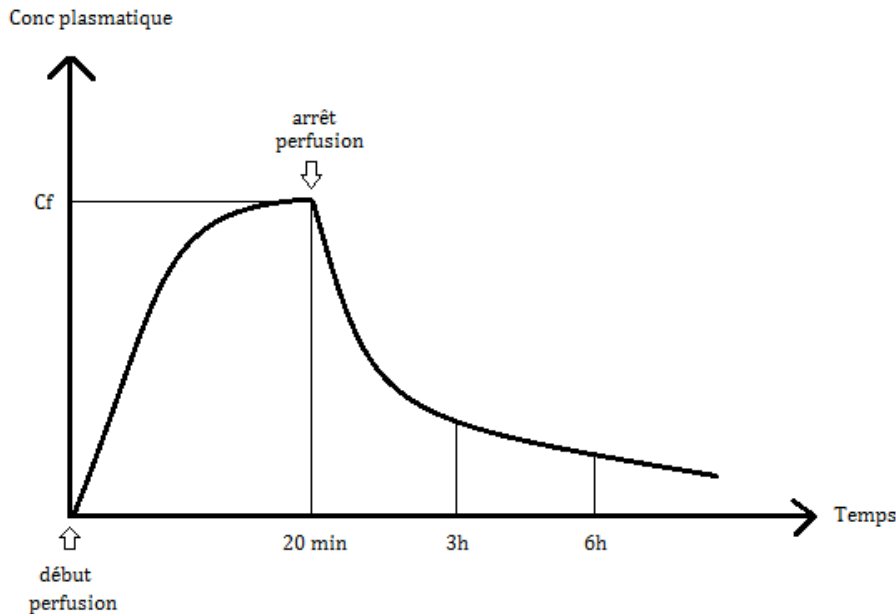
Carole EHRHARDT

Samedi 9 mars 2013

Partie 1

$$1) k_e = \frac{-(\ln c_3 - \ln c_6)}{-3} = \frac{-(\ln 1,405 - \ln 0,7488)}{-3} = 0,210 \text{ heures}^{-1}$$
$$t_{1/2} = \ln 2 / k_e = 3,304 \text{ h}$$

2) Recherche du volume de distribution :



On a :

$$C_f = \frac{k_0}{Cl} (1 - e^{-k_e t_1}) \quad (\text{pendant la perfusion})$$

$$C_t = C_f \cdot e^{-k_e t_2} \quad (\text{à l'arrêt de la perfusion})$$

ATTENTION !

Dans ces 2 équations le temps (t_1 ou t_2) considéré n'est pas le même :

Pour t_1 , on se situe **pendant** la perfusion donc $t_1 = 20 \text{ min} = 0,333 \text{ h}$

Pour t_2 , quand il est dit « la concentration 3 heures après le début de l'administration » il faut toujours penser que l'élimination exponentielle du médicament a débuté depuis $t_2 = 3 \text{ heures}$ et 20 minutes (or $20 \text{ min} = 0,333 \text{ h}$) soit depuis $t_2 = 3 - 0,333 = 2,667 \text{ h}$.

On a donc :

$$C_t = C_f \cdot e^{-k_e t_2}$$

$$C_{2,667} = C_f \cdot e^{-k_e \cdot 2,667}$$

$$\text{donc } C_f = \frac{C_{2,667}}{e^{-2,667 \cdot k_e}} = 2,43 \text{ mg/L}$$

$$\text{or on a également } C_f = \frac{k_0}{Cl} (1 - e^{-k_e t_1}) = \frac{k_0}{V_d \cdot k_e} (1 - e^{-k_e t_1}) = 2,43 \text{ mg/L}$$

(k_0 : vitesse de perfusion)

$$\text{D'où } V_d = \frac{k_0 (1 - e^{-k_e \cdot 0,33})}{2,43 \cdot k_e} = 32,8 \text{ L.}$$

Par ailleurs,

$$Cl_t = V_d \cdot k_e = 6,9 \text{ L.}$$

3) $C_{ss} = k_0 / Cl = 36,23 \text{ mg/L}$

4) Atteinte de la concentration d'équilibre au bout de 5 à 7 $t_{1/2}$, soit entre 16,5h et 23,13h.

5) $t_{1/2}$ inchangée malgré augmentation du débit de perfusion : réponse idem qu'à la question 4, atteinte de la concentration d'équilibre au bout de 5 à 7 $t_{1/2}$, soit entre 16,5h et 23,13h.

Partie 2

1) Voie d'administration : extravasculaire car l'équation comporte un membre négatif : $(-1,616 e^{-7,015t})$ correspondant à une période d'absorption

2) Nombre de compartiments : 2 compartiments (bicompartimental) car équation à plusieurs exponentielles

3) Calcul de l'AUC et des différentes demi-vies :

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} - \frac{C}{\gamma} = \frac{1,419}{4,178} + \frac{0,197}{0,088} - \frac{1,616}{7,015} = 2,34 \text{ mg.L}^{-1}.\text{h}^{-1}$$

$$t_{1/2}(\alpha) = \frac{\ln 2}{4,179} = 0,166 \text{ h} \quad \rightarrow \text{Phase de distribution}$$

$$t_{1/2}(\beta) = 7,88 \text{ h} \quad \rightarrow \text{Phase d'élimination (en général, souvent le plus gros coeff de l'équation correspond à } k_e)$$

$$t_{1/2}(\gamma) = 0,098 \text{ h} \quad \rightarrow \text{Phase d'absorption (signe négatif dans l'équation)}$$