

Exercice : Pharmacocinétique _ Concours blanc octobre 2021_ 40 points

Un médicament est administré à la dose de 100 mg par voie orale.

La cinétique est monocompartimentale. La demi-vie d'élimination est de 11,6 h. La constante de vitesse d'absorption est de 1,4 /h sans retard à l'absorption.

La biodisponibilité orale est de 64%. Le volume de distribution est de 60,5 L.

Il est éliminé par voie hépatique et par voie rénale. Le débit sanguin hépatique est de 1,5 L/min.

Trois heures après l'administration du médicament, un recueil des urines est réalisé pendant 4h. Le volume d'urine recueilli est de 300 mL et la concentration urinaire en médicament de 5,5 mg/L.

1) Déterminer les paramètres de l'équation décrivant l'évolution des concentrations en fonction du temps de ce médicament.

Voie orale monocompartimentale sans retard à l'absorption

$$C(t) = -A e^{-kat} + A e^{-ket} \quad 2 \text{ points}$$

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

$$k_e = \ln 2 / 11,6 = 0,06 \text{ /h} \quad 2 \text{ points}$$

$$A = \frac{F \text{ dose}}{Vd} \frac{ka}{ka - k_e} \quad 1 \text{ point}$$

$$A = \frac{0,64 \times 100}{60,5} \frac{1,4}{1,4 - 0,06} = 1,11 \text{ mg/L} \quad 2 \text{ points}$$

$$C(t) = -1,11 e^{-1,4t} + 1,11 e^{-0,06t}$$

2) Déterminer l'AUC. En déduire la clairance totale d'élimination.

$$AUC = -\frac{A}{ka} + \frac{A}{k_e} \quad 1 \text{ point}$$

$$AUC = -\frac{1,11}{1,4} + \frac{1,11}{0,06} = 17,71 \text{ mg./L} \quad 2 \text{ points}$$

$$Cl = \frac{F \text{ dose}}{AUC} \quad 1 \text{ point}$$

$$Cl = \frac{0,64 \times 100}{17,71} = 3,61 \text{ L/h} \quad 2 \text{ points}$$

$$\text{Ou } Cl = k_e Vd \quad 1 \text{ point}$$

$$Cl = 0,06 \times 60,5 = 3,63 \text{ L/h} \quad 2 \text{ points}$$

3) Déterminer la clairance rénale de ce médicament. En déduire la clairance hépatique.

Au vu du recueil, nous n'avons pas accès à U_{∞} .

$$Cl_r = \frac{UV}{P} \quad 1 \text{ point}$$

U = concentration urinaire = 5,5 mg/L

V = débit urinaire = 300/4 = 0,075 L/h 1 point

P : concentration plasmatique au milieu de l'intervalle de recueil = C(t=5h)

$C(t=5h) = -1,11 e^{-1,4t} + 1,11 e^{-0,06t} = 0,82 \text{ mg/L}$ 1 point

$Cl_r = \frac{5,5 \times 0,075}{0,82} = 0,50 \text{ L/h}$ 2 points

Additivité des clairances : $Cl = Cl_r + Cl_h$ 2 points

$Cl_h = Cl - Cl_r = 3,61 - 0,5 = 3,11 \text{ L/h}$ 2 points

4) Quelles sont les facteurs de variabilité de la clairance hépatique de ce médicament ?

Il faut déterminer E_h le coefficient d'extraction hépatique.

$E_h = \frac{Cl_h}{Q_h}$ 1 point

$Q_h = 1,5 \text{ L/min} = 90 \text{ L/h}$

$E_h = \frac{3,11}{90} = 0,03$ 1 point

$E_h < 0,3 \rightarrow$ la clairance hépatique dépend essentiellement de la fraction libre et de la clairance intrinsèque et est indépendante du débit sanguin hépatique. 3 points

5) Quelle sera la concentration maximale à l'équilibre si ce médicament est administré toutes les 24h ?

Il faut déterminer le facteur d'accumulation R

$R = \frac{1}{(1 - e^{-ka \tau})(1 - e^{-ke \tau})}$ 1 point

$R = \frac{1}{(1 - e^{-1,4 \times 24})(1 - e^{-0,06 \times 24})} = 1,31$ 2 points

$C_{max \text{ SS}} = R C_{max \text{ 1}}$ 1 point

$C_{max \text{ 1}} = \frac{F \text{ dose}}{Vd} e^{-ke T_{max}}$ 1 point

$T_{max} = \frac{\ln(\frac{ka}{ke})}{ka - ke}$ 1 point

$T_{max} = \frac{\ln(\frac{1,4}{0,06})}{1,4 - 0,06} = 2,35 \text{ h}$ 2 points

$C_{max \text{ 1}} = \frac{0,64 \times 100}{60,5} e^{-0,06 \times 2,35} = 0,92 \text{ mg/L}$ 2 points

$C_{max \text{ SS}} = 0,96 \times 1,31 = 1,21 \text{ mg/L}$ 2 points