

Cours de Pharmacocinétique

UE 18 PK – DFGSP3

Pr Angelo PACI
Service de Pharmacologie – Institut Gustave Roussy
Pharmacocinétique – Pharmacie clinique
angelo.paci@universite-paris-saclay.fr

Cours 2 & 3
Doses réitérées IV & PO

ENSEIGNEMENTS DE PHARMACOCINÉTIQUE

DFGSP3

- Cours 1 : Rappels et modèle bi-compartimental
- Cours 2 : Doses répétées IV bolus
- Cours 3 : Doses répétées voie orale
- Cours 4 : Variabilité pharmacocinétique et polymorphisme
- Cours 5 : Interactions médicamenteuses et suivi thérapeutique
- Cours 6 : Pharmacocinétique non linéaire
- Cours 7 : Pharmacocinétique des anticorps
- Cours 8 : Protocoles d'études pharmacocinétiques

REPRÉSENTATIONS CARTÉSIENNE OU SEMI-LOG

- IV bolus (Dose unique)

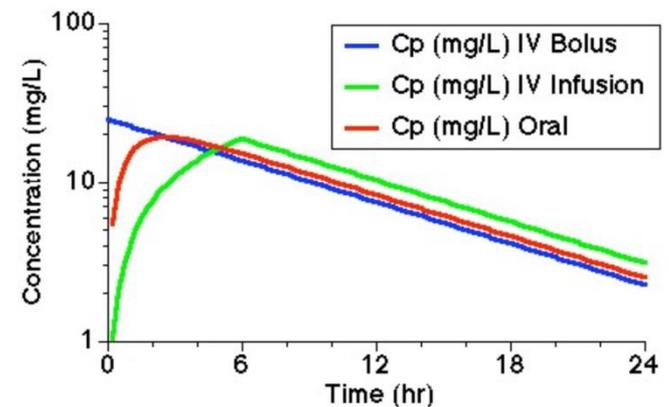
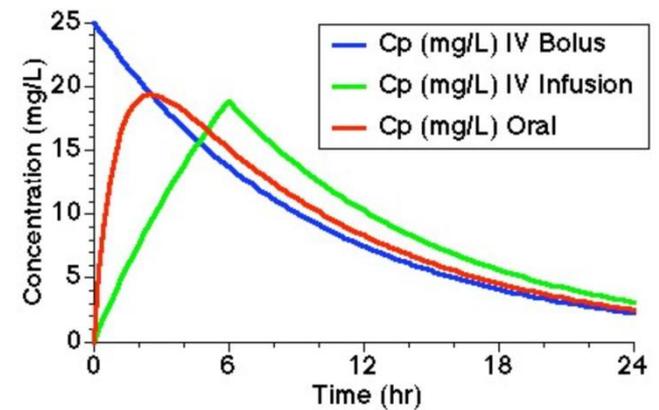
$$C_t = C_0 e^{-k_e t}$$

- EV (Dose unique voie orale)

$$\Rightarrow C_t = \frac{k_a F D}{V_d (k_a - k_e)} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

- Perfusion

$$C_t = C_{ss} (1 - e^{-k_e T}) e^{-k_e (t-T)}$$



Perfusion : Evolution des concentrations avec une entrée d'ordre 0 et une sortie d'ordre 1

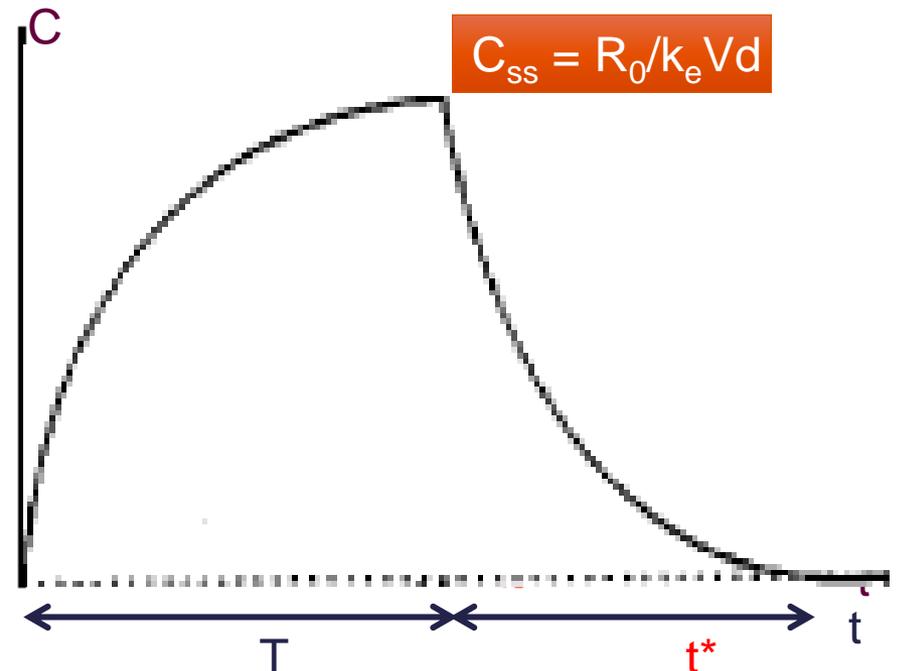
En pratique clinique, lorsque ce plateau est atteint, on arrête la perfusion.

$$C_t = \frac{R_0}{k_e V_d} (1 - e^{-k_e t})$$

La concentration plasmatique décroît alors selon l'équation :

$$C_t = \frac{R_0}{k_e V_d} (e^{-k_e t^*})$$

t^* correspond au temps post-perfusion
 $t^* = t - T$



$$C_t = C_{ss} e^{-k_e t^*}$$

RÉVISIONS (EX 3 2^{ÈME} SESSION 2019)

Exercice 3 (8 points)

Un médicament (dont la pharmacocinétique est linéaire et répond à un modèle monocompartimental), est administré en perfusion intraveineuse à débit constant. La vitesse de perfusion est réglée à $R_0 = 1,2$ mg/min. La demi-vie d'élimination de ce principe actif est de 5 heures et sa clairance totale est de 150 mL/min.

Pendant la perfusion, l'équation des concentrations en fonction du temps est :

$$C_p(t) = \frac{R_0}{K_e \cdot V_d} (1 - e^{-K_e t})$$

- 1) Calculer les concentrations plasmatiques après une durée de perfusion égale à une demi-vie puis 3 demi-vies d'élimination.
- 2) Comment peut-on calculer la concentration à l'équilibre (C_{ss})? Quelle est sa valeur ?
- 3) On sait que la zone thérapeutique de ce médicament est comprise entre 15 et 35 $\mu\text{g/mL}$. Conclure sur l'efficacité du médicament dans les conditions de la perfusion.
- 4) Comment peut-on obtenir d'emblée puis maintenir une concentration de 25 $\mu\text{g/mL}$: définir le nouveau schéma d'administration du médicament.

RÉVISIONS (EX 3 2^{ÈME} SESSION 2019)

$$C_p(t) = \frac{R_0}{K_e \cdot V_d} (1 - e^{-k_e t})$$

Exercice 3 (8 points)

Un médicament (dont la pharmacocinétique est linéaire et répond à un modèle monocompartimental), est administré en perfusion intraveineuse à débit constant. La vitesse de perfusion est réglée à $R_0 = 1,2$ mg/min. La demi-vie d'élimination de ce principe actif est de 5 heures et sa clairance totale est de 150 mL/min.

Pendant la perfusion, l'équation des concentrations en fonction du temps est :

- 1) Calculer les concentrations plasmatiques après une durée de perfusion égale à une demi-vie puis 3 demi-vies d'élimination.

$$CL = K_e \times V_d = 9 \text{ L/h} ; R_0 = 72 \text{ mg/h} ; R_0/CL = 8 \text{ mg/L.}$$

$$C_p(1 \times T_{1/2}) = R_0/CL (1 - \exp(-\ln(2))) = R_0/CL \times 0,5 = 4 \text{ mg/L. [1 point]}$$

$$C_p(3 \times T_{1/2}) = R_0/CL (1 - \exp(-3 \times \ln(2))) = R_0/CL \times 0,125 = 1 \text{ mg/L. [1 point]}$$

RÉVISIONS (EX 3 2^{ÈME} SESSION 2019)

$$C_p(t) = \frac{R_0}{K_e \cdot V_d} (1 - e^{-K_e t})$$

Exercice 3 (8 points)

Un médicament (dont la pharmacocinétique est linéaire et répond à un modèle monocompartimental), est administré en perfusion intraveineuse à débit constant. La vitesse de perfusion est réglée à $R_0 = 1,2$ mg/min. La demi-vie d'élimination de ce principe actif est de 5 heures et sa clairance totale est de 150 mL/min.

Pendant la perfusion, l'équation des concentrations en fonction du temps est :

- 2) Comment peut-on calculer la concentration à l'équilibre (C_{ss})? Quelle est sa valeur ?

$$C_{ss} = R_0/CL = 8 \text{ mg/L. [1 point]}$$

RÉVISIONS (EX 3 2^{ÈME} SESSION 2019)

$$C_p(t) = \frac{R_0}{K_e \cdot V_d} (1 - e^{-K_e t})$$

Exercice 3 (8 points)

Un médicament (dont la pharmacocinétique est linéaire et répond à un modèle monocompartimental), est administré en perfusion intraveineuse à débit constant. La vitesse de perfusion est réglée à $R_0 = 1,2$ mg/min. La demi-vie d'élimination de ce principe actif est de 5 heures et sa clairance totale est de 150 mL/min.

Pendant la perfusion, l'équation des concentrations en fonction du temps est :

- 3) On sait que la zone thérapeutique de ce médicament est comprise entre 15 et 35 $\mu\text{g/mL}$. Conclure sur l'efficacité du médicament dans les conditions de la perfusion.

Il faudra 5 demi-vies environ pour atteindre la C_{ss} soit 25h et en plus de cela même une fois atteinte la C_{ss} est inférieure à la marge basse de la zone thérapeutique. Ce schéma thérapeutique est donc inefficace. [1 point]

RÉVISIONS (EX 3 2^{ÈME} SESSION 2019)

$$C_p(t) = \frac{R_0}{K_e \cdot V_d} (1 - e^{-K_e t})$$

Exercice 3 (8 points)

Un médicament (dont la pharmacocinétique est linéaire et répond à un modèle monocompartimental), est administré en perfusion intraveineuse à débit constant. La vitesse de perfusion est réglée à $R_0 = 1,2$ mg/min. La demi-vie d'élimination de ce principe actif est de 5 heures et sa clairance totale est de 150 mL/min.

Pendant la perfusion, l'équation des concentrations en fonction du temps est :

- 4) Comment peut-on obtenir d'emblée puis maintenir une concentration de 25 µg/mL : définir le nouveau schéma d'administration du médicament.

Pour obtenir d'emblée la valeur cible (25 mg/L) on réalisera une dose de charge en IV bolus : $DC = C_{ss} \times V_d = 25 \times (9/0,139) = 1623$ mg. [2 pts]

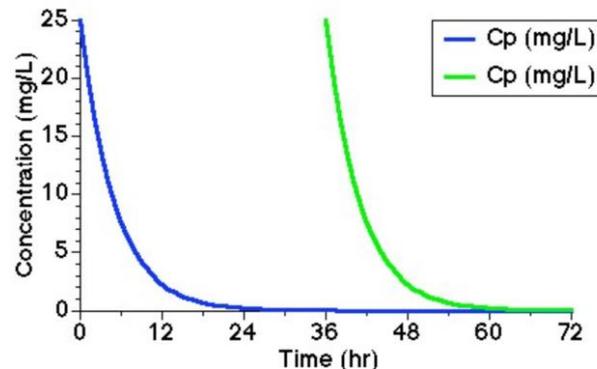
Puis la concentration ainsi obtenue de 25 mg/L sera maintenue au moyen d'une perfusion continue au débit de : $R_0 = C_{ss} \times CL = 25 \times 9 = 225$ mg/h ou 3,75 mg/min. [2 pts]

PLAN DU COURS DOSES RÉITÉRÉES

- Introduction
- Intervalle (τ), facteur d'accumulation (R) et fluctuations (Φ)
- Relation entre les paramètres τ , R & $t_{1/2}$
- Dose de charge & dose d'entretien
- Paramètres Pk : AUC, C_{ss} , Vd_{ss}

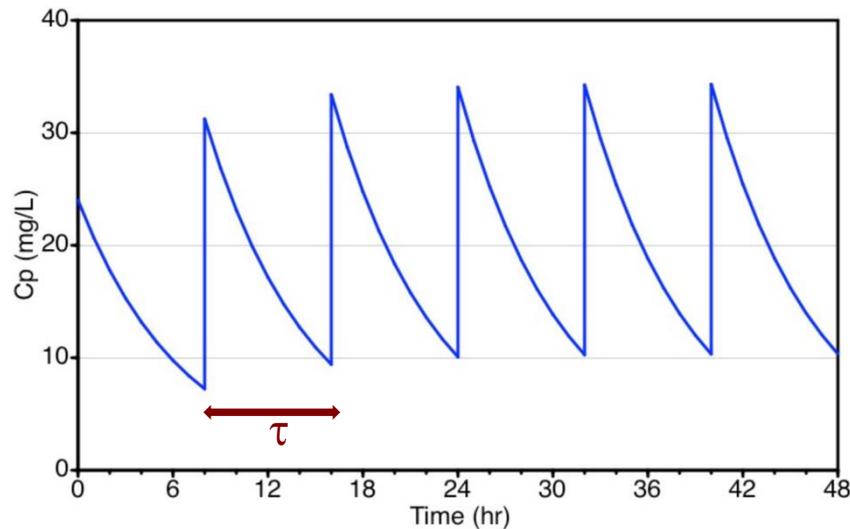
Introduction

- L'administration unique par voie IVbolus est finalement assez rare (Cas des analgésiques, des hypnotiques, ou des anti-émétiques)
- La plupart des p.a. nécessitent une administration continue ou réitérée
- Souvent la ré-administration survient lorsque le p.a. est encore présent car non totalement éliminé → Il en résulte une accumulation possible
- Le taux d'accumulation et son importance dépendent de l'intervalle entre chaque dose et de la vitesse d'élimination du p.a.



Introduction

- Dans l'hypothèse d'une cinétique linéaire mono-compartmentale,
- Il faudra maîtriser la dose et l'intervalle entre chaque dose (D), dit de ré-administration τ afin de limiter les fluctuations de concentrations plasmatique du p.a.
- Lorsque la D et τ sont fixés \rightarrow il y a une tendance à l'équilibre malgré les fluctuations

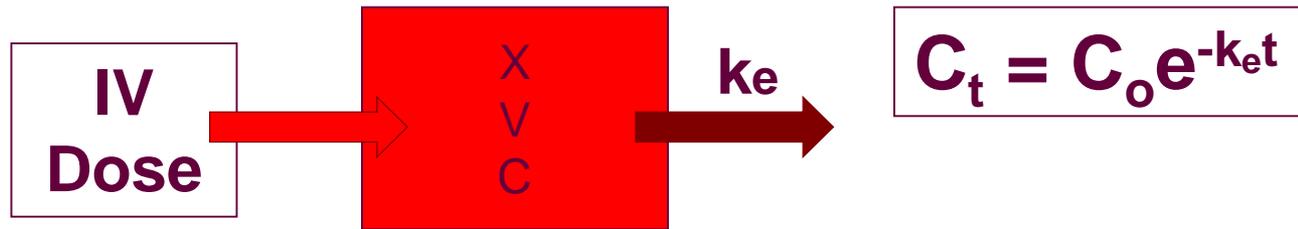


PLAN DU COURS

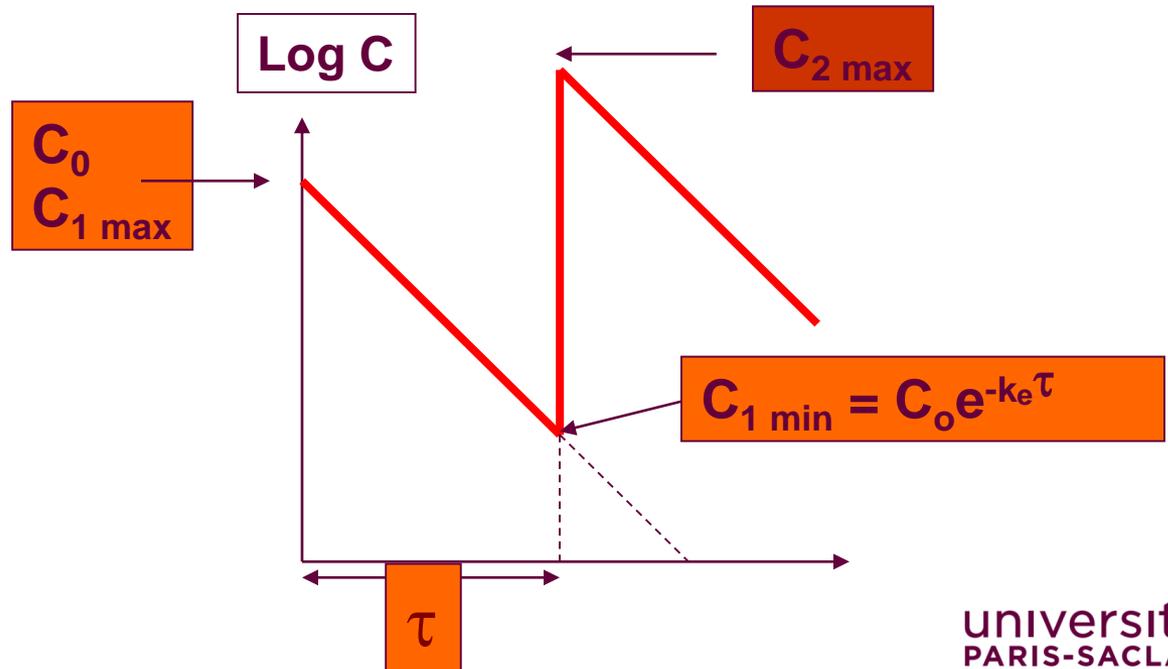
- Introduction
- **Intervalle (τ), facteur d'accumulation (R) et fluctuations (Φ)**
- Relation entre les paramètres τ , R & $t_{1/2}$
- Dose de charge & dose d'entretien
- Paramètres Pk : AUC, C_{ss} , Vd_{ss}

MODÈLE COMPARTIMENTAL

Dose unique : bolus



Dose réitérées



MODÈLE COMPARTIMENTAL

- Administration réitérée en IV

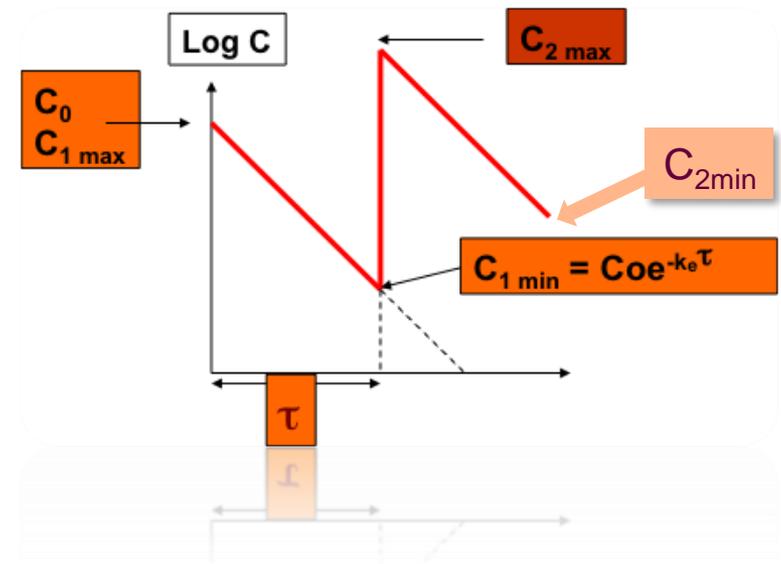
- τ = intervalle de temps entre 2 administrations

- 1^{ère} administration :

- $C_{1max} = C_0 = \frac{D}{V}$
 - $C_{1min} = C_0 e^{-ke\tau} = C_{1max} e^{-ke\tau}$

- 2^{ème} administration :

- $C_{2max} = C_{1min} + C_{1max}$
 - $C_{2max} = C_0 e^{-ke\tau} + C_0 = C_0 (1 + e^{-ke\tau})$
 - $C_{2min} = C'_{0} e^{-ke\tau} = C_{2max} e^{-ke\tau} = (C_0 e^{-ke\tau} + C_0)e^{-ke\tau} = C_0 (e^{-ke\tau} + e^{-2ke\tau})$



MODÈLE COMPARTIMENTAL

- 1^{ère} administration :

- $C_{1\min} = C_0 e^{-ke\tau} = C_{1\max} e^{-ke\tau}$

- 3^{ème} administration :

- $C_{3\max} = C_{2\min} + C_{2\max}$

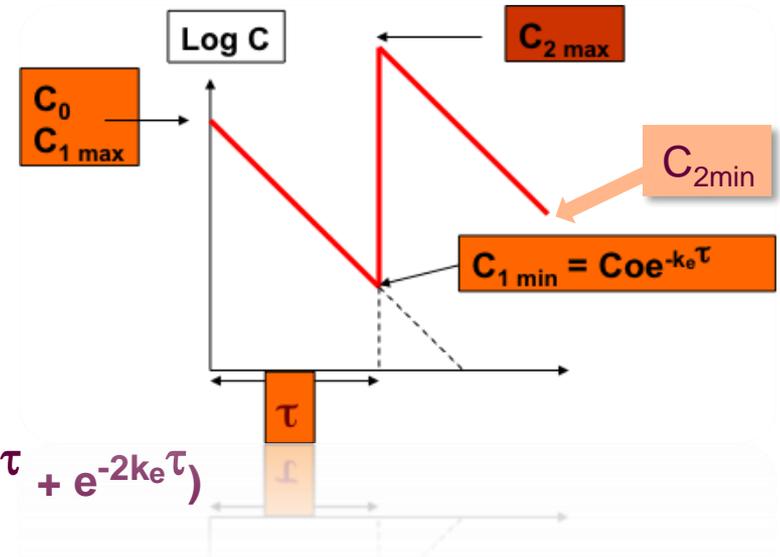
- $C_{3\max} = C_0 + C_0 (e^{-ke\tau} + e^{-2ke\tau}) = C_0 (1 + e^{-ke\tau} + e^{-2ke\tau})$

- $C_{n\max} = C_0 (1 + e^{-ke\tau} + \dots + e^{-(n-1)ke\tau})$

- $C_{3\min} = C_{3\max} e^{-ke\tau} = C_0 (1 + e^{-ke\tau} + e^{-2ke\tau}) e^{-ke\tau} = C_0 (e^{-ke\tau} + e^{-2ke\tau} + e^{-3ke\tau})$

- $C_{n\min} = C_0 (e^{-ke\tau} + e^{-2ke\tau} + \dots + e^{-nke\tau})$

- $C_{n\min} = C_{n\max} e^{-ke\tau}$



MODÈLE COMPARTIMENTAL

- 1^{ère} administration :

- $C_{1\min} = C_0 e^{-ke\tau} = C_{1\max} e^{-ke\tau}$

- 3^{ème} administration :

- $C_{3\max} = C_{2\min} + C_{2\max}$

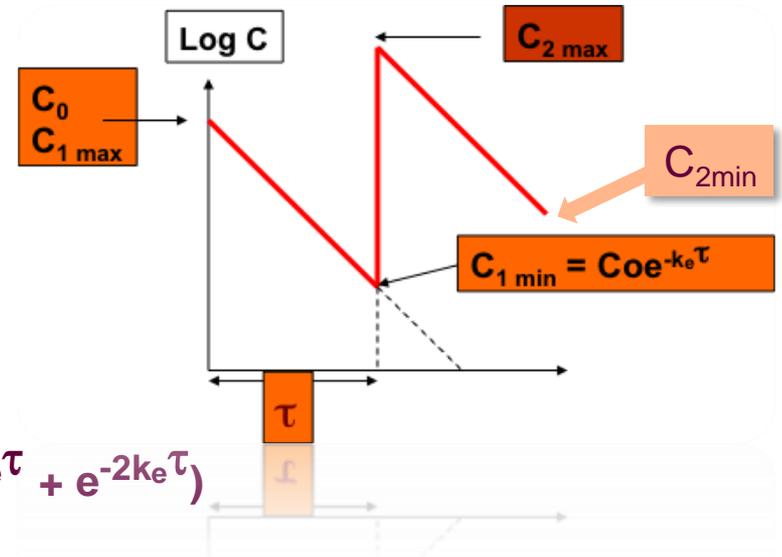
- $C_{3\max} = C_0 + C_0 (e^{-ke\tau} + e^{-2ke\tau}) = C_0 (1 + e^{-ke\tau} + e^{-2ke\tau})$

- $C_{n\max} = C_0 (1 + e^{-ke\tau} + \dots + e^{-(n-1)ke\tau})$

alors

- $C_{n\max} = r C_0$

- $C_{n\min} = r C_0 e^{-ke\tau}$



MODÈLE COMPARTIMENTAL

Si n est suffisamment grand $\rightarrow e^{-nk_e\tau} \approx 0$ = équilibre (plateau) ou *steady-state*

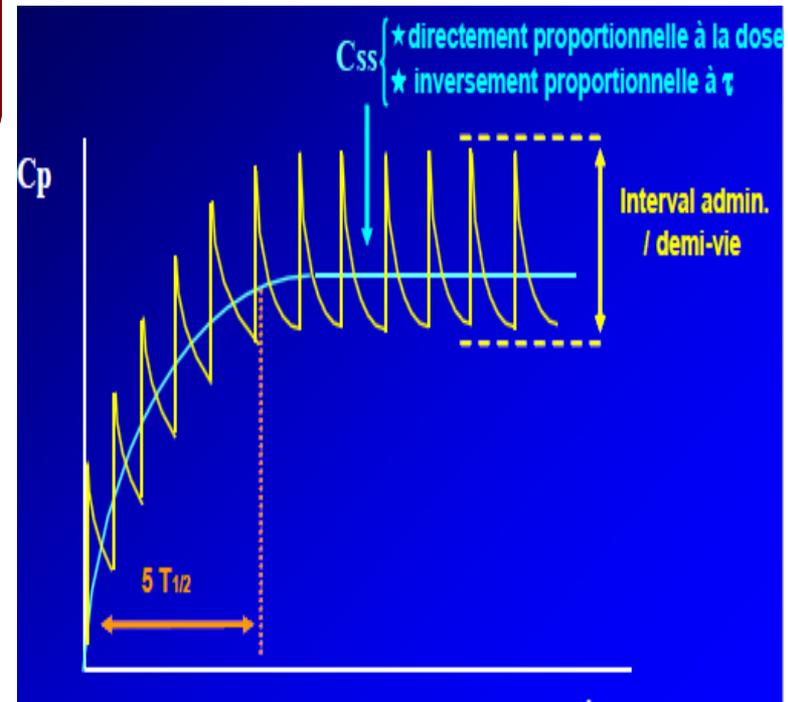
$$C_{ss \max} = r C_0 = C_0 \frac{(1 - e^{-nk_e\tau})}{(1 - e^{-k_e\tau})} = \frac{C_0}{(1 - e^{-k_e\tau})}$$

$$C_{ss \min} = r C_0 e^{-k_e\tau} = \frac{C_0 e^{-k_e\tau}}{(1 - e^{-k_e\tau})}$$

$$R = \frac{C_{ss \max}}{(C_1 \max)}$$

R : Facteur d'accumulation

$$R = \frac{1}{(1 - e^{-k_e\tau})}$$



MODÈLE COMPARTIMENTAL

Si n est suffisamment grand $\rightarrow e^{-nk_e\tau} \approx 0$ = équilibre (plateau) ou *steady-state*

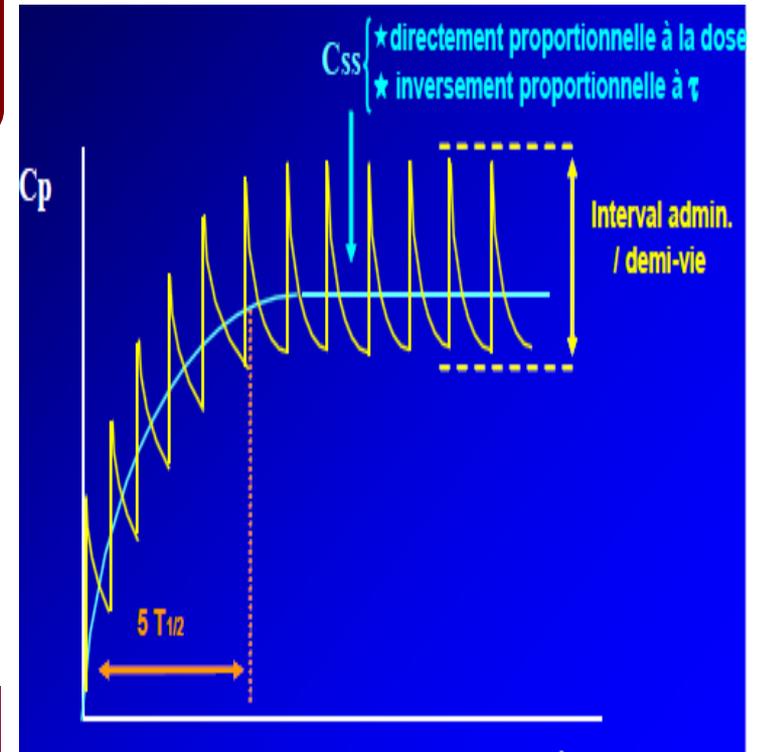
$$C_{ss \max} = r C_0 = C_0 \frac{(1 - e^{-nk_e\tau})}{(1 - e^{-k_e\tau})} = \frac{C_0}{(1 - e^{-k_e\tau})}$$

$$C_{ss \min} = r C_0 e^{-k_e\tau} = \frac{C_0 e^{-k_e\tau}}{(1 - e^{-k_e\tau})}$$

$$\frac{C_{ss \max}}{C_{ss \min}} = \frac{1}{e^{-k_e\tau}} = e^{k_e\tau}$$

Amplitude de fluctuations
ou
facteur de fluctuations
 Φ

L'amplitude est d'autant plus grande que la $t_{1/2}$ est faible et que τ est élevé



PLAN DU COURS

- Introduction
- Intervalle (τ), facteur d'accumulation (R) et fluctuations (Φ)
- **Relation entre les paramètres τ , R & $t_{1/2}$**
- Dose de charge & dose d'entretien
- Paramètres Pk : AUC, C_{ss} , Vd_{ss}

RELATIONS ENTRE LES PARAMÈTRES

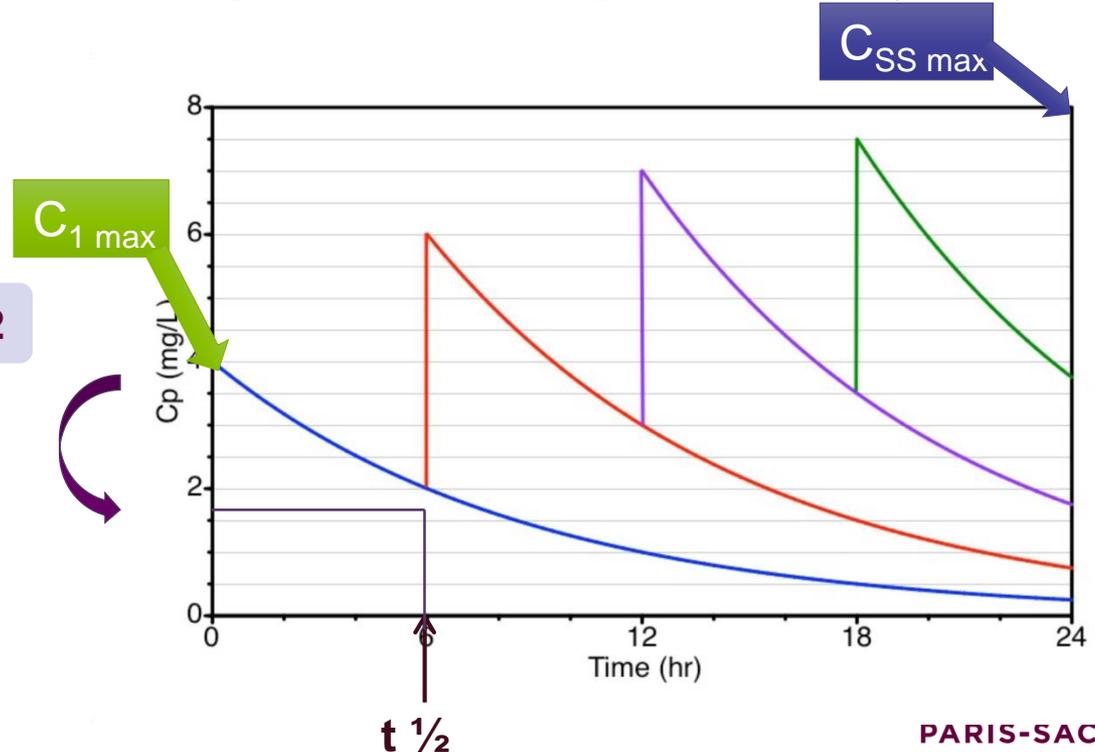
$$R = \frac{1}{(1 - e^{-k_e \tau})}$$

pour $\tau = t_{1/2}$

Relation $R / \tau / t_{1/2}$

$$R = \frac{1}{1 - e^{-k_e t_{1/2}}} = \frac{1}{1 - e^{-0,693}} = \frac{1}{0,5} = 2$$

$$\frac{C_{ss \max}}{C_{1 \max}} = \frac{C_{ss \min}}{C_{1 \min}} = 2$$



RELATIONS ENTRE LES PARAMÈTRES

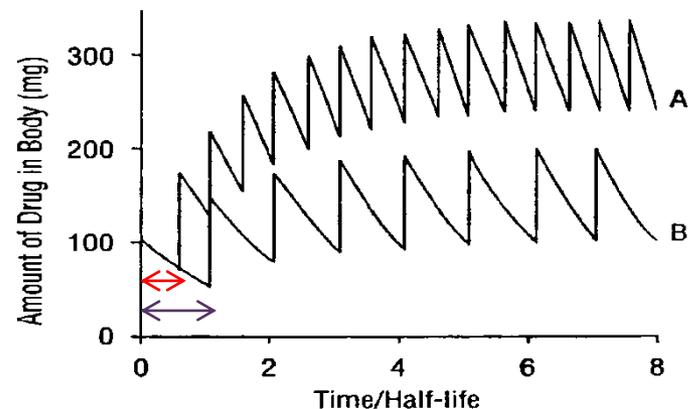
Relation $R / \tau / t_{1/2}$

$$\begin{aligned}\tau &= 0,1 t_{1/2} && \rightarrow R = 14,9 \\ \tau &= 0,5 t_{1/2} && \rightarrow R = 3,4 \\ \tau &= t_{1/2} && \rightarrow R = 2 \\ \tau &= 2 t_{1/2} && \rightarrow R = 1,3 \\ \tau &= 7 t_{1/2} && \rightarrow R = 1,00063\end{aligned}$$

Avec une cinétique d'ordre 1, pour chaque temps, les Ct de la 1^{ère} dose sont à multiplier par R pour obtenir les valeurs à l'équilibre

Plus τ est faible par rapport à $t_{1/2}$ et plus on accumule

L'accumulation dépend du rythme d'administration (τ)



RELATIONS ENTRE LES PARAMÈTRES

Relation $R / \tau / t_{1/2}$

$$\Phi = e^{k\tau}$$

Plus τ est faible par rapport à $t_{1/2}$

→ plus on accumule

→ moins l'amplitude est grande

- Administration intravasculaire : Influence de la période τ (les mêmes données).

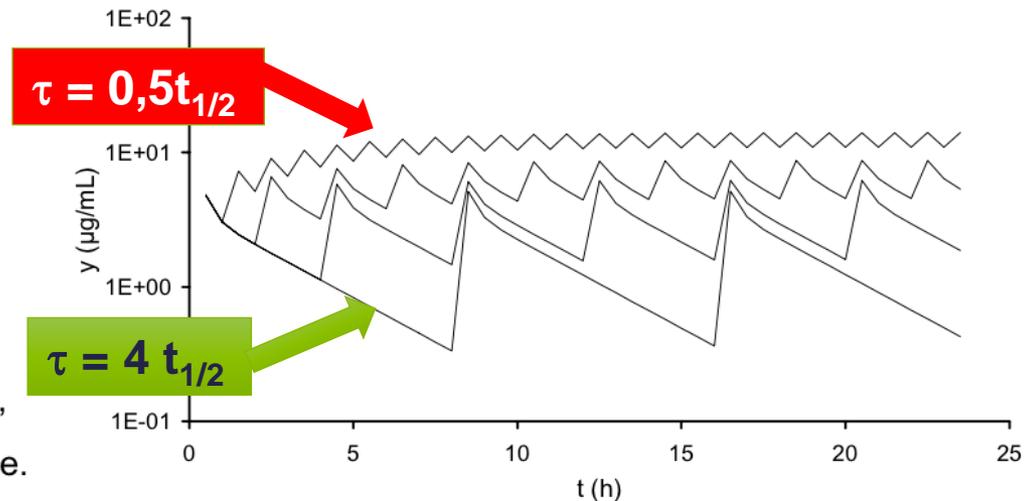
① Unité d'administration : 100 mg / 0.05 h.

② $t_{1/2} \# 2$ h.

τ	y_{\min}	y_{\max}
1	10.93	14.04
2	4.54	8.72
4	1.60	6.20
8	0.37	5.14

□ Avec τ croissant :

- ★ y_{\min} et y_{\max} diminuent,
- ★ $(y_{\max} - y_{\min})$ augmente.



Exemples

Relation $R / \tau / t_{1/2}$

même dose DE = 1 g

$t / t_{1/2}$	R	Co (mg/L)	Cmax ss (mg/L)	C min ss (mg/L)
0,5	3,4	10	34	24
1	2	10	20	10
2	1,3	10	13	3
4	1,06	10	10,6	0,6

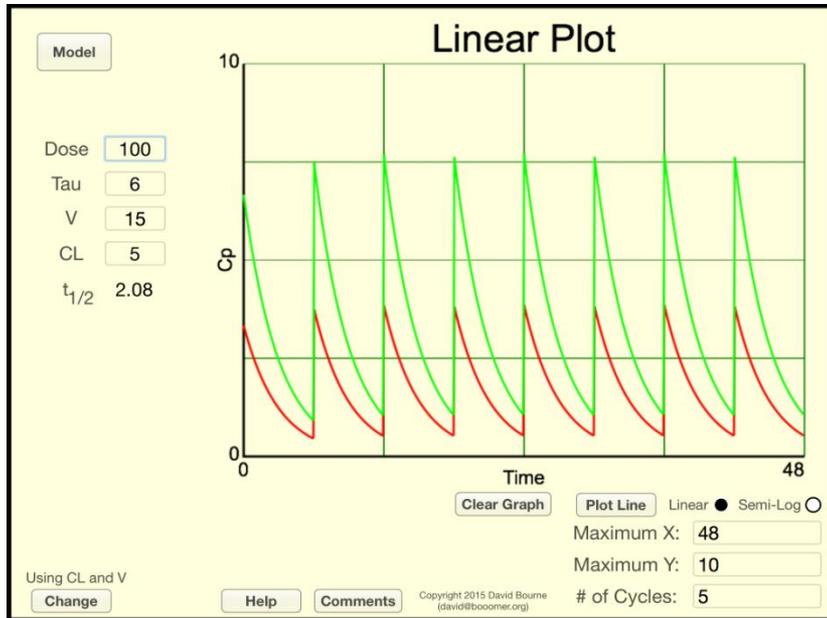
Plus τ est élevé, moins il y a d'accumulation

Pour un même intervalle τ
Cmax ss et Cmin ss sont
proportionnelles à la dose

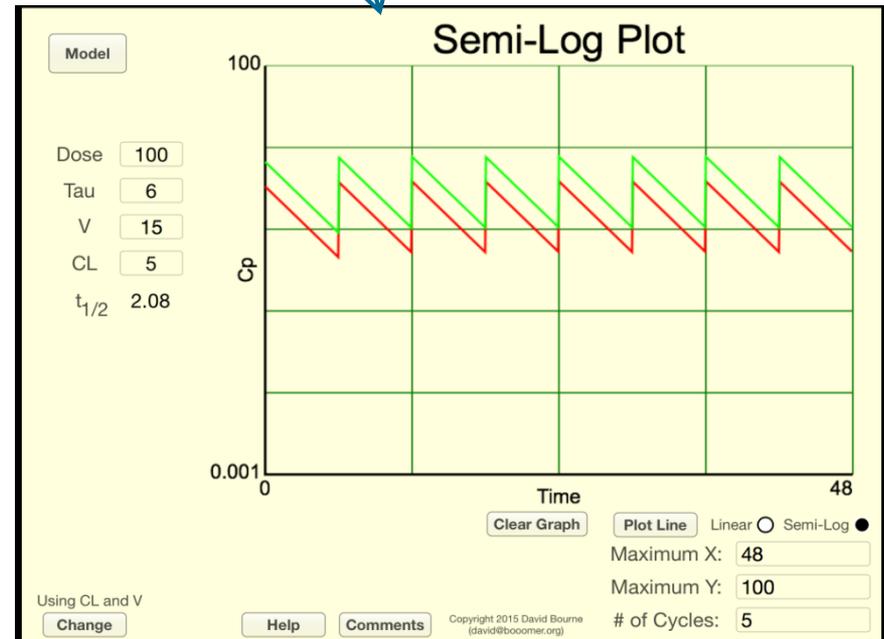
dose différentes, même valeur de t

DE (g)	$t / t_{1/2}$	R	Co (mg/L)	Cmax ss (mg/L)	C min ss (mg/L)
1	1	2	10	20	10
2	1	2	20	40	20
4	1	2	40	80	40
8	1	2	80	160	80

EXEMPLES



Doublement de Dose



RELATIONS ENTRE LES PARAMÈTRES

Temps pour atteindre le plateau : combien de $t_{1/2}$?

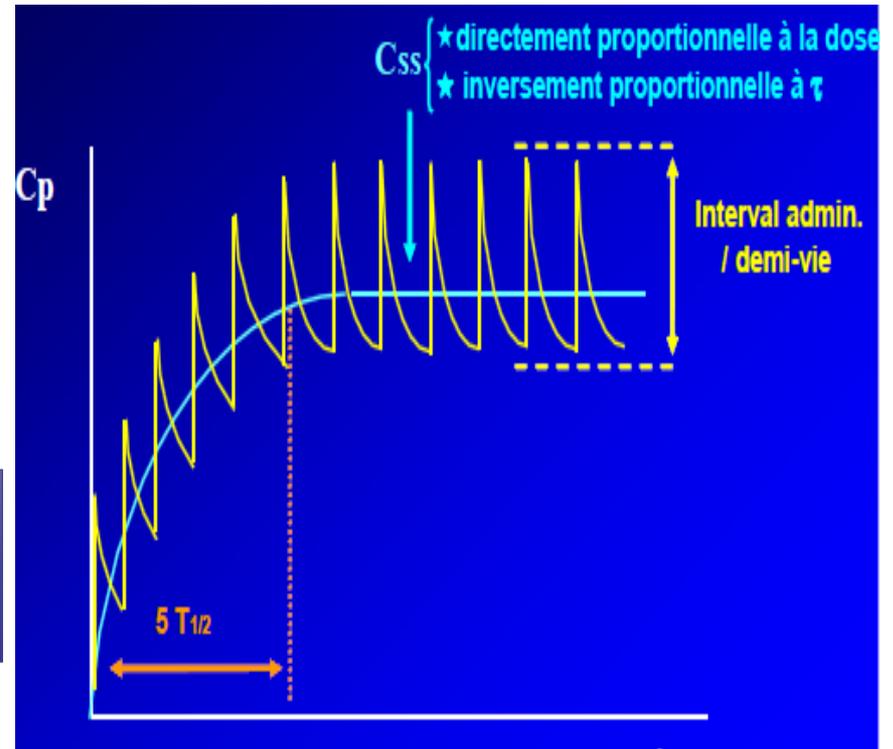
Le plateau est atteint pour $e^{-nk_e\tau} \approx 0$

$$e^{-nk_e\tau} = e^{-n\tau \frac{\ln 2}{t_{1/2}}} = 0,5^{n\tau/t_{1/2}}$$

$$\text{Si } n\tau = 5t_{1/2}$$

$$\text{Alors } e^{-nk_e\tau} = 0,5^5 = 0,031 \approx 0$$

Cinétique d'ordre 1 : l'équilibre est atteint au bout de $5 t_{1/2}$ quelle que soit le schéma posologique D/τ



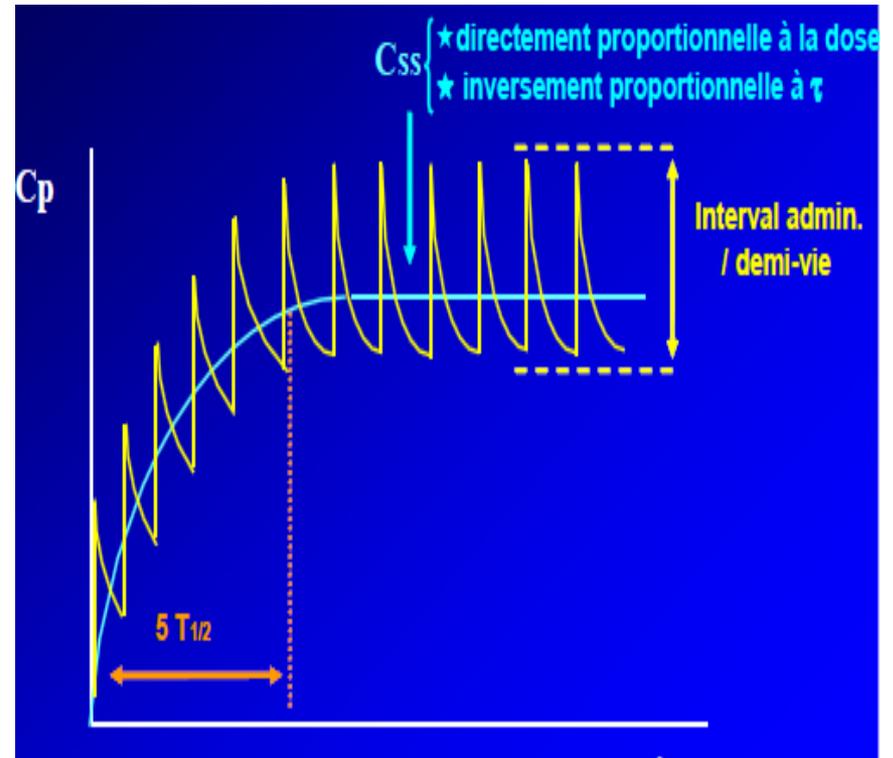
RELATIONS ENTRE LES PARAMÈTRES

A l'équilibre comment fluctuent les concentrations entre deux administrations?

Avec une cinétique d'ordre 1, pour chaque temps, les C_t de la 1^{ère} dose sont à multiplier par R pour obtenir les valeurs à l'équilibre

$$C_{t_{ss}} = C_o \frac{1}{(1 - e^{-k_e \tau})} e^{-k_e t}$$

$$C_{t_{ss}} = C_o \times R \times e^{-k_e t}$$



PLAN DU COURS

- Introduction
- Intervalle (τ), facteur d'accumulation (R) et fluctuations (Φ)
- Relation entre les paramètres τ , R & $t_{1/2}$
- **Dose de charge & dose d'entretien**
- Paramètres Pk : AUC, C_{ss} , Vd_{ss}

DOSE DE CHARGE – DOSE D'ENTRETIEN

Dose de charge (DC)

$$C_{1 \max} = C_{ss \max}$$

$$DC = Vd_{ss} \times C_{ss \max}$$

Dose d'entretien (DE)

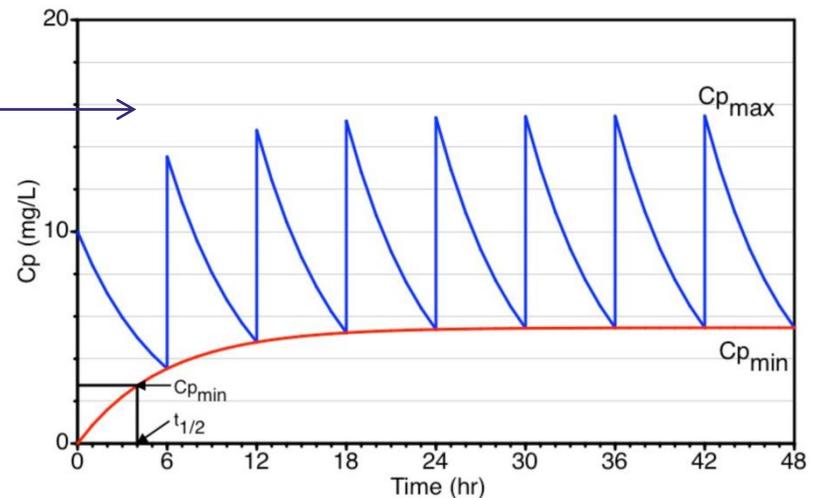
$$Ct_{ss} = C_0 R e^{-ket}$$

$$t = 0$$

$$C_{ss \max} = C_0 \times R = \frac{DE}{Vd} \times R$$

$$DE = \frac{C_{ss \max} \times Vd_{ss}}{R}$$

DC



A l'équilibre, la DE est la quantité de composé éliminée à chaque intervalle τ

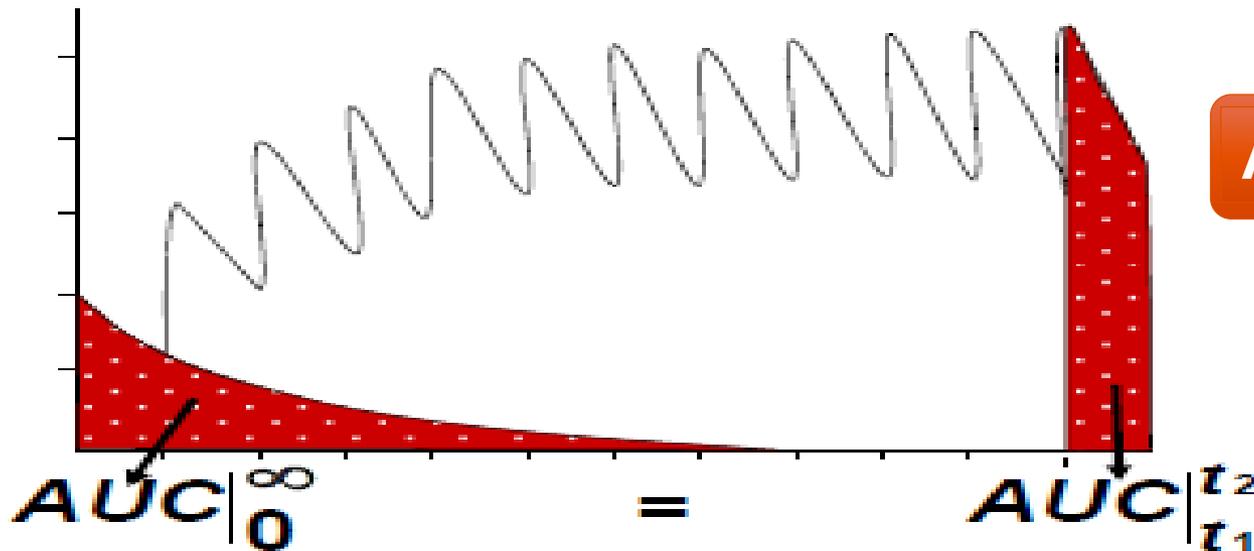
$$DC = DE \times R$$

PLAN DU COURS

- Introduction
- Intervalle (τ), facteur d'accumulation (R) et fluctuations (Φ)
- Relation entre les paramètres τ , R & $t_{1/2}$
- Dose de charge & dose d'entretien
- **Paramètres Pk : AUC, C_{ss} , Vd_{ss}**

PARAMÈTRES PK : AUC

La surface sous la courbe des concentrations en fonction du temps entre deux administrations ($AUC_{0 \rightarrow \tau}$) ou ($AUC_{t_1 \rightarrow t_2}$) est égale à l'AUC entre 0 et l'infini après administration d'une dose unique puisque la clairance d'un principe actif est une constante.



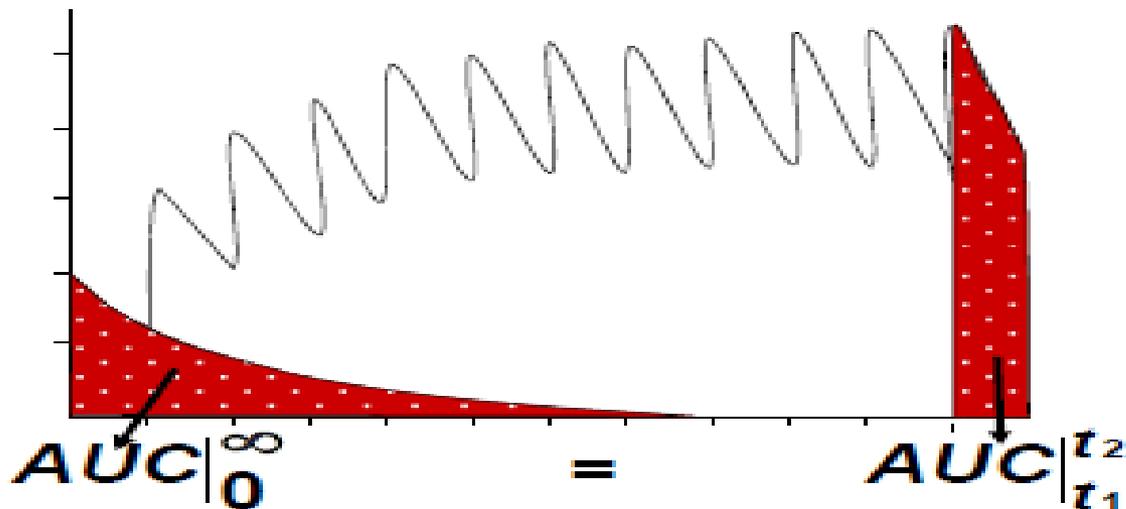
$$AUC_{0 \rightarrow \tau} = AUC_{0 \rightarrow \infty}$$

$$Cl_t = \frac{D}{AUC_{0 \rightarrow \tau}}$$

PARAMÈTRES PK : C_{SS}

La concentration à l'état d'équilibre C_{SS} : A l'équilibre, la vitesse moyenne d'entrée égale la vitesse de sortie.

$$C_{SS} = \frac{AUC_{0 \rightarrow \tau}}{\tau} = \frac{D}{Cl_t \times \tau} \Rightarrow \frac{D}{\tau} = C_{SS} \times Cl_t$$



PARAMÈTRES PK : Vd_{ss}

Le volume de distribution à l'équilibre ou Vd_{ss} est exprimé par le TRM (Temps de Résidence Moyen) et la Cl_T .

$$DE = \frac{C_{ss \max} \times Vd_{ss}}{R}$$



$$Vd_{ss} = \frac{R \times DE}{C_{ss \max}}$$

Or $C_{ss \max} = R \times AUC_{0 \rightarrow \infty} \times k_e$

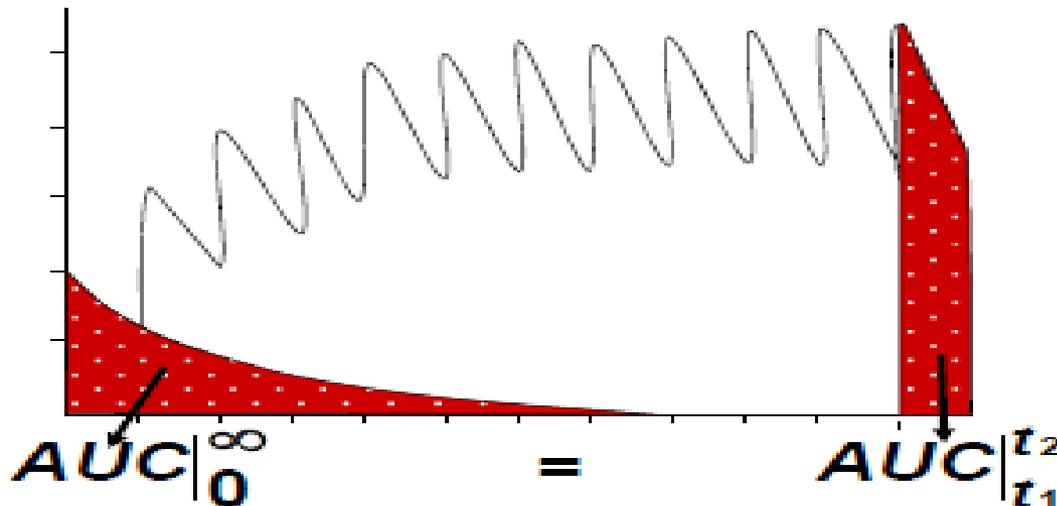


$$Vd_{ss} = \frac{R \times DE}{R \times AUC_{0 \rightarrow \infty} \times k_e}$$

TRM = $1/k_e$
(En mono-exponentielle)



$$Vd_{ss} = \frac{TRM \times DE}{AUC_{0 \rightarrow \infty}}$$



CE QU'IL FAUT RETENIR

- Les doses répétées permettent d'atteindre une concentration cible mais peuvent être responsables de phénomènes d'accumulation
- Cette accumulation dépend du rythme d'administration et de la dose (D et τ) ou schéma posologique

- $C_{n\max} = C_0 (1 + e^{-ke\tau} + \dots + e^{-(n-1)ke\tau})$

- $C_{n\min} = C_{n\max} e^{-ke\tau}$

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

- R est le facteur d'accumulation
- Φ est le facteur d'amplitude ou amplitude de fluctuation $\Phi = e^{ke\tau}$
- Pour $\tau = t_{1/2}$ alors $R = 2$
- Plus τ est faible (ré-administrations importantes) et plus il y a d'accumulation et moins les fluctuations sont importantes
- Si τ est fixé, alors les C° ($C_{ss\min}$, $C_{ss\max}$ et C_{ss}) sont proportionnelles à la D
- $5 t_{1/2}$ sont nécessaires pour atteindre la C_{ss}

CE QU'IL FAUT RETENIR

$$DC = Vd_{ss} \times C_{ss \max}$$

$$DE = DC / R$$

$$AUC_{0 \rightarrow t} = AUC_{0 \rightarrow \infty}$$



$$Cl_t = \frac{D}{AUC_{0 \rightarrow t}}$$

$$C_{ss} = \frac{AUC_{0 \rightarrow t}}{t}$$

$$Vd_{ss} = \frac{TRM \times DE}{AUC_{0 \rightarrow \infty}}$$

Cours 3

Doses réitérées PO

ENSEIGNEMENTS DE PHARMACOCINÉTIQUE

DFGSP3

- Cours 1 : Rappels des fondamentaux en Pharmacocinétique
- Cours 2 : Doses réitérées IV bolus
- **Cours 3 : Doses réitérées voie orale**
- Cours 4 : Variabilité pharmacocinétique
- Cours 5 : Interactions médicamenteuses et suivi thérapeutique
- Cours 6 : Pharmacocinétique non linéaire
- Cours 7 : Protocoles d'études pharmacocinétiques
- Cours 8 : Variabilité métabolique et polymorphisme

PLAN DU COURS

- Introduction
- Modèle compartimental & Ct (C_{\max} , C_{\min} , C_{ssmax} , C_{ssmin} , ϕ , R)
- Relation entre les paramètres τ , R & $t_{1/2}$
- Dose de charge & dose d'entretien
- Paramètres Pk : AUC, C_{ss}

Introduction

- absorption ordre 1 : mono-compartiment

C_t et X_t sont de la forme

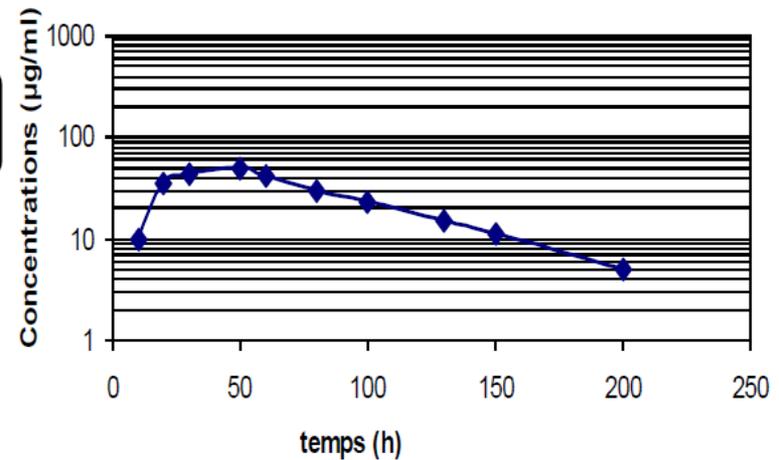
$$C_t = A e^{-k_e t} - A e^{-k_a t}$$

Et

$$A = \frac{k_a F D}{V_d (k_a - k_e)}$$

$$C_{max} = \frac{F D}{V_d} e^{-k_e T_{max}}$$

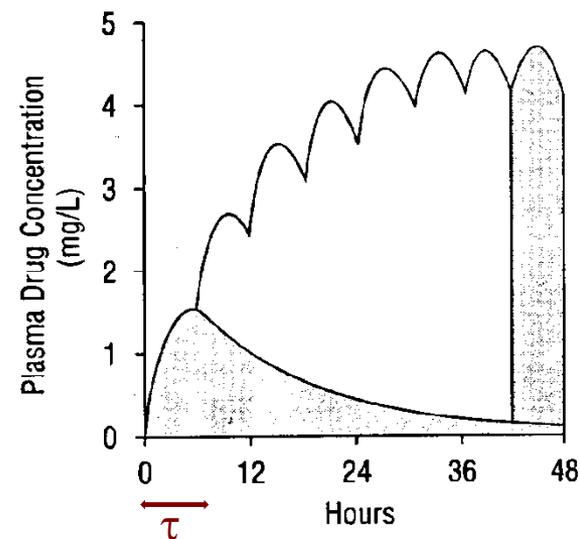
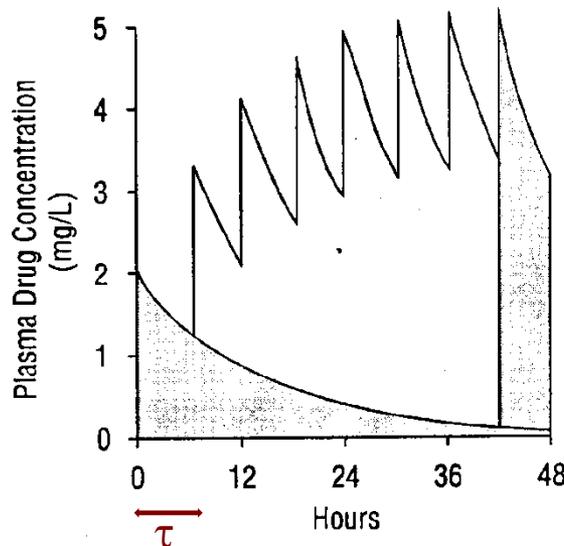
$C = f(t)$



1 Phase d'absorption (A)
+
1 Phase de disposition (DE)

Introduction

- Dans l'hypothèse d'une cinétique linéaire mono-compartmentale,
- Il faudra maîtriser la dose et l'intervalle entre chaque dose (D), dit de ré-administration τ afin de limiter les fluctuations de concentrations plasmatique du p.a.
- Lorsque la D et τ sont fixés \rightarrow il y a une tendance à l'équilibre malgré les fluctuations

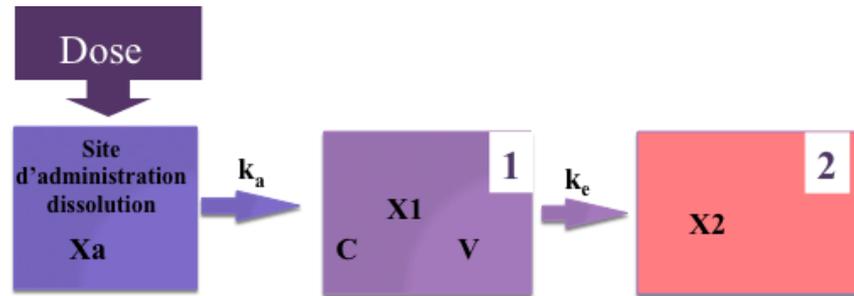


PLAN DU COURS

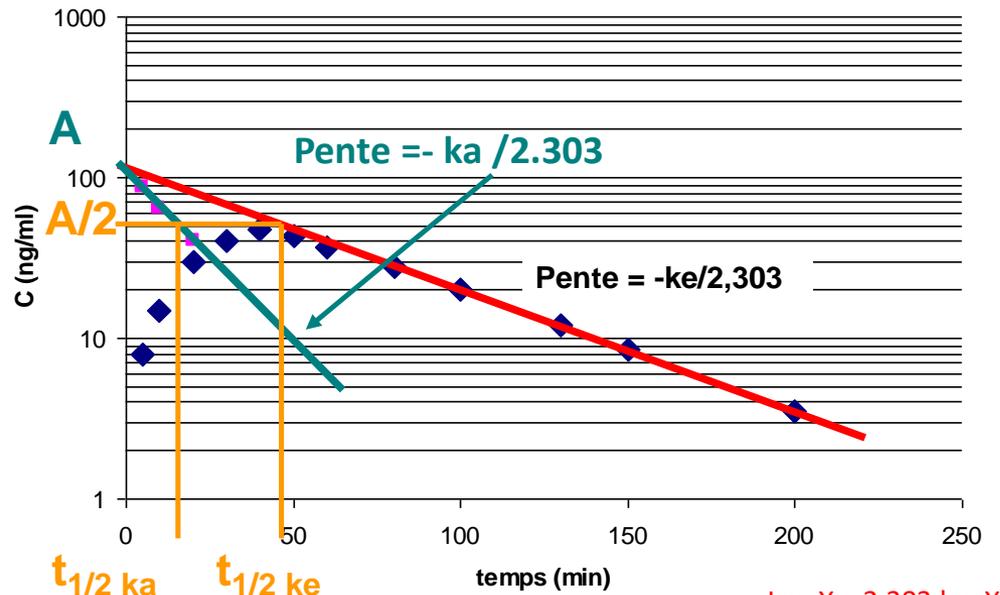
- Introduction
- **Modèle compartimental & Ct (C_{\max} , C_{\min} , $C_{ss\max}$, $C_{ss\min}$, ϕ , R)**
- Relation entre les paramètres τ , R & $t_{1/2}$
- Dose de charge & dose d'entretien
- Paramètres Pk : AUC, C_{ss} , Vd_{ss}

MODÈLE COMPARTIMENTAL

Dose unique : EV



$$\Rightarrow C_t = \frac{k_a F D}{V_d (k_a - k_e)} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$



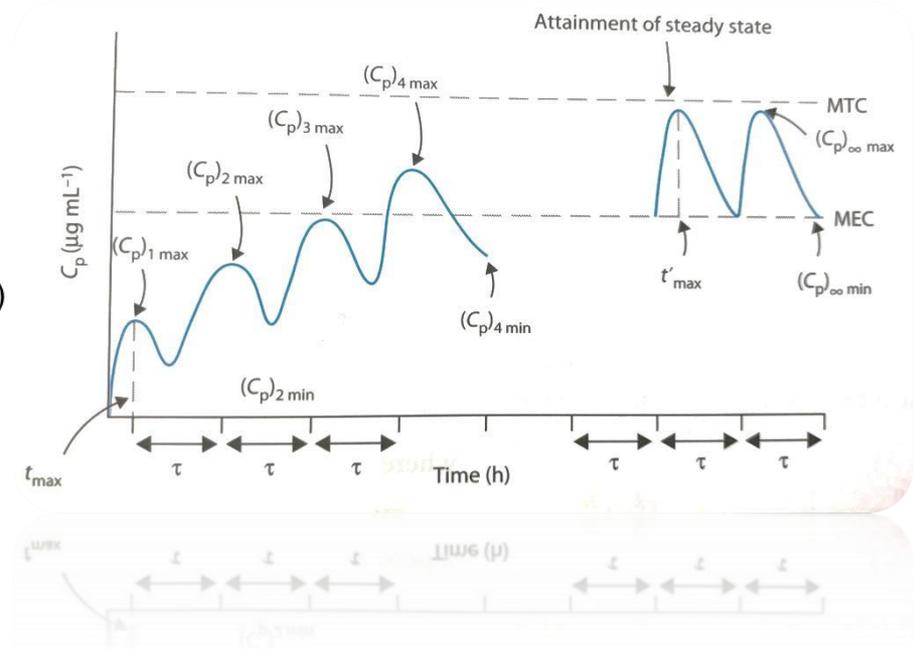
ADMINISTRATIONS RÉITÉRÉES : C_{nMAX}

- Administration réitérée en EV

- τ = intervalle de temps entre 2 administrations

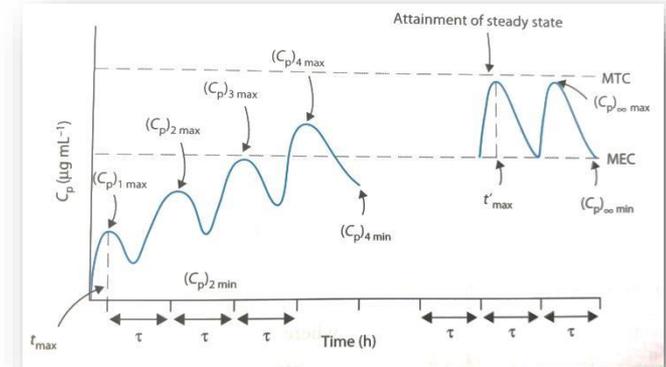
- 1^{ère} administration :

- $$C_{p1max} \Rightarrow C_{max} = \frac{ka FD}{V_d (ka - ke)} (e^{-keT_{max}} - e^{-kaT_{max}})$$

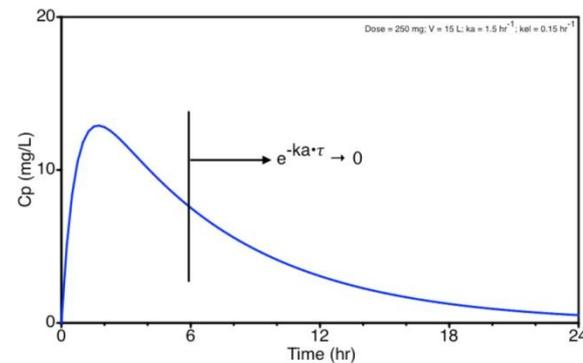


ADMINISTRATIONS RÉITÉRÉES : C_{nMIN}

- Administration réitérée en EV
 - τ = intervalle de temps entre 2 administrations
- 1^{ère} administration :



$$C_{p1min} = \frac{ka FD_0}{Vd (ka - ke)} (e^{-ke\tau} - e^{-ka\tau})$$



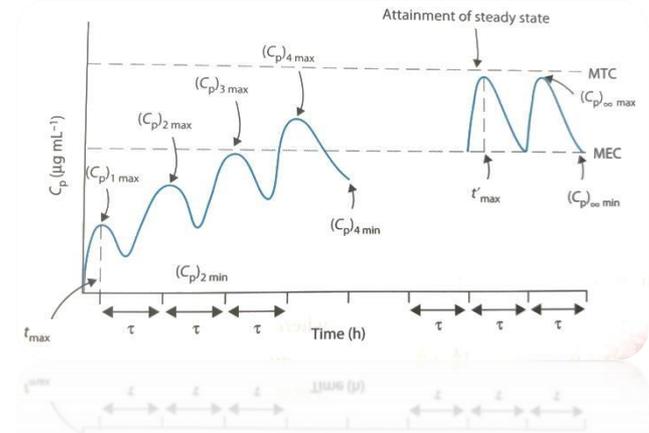
ADMINISTRATIONS RÉITÉRÉES : C_t

- 1 administration :

$$\Rightarrow C_t = \frac{ka FD}{V_d (ka-ke)} (e^{-ket} - e^{-kat})$$

- n administrations : ?

Concentration à un instant t : C_t pendant le traitement à partir du temps 0



ADMINISTRATIONS RÉITÉRÉES IV (RAPPELS)

- Administration réitérée en IV

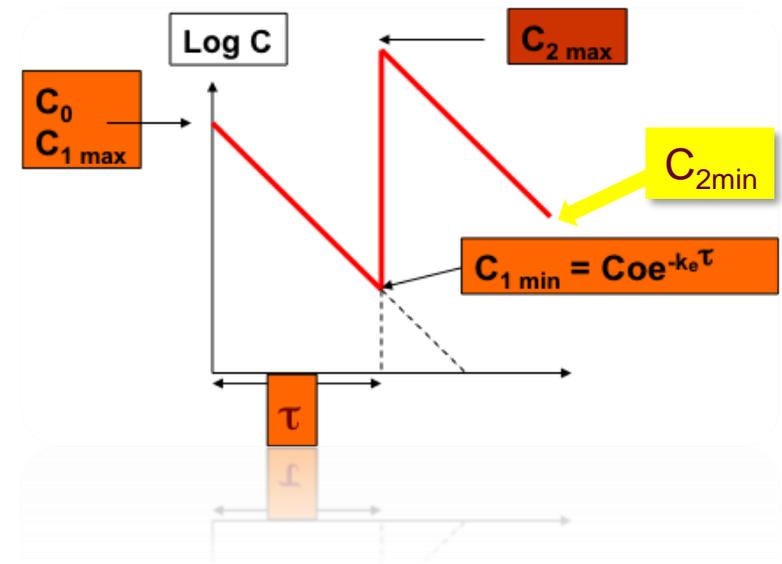
- τ = intervalle de temps entre 2 administrations

- 1^{ère} administration :

- $C_{1\max} = C_0 = \frac{D}{V}$
 - $C_{1\min} = C_0 e^{-ke\tau} = C_{1\max} e^{-ke\tau}$

- 2^{ème} administration :

- $C_{2\max} = C_{1\min} + C_{1\max}$
 - $C_{2\max} = C_0 e^{-ke\tau} + C_0 = C_0 (1 + e^{-ke\tau})$
 - $C_{2\min} = C'_{1\min} e^{-ke\tau} = C_{2\max} e^{-ke\tau} = (C_0 e^{-ke\tau} + C_0)e^{-ke\tau} = C_0 (e^{-ke\tau} + e^{-2ke\tau})$



ADMINISTRATIONS RÉITÉRÉES IV (RAPPELS)

- 1^{ère} administration :

- $C_{1\min} = C_0 e^{-ke\tau} = C_{1\max} e^{-ke\tau}$

- 3^{ème} administration :

- $C_{3\max} = C_{2\min} + C_{2\max}$

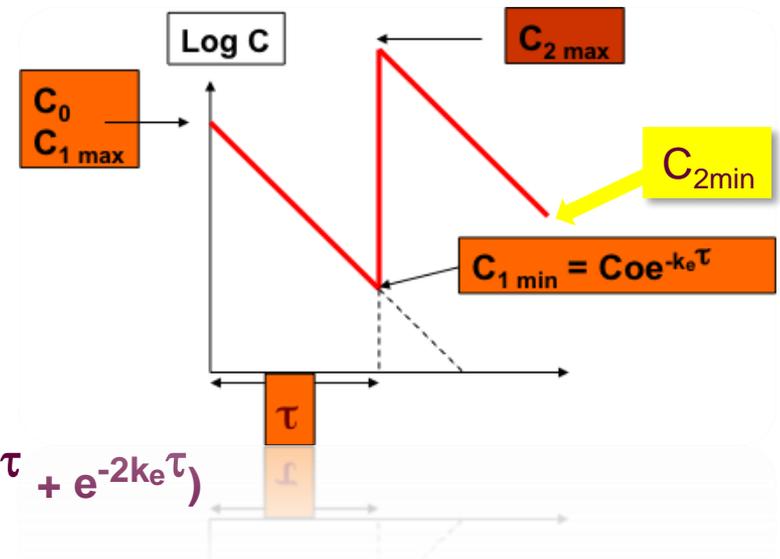
- $C_{3\max} = C_0 + C_0 (e^{-ke\tau} + e^{-2ke\tau}) = C_0 (1 + e^{-ke\tau} + e^{-2ke\tau})$

- $C_{n\max} = C_0 (1 + e^{-ke\tau} + \dots + e^{-(n-1)ke\tau})$

- $C_{3\min} = C_{3\max} e^{-ke\tau} = C_0 (1 + e^{-ke\tau} + e^{-2ke\tau}) e^{-ke\tau} = C_0 (e^{-ke\tau} + e^{-2ke\tau} + e^{-3ke\tau})$

- $C_{n\min} = C_0 (e^{-ke\tau} + e^{-2ke\tau} + \dots + e^{-nke\tau})$

- $C_{n\min} = C_{n\max} e^{-ke\tau}$

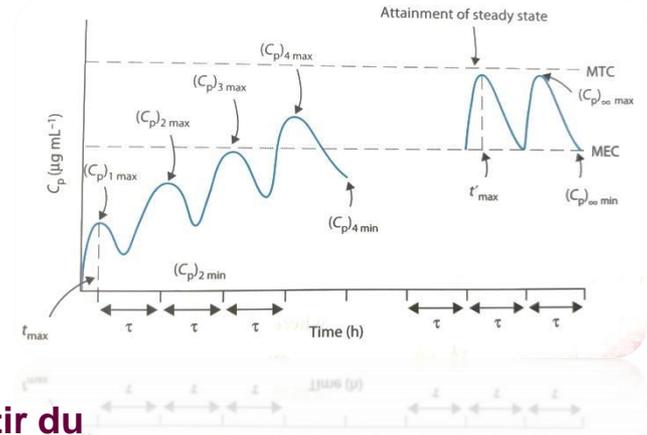


ADMINISTRATIONS RÉITÉRÉES : C_t

- 1 administration :

$$\Rightarrow C_t = \frac{k_a F D}{V_d (k_a - k_e)} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

- n administrations :



Concentration à un instant t : C_t pendant le traitement à partir du temps 0

$$C_t = \frac{F \cdot k_a \cdot D}{V_d (k_a - k_e)} \times \left[\frac{(1 - e^{-n k_e \tau})}{(1 - e^{-k_e \tau})} e^{-k_e t} - \frac{(1 - e^{-n k_a \tau})}{(1 - e^{-k_a \tau})} e^{-k_a t} \right]$$

pour un modèle monocompartmental

à dose constante : D

à intervalle constant : τ

avec n : nombre d'administrations

La C_t dépend :

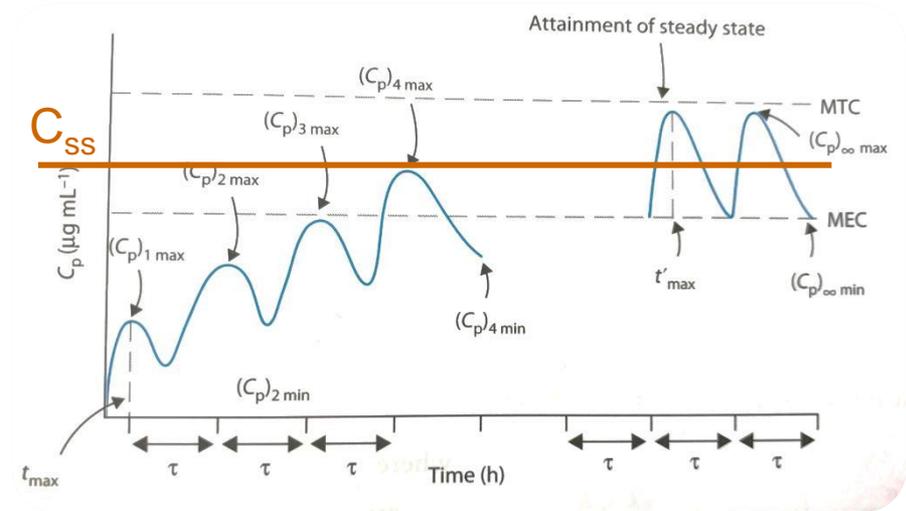
- de D
- du k_a
- du k_e
- de τ

ADMINISTRATIONS RÉITÉRÉES : STEADY-STATE C_{SS}

Si n est suffisamment grand $\rightarrow e^{-nke\tau} \approx 0 =$ équilibre (plateau) ou *steady-state*

$$C_{SSmax} = \frac{ka F D_0}{Vd (ka - ke)} \left(\frac{1}{1 - e^{-ke\tau}} \right) e^{-ke t'_{max}}$$

$$C_{SSmin} = \frac{ka F D_0}{Vd (ka - ke)} \left(\frac{1}{1 - e^{-ke\tau}} \right) e^{-ke \tau}$$



ADMINISTRATIONS RÉITÉRÉES : FLUCTUATIONS (Φ)

$$C_{SSmax} = \frac{ka F D_0}{Vd (ka - ke)} \left(\frac{1}{1 - e^{-ke\tau}} \right) e^{-ke t'_{max}}$$

$$C_{SSmin} = \frac{ka F D_0}{Vd (ka - ke)} \left(\frac{1}{1 - e^{-ke\tau}} \right) e^{-ke \tau}$$

$$\phi \frac{C_{ss \max}}{C_{ss \min}} = \frac{1}{e^{-ke\tau}} = e^{ke\tau}$$

Amplitude de fluctuations
ou
facteur de fluctuations
 Φ

L'amplitude est d'autant plus grande que la $t_{1/2}$ est faible et t est élevé

ADMINISTRATIONS RÉITÉRÉES : R

Le facteur d'accumulation R :

$$R = \frac{(C_{p\infty})_{\min}}{(C_{p1})_{\min}}$$

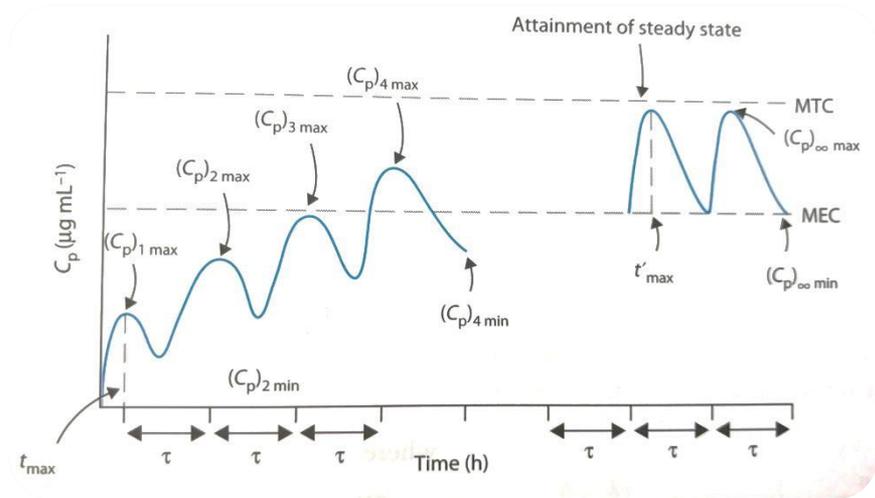
$$C_t = \frac{F \cdot k_a \cdot D}{Vd (k_a - k_e)} \times \left[\frac{(1 - e^{-n k_e \tau})}{(1 - e^{-k_e t})} e^{-k_e t} - \frac{(1 - e^{-n k_a \tau})}{(1 - e^{-k_a t})} e^{-k_a t} \right]$$

Infini : $(1 - e^{-n k_e \tau})$ tend vers 1

$$C_{p\infty} = \frac{F \cdot k_a \cdot D}{Vd (k_a - k_e)} \times \left[\frac{1}{(1 - e^{-k_e \tau})} e^{-k_e t} - \frac{1}{(1 - e^{-k_a \tau})} e^{-k_a t} \right]$$

=

$$\frac{ka FD_0}{Vd (ka - ke)} (e^{-k_e \tau} - e^{-k_a \tau})$$



$$\frac{F \cdot k_a \cdot D}{Vd (k_a - k_e)} \times \left[\frac{1}{(1 - e^{-k_e \tau})} e^{-k_e t} - \frac{1}{(1 - e^{-k_a \tau})} e^{-k_a t} \right]$$

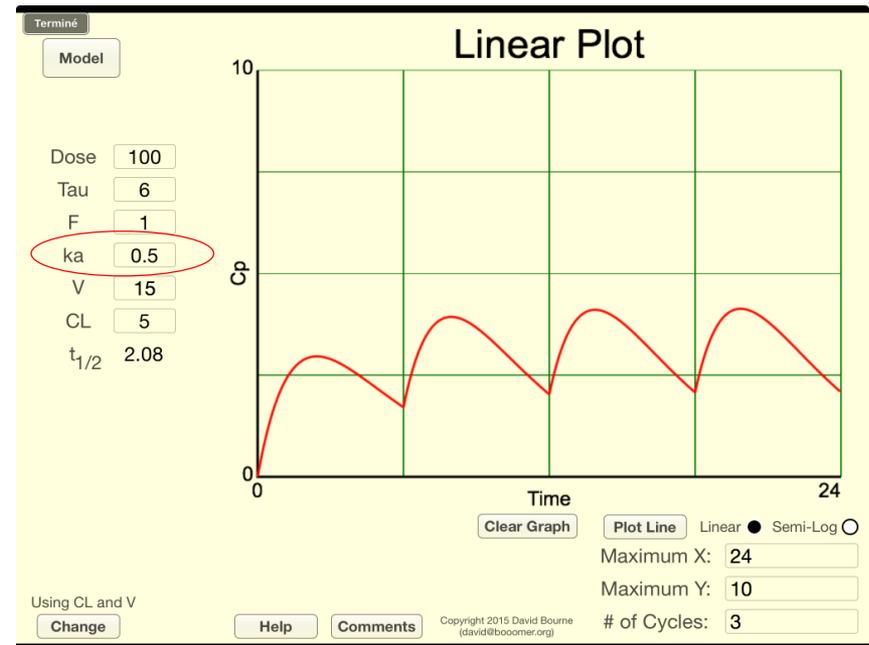
ADMINISTRATIONS RÉITÉRÉES : R

- Le facteur d'accumulation R :

- $$R = \frac{(C_{p\infty})_{\min}}{(C_{p1})_{\min}}$$

- $$R = \frac{F \cdot k_a \cdot D}{Vd (k_a - k_e)} \times \left[\frac{1}{1 - e^{-k_e \tau}} \right] e^{-k_e t} - \left[\frac{1}{1 - e^{-k_a \tau}} \right] e^{-k_a t}$$

$$\frac{ka FD_0}{Vd (ka-ke)} (e^{-k_e \tau} - e^{-ka \tau})$$



- $$R = \frac{1}{(1 - e^{-k_e \tau})(1 - e^{-k_a \tau})}$$

Le facteur d'accumulation tient compte à la fois de la phase d'absorption et de la phase d'élimination

ADMINISTRATIONS RÉITÉRÉES : R

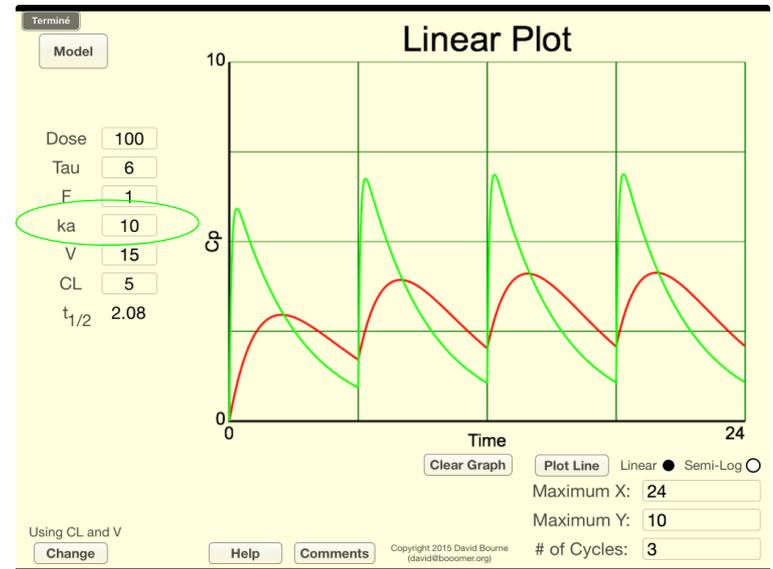
- Le facteur d'accumulation R :

- $R = \frac{(C_{p\infty})_{\min}}{(C_{p1})_{\min}}$

- $$\frac{F \cdot k_a \cdot D}{Vd (k_a - k_e)} \times \left[\frac{1}{1 - e^{-k_e \tau}} \right] e^{-k_e t} - \left[\frac{1}{(1 - e^{-k_a \tau})} \right] e^{-k_a t}$$

- $$R = \frac{ka FD_0}{Vd (ka - ke) (e^{-ke\tau} - e^{-ka\tau})}$$

- $$R = \frac{1}{(1 - e^{-k_e \tau})(1 - e^{-k_a \tau})}$$



Pour une absorption rapide relativement à la phase d'élimination $\rightarrow 1 - e^{-k_a \tau}$ tend vers 1

$$R = \frac{1}{(1 - e^{-k_e \tau})}$$

PLAN DU COURS

- Introduction
- **Modèle compartimental & Ct (C_{\max} , C_{\min} , $C_{ss\max}$, $C_{ss\min}$, ϕ , R)**
- Relation entre les paramètres τ , R & $t_{1/2}$
- Dose de charge & dose d'entretien
- Paramètres Pk : AUC, C_{ss} , Vd_{ss}

RELATIONS ENTRE LES PARAMÈTRES



Pour une forme orale rapidement absorbée alors $e^{-ka\tau} \rightarrow 0$

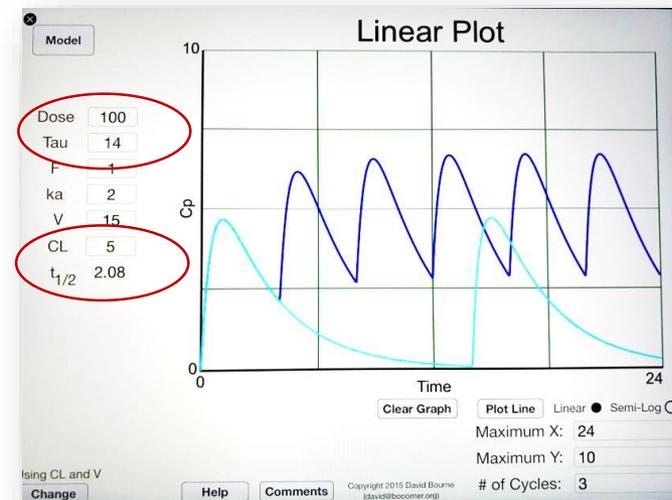
Relation $R / \tau / t_{1/2}$

$\tau = 0,1 t_{1/2}$	$\rightarrow R = 14,9$
$\tau = 0,5 t_{1/2}$	$\rightarrow R = 3,4$
$\tau = t_{1/2}$	$\rightarrow R = 2$
$\tau = 2 t_{1/2}$	$\rightarrow R = 1,3$
$\tau = 7 t_{1/2}$	$\rightarrow R = 1,00063$

Avec une cinétique d'ordre 1, pour chaque temps, les Ct de la 1^{ère} dose sont à multiplier par R pour obtenir les valeurs à l'équilibre

Plus τ est faible par rapport à $t_{1/2}$ et plus on accumule

L'accumulation dépend du rythme d'administration (τ)



RELATIONS ENTRE LES PARAMÈTRES



Pour une forme orale rapidement absorbée alors $e^{-ka\tau} \rightarrow 0$

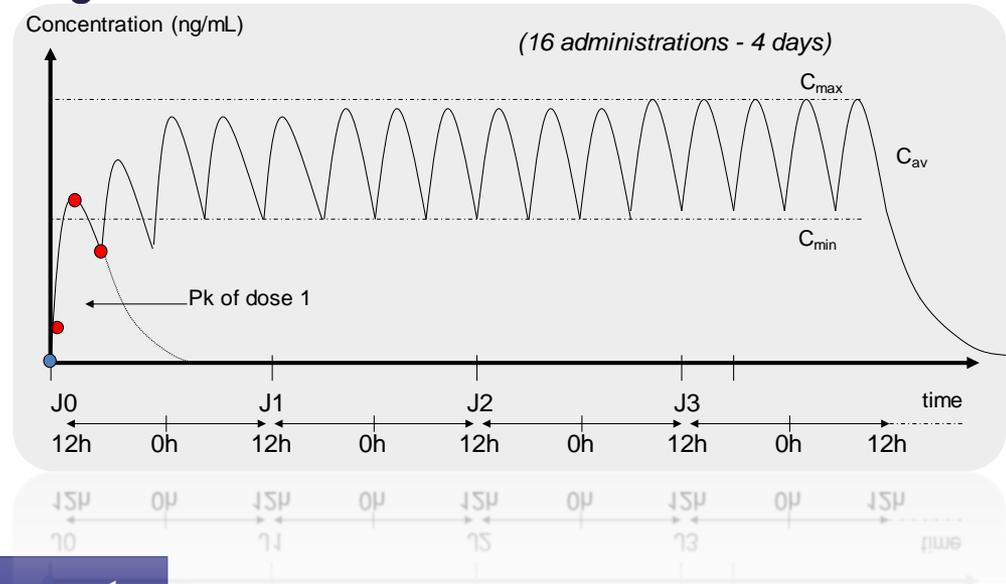
Temps pour atteindre le plateau : combien de $t_{1/2}$?

Le plateau est atteint pour $e^{-nk_e\tau} \approx 0$

$$e^{-nk_e\tau} = e^{-n\tau \frac{\ln 2}{t_{1/2}}} = 0,5^{n\tau/t_{1/2}}$$

$$\text{Si } n\tau = 5t_{1/2}$$

$$\text{Alors } e^{-nk_e\tau} = 0,5^5 = 0,031 \approx 0$$



Cinétique d'ordre 1 : l'équilibre est atteint au bout de $5 t_{1/2}$ quelle que soit le schéma posologique D/τ

PLAN DU COURS

- Introduction
- **Modèle compartimental & Ct (C_{\max} , C_{\min} , $C_{ss\max}$, $C_{ss\min}$, ϕ , R)**
- Relation entre les paramètres τ , R & $t_{1/2}$
- Dose de charge & dose d'entretien
- Paramètres Pk : AUC, C_{ss} , Vd_{ss}

DOSE DE CHARGE – DOSE D'ENTRETIEN

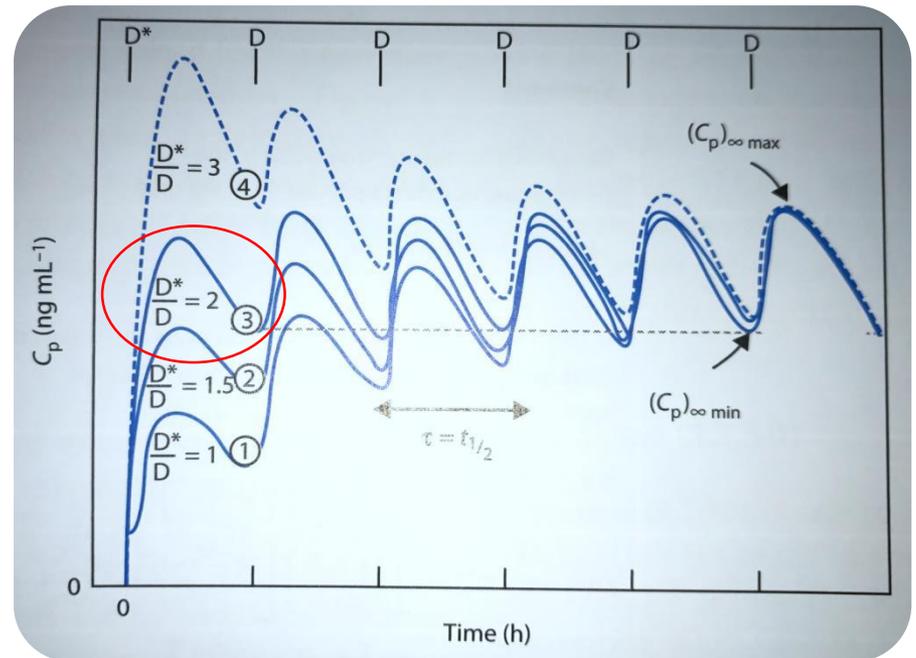
La dose de charge doit permettre d'atteindre rapidement la C_{ss} . Le but est que C_{p1min} (issue de la dose de charge) soit égale à la C_{ssmin} .

$$DC = DE \left(\frac{1}{(1 - e^{-k_e \tau})(1 - e^{-k_a \tau})} \right)$$



Pour une forme orale rapidement absorbée alors $e^{-k_a \tau} \rightarrow 0$

$$DC = DE \left(\frac{1}{(1 - e^{-k_e \tau})} \right)$$

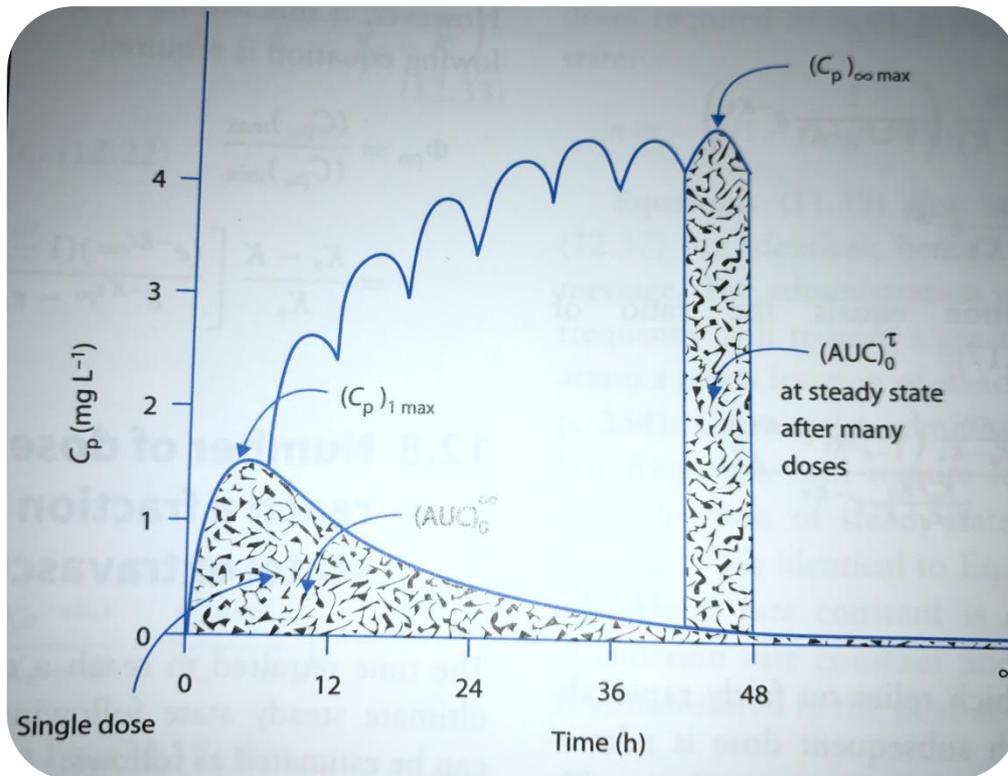


PLAN DU COURS

- Introduction
- **Modèle compartimental & Ct (C_{\max} , C_{\min} , C_{ssmax} , C_{ssmin} , ϕ , R)**
- Relation entre les paramètres τ , R & $t_{1/2}$
- Dose de charge & dose d'entretien
- Paramètres Pk : AUC, C_{ss} , V_{dss}

PARAMÈTRES PK : AUC

La surface sous la courbe des concentrations en fonction du temps entre deux administrations ($AUC_{0 \rightarrow \tau}$) est égale à l'AUC entre 0 et l'infini après administration d'une dose unique puisque la clairance d'un principe actif est une constante.



$$AUC_{0 \rightarrow \tau} = AUC_{0 \rightarrow \infty}$$

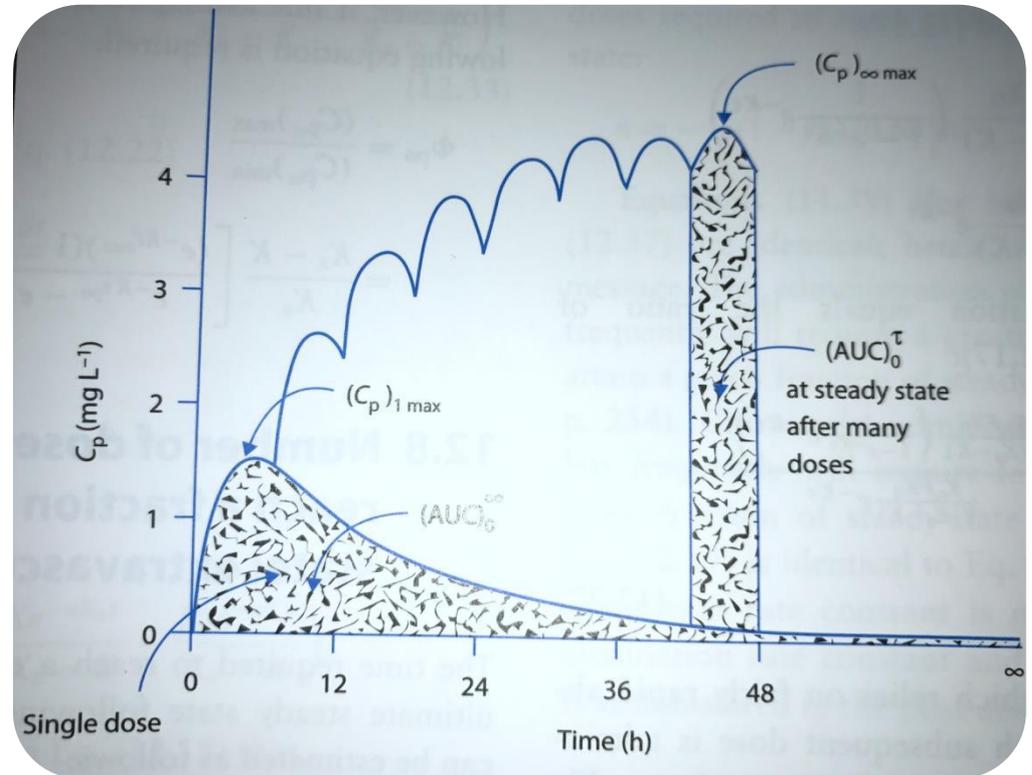
PARAMÈTRES PK : C_{ss}

La concentration à l'état d'équilibre C_{ss} : A l'équilibre, la vitesse moyenne d'entrée égale la vitesse de sortie.

$$C_{ss} = \frac{AUC_{0 \rightarrow \tau}}{\tau}$$

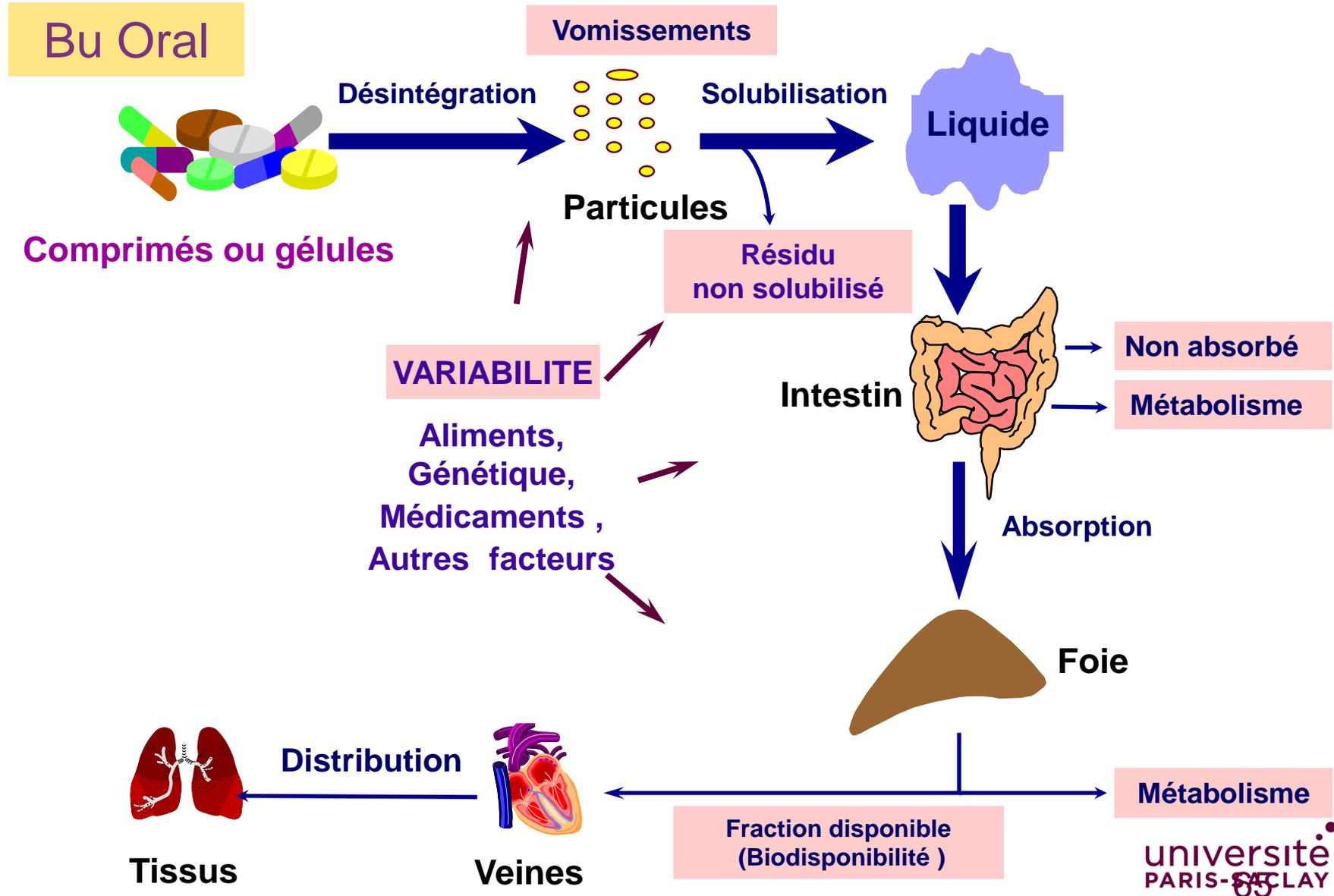
$$C_{ss} = \frac{[AUC]_0^\infty}{\tau} = \frac{F \cdot D}{V_d \cdot k_e \cdot \tau}$$

C_{ss} ↗ si τ ↘
 V_d ↘
 $t_{1/2}$ ↗
 Cl_t ↘



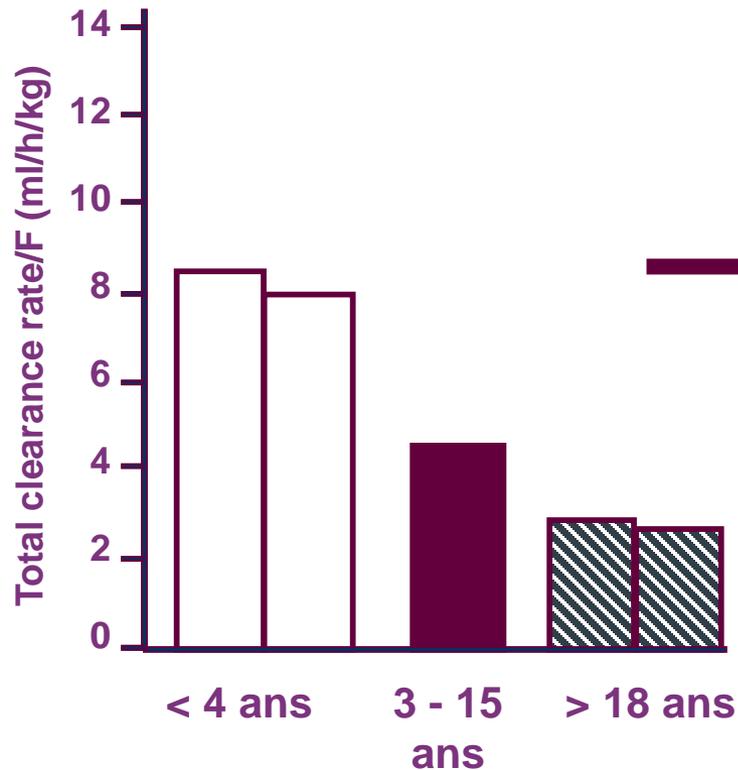
IV vs PO : CAS DU BUSULFAN

Voies d'administration : I.V. vs. Oral



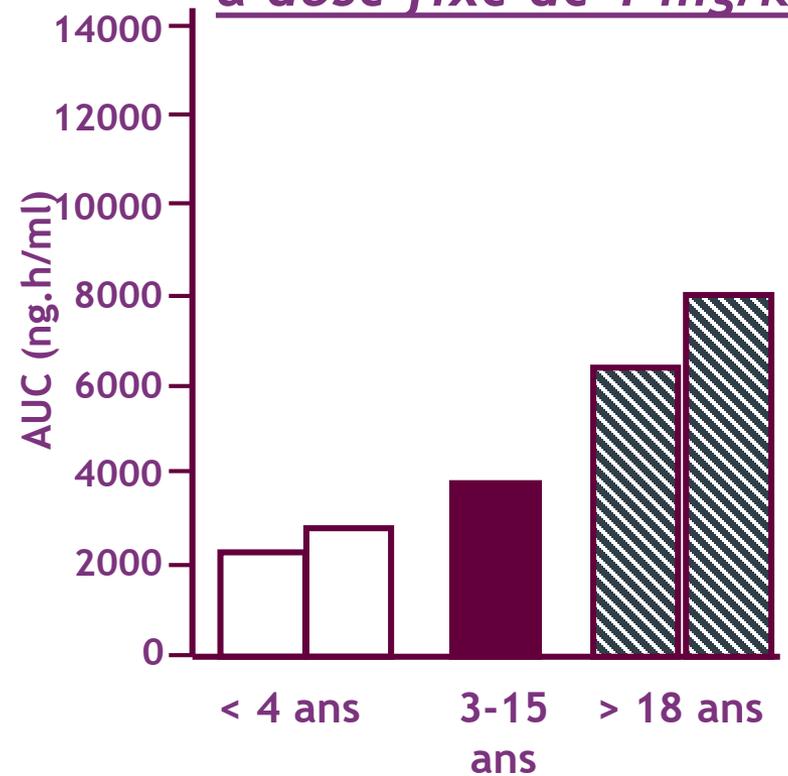
Variations de l'AUC : comparaison avec les adultes

Bu oral (n = 151)
taux de clairance



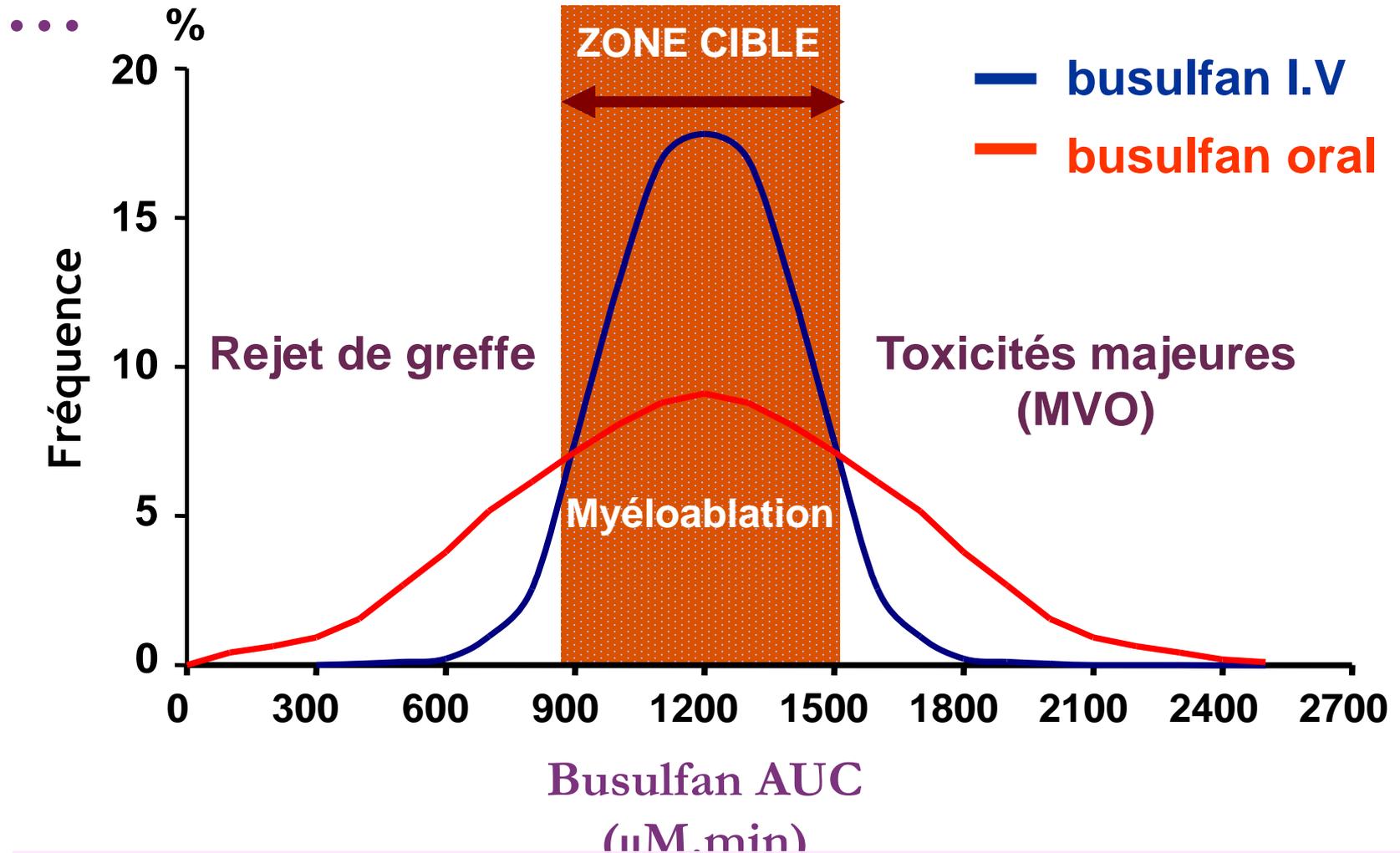
Exposition systémique
au busulfan

à dose fixe de 1 mg/kg



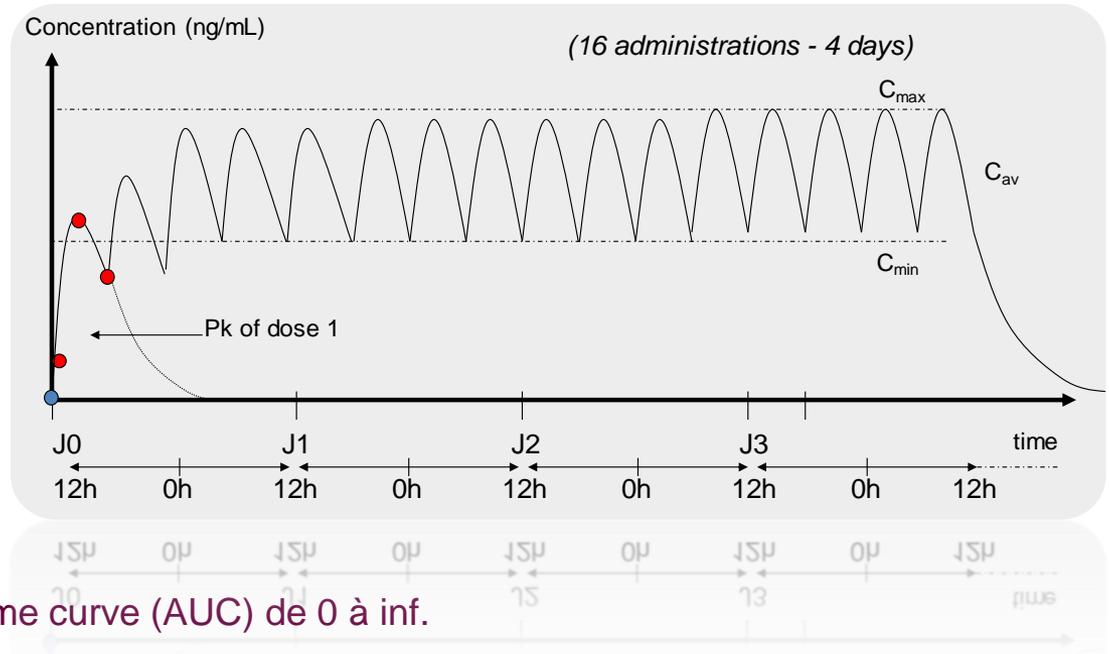
Variation décroissante de la clairance

Pourquoi développer l' I.V en pédiatrie



... pour améliorer l'exposition plasmatique.

Paramètres pharmacocinétiques du busulfan voie orale



Etude doses répétées :

• Biodisponibilité :

- Area under the concentration-time curve (AUC) de 0 à inf.
- $F \times \text{Dose} = \text{AUC (0 - inf)}$, $0 < F < 1$

• C_{max} , $C_{max,ss}$

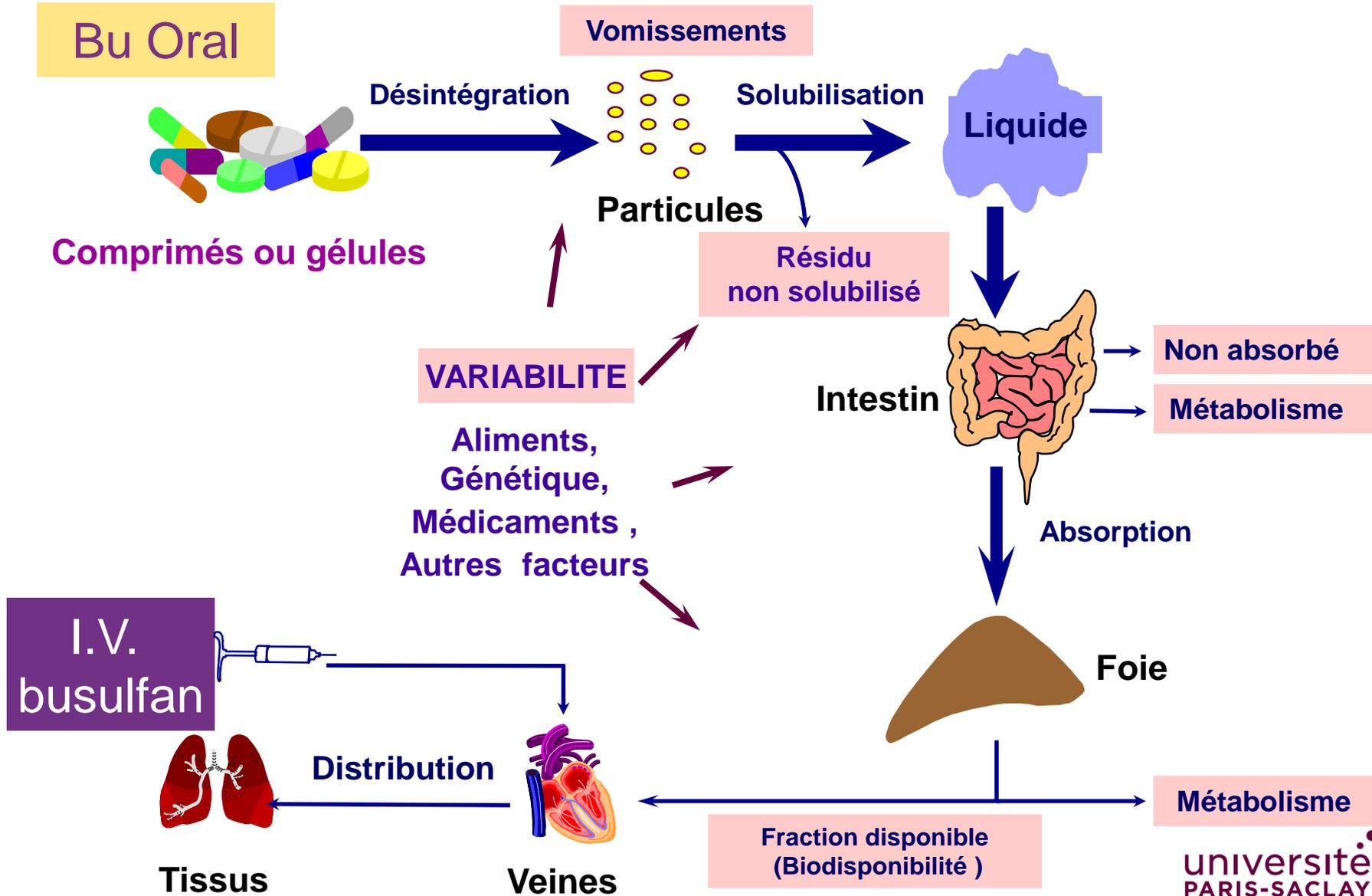
• C_{min} , concentration à la fin de l'intervalle de dosage

• C_{av} représente la concentration moyenne à l'état d'équilibre basée sur l'AUC durant l'intervalle τ (6h for BU IV) $\rightarrow \text{AUC}_{\tau}$

• Facteur de fluctuation = $(C_{max} - C_{min}) / C_{av}$ or Peak-trough fluctuation = $100(C_{max} - C_{min}) / C_{av}$

Hauschke et al. Bioequivalence studies in drug development, Wiley, 2007

Voies d'administration : I.V. vs. Oral



- 1 mg/kg every 6h for 4 days (per os)
- 0.8 mg/kg every 6h for 4 days (IV)

Voie Orale

- Large variabilité des paramètres pharmacocinétiques (intra and inter)¹
- Suivi thérapeutique avec ajustement posologique²
- Mauvaise observance chez l'enfant

1 Gibbs 1999; Hassan 1991; Vassal 1993 ; Grochow 1990, Slattery 1995, Schiltmeyer 2003

2 Bleyzac 2001, Mc Cune 2002, Bolinger 2001; Tran 2000; Krivory 2000; Slattery 1995

Voie IV

- Profil Pk plus prédictible ³
- Plus faible incidence des toxicités³
- Chez l'adulte, dose IV de 0,8 mg/kg équivalent à 1 mg/kg voie orale⁴
- 80% des patients traités par 0,8 mg/kg ont été la fenêtre thérapeutique AUC 900 - 1,500 µM.min, limitant ainsi les rejets de greffes et les toxicités à type de maladie veno-occlusive du foie (transplantation ou décès)

3 Kashyap BMT 2002, Andersson BBMT 2000, Thall BMT 2004, Zwaveling BMT 2005

4 Léger EJCP 2009

Meilleure sécurité d'emploi avec la forme IV

Meilleur ciblage de la fenêtre thérapeutique

Busulfan intravenous (IV) and oral pharmacokinetic parameters in children with high-risk neuroblastoma.

	Oral busulfan			IV busulfan		
	Cl/F (ml/min)	Cl/F (ml/min/kg)	AUC ($\mu\text{M}\cdot\text{min}$)	Cl (ml/min)	Cl (ml/min/kg)	AUC ($\mu\text{M}\cdot\text{min}$)
Patients (n)	25	25	25	38	38	38
Mean \pm SD	105.5 \pm 45.8	7.3 \pm 2.9	953 \pm 290	58.6 \pm 26.3	4.6 \pm 2.5	1146 \pm 187
CV	43	39	30	45	54	16
Min	47.4	4.4	434	28.5	2.08	838
Max	253.8	14.6	1427	179.4	13.8	1622

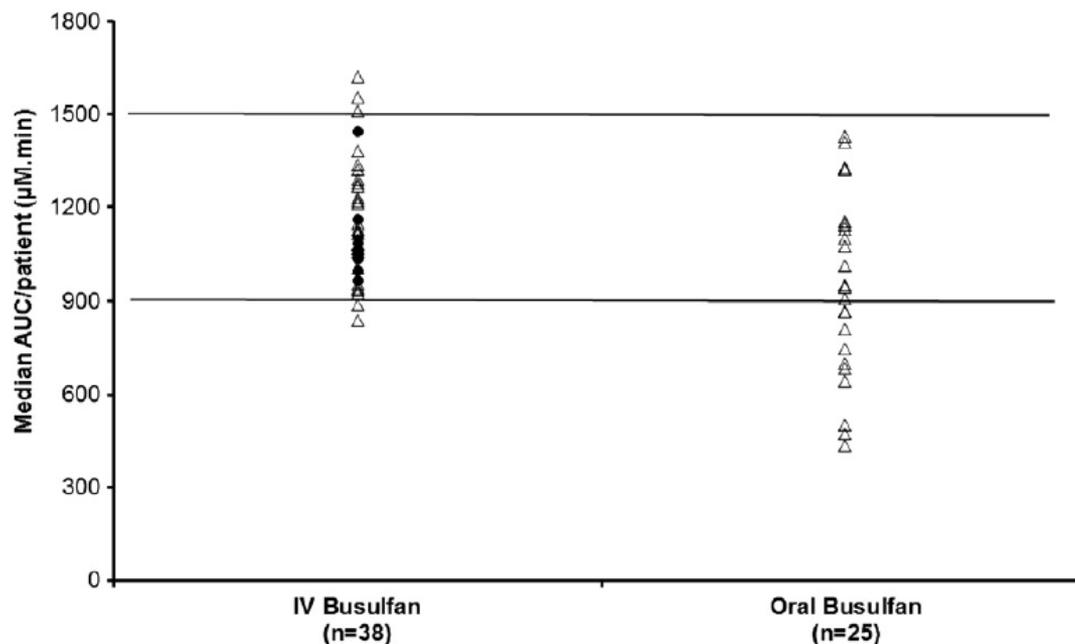
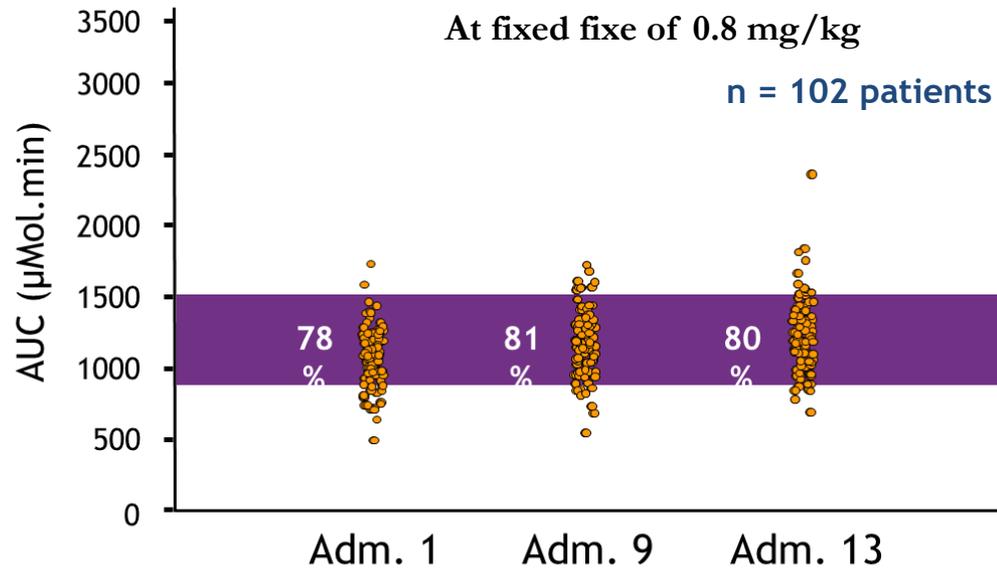
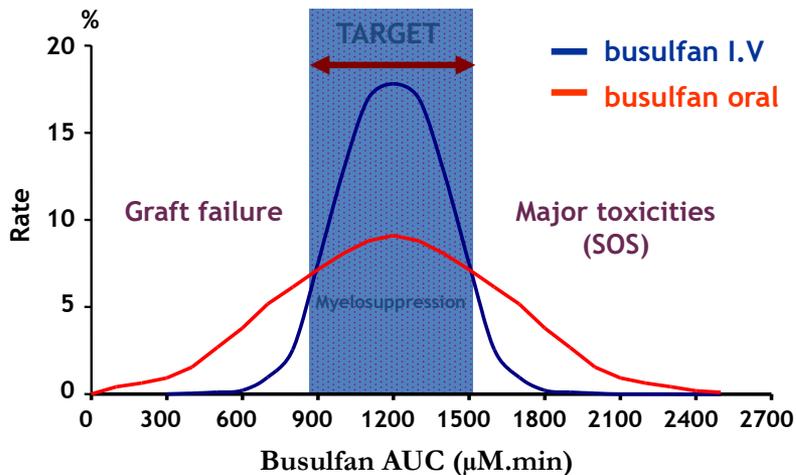


Fig. 3. Individual busulfan AUC values observed in children receiving intravenous (IV) versus oral busulfan for the treatment of high-risk neuroblastoma. Patients from the HR-NBL-1/SIOPEN trial receiving IV busulfan are identified by closed circles (●).

IV Bu versus Oral Bu



A large majority of patients are within the TW for the overall period of conditioning without TDM.

Lai A et al., OMI Study Report OMC-BUS 3 and 4

ADULTES

IV Bu
(0,8 mg/kg x 16 doses)

P_k

oral Bu
(1 mg/kg x 16 doses)

- 100% biodisponibilité.
- Moins de variabilité inter & intra-individuelle (20%)
- Meilleur ciblage de la fenêtre thérapeutique

- Phénomène d'absorption
- Large variabilité inter & intra-individuelle (40%)
- Seulement 50% des enfants de moins de 9kg atteignent la fenêtre thérapeutique

RÉVISIONS (EX 3 1^{ÈRE} SESSION 2019)

Exercice 3 (8 points)

On administre à un patient de 55 kg un cytotoxique à faible marge thérapeutique. Celle-ci a été établie pour des concentrations plasmatiques comprises entre 600 et 1000 ng/mL.

Le médicament est administré par voie IV en perfusion continue de 3h à la dose de 3,2 mg/kg.

Sachant que la demi-vie d'élimination est de 30 minutes et que le volume de distribution est de 0,60 L/kg de masse corporelle, quelle sera alors la valeur de la concentration à l'équilibre et en combien de temps sera-t-elle atteinte ? Conclure sur le profil d'efficacité/toxicité de la dose administrée.

RÉVISIONS (EX 3 1^{ÈRE} SESSION 2019)

Exercice 3 (8 points)

On administre à un patient de 55 kg un cytotoxique à faible marge thérapeutique. Celle-ci a été établie pour des concentrations plasmatiques comprises entre 600 et 1000 ng/mL.

Le médicament est administré par voie IV en perfusion continue de 3h à la dose de 3,2 mg/kg.

Sachant que la demi-vie d'élimination est de 30 minutes et que le volume de distribution est de 0,60 L/kg de masse corporelle, quelle sera alors la valeur de la concentration à l'équilibre et en combien de temps sera-t-elle atteinte ? Conclure sur le profil d'efficacité/toxicité de la dose administrée.

Correction (2 pts) :

- $V_d = 33 \text{ L}$, $K_e = 1,386 \text{ h}^{-1}$, $R_0 = 58,7 \text{ mg/h}$ (sur 3h), $Cl = 45,75 \text{ L/h}$, $C_{ss} = R_0 / (k_e \times V_d) = R_0 / Cl = 1,282 \text{ mg/L}$ ou 1282 ng/mL
- Efficacité OK mais concentration toxique, C_{ss} atteinte en 2,5 à 3,5h.

RÉVISIONS (EX 3 1^{ÈRE} SESSION 2019)

Exercice 3 (8 points)

Le patient agité a arraché le dispositif de perfusion 1h avant la fin de la perfusion. Quelle est dans ces conditions la concentration plasmatique atteinte au moment de l'interruption de la perfusion? Dans ces mêmes conditions, quelle sera la concentration plasmatique 4h après le début de la perfusion ?

RÉVISIONS (EX 3 1^{ÈRE} SESSION 2019)

Exercice 3 (8 points)

Le patient agité a arraché le dispositif de perfusion 1h avant la fin de la perfusion. Quelle est dans ces conditions la concentration plasmatique atteinte au moment de l'interruption de la perfusion? Dans ces mêmes conditions, quelle sera la concentration plasmatique 4h après le début de la perfusion ?

Correction (3 pts) :

- $C(t) = R_0 / Cl (1 - e^{-ket}) = 1282 \times 0,9375$ (2h soit 4 $t_{1/2}$ donc 93,75% de la C_{ss}) soit 1200 ng/mL
- $C(t') = C'_{ss} e^{-ke(t'-T)}$ avec $T = 2h$ et $t' = 4h$.
- $C(t') = C'_{ss} e^{-ke(t'-T)} = 1200 e^{(-1.3863 \times 2)} = 75 \text{ ng/mL}$

RÉVISIONS (EX 3 1^{ÈRE} SESSION 2019)

Exercice 3 (8 points)

La concentration à l'état d'équilibre ciblée est une C'_{ss} à 900 ng/mL, quelles modalités d'administration allez-vous proposer au médecin pour permettre d'atteindre immédiatement cette concentration et de la maintenir pendant la durée du traitement? Calculer les doses du nouveau schéma posologique.

RÉVISIONS (EX 3 1^{ÈRE} SESSION 2019)

Exercice 3 (8 points)

La concentration à l'état d'équilibre ciblée est une C'_{ss} à 900 ng/mL, quelles modalités d'administration allez-vous proposer au médecin pour permettre d'atteindre immédiatement cette concentration et de la maintenir pendant la durée du traitement? Calculer les doses du nouveau schéma posologique.

Correction (3 pts) :

- Dose de charge IV bolus : $DC = Vd \times C'_{ss} = 33 \times 0,9 = 29,7 \text{ mg}$
- Dose d'entretien en perf continue à R0 = $ke \times Vd \times C'_{ss} = 0,75 \text{ mg/kg/h}$
ou 2,25 mg/kg en perfusion de 3h

CE QU'IL FAUT RETENIR

- Les doses réitérées permettent d'atteindre un concentration cible mais peuvent être responsable de phénomène d'accumulation qui dépend du rythme d'administration et de la dose (D et τ) ou schéma posologique
- R est le facteur d'accumulation

Pour une absorption rapide relativement à la phase d'élimination $\rightarrow 1 - e^{-k_e \tau}$ tend vers 0

$$R = \frac{1}{(1 - e^{-k_e \tau})(1 - e^{-k_a \tau})}$$

$$R = \frac{1}{(1 - e^{-k_e \tau})}$$

- Φ est le facteur d'amplitude ou amplitude de fluctuation $\Phi = e^{k_e \tau}$
- Plus τ est faible (ré-administrations importantes) et plus il y a d'accumulation et moins les fluctuations sont importantes
- Si τ est fixé, alors les C° ($C_{ss \min}$, $C_{ss \max}$ et C_{ss}) sont proportionnelles à la D
- 5 $t_{1/2}$ sont nécessaires pour atteindre la C_{ss}

CE QU'IL FAUT RETENIR

$$DC = Vd_{ss} \times C_{ss \max}$$

$$DE = DC / R$$

$$AUC_{0 \rightarrow t} = AUC_{0 \rightarrow \infty}$$

$$C_{ss} = \frac{AUC_{0 \rightarrow t}}{t}$$

$$C_{ss} = \frac{[AUC]_0^{\infty}}{\tau} = \frac{F \cdot D}{V_d \cdot k_e \cdot \tau}$$

RÉVISIONS (EX 4 2^{ÈME} SESSION 2018)

Exercice 1 (6 points)

Le bromopride est un principe actif anti-émétique proche chimiquement du métoclopramide. Après l'administration d'un comprimé dosé à 20 mg, les données pharmacocinétiques sont les suivantes :

- La demi-vie d'élimination $(t_{1/2})_{\text{él}}$ est de 2,8 h
- La demi-vie d'absorption $(t_{1/2})_{\text{abs}}$ est de 0,575 h
- L'intercept avec l'axe des ordonnées (I) du profil de la représentation des concentrations plasmatiques en fonction du temps est de 44 mg/L
- La biodisponibilité absolue est de 45%

RÉVISIONS (EX 4 2^{ÈME} SESSION 2018)

Exercice 4 (16 points)

Le bromopride est un principe actif anti-émétique proche chimiquement du métoclopramide. Après l'administration d'un comprimé dosé à 20 mg, les données pharmacocinétiques sont les suivantes :

- La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$)_{él} est de 2,8 h
- La demi-vie d'absorption ($t_{1/2}$)_{abs} est de 0,575 h
- L'intercept avec l'axe des ordonnées (I) du profil de la représentation des concentrations plasmatiques en fonction du temps est de 44 mg/L
- La biodisponibilité absolue est de 45%

- 1) Déterminer le temps de concentration maximale (T_{\max}) après une administration unique d'un comprimé de 20 mg
- 2) Déterminer le temps de concentration maximale après l'administration réitérée de cette même formulation toutes les 8 heures jusqu'à l'atteinte de l'état d'équilibre (T'_{\max} ou $T_{\max ss}$)

RÉVISIONS (EX 4 2^{ÈME} SESSION 2018)

Exercice 4 (16 points)

Le bromopride est un principe actif anti-émétique proche chimiquement du métoclopramide. Après l'administration d'un comprimé dosé à 20 mg, les données pharmacocinétiques sont les suivantes :

- La demi-vie d'élimination $(t_{1/2})_{\text{él}}$ est de 2,8 h
- La demi-vie d'absorption $(t_{1/2})_{\text{abs}}$ est de 0,575 h
- L'intercept avec l'axe des ordonnées (I) du profil de la représentation des concentrations plasmatiques en fonction du temps est de 44 mg/L
- La biodisponibilité absolue est de 45%

- 1) Déterminer le temps de concentration maximale (T_{max}) après une administration unique d'un comprimé de 20 mg (3 pts)

$$T_{\text{max}} = \ln(K_a/k_e) / (k_a - k_e) \rightarrow T_{\text{max}} = \ln(1,21/0,248) / (1,21 - 0,248) = 1,65\text{h}$$

- 2) Déterminer le temps de concentration maximale après l'administration répétée de cette même formulation toutes les 8 heures jusqu'à l'atteinte de l'état d'équilibre (T'_{max} ou $T_{\text{max ss}}$) (4 pts)

$$T'_{\text{max}} = \ln(K_a(1 - e^{-k_e\tau})/k_e(1 - e^{-k_a\tau})) / (k_a - k_e) \rightarrow T'_{\text{max}} = \ln(1,21 \times 0,863 / 0,248 \times 1) / (1,21 - 0,248) = 1,45\text{h}$$

RÉVISIONS (EX 4 2^{ÈME} SESSION 2018)

Exercice 4 (16 points)

Etant entendu que 1) le modèle est mono-compartmental, 2) qu'il n'y a pas de retard à l'absorption et 3) que la cinétique est linéaire ;

- 1) Déterminer la concentration moyenne à l'état d'équilibre ($C_{ss\ moy}$) pour une administration de comprimés dosés à 10 mg toutes les 4h, puis pour une administration de comprimés dosés à 20 mg toutes les 8h. (4 pts)

$$C(t) = A e^{-ket} - A e^{-kat}$$

Si $D = 20$ mg/L et $A = 44$ mg/L, la cinétique étant linéaire alors à $D = 10$ mg/L $A = 22$ mg/L

$$C_{ss\ moy} = AUC_{(0 \rightarrow \tau)} / \tau$$

$$AUC = A/ke - A/Ka = 22/0,248 - 22/1,21 = 70,5 \text{ mg.h/L} \text{ Soit } C_{ss\ moy} = 70,5 / 4 = 17,6 \text{ mg/L}$$

RÉVISIONS (EX 4 2^{ÈME} SESSION 2018)

Exercice 4 (16 points)

Etant entendu que 1) le modèle est mono-compartmental, 2) qu'il n'y a pas de retard à l'absorption et 3) que la cinétique est linéaire ;

- 1) Déterminer la concentration moyenne à l'état d'équilibre ($C_{ss\ moy}$) pour une administration de comprimés dosés à 10 mg toutes les 4h, puis pour une administration de comprimés dosés à 20 mg toutes les 8h. (4 pts)

$$C(t) = A e^{-ket} - A e^{-kat}$$

Si $D = 20$ mg/L et $A = 44$ mg/L,

$$C_{ss\ moy} = AUC_{(0 \rightarrow \tau)} / \tau$$

$$AUC = A/ke - A/Ka = 44/0,248 - 44/1,21 = 141 \text{ mg.h/L} \text{ Soit } C_{ss\ moy} = 144 / 8 = 17,6 \text{ mg/L}$$

RÉVISIONS (EX 4 2^{ÈME} SESSION 2018)

Exercice 4 (16 points)

Etant entendu que 1) le modèle est mono-compartmental, 2) qu'il n'y a pas de retard à l'absorption et 3) que la cinétique est linéaire ;

- 1) Déterminer le facteur d'accumulation (R) pour une administration de comprimés dosés à 10 mg toutes les 6h, puis pour une administration de comprimés dosés à 20 mg toutes les 6h (3 pts)
- 2) Déterminer le facteur d'amplitude (F) pour une administration de comprimés dosés à 20 mg toutes les 4h (2 pts)

$$R = 1 / ((1 - e^{-ke\tau}) \times (1 - e^{-ka\tau}))$$

- Si $D = 10 \text{ mg/L}$ et $\tau = 6 \text{ h}$; $R = 1 / (0,774 \times 0,9993) = 1,3$
- Si $D = 20 \text{ mg/L}$ et $\tau = 6 \text{ h}$; $R = 1 / (0,774 \times 0,9993) = 1,3$

Le rapport d'accumulation est identique car il ne dépend que de l'intervalle d'administration et non de la dose administrée.

$$\Phi = C_{ss \text{ max}} / C_{ss \text{ min}} = e^{ke\tau} = e^{(0,248 \times 4)} = 2,7$$