

Un principe actif est administré à un homme sous forme de comprimé par voie orale à la dose de 500 mg.

L'évolution des concentrations plasmatiques (mg/L) en fonction du temps (h) est donnée par l'équation suivante :

$$C = - 86 e^{-0,6t} + 67 e^{-0,1t}$$

Il est exclusivement éliminé par voie hépatique par le CYP3A4 et est fixé à l'albumine à 92%. Le débit sanguin hépatique est de 90 L/h.

1) Calculez les demi-vies d'absorption et d'élimination et le Tmax.

$$t_{1/2} \text{ absorption} = \ln 2 / k_a \quad 1 \text{ point}$$

$$t_{1/2} \text{ absorption} = \ln 2 / 0,6 = 1,16 \text{ h} \quad 1 \text{ point}$$

$$t_{1/2} \text{ élimination} = \ln 2 / k_e \quad 1 \text{ point}$$

$$t_{1/2} \text{ absorption} = \ln 2 / 0,1 = 6,93 \text{ h} \quad 1 \text{ point}$$

$$T_{\max} = [\ln(k_a/k_e)] / (k_a - k_e) \quad 2 \text{ points}$$

$$T_{\max} = [\ln(0,6/0,1)] / (0,6 - 0,1) = 3,58 \text{ h} \quad 2 \text{ points}$$

2) Existe-t-il un retard à l'absorption ? Si oui le déterminer

$$\text{Oui car } A \neq B \quad 2 \text{ points}$$

$$C(t=T_{\text{lag}}) = - 86 e^{-0,6 T_{\text{lag}}} + 67 e^{-0,1 T_{\text{lag}}} = 0 \quad 1 \text{ point}$$

$$T_{\text{lag}} = 0,5 \text{ h} \quad 2 \text{ points}$$

3) Calculez l'aire sous la courbe (AUC<sub>0-∞</sub>)

$$AUC = - \frac{A}{k_a} + \frac{B}{k_e} \quad 2 \text{ points}$$

$$AUC = - \frac{86}{0,6} + \frac{67}{0,1} = 526,7 \text{ mg.h/L} \quad 2 \text{ points}$$

4) Calculez la clairance apparente d'élimination

$$Cl/F = \text{dose} / AUC \quad 2 \text{ points}$$

$$Cl/F = 500 / 526,7 = 0,95 \text{ L/h} \quad 2 \text{ points}$$

Ce même principe actif est administré par voie IV bolus à la dose de 250 mg. L'aire sous la courbe correspondante est de 458,2 mg.h/L.

5) Déterminez la biodisponibilité de la forme comprimé

$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}} \times \frac{dose_{iv}}{dose_{po}} \quad 2 \text{ points}$$

$$F = \frac{526,7}{458,2} \times \frac{250}{500} = 0,58 \quad 2 \text{ points}$$

6) Déterminez la clairance d'élimination de ce principe actif administré par voie IV.

$$Cl_{iv} = dose_{iv} / auc_{iv} \quad 2 \text{ points}$$

$$Cl_{iv} = 250/458,2 = 0,55 \text{ L/h} \quad 2 \text{ points}$$

7) Quelles sont les facteurs de variabilité de la clairance d'élimination de ce principe actif

$$Cl_{totale} = Cl_{hépatique} \quad 2 \text{ points}$$

$$Cl_H = QH \times EH \quad 2 \text{ points}$$

!!! QH débit sanguin hépatique et Cl H plasmatique et je n'ai pas l'hématocrite 1 point

2 réponses acceptées

- Je fais l'hypothèse fautive que  $Qh_{sanguin} = Qh_{plasmatique}$

$$EH = Cl_H / QH$$

$$EH = 0,55/90 = 0,006 \quad 2 \text{ points}$$

ou

- Je fixe l'hématocrite à une valeur moyenne de 0,5 (cf valeurs usuelles chez l'homme : 0,42-0,54)

$$QH_{plasmatique} = Qh \times (1 - \text{hématocrite}) = 90 \times (1 - 0,5) = 45 \text{ L/h}$$

$$EH = 0,55/45 = 0,012 \quad 2 \text{ points}$$

Donc  $EH < 0,3$  2 points

Cl H dépend de  $f_u$  et de  $Cl_i$  2 points