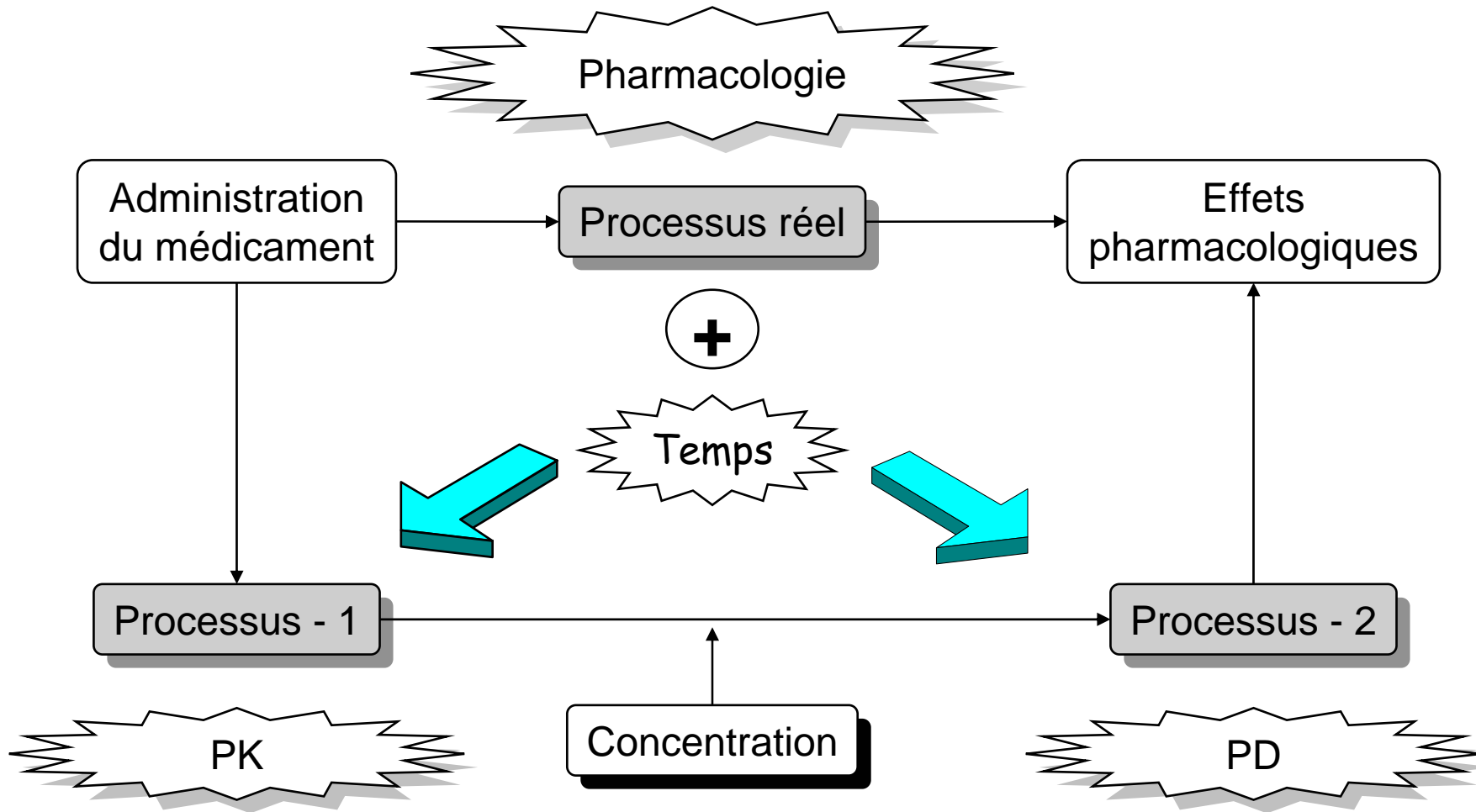


2e PARTIE : PK compartimentale linéaire



- ❶ La structure compartimentale. Les constantes de transfert. Modèles compartimentaux, mamillaires, ouverts.
- ❷ Description mathématique : modèle élémentaire dynamique, états, paramètres.
- ❸ Propriétés fondamentales : principe de superposition. Clairance et protocoles d'administration. Administrations extravasculaires.
- ❹ Expression analytique générale. Macroconstantes et microconstantes. Protocoles complexes d'administrations.
- ❺ Simulation : administrations répétées, flip-flop, sensibilité aux conditions initiales.

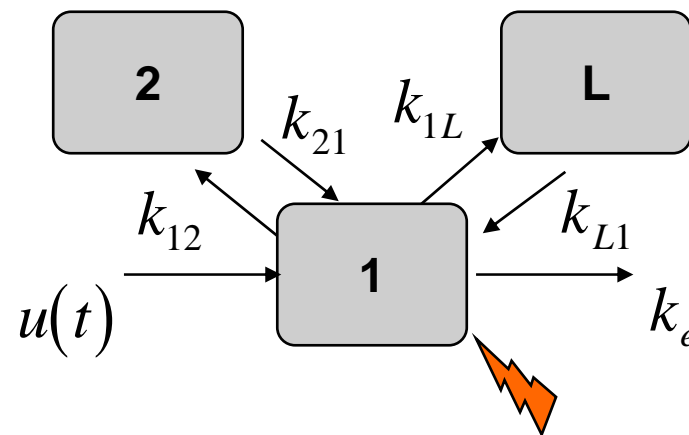
Le domaine



La structure compartimentale



- Compartiment (cpt) : l'espace biologique où le médicament est distribué de manière homogène. Il est caractérisé par son volume (unités : espace).
- Constantes de transfert (cst) : assurent les connexions entre compartiments (unités : temps⁻¹).
- Modèles compartimentaux, mamillaires, ouverts :
 - Cpt **central** : le médicament administré est distribué et éliminé à partir du cpt central. Les observations sont effectuées dans le cpt central.
 - Cpts **périphériques** : pas d'échange possible entre eux.



Description mathématique



- **Etats** : sont les quantités, q , ou les concentrations, y , dans les cpts.
- **Paramètres** : sont les volumes de distribution, V , et les constantes de transfert k_{ij} (appelés **microconstantes**, **μ -cst**).
- **Modèle élémentaire dynamique** :
 - Les quantités et les constantes de transfert (k_{ij}) sont pris en compte dans un processus du **premier ordre** (linéaire), la loi de Fick :

La vitesse d'élimination du médicament à partir d'un cpt donné est proportionnelle à la quantité du médicament présente dans ce cpt

$$\frac{dq}{dt} = -k_{ij} \cdot q$$

- Pour une configuration compartimentale donnée, **assembler** les modèles élémentaires et établir un **système** d'équations différentielles (DE).

Propriétés fondamentales



- **Note** : Si les cpts périphériques ne sont pas échantillonnés, leur volume ne peut pas être calculé. Un volume **fictif** peut être évalué sous l'hypothèse de l'**égalité des flux** entre cpts :

$$V_i = (k_{1i}/k_{i1}) \cdot V_1 \quad i = 2, L$$

- **Propriétés** :

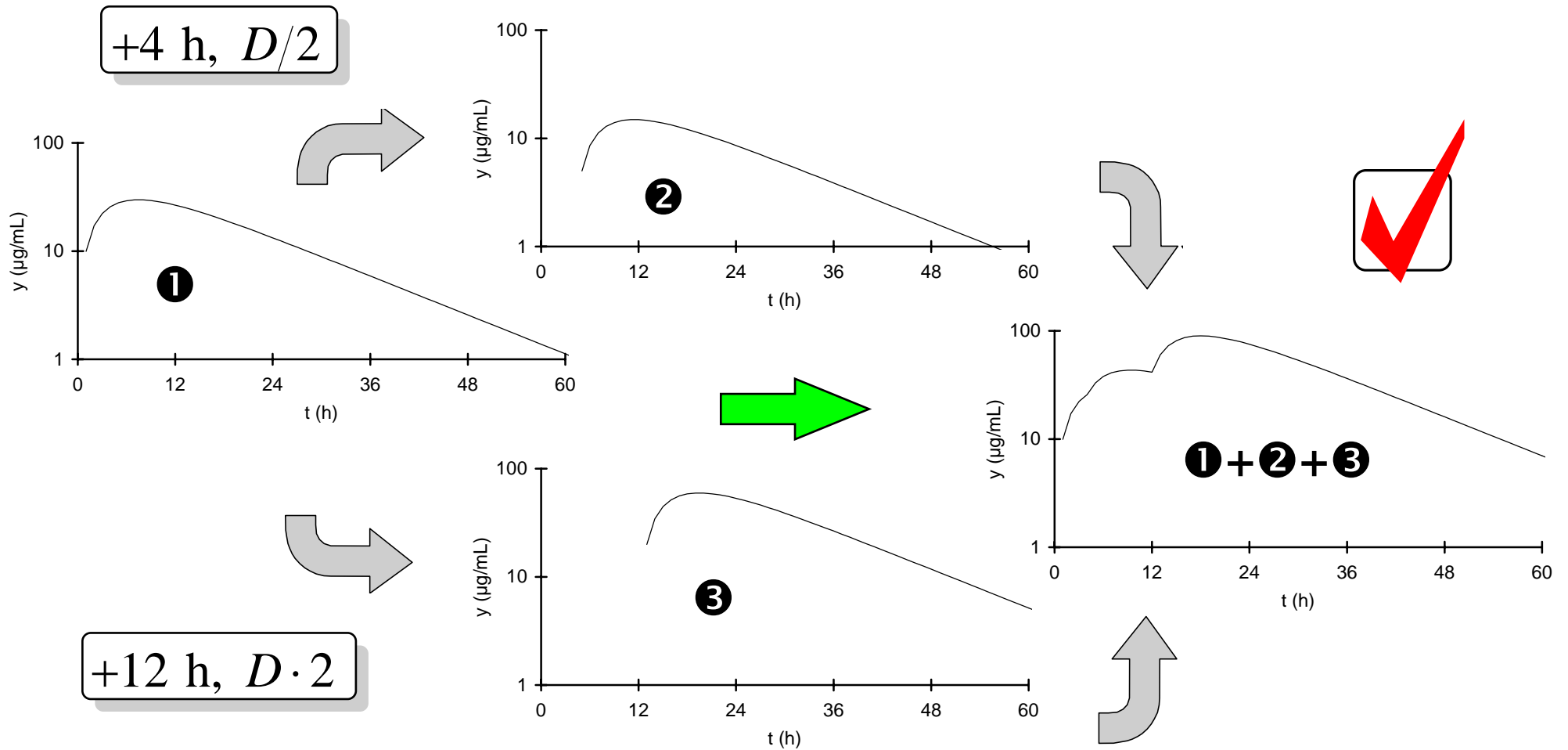
★ Sous l'hypothèse de l'égalité des flux, le **volume total de distribution** est :

$$V_T = V_1 \cdot \left[1 + \sum_{i=2}^L (k_{1i}/k_{i1}) \right]$$

- ★ Le nbr des paramètres dans DE est le **double** de L (V_1 , k_e et paires $k_{1i} - k_{i1}$).
- ★ DE sont linéaires, alors y est **PK linéaire** par rapport à la quantité administrée, D .
- ★ Grâce à la **linéarité PK**, le principe de **superposition** s'applique :

La cinétique résultante d'un protocole d'administration composé peut être évaluée par la combinaison linéaire des cinétiques élémentaires obtenues après administration de chaque composante du protocole

Principe de superposition



Clairance et protocoles d'administration

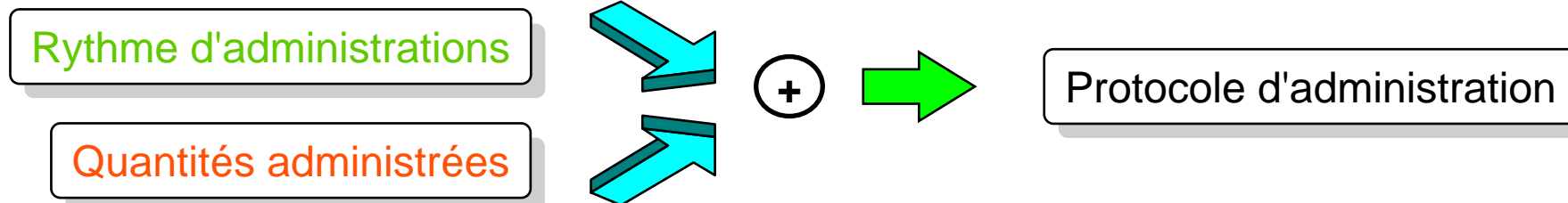


● Définitions de la clairance CL :

- Interne : La capacité d'un processus d'éliminer par unité de temps la quantité du médicament (exprimé par le volume du cpt d'élimination qu'il occupe) : $CL = V_1 \cdot k_e$.
- Externe : La constante de proportionnalité entre D et son image en sortie, la surface sous la courbe «temps-concentration» : $CL = (D/AUC)$.

● Protocoles d'administration $u(t)$:

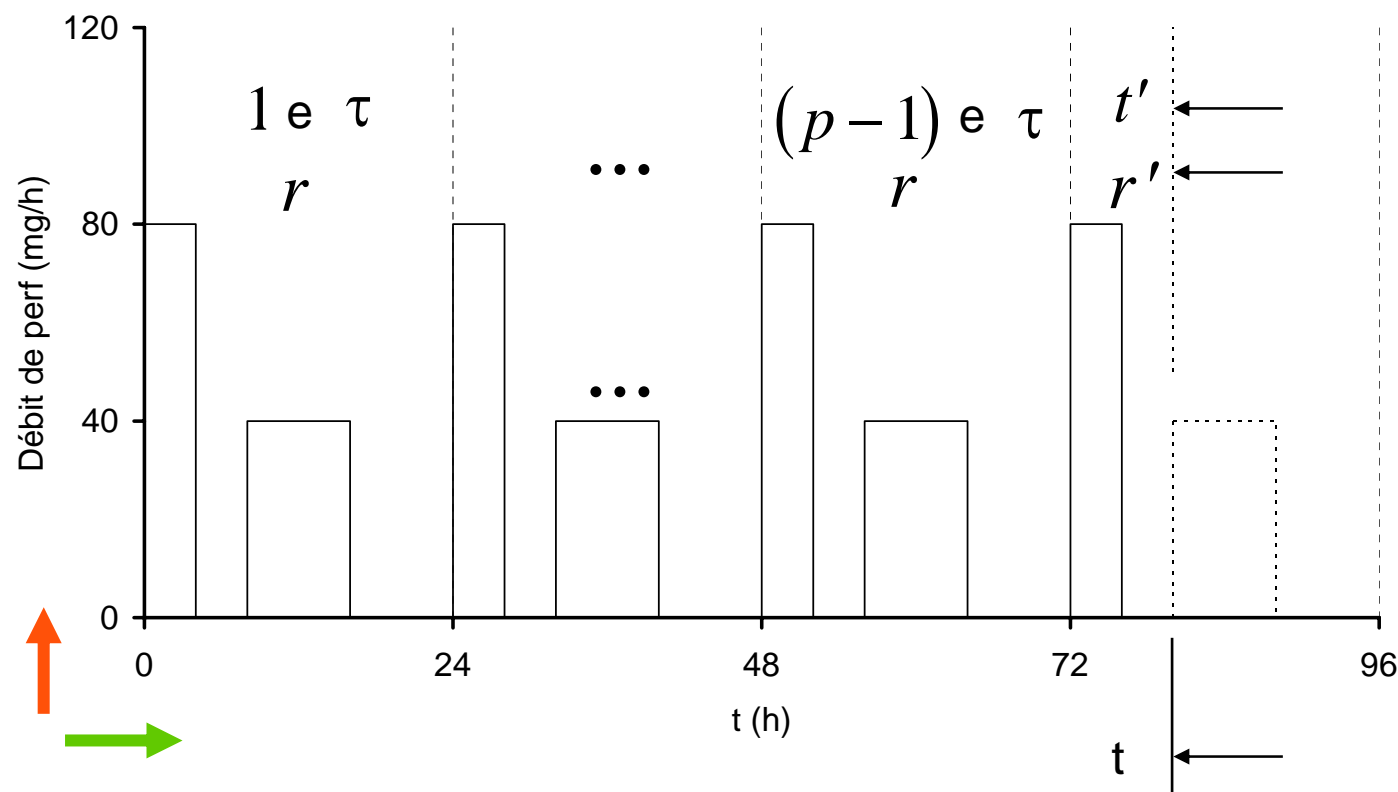
- Les voies **intra** - (flash ou perfusion) et **extravasculaire** (orale ou intramusculaire) peuvent être considérées en association avec des protocoles **simples** ou **répétés**.
- Facteurs définissant un protocole d'administration :



Protocoles complexes d'administrations



- Définition des termes : τ : période. r : nbr. de composantes.
 p : n° de la période actuelle. t : temps écoulé depuis l'origine.



t' : temps écoulé depuis le début de la p -ième période.

r' : nbr. de composantes administrées au cours de la p -ième période.

$$t' = t - (p - 1) \cdot \tau$$

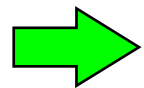
Conséquences pratiques



● Aspects particuliers associés aux administrations extravasculaires :

Le médicament réside dans un «compartiment d'absorption» avant d'atteindre le cpt central :

★ Deux nouveaux paramètres : la **biodisponibilité** f (unités : %) ;
: la cst. d' **absorption** k_a (unités : temps⁻¹).



★ f peut être évaluée à partir des données issues d'administrations **intra - ET extravasculaires**. En absence de ces données, on suppose la biodisponibilité complète : volumes de distribution et clairance (appelés **apparents**) seront surestimés.

● Forme du modèle mathématique :

- Eviter la résolution systématique d'un système DE,
- Développer une formule analytique générique à partir de laquelle les cas particuliers sont obtenus par un simple jeu d'indices.

Expression analytique générale



● Forme analytique du modèle générique :

$$y_{Mi}(t', \underline{x}) = \underline{D}^T \cdot \sum_{j=1}^L \underline{h}(a_j, \tau, r, p, r') \cdot A_{ij} \cdot \exp(-a_j \cdot t') \quad \underline{D} : (r \times 1)$$

- Indices : i associé au cpt où la concentration y_{Mi} est calculée, j associé au n° du terme exponentiel.
- Le nombre des termes exponentiels est égal au nombre des cpts.
- Coefficients A_{ij} et exposants a_j sont appelés macroconstantes, M-cst. Les M-cst sont les paramètres à estimer, composantes du vecteur \underline{x} ($n \times 1$) avec $n = 2 \cdot L$.
- Relations algébriques relient M-cst et μ -cst dans les deux sens.

● Identifiabilité paramétrique :

Combien de cpts sont visibles à travers les observations disponibles ?

Formes différentielle et analytique



Forme différentielle, μ -cst

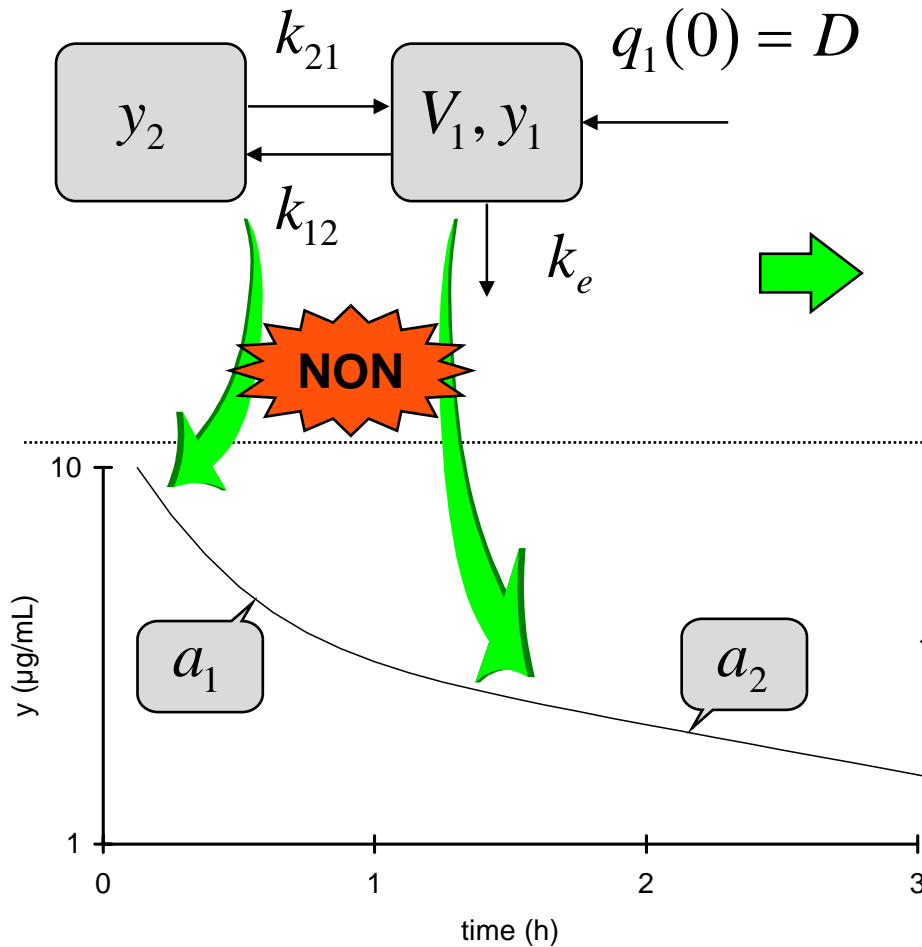
$$\frac{dy_1}{dt} = -k_e \cdot y_1 - k_{12}(y_1 - y_2) \quad y_1(0) = \frac{D}{V_1}$$

$$\frac{dy_2}{dt} = k_{21} \cdot (y_1 - y_2) \quad y_2(0) = 0$$

$$y_1(t) = D \cdot (A_{11} \cdot e^{-a_1 \cdot t} + A_{12} \cdot e^{-a_2 \cdot t})$$

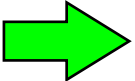
$$y_2(t) = D \cdot (A_{21} \cdot e^{-a_1 \cdot t} + A_{22} \cdot e^{-a_2 \cdot t})$$

Forme analytique, M-cst



Remarques générales



- Les formes mathématiques utilisées expriment la linéarité PK.
- Formules complexes pour les prédictions $y_{Mi}(t, \underline{x})$:
 - en **identification** dans l'évaluation du critère d'équivalence : estimation des M-cst.
 - dans les applications de **simulation** et d'**adaptation de posologie**.
- Avantage principal  conditions générales d'application :
 - ❶ configuration multi-compartimentale ;
 - ❷ protocoles périodiques ou irréguliers ;
 - ❸ toute voie possible d'administration ;
 - ❹ calculs rapides par rapport à l'intégration numérique du système DE.

L'expérience de référence



- Administration : flash intravasculaire de 100 mg.

- μ -cst fixés : $V_1 = 7.742 \text{ L}$ $k_e = 0.868 \text{ h}^{-1}$ $k_{12} = 1.856 \text{ h}^{-1}$ $k_{21} = 1.302 \text{ h}^{-1}$

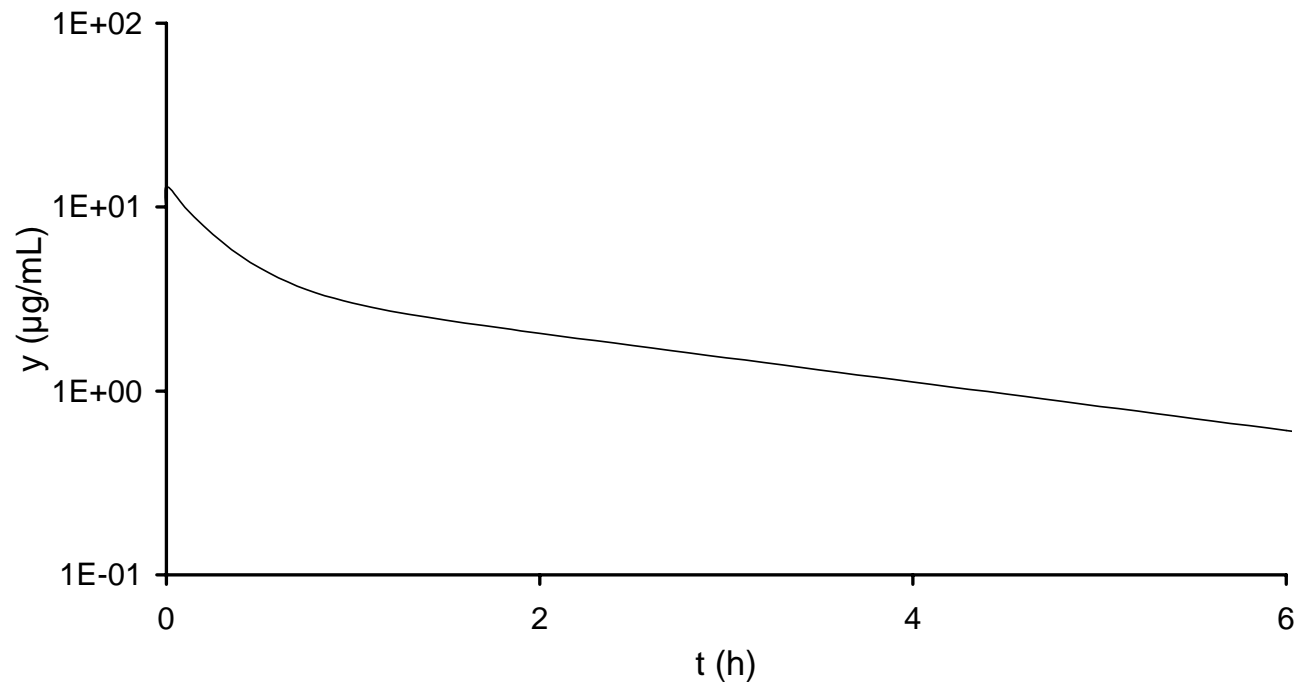
- M-cst calculés :

$$A_{11} = 9.144 \cdot 10^{-2} \text{ L}^{-1}$$

$$A_{12} = 3.772 \cdot 10^{-2} \text{ L}^{-1}$$

$$a_1 = 3.723 \text{ h}^{-1}$$

$$a_2 = 0.304 \text{ h}^{-1}$$



Administrations répétées



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

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

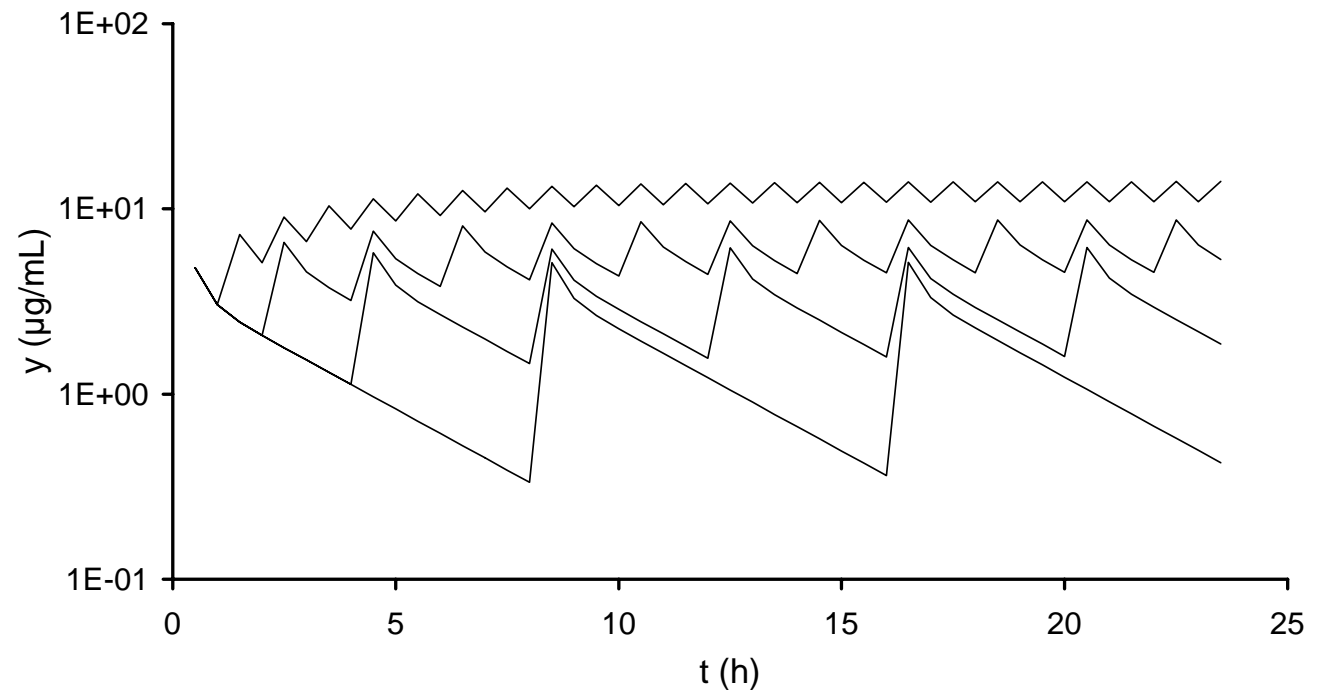
❷ $t_{1/2} \# 2$ h.

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.

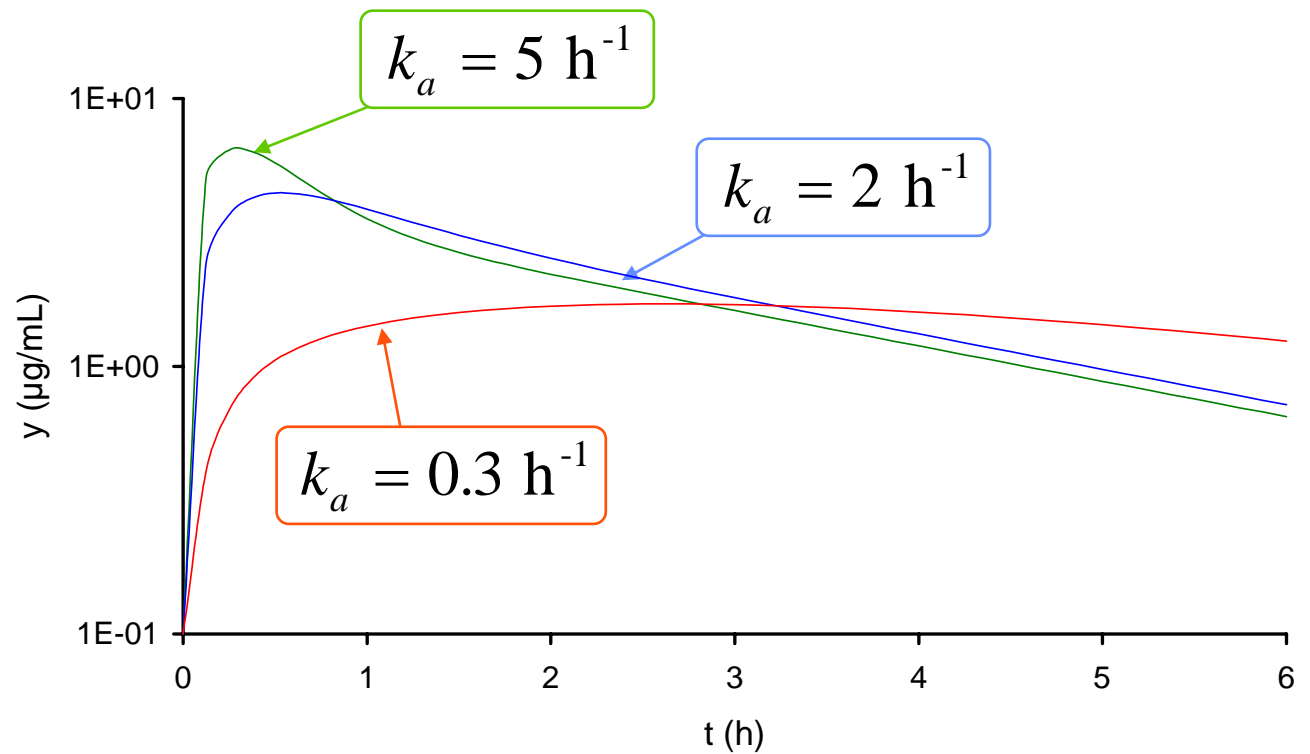
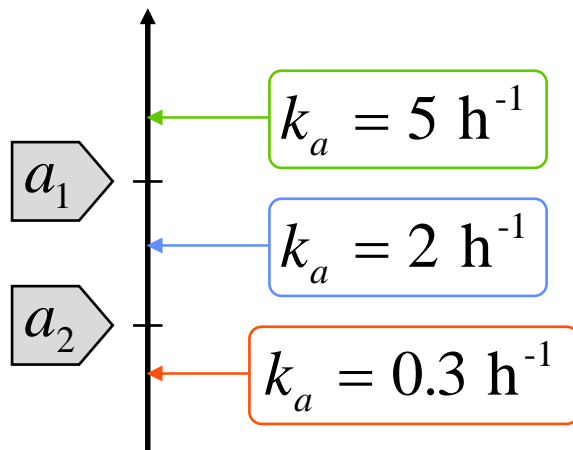


Le "flip-flop"



● Administration extravasculaire : Influence de la constante d'absorption, k_a .

- Les mêmes μ -cst comme pour la voie de référence.
- Biodisponibilité complète.
- k_a variable :



Sensibilité aux conditions initiales

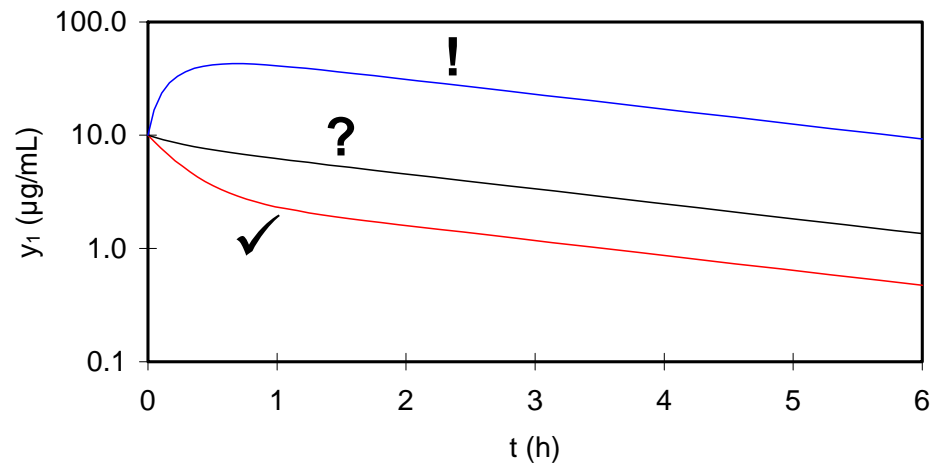


● Différentes configurations : (la même expérience de référence).

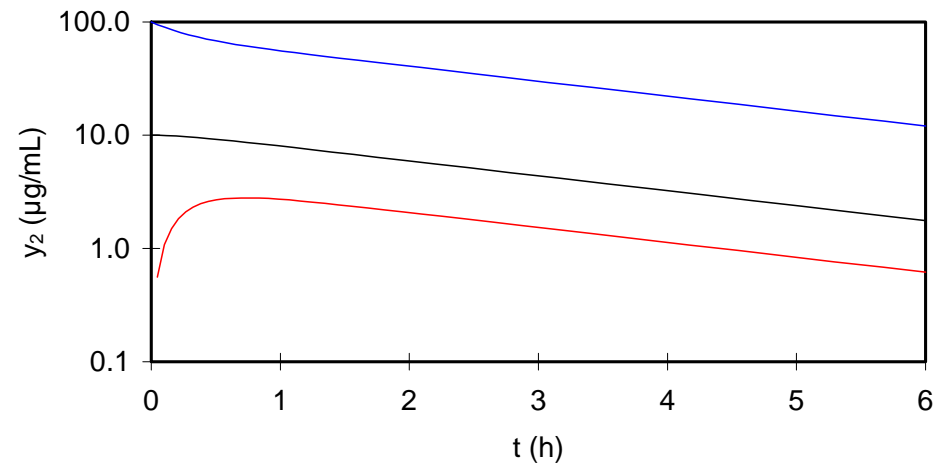
□ Cpt central : $y_1(0) = 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$

□ Cpt périphérique : $y_2(0) = 0 \quad 10 \quad 100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$

Central



Périphérique



↪ pour $y_1(0) \approx y_2(0)$ la phase rapide disparaît ↪