

TD de pharmacocinétique (Corrigés)

Exercice 1 : Pharmacocinétique de la théophylline

1- Le sujet a reçu $6 \times 60 = 360$ mg de théophylline, le volume de distribution est donc de :

$$V_D = \frac{\text{Dose}}{C_0} = \frac{360}{20}$$

$$\text{d'où } V_D = 18 \text{ L}$$

2- Connaissant la demi-vie de la théophylline chez ce patient on peut calculer la clairance totale à partir de :

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \times V_D}{Cl_{\text{tot}}} \text{ d'où } Cl_{\text{tot}} = \frac{\ln 2 \times V_D}{t_{1/2}} = \frac{0,693 \times 18}{8}$$
$$\text{d'où } Cl_{\text{tot}} = 1,56 \text{ L.h}^{-1}$$

3- Après 4 jours soit une durée de $12 t_{1/2}$ la concentration en théophylline est de :

$$\frac{C_0}{2^{12}} = \frac{C_0}{4096} = \frac{20}{4096} = 0,0049 \text{ mg.L}^{-1}$$

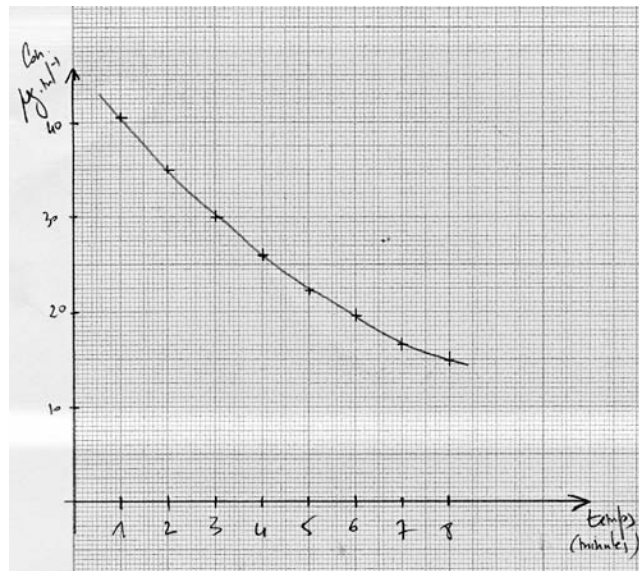
La dose nécessaire afin d'obtenir une concentration maximale C_m qui correspond à C_0 est donc :

$$V_D = \frac{\text{Dose}}{C_0} \text{ d'où } \text{Dose} = V_D \cdot C_0 = 18 \times 15$$

$$\text{D'où la dose nécessaire est de } 270 \text{ mg}$$

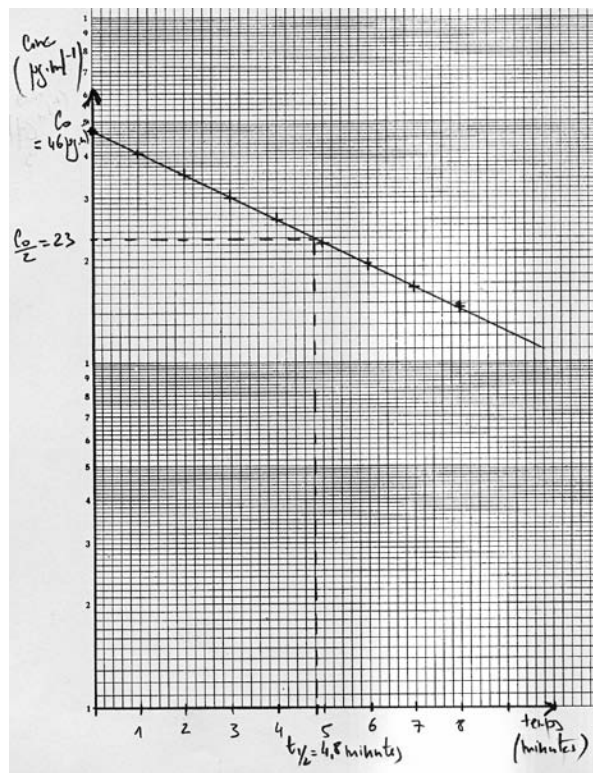
Exercice n°2 : Pharmacocinétique de l'aztréonam (d'après Cuzzolin *et al.* « pharmacokinetic and renal tolerance of aztreonam in premature infants " Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1991)

1- Afin de choisir le modèle pharmacocinétique que nous allons utiliser il faut dans un premier temps tracer la courbe d'évolution de la concentration plasmatique d'aztréonam en fonction du temps.



Cette courbe a un aspect d'exponentielle simple d'équation $C = C_0 \cdot e^{-kt}$, nous allons donc choisir un modèle mono-compartmental.

2- Nous allons maintenant déterminer graphiquement la concentration plasmatique d'aztréonam à t_0 et le temps de demi-vie $t_{1/2}$ après linéarisation de la courbe en traçant $\ln C = \ln C_0 - k_e t$, nous utiliserons une échelle semi-logarithmique ce qui permet de tracer directement la courbe. On obtient :



On obtient donc $C_0 = 46 \mu\text{g.ml}^{-1}$ et $t_{1/2} = 4,8$ minutes

On peut alors calculer : $k_e = \ln 2 / t_{1/2}$ d'où $k_e = 0,144 \text{ min}^{-1}$

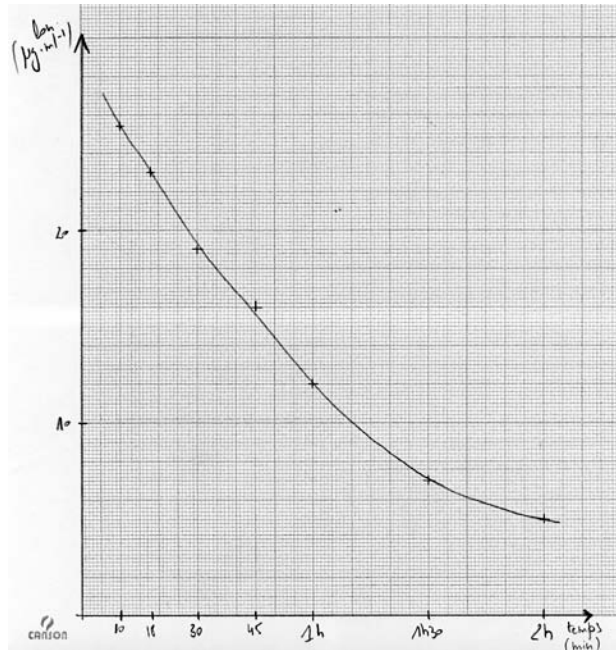
$$AUC = C_0/k_e \text{ d'où } AUC = 319 \mu\text{g.min.ml}^{-1}$$

$$V_D = \text{Dose}/C_0 = 163,96/46 \text{ d'où } V_D = 3,56 \text{ L}$$

$$Cl_{\text{tot}} = k_e.V_D = 0,144 \times 3,56 \text{ d'où } Cl_{\text{tot}} = 0,513 \text{ L.min}^{-1}$$

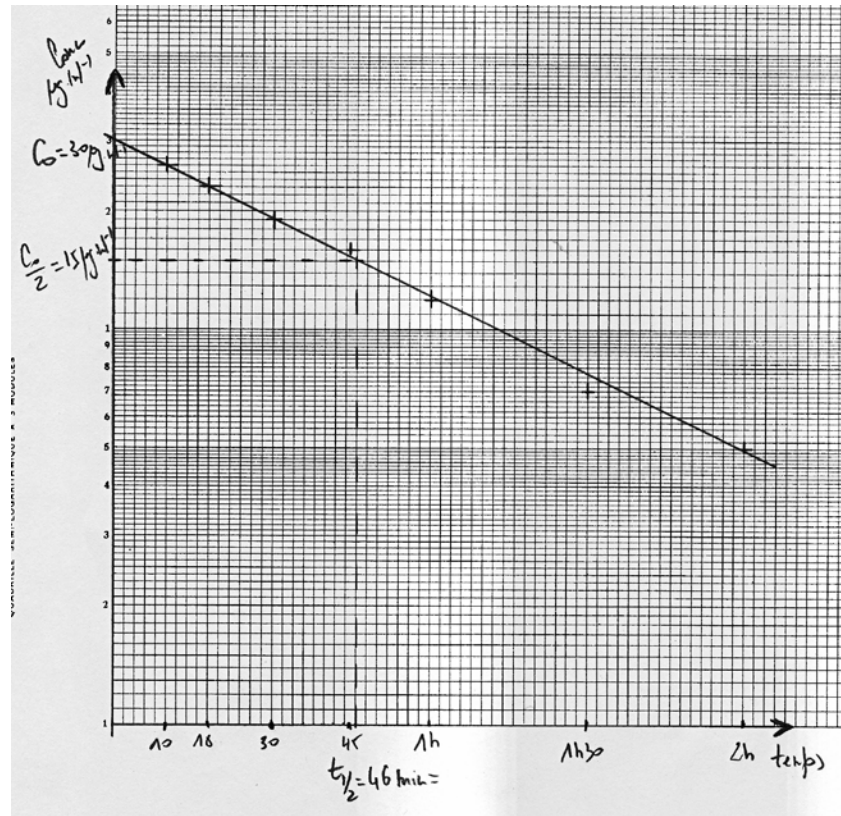
Exercice n°3 : Pharmacocinétique de l'acyclovir chez le singe (d'après Miranda *et al.* « Metabolic fate and pharmacokinetics of the acyclovir prodrug valaciclovir in cynomolgus monkeys " Drug metabolism disposal 1994)

1- Afin de choisir le modèle pharmacocinétique que nous allons utiliser il faut dans un premier temps tracer la courbe d'évolution de la concentration plasmatique d'acyclovir en fonction du temps.



Cette courbe a un aspect d'exponentielle simple d'équation $C = C_0.e^{-kt}$, nous allons donc choisir un modèle monocompartimental.

2- Nous allons maintenant déterminer graphiquement la concentration plasmatique d'acyclovir à t_0 et le temps de demi-vie $t_{1/2}$ après linéarisation de la courbe en traçant $\ln C = \ln C_0 - k_e t$, nous utiliserons une échelle semi-logarithmique ce qui permet de tracer directement la courbe. On obtient :



On obtient donc $C_0 = 30 \mu\text{g.ml}^{-1}$ et $t_{1/2} = 46 \text{ minutes} = 0,77 \text{ h}$

On peut alors calculer : $k_e = \ln 2 / t_{1/2}$ d'où $k_e = 0,90 \text{ h}^{-1}$

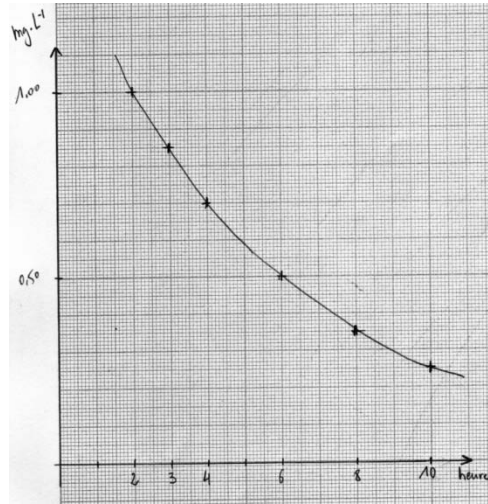
$$AUC = C_0/k_e \text{ d'où } AUC = 33 \mu\text{g.h.ml}^{-1}$$

$$V_D = \text{Dose}/C_0 = 33,5/30 \text{ d'où } V_D = 1,1 \text{ L}$$

$$Cl_{\text{tot}} = k_e.V_D = 0,90 \times 1,1 \text{ d'où } Cl_{\text{tot}} = 0,99 \text{ L.h}^{-1}$$

Exercice n°4 : Etude pharmacocinétique de la ciprofloxacine (d'après Lettieri *et al.* « pharmacokinetic profiles of ciprofloxacin after single intravenous and oral dose" Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1992)

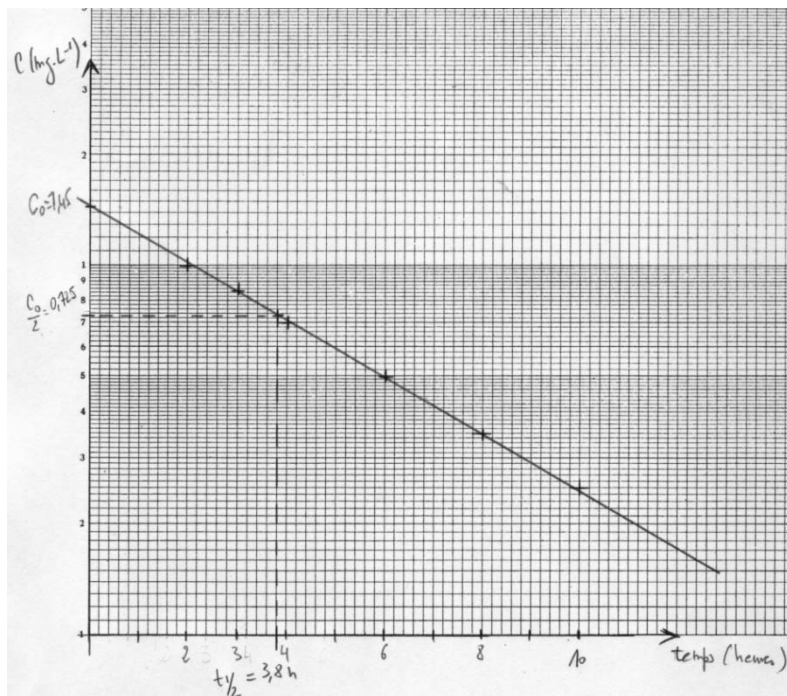
1- Afin de choisir le modèle pharmacocinétique que nous allons utiliser il faut dans un premier temps tracer la courbe d'évolution de la concentration sanguine en ciprofloxacine en fonction du temps.



Cette courbe a un aspect d'exponentielle simple d'équation $C = C_0 \cdot e^{-kt}$, nous allons donc choisir un modèle monocompartimental.

2- En utilisant le modèle choisi, déterminez les principaux paramètres pharmacocinétiques (concentration sanguine à t_0 , $t_{1/2}$, constante de vitesse d'élimination, aire sous la courbe, volume de distribution et clairance totale). Que pouvez-vous dire de la diffusion de cette molécule ?

Nous allons déterminer de la concentration sanguine à t_0 et le temps de demi-vie $t_{1/2}$ graphiquement après linéarisation de la courbe en traçant $\ln C = \ln C_0 - k_e t$, nous utiliserons une échelle semi-logarithmique ce qui permet de tracer directement la courbe. On obtient :



On obtient donc $C_0 = 1,45 \text{ mg.L}^{-1}$ et $t_{1/2} = 3,8 \text{ heures}$ c.a.d. 3 h 48 min

On peut alors calculer k_e : $k_e = \ln 2 / t_{1/2}$ $k_e = 0,182 \text{ h}^{-1}$

$AUC = C_0 / k_e$ $AUC = 7,97 \text{ mg.h.L}^{-1}$

$V_D = A_0 / C_0$ $V_D = 207 \text{ L}$

$Cl_{Tot} = k_e \cdot V_D$ $Cl_{Tot} = 37,7 \text{ L.h}^{-1}$

Le volume de distribution pour la ciprofloxacin est de $V_D = 3 \text{ L.Kg}^{-1}$ ce qui correspond à une forte diffusion de la molécule dans l'organisme.

3- A quelle concentration sanguine peut-on s'attendre chez un sujet adulte, 11h15mn après lui avoir administré 1 g de ciprofloxacin par voie IV.

$C_0 = 1000 \text{ mg} / 207 \text{ L} = 4,8 \text{ mg.L}^{-1}$ $11,25 \text{ h} / 3,8 \text{ h} = 3 \text{ } t_{1/2}$

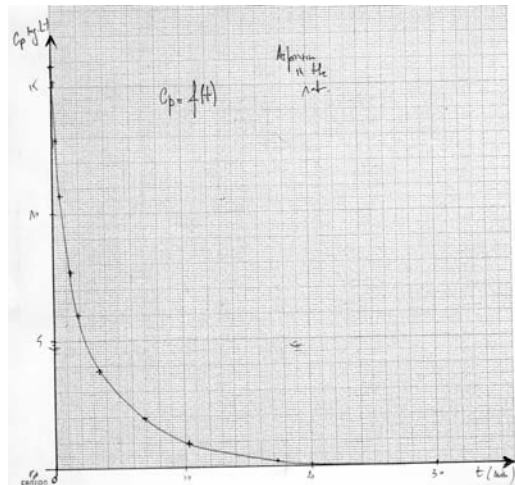
d'où $C = C_0 / 2^3 = \text{Concentration à 11h15mn} = 0,6 \text{ mg.L}^{-1}$

Si à ce moment on lui administre à nouveau 1 g de ciprofloxacin par voie IV, qu'elle sera la concentration maximale sanguine atteinte ?

$C_0' = 4,8 + 0,6 = 5,4 \text{ mg.L}^{-1}$

Exercice n°5 : Pharmacocinétique de l'aspirine chez le rat

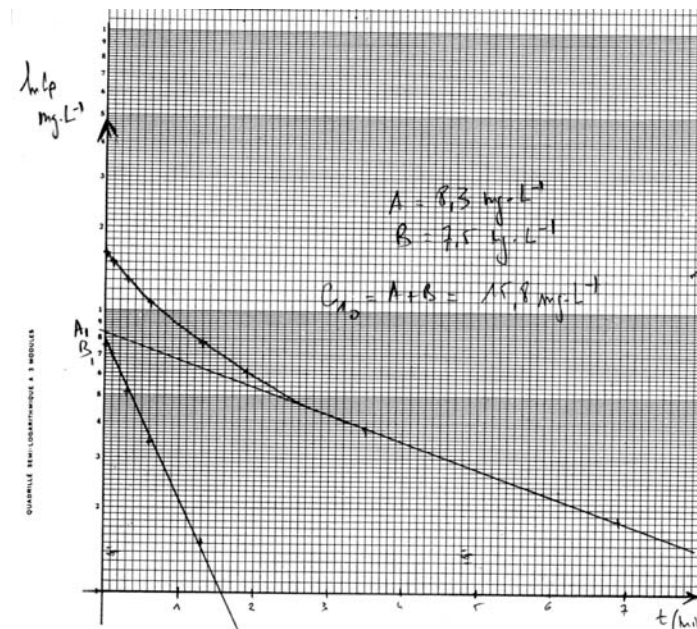
1- Tracer $C_p=f(t)$



Au vu de cette courbe on pense appliquer un modèle bi-compartmental selon la fonction

$$C_p = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

Après transformation logarithmique on obtient la courbe suivante à partir de laquelle on peut déterminer graphiquement A , B , α et β .



En extrapolant la droite correspondant à la phase d'élimination (β) jusqu'à l'axe des ordonnées

on obtient $B = 8,3 \text{ mg.L}^{-1}$ et $\beta = -\frac{\ln(1,8) - \ln(3,8)}{6,9 - 3,5} = 0,22 \text{ min}^{-1}$

On détermine ensuite pour chaque temps de prélèvement la différence entre la C_p réelle et la C_p' extrapolée sur la droite β .

t (min)	Cp	Cp'	Cp-Cp'
0,1	15,2	8,2	7,0
0,3	12,9	7,8	5,1
0,6	10,7	7,3	3,4
1,3	7,7	6,2	1,5
1,9	6,0	5,4	0,6

On trace $\ln(C_p - C_{p'}) = f(t)$ et on obtient une droite de pente élevée caractérisant la phase de distribution α . A partir de cette droite on détermine $A = 7,5 \text{ mg.L}^{-1}$ et

$$\alpha = - \frac{\ln(0,6) - \ln(7,0)}{1,9 - 0,1} = 1,36 \text{ min}^{-1}$$

$$\text{d'où } C_p = 7,5e^{-1,36t} + 8,3e^{-0,22t}$$

1- Déterminer la concentration à $t=0$:

$$C_{p0} = A + B = 7,5 + 8,3 = 15,8 \text{ mg.L}^{-1}$$

2- Calculer l'AUC

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} = \frac{7,5}{1,36} + \frac{8,3}{0,22} = 43,2 \text{ mg.min.L}^{-1}$$

3- Calculer la clearance totale

$$Cl_{\text{tot}} = \frac{A_0}{AUC} = \frac{5 \text{ mg.kg}^{-1} \times 0,275 \text{ kg}}{43,2 \text{ mg.min.L}^{-1}} = 0,032 \text{ L.min}^{-1}$$

4- Calculer les différents volumes de distribution

$$V_{\beta} = \frac{A_0}{\beta \times AUC} = \frac{5 \text{ mg.kg}^{-1} \times 0,275 \text{ kg}}{0,22 \text{ min}^{-1} \times 43,2 \text{ mg.min.L}^{-1}} = 0,155 \text{ L} = 155 \text{ mL}$$

$$V_1 = \frac{A_0}{C_{p0}} = \frac{5 \text{ mg.kg}^{-1} \times 0,275 \text{ kg}}{15,8 \text{ mg.L}^{-1}} = 0,087 \text{ L} = 87 \text{ mL}$$

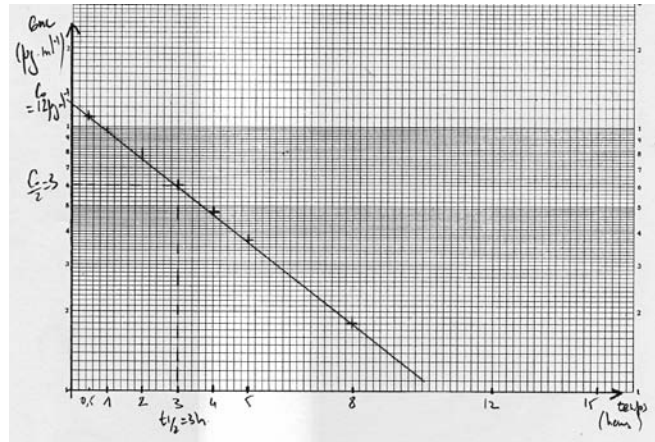
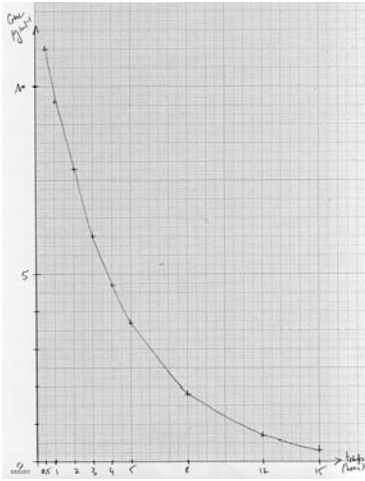
5- Calculer les $t_{1/2}$

$$t_{1/2} \alpha = \frac{\ln 2}{\alpha} = \frac{0,693}{1,36 \text{ min}^{-1}} = 0,51 \text{ min}$$

$$t_{1/2} \beta = \frac{\ln 2}{\beta} = \frac{0,693}{0,22 \text{ min}^{-1}} = 3,15 \text{ min}$$

Exercice n°6 : Etude de la biodisponibilité d'une forme orale de céfixime

1- Détermination des paramètres pharmacocinétiques par voie iv :



On obtient donc $C_0 = 12 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ et $t_{1/2} = 3 \text{ heures}$ c.a.d. 180 minutes

On peut alors calculer k_e : $k_e = \ln 2 / t_{1/2}$

$$k_e = 0,231 \text{ h}^{-1}$$

$$AUC = C_0 / k_e$$

$$AUC = 51,9 \mu\text{g}.\text{h}.\text{ml}^{-1}$$

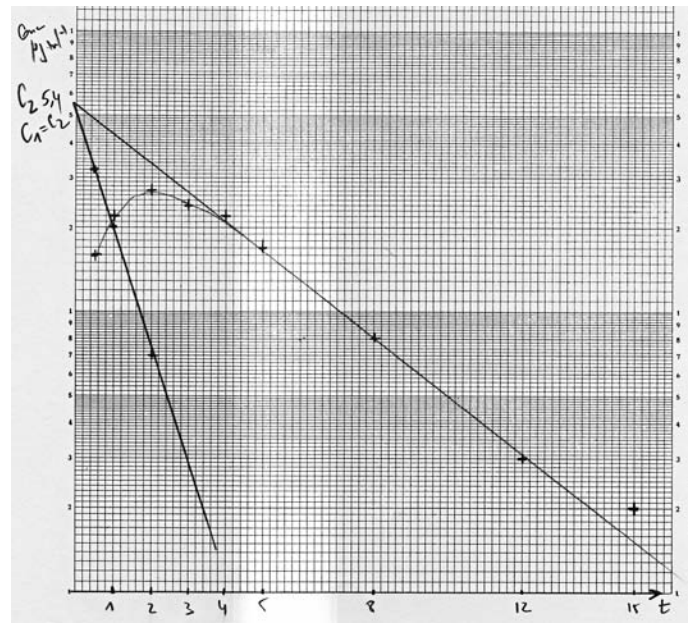
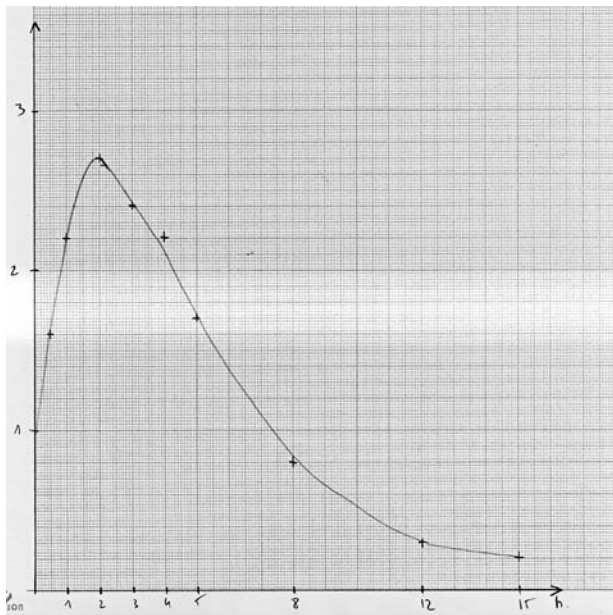
$$V_D = A_0 / C_0 = 200 / 12$$

$$V_D = 16,7 \text{ L}$$

$$Cl_{Tot} = k_e \cdot V_D$$

$$Cl_{Tot} = 3,85 \text{ L}.\text{h}^{-1}$$

2- Détermination des paramètres pharmacocinétiques par voie orale :



$$C = -C_1 e^{-k_a t} + C_2 \cdot e^{-k t} \quad \text{on suppose que } k_a \gg k_e \text{ et donc rapidement on a}$$

$$C' = C_2 \cdot e^{-k t} \Leftrightarrow \ln C' = \ln C_2 - k_e t$$

Graphiquement on détermine $C_2 = 5,4 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ et on calcule la pente qui nous donne $k_e = 0,239 \text{ h}^{-1}$

$$k_e = \frac{\ln 5,4 - \ln 0,8}{0 - 8} = 0,239 \cdot \text{h}^{-1}$$

On utilise ensuite la méthode des résidus en calculant pour chaque point expérimental précédant C_{max}

$$|C' - C| = C_1 e^{-k_a t} \Leftrightarrow \ln |C' - C| = \ln C_1 - k_a \cdot t$$

Temps (heures)	C'	$C' - C$
0,5	4,8	3,2
1	4,3	2,0
2	3,4	0,70

A partir de la droite des résidus on détermine $C_1 = C_2 = 5,4 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ainsi que $k_a = 1,0 \text{ h}^{-1}$

$$k_a = \frac{\ln 5,4 - \ln 2}{0 - 1} = 0,99 \cdot \text{h}^{-1}$$

On calcul ensuite :

$$t_{\max} = \frac{1}{k_a - k_e} \ln \frac{k_a}{k_e} = \frac{1}{1 - 0,239} \ln \frac{1}{0,239}$$

$$\text{D'où } t_{\max} = 1,88 \text{ h}$$

$$C_{\max} = -C_1 e^{-k_a t_{\max}} + C_2 \cdot e^{-k t_{\max}} = C_1 (e^{-k t_{\max}} - e^{-k_a t_{\max}})$$

$$\text{D'où } C_{\max} = 2,7 \mu\text{g.ml}^{-1}$$

On calcule également l'AUC et ainsi on peut évaluer la biodisponibilité absolue de la forme pharmaceutique en calculant le facteur F

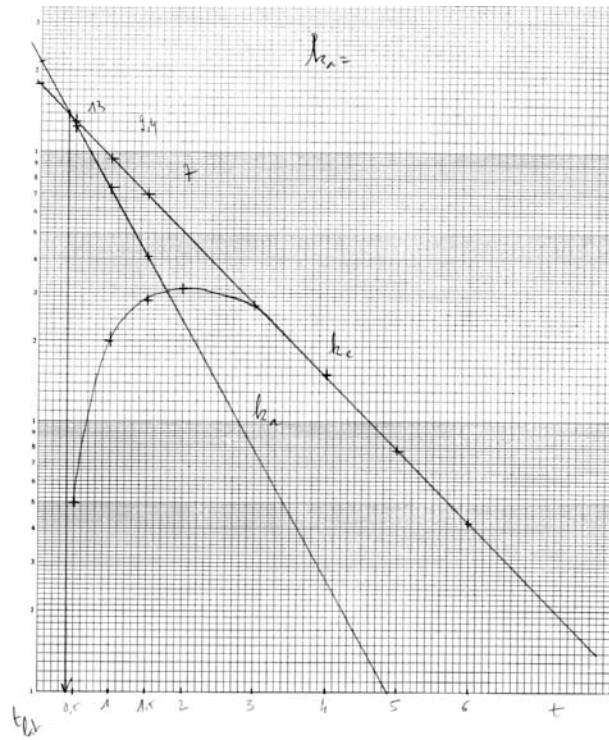
$$AUC_{po} = -\frac{C_1}{k_a} + \frac{C_2}{k_e} = C_1 \left(\frac{1}{k_e} - \frac{1}{k_a} \right) = 5,4 \mu\text{g.ml}^{-1} \left(\frac{1}{0,239 \text{ h}^{-1}} - \frac{1}{1,0 \text{ h}^{-1}} \right)$$

$$\text{D'où } AUC_{po} = 17,2 \mu\text{g.ml}^{-1} \cdot \text{h ainsi}$$

$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}} = \frac{17,2}{51,9} \quad \text{On a donc } F = 0,33$$

Exercice n°7 : Etude de la bioéquivalence de deux formes orales d'ampicilline.

1. L'ampicilline appartient à la famille des β -lactamines qui agissent en inhibant la dernière étape de synthèse du peptidoglycane à savoir la transpeptidation.
2. On trace l'évolution de la concentration en fonction du temps en utilisant une échelle semi-logarithmique.



Temps (heure)	Conc. sang (mg.L-1)	C'	C'-C
0,5	0,50	13	12,5
1	2,0	9,4	7,4
1,5	2,8	7	4,2
2	3,1		
3	2,7		
4	1,5		
5	0,78		
6	0,43		

Graphiquement on détermine $C_2 = 18 \mu\text{g.ml}^{-1}$ et on calcule la pente qui nous donne $k_e = 0,612 \text{ h}^{-1}$

$$k_e = -\frac{\ln 2,7 - \ln 0,43}{3 - 6} = 0,612 \cdot \text{h}^{-1}$$

A partir de la droite des résidus on détermine $C_1 = 21 \mu\text{g.ml}^{-1}$ et $k_a = 1,09 \text{ h}^{-1}$

$$k_a = -\frac{\ln 12,5 - \ln 4,2}{0,5 - 1,5} = 1,09 \cdot \text{h}^{-1}$$

Enfin, C_1 étant différent de C_2 , on détermine graphiquement le temps de latence

$t_{lat} = 0,4$ h soit 24 minutes

$$C = -C_1 e^{-k_a t} + C_2 \cdot e^{-k_e t} = -21 \cdot e^{-k_a(t-t_{lat})} + 18 \cdot e^{-k_e(t-t_{lat})} = -21 \cdot e^{-1,09(t-0,4)} + 18 \cdot e^{-0,612 \cdot (t-0,4)}$$

On calcul ensuite :

$$t_{max} = \frac{1}{k_a - k_e} \ln \frac{k_a}{k_e} = \frac{1}{1,09 - 0,612} \ln \frac{1,09}{0,612}$$

D'où **$t_{max} = 1,6$ h**

$$C_{max} = -C_1 e^{-k_a(t_{max}-t_{lat})} + C_2 \cdot e^{-k_e(t_{max}-t_{lat})} = -21 \cdot e^{-1,09(1,6-0,4)} + 18 \cdot e^{-0,612 \cdot (1,6-0,4)}$$

$$C_{max} = -21 \cdot e^{-1,09 \times 1,2} + 18 \cdot e^{-0,612 \cdot 1,2} = -21 \cdot e^{-1,308} + 18 \cdot e^{-0,7344}$$

D'où **$C_{max} = 3,0 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$**

Le calcul d'AUC donne :

$$\begin{aligned} AUC_{tot} &= \int_0^h C \cdot dt + \int_h^\infty C \cdot dt = \sum \left(\frac{C_i + C_{i+1}}{2} \right) (t_{i+1} - t_i) + \frac{C_h}{k_e} \\ &= \left(\frac{0 + 0,5}{2} \right) (0,5 - 0,4) + \left(\frac{0,5 + 2}{2} \right) (1 - 0,5) + \dots + \left(\frac{0,78 + 0,43}{2} \right) (6 - 5) + \frac{0,43}{0,612} \end{aligned}$$

d'où **$AUC = 10,5 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$**

On détermine maintenant les rapports de bioéquivalence :

$$F_R = \frac{AUC_g}{AUC_{réf}} = \frac{10,5}{11,6} = 0,91 \quad \frac{t_{max_g}}{t_{max_{réf}}} = \frac{1,6}{1,8} = 0,89 \quad \frac{C_{max_g}}{C_{max_{réf}}} = \frac{3,0}{3,0} = 1$$

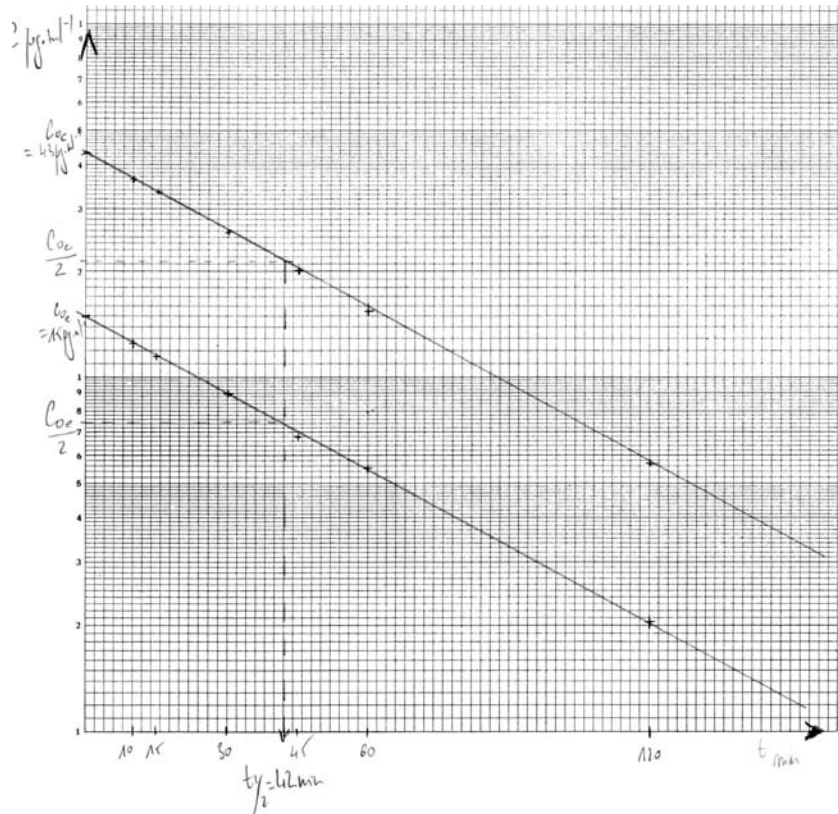
Les 3 rapports se situent entre 0,80 et 1,25, les deux formes sont donc bien bioéquivalentes

Exercice n°8 : Etude pharmacocinétique de l'imipénem au cours de la

grossesse (d'après Heikkilä *et al.* 1992 Pharmacokinetics and transplacental passage of imipenem during pregnancy. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, **36** : 2652-2655)

1. Dans un modèle monocompartimental, la concentration suit la relation $C = C_0 \cdot e^{-k_e t}$, nous allons donc déterminer la concentration sanguine à t_0 et le temps de demi-vie $t_{1/2}$ graphiquement après linéarisation de la courbe en traçant $\ln C = \ln C_0 - k_e t$, nous utiliserons

une échelle semi-logarithmique ce qui permet de tracer directement la courbe. On obtient pour les deux groupes :



A partir des valeurs de C_0 et $T_{1/2}$ obtenues graphiquement, on calcule les autres paramètres pharmacocinétiques.

	C_0	$T_{1/2}$	k_e	AUC	Vd	Cl_t
Controle	$43 \mu\text{g.ml}^{-1}$	42 min	$0,0165 \text{ min}^{-1}$	$2\,600 \mu\text{g.min.ml}^{-1}$	11,6 L	190 ml.min^{-1}
Enceintes	$15 \mu\text{g.ml}^{-1}$	42 min	$0,0165 \text{ min}^{-1}$	$910 \mu\text{g.min.ml}^{-1}$	33,3 L	550 ml.min^{-1}

2. Discussion :

On observe une augmentation de Vd lors de la grossesse qui peut s'expliquer par le passage de l'imipénem dans le compartiment foeto-maternel. La clairance totale est elle aussi augmentée dans un rapport identique à celui de Vd ($\times 2,9$) ce qui explique que l'on observe aucune modification de $t_{1/2}$ et k_e qui dépendent directement de ces valeurs.

En revanche, l'augmentation de Vd entraine une diminution des concentrations plasmatiques de l'imipénem qui nécessiterait une adaptation des posologies si l'on veut rester dans des concentrations efficaces. En pratique, l'imipénem n'est actuellement pas recommandé chez la femme enceinte du fait d'un manque d'information concernant sa toxicité sur le fœtus.

Exercice n°9 : Mise au point d'un schéma thérapeutique pour un nouvel antibiotique actif sur *Staphylococcus aureus*

1- Proposition d'un schéma thérapeutique pour l'administration IV

a- La première chose à faire est de déterminer les paramètres pharmacocinétiques de la molécule à partir de l'étude.

Graphiquement on obtient $C_0 = 12 \text{ mg.L}^{-1}$ et $t_{1/2} = 3 \text{ heures}$

On peut alors calculer k_e : $k_e = \ln 2 / t_{1/2}$ $k_e = 0,231 \text{ h}^{-1}$

$$AUC = C_0 / k_e \quad AUC = 51,9 \text{ mg.h.L}^{-1}$$

$$V_D = A_0 / C_0 = 200 / 12 \quad V_D = 16,7 \text{ L}$$

$$Cl_{Tot} = k_e \cdot V_D \quad Cl_{Tot} = 3,85 \text{ L.h}^{-1}$$

b- A partir de ces données on peut proposer un schéma thérapeutique basé sur les contraintes suivantes :

$$C_{ss} = CMI = 16 \text{ mg.L}^{-1}$$

$$C_{max} < C_{tox} = 40 \text{ mg.L}^{-1}$$

Si on part sur une administration 3 fois par jour soit $I = 8 \text{ heures}$ on calcul dans un premier temps la dose D

$$C_{ss} = \frac{D}{V_D k_e I} \Leftrightarrow D = C_{ss} V_D k_e I \quad \text{d'où } D = 16 \times 16,7 \times 0,231 \times 8 = 494 \text{ mg} \approx \underline{500 \text{ mg}}$$

- Partant de cette posologie à partir voyons si nous sommes toujours dans la zone inférieure à la zone toxique, pour cela on calcul C_{ssmax}

$$C_{ssMAX} = C_0 \left(\frac{1}{1 - e^{-k_e I}} \right) = \frac{D}{V_D} \left(\frac{1}{1 - e^{-k_e I}} \right) = \frac{500}{16,7} \left(\frac{1}{1 - e^{-0,231 \times 8}} \right)$$

d'où $C_{ss MAX} = 35,6 \text{ mg.L}^{-1}$ ce qui reste bien en dessous de la zone de toxicité.

- La zone efficace est atteinte dès la première administration en effet on a

$$C_{1MAX} = \frac{D}{V_D} = \frac{500}{16,7} = 30,5 \text{ mg.L}^{-1}$$

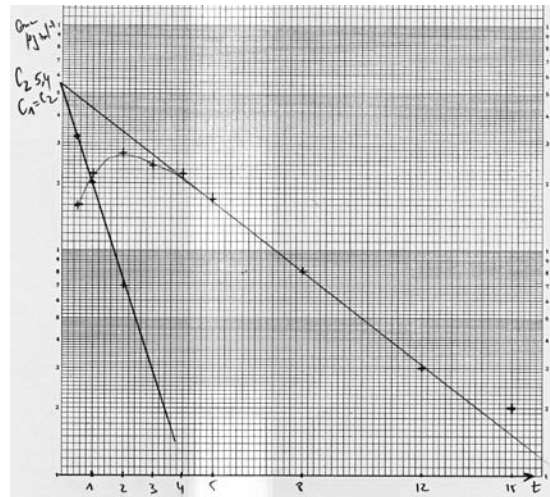
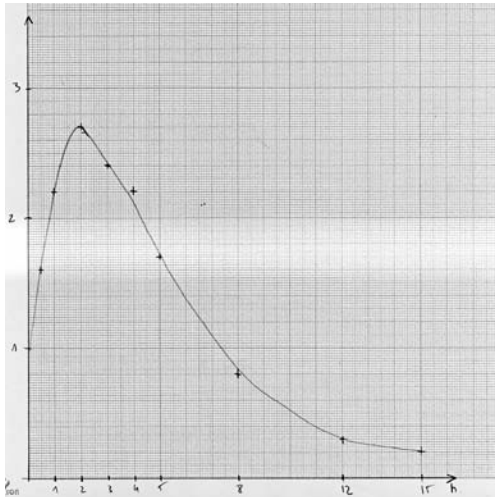
- Une fois atteint l'état d'équilibre, les concentrations oscillent dans l'intervalle de temps I entre C_{ssMAX} et C_{ssMIN} selon la fonction :

$$C_t = C_{ssMAX} e^{-k_e t} \text{ d'où } \ln C_t = \ln C_{ssMAX} - k_e t$$

Avec $C_{ssMAX} = 35,6 \text{ mg.L}^{-1}$ et $C_{ssMIN} = C_{ssMAX} \cdot e^{-k_e \cdot I}$ d'où $C_{ssMIN} = 5,6 \text{ mg.L}^{-1}$

D'où $t = \frac{\ln C_{ssMAX} - \ln C_t}{k_e}$ on arrive donc à $C = 16 \text{ mg.L}^{-1}$ après 3,57 h soit 44,6 % de l'intervalle I.

2- Proposition d'un schéma thérapeutique pour l'administration orale :



$$C = -C_1 e^{-k_a t} + C_2 \cdot e^{-k t} \text{ on suppose que } k_a \gg k_e \text{ et donc rapidement on a } C' = C_2 \cdot e^{-k t} \Leftrightarrow \ln C' = \ln C_2 - k_e t$$

Graphiquement on détermine $C_2 = 5,4 \mu\text{g.ml}^{-1}$ et on calcule la pente qui nous donne $k_e = 0,239 \text{ h}^{-1}$

$$k_e = \frac{\ln 5,4 - \ln 0,8}{0 - 8} = 0,239 \cdot \text{h}^{-1}$$

On utilise ensuite la méthode des résidus en calculant pour chaque point expérimental précédant C_{max}

$$|C' - C| = C_1 e^{-k_a t} \Leftrightarrow \ln|C' - C| = \ln C_1 - k_a t$$

Temps (heures)	C'	C'-C
0,5	4,8	3,2
1	4,3	2,0
2	3,4	0,70

A partir de la droite des résidus on détermine $C_1 = C_2 = 5,4 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ainsi que $k_a = 1,0 \text{ h}^{-1}$

$$k_a = \frac{\ln 5,4 - \ln 2}{0 - 1} = 0,99 \text{ h}^{-1}$$

On calcul ensuite :

$$t_{\max} = \frac{1}{k_a - k_e} \ln \frac{k_a}{k_e} = \frac{1}{1 - 0,239} \ln \frac{1}{0,239}$$

D'où $t_{\max} = 1,88 \text{ h}$

$$C_{\max} = -C_1 e^{-k_a t_{\max}} + C_2 e^{-k_e t_{\max}} = C_1 (e^{-k_e t_{\max}} - e^{-k_a t_{\max}})$$

D'où $C_{\max} = 2,7 \mu\text{g.ml}^{-1}$

On calcule également l'AUC et ainsi on peut évaluer la biodisponibilité absolue de la forme pharmaceutique en calculant le facteur F

$$AUC_{po} = -\frac{C_1}{k_a} + \frac{C_2}{k_e} = C_1 \left(\frac{1}{k_e} - \frac{1}{k_a} \right) = 5,4 \mu\text{g.ml}^{-1} \left(\frac{1}{0,239 \text{ h}^{-1}} - \frac{1}{1,0 \text{ h}^{-1}} \right)$$

D'où $AUC_{po} = 17,2 \mu\text{g.ml}^{-1} \cdot \text{h}$ ainsi

$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}} = \frac{17,2}{51,9} \quad \text{On a donc } \underline{\underline{F = 0,33}}$$

Si l'on veut également avoir $C_{ss} = CMI = 16 \text{ mg.L}^{-1}$, la dose à administrer par voie orale est de :

$$C_{ss} = \frac{FD}{V k_e I} \Rightarrow D = \frac{C_{ss} V k_e I}{F} = \frac{16 \times 16,7 \times 0,239 \times 8}{0,33} = 1548 \text{ mg.L}^{-1}$$

D'où la posologie par voie orale proposée de **1 500 mg 3 fois par jour**

On peut alors calculer les valeurs maximales et minimales des concentrations plasmatiques attendues :

$$C_{MAX} = \frac{k_a FD}{(k_a - k_e) V_D} \left(\left(\frac{1}{1 - e^{-k_e I}} \right) e^{-k_e t_{MAX}} - \left(\frac{1}{1 - e^{-k_a I}} \right) e^{-k_a t_{MAX}} \right) \text{ on prend naturellement}$$

le t_{max} issu de l'étude PK par voie orale, 1,88 h soit environ 2 heures

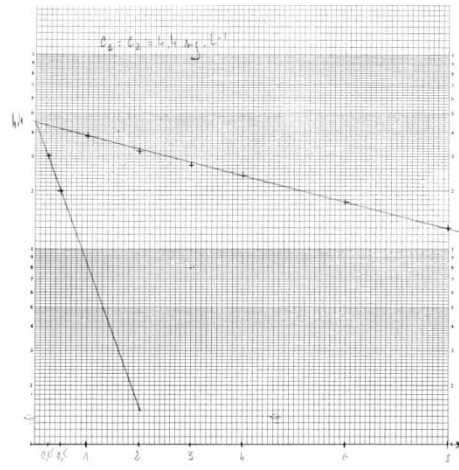
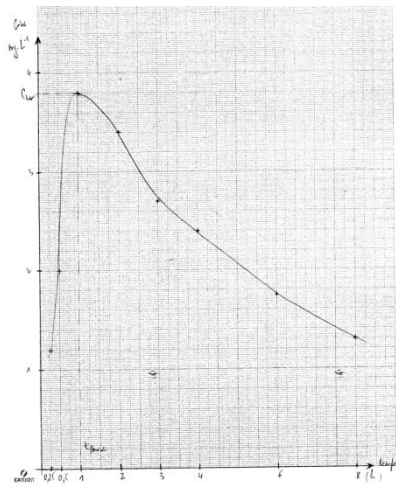
D'où **$C_{ss MAX} = 23,1 \text{ mg.L}^{-1}$**

Pour $C_{ss MIN}$, cette concentration est obtenue soit pour $t = 0$, soit pour $t = I$

$$C_{MIN} = \frac{k_a FD}{(k_a - k_e) V_D} \left(\left(\frac{1}{1 - e^{-k_e I}} \right) - \left(\frac{1}{1 - e^{-k_a I}} \right) \right) \quad t=0 \text{ on obtient } \underline{\underline{C=6,7 \text{ mg.L}^{-1}}}$$

$$C_{MIN} = \frac{k_a FD}{(k_a - k_e) V_D} \left(\left(\frac{1}{1 - e^{-k_e I}} \right) e^{-k_e I} - \left(\frac{1}{1 - e^{-k_a I}} \right) e^{-k_a I} \right) \quad t=I \text{ on obtient } \underline{\underline{C=6,8 \text{ mg.L}^{-1}}}$$

Exercice n°10 : Etude pharmacocinétique de la Lévofoxacine chez des sujets infectés par le VIH et recevant de la Zidovudine



Graphiquement on détermine $t_{\max}=1,0 \text{ h}$ et $C_{\max}=3,8 \mu\text{g.ml}^{-1}$

$$C = -C_1 e^{-k_a t} + C_2 \cdot e^{-k_e t} \quad \text{on suppose que } k_a \gg k_e \text{ et donc rapidement on a}$$

$$C' = C_2 \cdot e^{-k_e t} \Leftrightarrow \ln C' = \ln C_2 - k_e t$$

Graphiquement on détermine $C_2 = 4,4 \mu\text{g.ml}^{-1}$ et on calcule la pente qui nous donne $k_e = 0,152 \text{ h}^{-1}$

$$k_e = \frac{\ln 4,4 - \ln 1,3}{0 - 8} = 0,152 \cdot \text{h}^{-1}$$

On utilise ensuite la méthode des résidus en calculant pour chaque point expérimental précédant $C_{\max}$

$$|C' - C| = C_1 e^{-k_a t} \Leftrightarrow \ln |C' - C| = \ln C_1 - k_a t$$

Temps (heures)	C'	$C' - C$
0,25	4,0	2,0
0,5	4,2	3,0

A partir de la droite des résidus on détermine $C_1 = C_2 = 4,4 \mu\text{g.ml}^{-1}$ ainsi que $k_a = 1,58 \text{ h}^{-1}$

$$k_a = \frac{\ln 4,4 - \ln 2}{0 - 0,5} = 1,58 \cdot \text{h}^{-1}$$

On calcule également l'AUC et ainsi on peut évaluer la biodisponibilité absolue de la forme pharmaceutique en calculant le facteur F

$$AUC_{po} = -\frac{C_1}{k_a} + \frac{C_2}{k_e} = C_1 \left(\frac{1}{k_e} - \frac{1}{k_a} \right) = 4,4 \mu g \cdot ml^{-1} \left(\frac{1}{0,152 h^{-1}} - \frac{1}{1,58 h^{-1}} \right)$$

D'où **$AUC_{po} = 26,2 \text{ mg} \cdot L^{-1} \cdot h$**

On calcule alors la clairance et le volume de distribution

$$\frac{Cl}{F} = \frac{D}{AUC} = \frac{350}{26,2} = 13,3 L \cdot h^{-1}$$

$$\frac{V}{F} = \frac{D}{k_e AUC} = \frac{350}{0,152 \times 26,2} = 87,9 L$$

Partant de ces résultats il est possible de prédire les concentrations minimales et maximales que l'on va obtenir lors d'une administration réitérée de 350 mg toutes les 8 heures. On les obtient par les formules

$$C_{MAX} = \frac{k_a F D}{(k_a - k_e) V_D} \left(\left(\frac{1}{1 - e^{-k_e I}} \right) e^{-k_e t_{MAX}} - \left(\frac{1}{1 - e^{-k_a I}} \right) e^{-k_a t_{MAX}} \right) \text{ on prend naturellement}$$

le t_{max} issu de l'étude PK par voie orale, 1 h

D'où **$C_{SS MAX} = 5,4 \text{ mg} \cdot L^{-1}$**

Pour $C_{SS MIN}$, cette concentration est obtenue soit pour $t = 0$, soit pour $t = I$

$$C_{MIN} = \frac{k_a F D}{(k_a - k_e) V_D} \left(\left(\frac{1}{1 - e^{-k_e I}} \right) - \left(\frac{1}{1 - e^{-k_a I}} \right) \right) \quad t=0 \text{ on obtient } \underline{C_{SS MIN} = 1,85 \text{ mg} \cdot L^{-1}}$$

$$C_{MIN} = \frac{k_a F D}{(k_a - k_e) V_D} \left(\left(\frac{1}{1 - e^{-k_e I}} \right) e^{-k_e I} - \left(\frac{1}{1 - e^{-k_a I}} \right) e^{-k_a I} \right) \quad t=I \text{ on obtient } \underline{C = 1,85 \text{ mg} \cdot L^{-1}}$$

Exercice n°11 : Détermination de la biodisponibilité d'une forme orale de méloxicam chez la chèvre

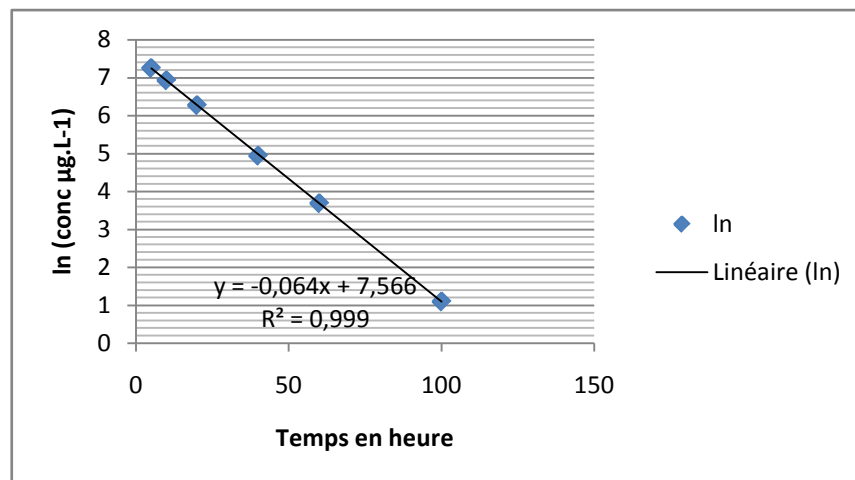
On nous demande de déterminer la biodisponibilité absolue de la forme orale soit

$$F = AUC_{\text{orale}} / AUC_{\text{iv}}$$

- Dans un premier temps calculons AUC voie IV :

Dans un premier temps on trace $\ln(C) = f(t)$

Temps (heures)	C ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	Ln (C)
5	1410	7,25
10	1020	6,93
20	530	6,27
40	140	4,94
60	40	3,69
100	3	1,10



On en déduit $C_0 = \exp(7,57) = 1939$ d'où $C_0 = 1,94 \text{ mg.L}^{-1}$
Ainsi que $k_e = 0,065 \text{ h}^{-1}$

On peut alors calculer $AUC_{\text{iv}} = C_0/k_e = 1,94/0,065 = 29,8$ $AUC_{\text{iv}} = 29,8 \text{ mg.h.L}^{-1}$

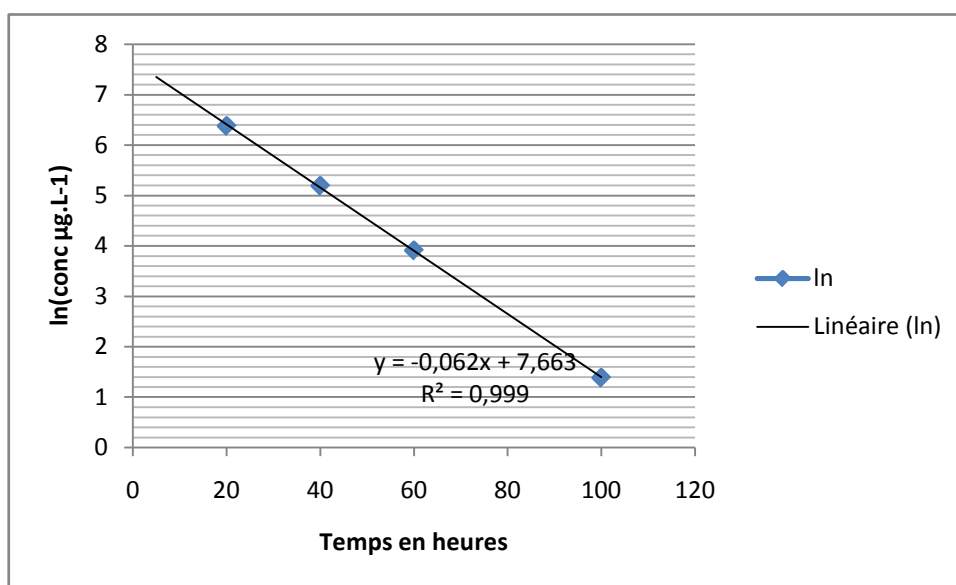
- Dans un second temps calculons AUC voie orale :

On sait que lors d'une administration orale dans un modèle monocompartimental, l'évolution de C en fonction du temps est de la forme

$$C = -Ae^{-k_a t} + Be^{-k_e t}$$

A partir des résultats expérimentaux obtenus, on voit que le t_{max} situe après 10 h. On peut donc déterminer les paramètres de la phase d'élimination à partir des prélèvements 20, 40, 60 et 100 heures

Temps (heures)	Ln(C)
1	5,48063892
5	6,63331843
10	6,75693239
20	6,38012254
40	5,19295685
60	3,91202301
100	1,38629436



A partir de ce tracé on détermine

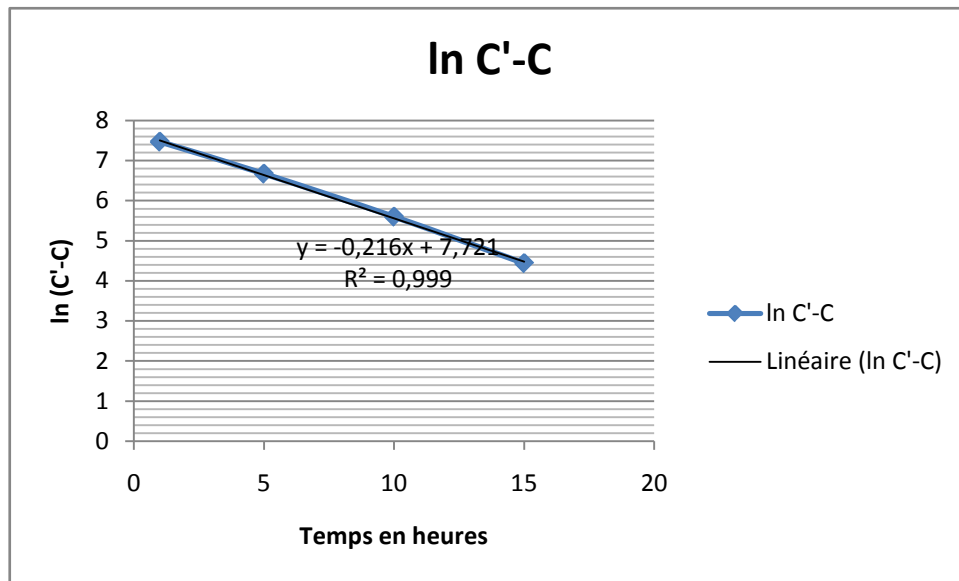
On en déduit $B = \exp(7,66) = 2122$ d'où **$B = 2,12 \text{ mg.L}^{-1}$**

Ainsi que **$k_e = 0,063 \text{ h}^{-1}$**

En utilisant la méthode des résidus sur les prélèvements 1,25, 10 et 15 heures on va pouvoir déterminer les paramètres de la phase d'absorption

	C	C'	C'-C	ln C'-C
1	240	1992,25	1752,25	7,47
5	760	1548,47	788,47	6,67

10	860	1130,05	270,05	5,60
15	740	824,70	84,70	4,44



A partir de ce tracé on détermine

On en déduit $A = \exp(7,72) = 2252$ d'où $A = 2,25 \text{ mg.L}^{-1}$

Ainsi que $k_a = 0,216 \text{ h}^{-1}$

A partir de ces valeurs on calcul AUC orale

$$AUC = \int_0^{\infty} C \cdot dt = \int_0^{\infty} (-Ae^{-k_a t} + Be^{-k_e t}) = -A \int_0^{\infty} e^{-k_a t} + B \int_0^{\infty} e^{-k_e t}$$

$$AUC = -A \left[\frac{-1}{-k_a} \right] + B \left[\frac{-1}{-k_e} \right] = -\frac{A}{k_a} + \frac{B}{k_e}$$

$$AUC = -\frac{2,25}{0,216} + \frac{2,12}{0,063} = -10,4 + 33,6 = 23,2$$

D'où $AUC_{\text{orale}} = 23,2 \text{ mg.h.L}^{-1}$

On est donc en mesure maintenant de déterminer

$$F = \frac{AUC_{\text{orale}}}{AUC_{\text{iv}}} = \frac{23,2}{29,8} = 0,78$$

La biodisponibilité absolue de cette forme orale de méloxicam est donc de 78 % chez la chèvre