

Exercice pharmacocinétique UE 91

Un principe actif est administré par IV bolus à la dose de 300 mg.

Sa cinétique est linéaire, monocompartimentale et d'ordre 1.

Pour évaluer son élimination rénale, les urines sont recueillies pendant 48h et les concentrations urinaires sont reportées dans le tableau ci-dessous.

Temps (heure)	Volume d'urine (mL)	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)
0-2	150	172.5
2-4	100	225.2
4-6	140	140.0
6-8	120	142.2
8-12	250	110.9
12-24	800	68.6
24-48	1200	22.9
48-72	1600	3.2

Par ailleurs, un prélèvement sanguin réalisé juste après l'administration ($t = 0$), on retrouve une concentration de 20 mg/L

- Déterminer la constante d'élimination du principe actif (20 points)

On commence par remplir le tableau ci-dessous :

Temps	Volume d'urine (mL)	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Quantité urinaire excrétée (mg) (5 points)	Quantité urinaire totale excrétée (mg)	Temps moyen	dX_u/dt (5 points)	$\ln(dX_u/dt)$
0-2	150	172.5	25.9	25.9	1	12.93	2.56
2-4	100	225.2	22.5	48.4	3	11.26	2.42
4-6	140	140.0	19.6	68.0	5	9.80	2.28
6-8	120	142.2	17.1	85.1	7	8.53	2.14
8-12	250	110.9	27.7	112.8	10	6.93	1.94
12-24	800	59.7	47.8	167.7	18	3.98	1.38
24-48	1200	22.9	27.4	195.1	36	1.14	0.13
48-72	1600	3.2	5.2	200.3	60	0.22	-1.53

Les quantités excrétées sont calculées en multipliant les concentrations urinaires et les volumes urinaires.

Les quantités urinaires totales représentent la somme des quantités excrétées au cours du temps

Le temps moyen est la moyenne de l'intervalle pendant lequel les urines sont récoltées

Les dX_u/dt représentent la vitesse d'excrétion urinaire par unité de temps (calculer en prenant la quantité de principe actif excrétée et en la divisant par la durée de l'intervalle).

Les $\ln(dX_u/dt)$ sont les logarithmes des dX_u/dt

La constante de vitesse peut être calculée en regardant l'évolution de la vitesse d'excrétion au cours du temps.

En effet, on a $\frac{dX_u}{dt} = krX_0 e^{-ket}$ et donc $\ln\left(\frac{dX_u}{dt}\right) = \ln(krX_0) - ket$

La pente permet donc de déterminer k_e et on peut utiliser soit le papier semi-log (avec les dX_u/dt) soit le papier millimétré (avec les $\ln(dX_u/dt)$).

On a donc $k_e = - \frac{\ln\left(\frac{dX_u}{dt}\right)_2 - \ln\left(\frac{dX_u}{dt}\right)_1}{\text{Temps moyen 2} - \text{Temps moyen 1}}$ **(5 points)** = 0.0693 h^{-1} **(5 points)**

2) Le protocole est-il suffisamment long ? Justifier (5 points)

On considère que le protocole est suffisamment long si on a plus de $5 t_{1/2}$. **(2.5 points)**

Or $k_e = 0.0693 \text{ h}^{-1} \rightarrow t_{1/2} = \ln(2)/0.0693 = 10\text{h}$ **(2.5 points)**

Or le recueil se fait sur $72\text{h} > 5 t_{1/2} \rightarrow$ Protocole suffisamment long

3) Déterminer la clairance totale et la clairance rénale du principe actif (10 points)

On a $C_0 = 20 \text{ mg/L} \rightarrow D/V_D = 20$ et donc $V_D = D/20 = 15\text{L}$ **(2.5 points)**

Ainsi $Cl_T = k_e V_D = 0.0693 \times 15 = 1.0 \text{ L/h}$ **(2.5 points)**

$Cl_R = f_e Cl_T$ **(2.5 points)** = $\frac{X_u^\infty}{FD} \times Cl_T = \frac{200}{300} \times 1 = 0.66 \text{ L/h}$ **(2.5 points)**

4) Déterminer l'AUC du principe actif (5 points)

$AUC = FD/Cl = C_0/k_e$ **(2.5 points)** = $20/0.0693 = 288.5 \text{ mg} \times \text{h/L}$ **(2.5 points)**