

Un anticorps monoclonal est administré par voie intraveineuse à la dose de 240 mg. L'évolution des concentrations en fonction du temps est la suivante :

$$C(t) = 20 e^{-0.12 t} + 40 e^{-0.03t} \text{ avec } C \text{ en mg/L et } t \text{ en jours}$$

Question 1

Déterminer la demi-vie terminale d'élimination. Commentez la valeur.

$$T_{1/2} = \ln 2 / k_e \quad 2 \text{ points}$$

$$T_{1/2} = \ln 2 / 0.03 = 23,1 \text{ jours} \quad 2 \text{ points}$$

Demi-vie très longue, ce qui est habituellement le cas pour les anticorps monoclonaux 2 points

Question 2

Déterminer l'aire sous la courbe à l'infini et la clairance d'élimination

L'équation est du type $C(t) = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \quad 2 \text{ points}$$

$$AUC = \frac{20}{0.12} + \frac{40}{0.03} = 1500 \text{ mg. j/L} \quad 2 \text{ points}$$

$$Cl = \frac{\text{dose}}{AUC} \text{ par voie IV} \quad 2 \text{ points}$$

$$Cl = \frac{240}{1500} = 0,16 \text{ L/j} \quad 2 \text{ points}$$

Question 3

Déterminer le volume de distribution central. Commenter sa valeur et en déduire la constante de vitesse d'élimination k_e .

$$V_c = \frac{\text{dose}}{A+B} \quad 2 \text{ points}$$

$$V_c = \frac{240}{20+40} = 4 \text{ L} \quad 2 \text{ points}$$

Faible volume de distribution 2 points

Volume de distribution compatible avec celui d'un anticorps monoclonal 2 points

$$Cl = k_e V_c \quad 2 \text{ points}$$

$$k_e = \frac{Cl}{V_c} = \frac{0,16}{4} = 0,04 \text{ /jour} \quad 2 \text{ points}$$

Question 4

Par voie IV, les AUC correspondantes aux doses de 120 mg et 480 mg sont les suivantes : 510 mg.j/L et 6505 mg.j/L. Que pouvez-vous en conclure.

AUC non proportionnelles aux doses 2 points

La cinétique est non linéaire 2 points

Dans la zone de doses 120 à 480 mg 2 points

Question 5

Une forme administrée par voie sous cutanée est développée à la dose de 260 mg L'équation des concentrations en fonction du temps est la suivante :

$$C(t) = -80 e^{-0,5 t} + 20 e^{-0,12 t} + 40 e^{-0,03 t} \text{ avec } C \text{ en mg/L et } t \text{ en jours}$$

Déterminer la biodisponibilité absolue de cette nouvelle forme.

$$AUC = -\frac{C}{ka} + \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \quad 2 \text{ points}$$

$$AUC = -\frac{80}{0,5} + \frac{20}{0,12} + \frac{40}{0,03}$$

$$AUC = 1340 \text{ mg.j/L} \quad 2 \text{ points}$$

$$F = \frac{AUC_{SC}}{AUC_{IV}} \times \frac{dose_{IV}}{dose_{SC}} \quad 2 \text{ points}$$

$$F = \frac{1340}{1500} \times \frac{240}{260}$$

$$F = 0,82 \quad 2 \text{ points}$$