

Exercice 1

Un médicament A est administré chez un volontaire sain par voie IV bolus à la dose de 2,2 g. L'évolution des concentrations en fonction du temps correspond à l'équation suivante :

$$C(t) = 4,5 \exp(-0,156 t) \text{ avec } C(t) \text{ en mg/L et } t \text{ en heures}$$

Ce médicament est un acide faible présentant une fixation protéique de l'ordre de 94% et est éliminé par voie hépatique et par voie rénale. Le débit sanguin hépatique est de 1,5 L/min chez ce volontaire sain. La constante de vitesse d'élimination rénale k_r du médicament A est de 0,02/h.

- 1) Calculer la demi-vie d'élimination, le volume de distribution, la clairance totale d'élimination et l'aire sous la courbe.
- 2) Quelle est la principale protéine fixatrice de ce médicament ?
- 3) Déterminez la clairance rénale, la clairance métabolique et la constante de vitesse de métabolisation k_m

Exercice 2

Chez un volontaire sain, une étude d'administration répétée du médicament B par voie IV bolus, ayant une cinétique monocompartimentale et linéaire est mise en place. Une administration toutes les 24h de 600 mg est proposée. La demi-vie est de 70h et le volume de distribution est de 60L.

- 1) Que signifie « la cinétique est linéaire » ?
- 2) Déterminer les concentrations minimales et maximales à l'équilibre. Sachant que la marge thérapeutique de ce médicament est de 60 à 100 mg/L, le schéma d'administration est-il correct ? Si non, proposez un autre schéma d'administration, tout en conservant le même intervalle d'administration.

Ce médicament est également étudié pour une administration par perfusion. Compte tenu de l'intervalle thérapeutique, la concentration de médicament B souhaitée à l'équilibre est de 80 mg/L.

- 3) Quel doit être le débit de perfusion pour atteindre cette concentration ?
- 4) Quelle est la concentration de ce médicament 24h après le début de la perfusion ?
- 5) Quelle serait la concentration 48h après l'arrêt de la perfusion si la perfusion dure 72h
- 6) Quel est le temps nécessaire pour atteindre le plateau ? Quelle serait la dose de charge à administrer pour obtenir directement la concentration à l'équilibre.

Exercice 3

Un médicament est administré par voie IV bolus à la dose de 1 g. L'évolution des concentrations en fonction du temps est décrite par l'équation suivante :

$$C(t) = 52 \exp(-1,2 t) + 8 \exp(-0,05 t) \text{ } C(t) \text{ en mg/L et } t \text{ en heures}$$

- 1) Déterminer le nombre de compartiments et identifier les différentes phases. Quelle est la conséquence en termes de distribution par rapport à un modèle monocompartimental ?
- 2) Calculer la demi-vie d'élimination terminale d'élimination ($t_{1/2\beta}$)
- 3) Calculer l'aire sous la courbe.
- 4) Calculer la clairance du médicament.

- 5) Calculer le volume de distribution du compartiment central, le volume de distribution beta ($Vd\beta$) et le volume de distribution extrapolé
- 6) Calculer la constante d'élimination k_e (ou k_{10}) à partir du compartiment central

Exercice 4

Un volontaire sain reçoit 500 mg en IV bolus. Les concentrations mesurées à différents temps sont les suivantes :

Temps (h)	Concentration (ng/mL)
0,5	248
1	148
2	61
3	33
4	23
6	17
8	14
10	11
12	9

- 1) Tracer sur papier semi-log les concentrations en fonction du temps.
- 2) Déterminer le nombre de phases et identifier les processus pharmacocinétiques.
- 3) Ecrire l'équation mathématique permettant de décrire l'évolution des concentrations en fonction du temps. Préciser les équations mathématiques des paramètres de hauteur de cette équation pour une dose D.
- 4) Déterminer les paramètres de l'équation décrivant l'évolution des concentrations en fonction du temps.

Exercice 5

Un médicament C est donné à la dose de 1000 mg à un homme de 70 kg sous une forme comprimé. L'équation des concentrations (mg/L) en fonction du temps (h) est la suivante :

$$C(t) = -65 \exp(-1,2 t) + 65 \exp(-0,1 t)$$

Ce médicament se fixe préférentiellement à l'albumine et est métabolisé par voie hépatique par le cytochrome 3A4 et est substrat de la P-glycoprotéine.

- 1) Y a-t-il un retard à l'absorption (t_{lag}) ? Quel est le nombre de compartiments. Justifier
- 2) Déterminer le T_{max}
- 3) Calculer l'aire sous la courbe.
- 4) Ce médicament est ensuite administré par voie IV bolus à la dose de 500 mg. L'aire sous la courbe mesurée est de 740 mg.h/L. Calculer la biodisponibilité du comprimé. Proposez des hypothèses pour expliquer la valeur de la biodisponibilité.
- 5) Calculer la clairance plasmatique totale et le volume de distribution
- 6) Déterminer la C_{max} après administration orale avec l'équation fournie par l'énoncé et à partir de son équation théorique
- 7) Ce médicament est administré chez cet homme en comprimé à la dose de 1000 mg toutes les 12h. Calculer le rapport d'accumulation, la concentration moyenne à l'équilibre, la concentration maximale à l'équilibre et la concentration minimale à l'équilibre.

Exercice 6

Un médicament X est donné à la dose de 50 mg à un patient.

L'évolution des concentrations ($\mu\text{g/L}$) en fonction du temps (h) est décrite par l'équation suivante :

$$C(t) = -247 \exp(-2,1 t) + 184 \exp(-0,1 t) + 63 \exp(-0,04 t)$$

- 1) Quelle est la voie d'administration du médicament
- 2) Déterminer le nombre de compartiments. Identifier les processus pharmacocinétiques correspondant à chaque terme de l'équation
- 3) Calculer l'aire sous la courbe
- 4) Calculer la clairance apparente d'élimination

Exercice 7

Un médicament Y est administré par voie IV bolus à la dose de 200 mg chez un volontaire sain. Le débit sanguin hépatique est de 1,5 L/min et le débit de filtration glomérulaire est estimé à 110 mL/min. La quantité totale de médicament recueilli dans les urines en 48 h est de 184 mg. Ce médicament est fixé à l'albumine à 28%.

L'évolution des concentrations en fonction du temps est décrite selon l'équation suivante :

$$C(t) = 5 \exp(-0,14 t) \text{ mg/L et } t \text{ en heures}$$

- 1) Calculer la demi-vie d'élimination, le volume de distribution, la clairance plasmatique totale et l'aire sous la courbe à l'infini
- 2) Calculer la clairance rénale et la clairance non rénale. Quelle est la principale voie d'élimination de ce médicament Y?
- 3) Quel est le mécanisme subi par le médicament Y au niveau du rein ?
- 4) Ce médicament nécessite d'attendre d'avoir une concentration résiduelle inférieure à 0,2 mg/L avant d'être réinjecté. Déterminer l'intervalle de temps nécessaire avant la 2ème injection.

Exercice 8

Un médicament est donné par voie IV bolus à un patient à la dose de 750 mg.

Sa cinétique est monoexponentielle. Il est fixé à environ 40% sur l'albumine. Sa demi-vie d'élimination est de 11,4h. La concentration mesurée 1 h après l'injection est de 56,5 mg/L. Un recueil des urines est effectué entre 1h et 3h après l'injection. La quantité d'urine recueillie est de 140 mL. La concentration en médicament inchangé dans ce recueil est de 456 mg/L. Le débit de filtration glomérulaire du patient est de 120 mL/min.

- 1) Déterminer l'équation des concentrations en fonction du temps
- 2) Calculer le volume de distribution et la clairance totale
- 3) Calculer la clairance rénale. Commenter le résultat obtenu
- 4) Si ce médicament est donné par voie orale à la dose de 1000 mg, la biodisponibilité est de 85%. Quelle serait alors la quantité totale de médicament retrouvée sous forme inchangée dans les urines ?

Exercice 9

Suite à l'injection d'un principe actif par voie IV bolus d'une dose de 100 mg, l'équation suivante est obtenue :

$$C(t) = 2600 \exp(-0,28 t) \text{ avec } C \text{ en } \mu\text{g/L} \text{ et } t \text{ en heures}$$

Les urines sont recueillies chez le sujet pendant les 8 heures qui suivent l'injection. Le volume d'urine recueilli est de 500 mL. La concentration en principe actif inchangé dans les urines est de 71 mg/L.

- 1) Calculez la demi-vie d'élimination, l'aire sous la courbe de 0 à l'infini, le volume de distribution et la clairance totale
- 2) Calculez la clairance rénale
- 3) Quelle est la voie principale d'élimination. Justifiez

Exercice 10

Un médicament est administré par voie orale à la dose de 100 mg : la quantité totale de médicament éliminée sous forme inchangée dans les urines à l'infini est de 65 mg.

Par voie IV bolus, pour ce même médicament administré par voie IV bolus à la dose de 50 mg, la cinétique est la suivante $C(t) = 190 \exp(-0,04 t) + 86 \exp(-0,2 t)$ avec t en h et C en $\mu\text{g/L}$. Les urines sont recueillies et analysées : la quantité totale éliminée à l'infini est de 44 mg.

- 1) Calculer la biodisponibilité de la forme orale.
- 2) Calculer la fraction éliminée sous forme inchangée dans les urines

Exercice 11

Un principe actif administré par voie orale à la dose de 800 mg. L'équation des concentrations plasmatiques en fonction du temps est la suivante :

$$C(t) = 22 \exp(-0,1 t) - 52 \exp(-0,4 t) \text{ avec } C \text{ exprimée en mg/L et } t \text{ en heures}$$

La biodisponibilité absolue est de 72 %. Ce principe actif est exclusivement éliminé par voie hépatique. Le débit sanguin hépatique est de 1,5 L/min. L'hématocrite du patient est égal à 45%.

- 1) Y a-t-il un retard à l'absorption (t_{lag}) ? Justifiez. Si oui, déterminez sa valeur.
- 2) Calculez la demi-vie d'élimination, l'aire sous la courbe de 0 à l'infini et la clairance totale.
- 3) Quels sont les facteurs de variabilité de la clairance hépatique ?
- 4) Ce principe actif sera-t-il sensible à un inducteur ou un inhibiteur enzymatique ? Justifiez

Exercice 12

Après administration par voie IV bolus d'un principe actif à la dose de 15 mg/kg chez un sujet de 80 kg, la concentration initiale est estimée à 1,4 mg/L. Ce principe actif est fixé à 25% à l'albumine et est exclusivement métabolisé au niveau hépatique. Son coefficient d'extraction hépatique est de 0,85.

- 1) Quel est le volume de distribution du principe actif
- 2) Si le volume plasmatique est de 4 L et le volume tissulaire V_t est de 40 litres, quelle est la fraction liée aux protéines tissulaires ?

- 3) Commentez et expliquez la valeur du volume de distribution.
- 4) Quelles seraient les conséquences au niveau de la clairance et du volume de distribution d'une hypoalbuminémie chez le patient ?

Exercice 13

Un médicament est administré par voie orale à la dose de 500 mg. La cinétique est monocompartimentale et la demi-vie d'élimination est de 3h. La constante de vitesse d'absorption par voie orale est de 0,35/h. Les données sont les suivantes :

Temps (h)	Concentration (mg/L)
0	0
1	3,1
2	4,7
3	5,2
4	5,3
6	4,5
8	3,4
12	1,7

Vous ne disposez pas de papier millimétré ou semi-log pour cet exercice !

- 1) Donnez l'équation en fonction du temps
- 2) Déterminez les différents paramètres de cette équation
- 3) Calculez l'AUC 0-infini
 - a. Par la méthode des trapèzes
 - b. En utilisant les paramètres de l'équation de la question 2)

Exercice 14

Un principe actif est administré à la dose de 500 mg. Les concentrations mesurées en fonction du temps sont présentées dans le tableau suivant :

Temps (h)	Concentration (mg/L)
1	48
2	29
3	21
4	17,2
6	14,0
8	12,5
12	9,6
18	6,8
24	4,8

- 1) Quelle est la voie d'administration
- 2) Quel est le nombre de compartiments de la cinétique. Justifiez
- 3) Ecrivez l'équation générale des concentrations en fonction du temps puis calculez les différents paramètres de cette équation.