

Un médicament X est administré par voie orale à un sujet à la posologie de 10 mg. Les concentrations sanguines (ng/mL) sont mesurées et leur évolution en fonction du temps (h) est décrite par l'équation suivante :

$$C(t) = -20 \exp(-0,7 t) + 11 \exp(-0,29 t) + 9 \exp(-0,01 t)$$

Ce médicament est exclusivement éliminé par voie hépatique. Le débit sanguin hépatique du sujet est de 90 L/h.

- 1) Identifier les différentes phases dans l'équation. Déterminer le nombre de compartiments. Justifier la présence ou l'absence d'un retard à l'absorption ?

Equation de la forme

$$C(t) = -(A+B) \exp(-ka t) + A \exp(-\alpha t) + B \exp(-\beta t)$$

- 20 exp(-0,7 t) : phase d'absorption 2 points

+ 11 exp(-0,29 t) : phase de distribution 2 points

+ 9 exp(-0,01 t) : phase d'élimination ($\alpha > \beta$) 2 points

2 phases positives de sortie → modèle bicompartimental 1 point

Pas de retard à l'absorption car à t=0, C=0 2 points

- 2) Déterminer la demi-vie d'élimination terminale, l'AUC et la clairance apparente d'élimination

$$T_{1/2 \beta} = \ln 2 / \beta \quad \text{1 point}$$

$$T_{1/2 \beta} = 69,3 \text{ h} \quad \text{2 points}$$

$$AUC = -\frac{(A+B)}{ka} + \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \quad \text{1 point}$$

$$AUC = -\frac{20}{0,7} + \frac{11}{0,29} + \frac{9}{0,01} = 909,4 \text{ ng.h/mL} \quad \text{2 points}$$

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

$$Cl/F = 11,0 \text{ L/h (attention aux conversions d'unités ng/ mg et mL/L)} \quad \text{2 points}$$

Ce même médicament est administré par voie IV au même sujet à la dose de 5 mg. Les concentrations sanguines (ng/mL) en fonction du temps (h) par voie IV sont décrites par l'équation suivante :

$$C(t) = 22 \exp(-0,29 t) + 18 \exp(-0,01 t)$$

3) Quelle est la biodisponibilité de ce médicament par voie orale ?

$$AUC_{iv} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \quad 1 \text{ point}$$

$$AUC_{iv} = 1875,9 \text{ ng. h/mL} \quad 2 \text{ points}$$

$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}} \times \frac{dose_{iv}}{dose_{po}} \quad 1 \text{ point}$$

$$F = 0,25 \quad 2 \text{ points}$$

4) Quel est le volume de distribution initial par voie IV de ce médicament. Déterminer la clairance d'élimination par voie IV et la constante de vitesse d'élimination k_e à partir du compartiment central.

$$V_1 = V_c = V_i = dose / (A+B) \quad 1 \text{ point}$$

$$V_1/F = 125 \text{ L (attention aux conversions d'unités ng/ mg et mL/L)} \quad 2 \text{ points}$$

$$Cl_{iv} = dose / AUC_{iv} \quad 1 \text{ point}$$

$$Cl_{iv} = 2,7 \text{ L/h} \quad 2 \text{ points}$$

$$Cl_{iv} = k_e V_1 \quad 1 \text{ point}$$

$$k_e = 0,0216 \text{ /h} \quad 2 \text{ points}$$

5) Déterminer les facteurs de variabilité de la clairance hépatique.

$$\text{Médicament éliminé exclusivement par voie hépatique} \rightarrow Cl_{totale} = Cl_h \quad 1 \text{ point}$$

Calcul du coefficient d'extraction hépatique E_h

$$Cl_h = Q_h \cdot E_h \quad 1 \text{ point}$$

$$E_h = 2,7/90 = 0,03 \quad 1 \text{ point}$$

$$E_h \text{ faible} < 0,3 \quad 2 \text{ points}$$

La clairance hépatique dépend de la fraction libre du médicament (f_u) et de sa clairance intrinsèque (Cl_i). 2 points