

INTERNAT PHARMACIE
Exercices de Pharmacocinétique

Solutions**Exo1****1)- Ceq**

$$C_{eq} = q_0/T \times V_1 \times k_{el} \quad ; \quad q_0/T = \text{Débit} \quad ; \quad k_{el} = \ln 2/t_{1/2} = 0,693/2 = 0,3465 \text{ h}^{-1}$$

$$\Rightarrow \Rightarrow C_{eq} = 20/80 \times 0,3465 = 20/27,72 = 0,72 \text{ mg/l}$$

2)- Temps nécessaire pour atteindre Ceq

97% de l'état d'équilibre : 5 fois la demi-vie : $2 \times 5 = 10$ heures

99% : 7 : $7 \times 2 = 14$ heures

3)- Dose de charge

$$C_{eq} \times V_1 = \text{Dose de charge} = 0,72 \times 80 = 57,6 \text{ mg}$$

Exo2

A)- $V_1 = D/C_0 \Rightarrow C_0 = D/V_1 = 100/40 = 2,5 \text{ mg/l}$

B)- $k_{el} = 0,693/t_{1/2} = 0,693/8 = 0,0866 \text{ h}^{-1}$

C)- $Cl = V_1 \times k_{el} = 40 \times 0,0866 = 3,465 \text{ l/h}$

D)- Clairance rénale

Quantité excrétée : $2,5 \times 5 = 62,5 \text{ mg} \Rightarrow 62,5\%$ de la dose

Clairance rénale $\Rightarrow 62,5\%$ de la clairance totale :

$$Cl_r = 3,464 \times 62,5/100 = 2,165 \text{ l/h}$$

Exo 3

1)- $k_{el} = 0,693/t_{1/2} = 0,693/2 = 0,3465 \text{ h}^{-1}$

$$\Rightarrow \Rightarrow Cl = V_1 \times k_{el} = 15 \times 0,3465 = 5,1975 \text{ l/h} \Rightarrow \Rightarrow 5197,5/60 = 86,62 \text{ ml/min}$$

2)- Clairance rénale

Quantité excrétée : 70% de la dose

Clairance rénale $\Rightarrow 70\%$ de la clairance totale :

$$Cl_r = 86,62 \times 70/100 = 60,63 \text{ ml/min}$$

3)- Clairance rénale de 60,63 ml/min < à la clairance de la créatinine (122 ml/min).

Le médicament subit donc une réabsorption partielle

4)-

Concentrations plasmatiques de l'antibiotique ($\mu\text{g/ml}$)

Sujets	A jeun	Après un repas	Δ	Δ^2
1.....	10.....	13.....	3.....	9
2.....	12.....	14.....	2.....	4
3.....	10.....	11.....	1.....	1
4.....	14.....	18.....	4.....	16
5.....	12.....	12.....	0.....	0
6.....	15.....	18.....	3.....	9
7.....	8.....	8.....	0.....	0
8.....	6.....	9.....	3.....	9
9.....	10.....	12.....	2.....	4
10.....	14.....	15.....	1.....	1
11.....	10.....	13.....	3.....	9
12.....	15.....	19.....	4.....	16
13.....	11.....	15.....	4.....	16
14.....	13.....	13.....	0.....	0
15.....	13.....	17.....	4.....	16
16.....	14.....	17.....	3.....	9
17.....	10.....	10.....	0.....	0
18.....	10.....	12.....	2.....	4
19.....	9.....	9.....	0.....	0
20.....	6.....	12.....	6.....	36

$$\Sigma \Delta = 45 \quad \Sigma \Delta^2 = 159$$

$$\text{Moyenne} = \Sigma \Delta / n = 45/20 = 2,25$$

5)- Calcul de la variance

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \left(\sum \Delta^2 - \frac{(\sum \Delta)^2}{n} \right)$$

$$S^2 = 1/19(159 - (2025/20)) = 5775/19 = 3,039$$

6)- Calcul du t de Student

$$t = \frac{M}{s/\sqrt{n}} ; \quad t = 2,25/(1,74327/4,472) = 5,772$$

D'après la table de t de Student , (d.d.l. = n - 1 = 19) \Rightarrow Valeur significative . La prise d'un repas concomitant influence la Cmax

Exo 4 :

-Calcul des clairances

$$Cl = DOSE/SSC$$

Sujet	Cl100	Cl200	Δ	Δ^2
1.....	1,72.....	1,33.....	0,39.....	0,152
2.....	2,22.....	1,82.....	0,40.....	0,16
3.....	1,92.....	2,04.....	-0,12.....	0,014
4.....	1,56.....	1,22.....	0,34.....	0,116
5.....	1,75.....	1,32.....	0,43.....	0,185
6.....	1,35.....	0,96.....	0,39.....	0,152
7.....	2,08.....	1,75.....	0,33.....	0,109
8.....	2,04.....	1,49.....	0,55.....	0,303
			$\Sigma\Delta = 2,71$	$\Sigma\Delta^2 = 1,191$

$$\text{Moyenne} = \Sigma\Delta/n = 2,71/8 = 0,339$$

-Variance

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \left(\sum \Delta^2 - \frac{(\sum \Delta)^2}{n} \right)$$

$$S^2 = 1/7(1,191 - (2,71)^2/8) = 1/7(1,191 - 0,918) = 0,273/7 = 0,039$$

- Calcul du t de Student

$$t = \frac{M}{s/\sqrt{n}} ; \quad t = 0,339/(0,1975/2,828) = 0,339/0,0698 = 4,86$$

D'après la table de t de Student , (d.d.l. = n - 1 = 7 \Rightarrow 2,365) \Rightarrow Valeur significative . La clairance est significativement différente au niveau des doses 100 et 200 mg.

Exo 5

1)- Les $SSC_{0 \rightarrow \infty}$ évoluent linéairement avec la dose.

On peut calculer un coefficient de proportionnalité ou la clairance.

Coefficient de proportionnalité :

$$12/100 = 0,12 \text{ h/l} ; 25/200 = 0,125 \text{ h/l} ; 49/400 = 0,122 \text{ h/l} ; \text{ Moyenne : } 0,122$$

Clairance :

$$100/12 = 8,33 \text{ l/h} ; 200/25 = 8 \text{ l/h} ; 400/49 = 8,16 \text{ l/h} ; \text{ Moyenne : } 8,163 \text{ (a)}$$

\Rightarrow Pharmacocinétique linéaire

2)- Biodisponibilité

$$F = SSC \text{ orale } 0 \rightarrow \infty / SSC \text{ iv } 0 \rightarrow \infty = 7,2/12 = 0,6 \quad 60\%$$

3)- Clairance totale moyenne

$$\text{I.V. : } Cl = DOSE/SSC_{0 \rightarrow \infty} \text{ (voir (a))}$$

$$\text{Forme orale : } Cl = F \times DOSE/SSC_{0 \rightarrow \infty} = 0,6 \times 100/7,2 = 8,333 \text{ l/h}$$

$$\text{MOYENNE : } 8,2 \text{ l/h}$$

4)- Dose de charge :

$$\text{Dose de charge} = C_{eq} \times V_d = C_{max} \times V_d$$

$$Cl = V_d \times k_{el} ; \quad k_{el} = 0,693/2 = 0,3465 \text{ h}^{-1}$$

$$V_d = Cl/k_{el} = 8,2/0,3465 = 23,66 \text{ l}$$

D'ou :

$$\text{Dose de charge} = 7,5 \times 23,66 = 177,45 \text{ mg}$$

5)- Débit de perfusion

$$q_0/T = C_{eq} \times V_d \times k_{el} = 10 \times 23,66 \times 0,3465 = 81,98 \text{ mg/h}$$

6)- Equilibre au bout de :

- 5 demi-vies : 10 heures (97% de C_{eq})
- 7 demi-vies : 14 heures (99% de C_{eq})

Exo 6

1)-Débit :

$$C_{eq} = q_0/T \times V_1 \times k_{el} \text{ ou bien } C_{eq} = q_0/T \times Cl$$

$$Cl = 500 \times 60 = 30000 \text{ ml/h} = 30 \text{ l/h}$$

$$\text{Débit} = q_0/T = C_{eq} \times Cl = 4 \times 30 = 120 \text{ mg/h}$$

2)- Equilibre au bout de :

- 5 demi-vies : 15 heures (97% de C_{eq})
- 7 demi-vies : 21 heures (99% de C_{eq})

Exo 7

- Calcul de C_{eq}

$$C_{eq} = q_0/T \times V_1 \times k_{el} \text{ ou bien } C_{eq} = q_0/T \times Cl$$

$$Cl = 180 \text{ ml/min} = 10,8 \text{ l/h}$$

$$C_{eq} = 3/10,8 = 0,28 \text{ mg/l}$$

-Calcul de V_d

$$Cl = V_d \times k_{el} \Rightarrow V_d = Cl/k_{el} \quad k_{el} = 0,693/5,3 = 0,1307 \text{ h}^{-1} \Rightarrow V_d = 10,8/0,1307 = 82,6 \text{ l}$$

Donc :

$$\text{Dose de charge} = C_{eq} \times V_d = 0,28 \times 82,6 = 23,1 \text{ mg}$$

Exo 8

$$k_{el} = 0,693/6 = 0,1155 \text{ h}^{-1} ; \Rightarrow V_d = 2 \times 75 = 150 \text{ l}$$

$$V_d = q_0/Co \Rightarrow Co = q_0/V_d = 500/150 = 3,33 \text{ mg/l}$$

1- Taux plasmatique 5' après l'injection :

$$C_1 = Co \times e^{-k_{el} \times t} \quad C_1 = 3,33 \times e^{-0,1155 \times 0,083} = 3,33 \times e^{-0,0095865} = 3,33 \times 0,99 = 3,29 \text{ mg/l}$$

Ou bien :

$$k_{el} (t_2 - t_1) = \ln C_1 - \ln C_2 \Rightarrow \ln C_2 = \ln C_1 - k_{el} (t_2 - t_1)$$

$$\ln C_2 = \ln 3,33 - 0,1155 \times 0,083 = 1,2029 - 0,00958 = 1,1933 \Rightarrow C_{5\text{min}} = 3,29 \text{ mg/l}$$

2- Taux plasmatique 24 heures après l'injection :

$$C_1 = Co \times e^{-k_{el} \times t} \Rightarrow C_1 = 3,33 \times e^{-0,1155 \times 24} = 3,33 \times e^{-2,772} = 0,0625 \times 3,33 = 0,208 \text{ mg/l}$$

3- Clairance :

$$Cl = V_d \times k_{el} = 150 \times 0,1155 = 17,32 \text{ l/h}$$

4- Posologie à administrer en IV continue pour maintenir le taux initial :

$$\text{Débit} = q_0/T = C_{eq} \times V_1 \times k_{el} = 3,33 \times 150 \times 0,1155 = 57,69 \text{ mg/h}$$

Exo 9

$$Cl_R = U \times V/C \quad U = 75 \text{ ng/ml} ; C = 1,2 \text{ ng/ml} ; V = 50/60 = 0,833 \text{ ml/min}$$

$$Cl_R = 75 \times 0,833/1,2 = 52,06 \text{ ml/min}$$

Exo 10

1- Volume de distribution

$$V_d = \text{Dose}/Co = 60 \times 6/20 = 18 \text{ l}$$

2- Clairance totale :

$$Cl = V_d \times k_{el} = 18 \times (0,693/8) = 18 \times 0,0866 = 1,559 \text{ l/h}$$

3- Dose de charge :

$$\text{Dose de charge} = C_{eq} \times V_d = C_{max} \times V_d = 15 \times 18 = 270 \text{ mg}$$

Exo 11

1- Calcul de V_d

$$V_d = \text{Dose}/Co = \text{Dose}/C_{initiale} = 500/4,2 = 119 \text{ l}$$

2- Calcul de la clairance :

$$Cl = \text{Dose}/SSC_{0 \rightarrow \infty} = V_d \times k_{el} ; \quad k_{el} = 0,693/13 = 0,0533 \text{ h}^{-1}$$

$$SSC_{0 \rightarrow \infty} = Co/k_{el} = 4,2/0,0533 = 78,79 \text{ mg.h/l}$$

$$\Rightarrow \Rightarrow Cl = 500/78,79 = 6,345 \text{ l/h}$$

ou :

$$Cl = 119 \times 0,0533 = 6,34 \text{ l/h}$$

3-Calcul de la clairance rénale :

Quantité excrétée : 33% de la dose

Clairance rénale \Rightarrow 33% de la clairance totale :

$$Cl_r = 6,345 \times 33/100 = 2,094 \text{ l/h}$$

4- Mécanisme de l'élimination rénale :

$$Cl_F = f_e \times DFG = 0,04 \times 140 = 5,6 \text{ ml/min} = 0,336 \text{ l/h}$$

donc : $Cl_R > Cl_F \Rightarrow$ Filtration avec Sécrétion $>$ Réabsorption

ou encore :

$$Rex = Cl_R/Cl_F = 2,094/0,336 = 6,23$$

$Rex > 1 \Rightarrow S > R$

Exo 12

1-Equation de la courbe

$$C1 = C_0 e^{-kel \times t} \Rightarrow C1 = 370 e^{-0,617 \times t}$$

2- Demi-vie

$$t_{1/2} = \ln 2 / kel = 0,693 / 0,617 = 1,12 \text{ heure}$$

3- Calcul de Vd et de la clairance

$$Vd = Dose / C_0 = 5000 / 370 = 13,51 \text{ l} \Rightarrow 13,51 / 63 = 0,214 \text{ l/kg}$$

$$Cl = Vd \times kel = 13,51 \times 0,617 = 8,335 \text{ l/h} \Rightarrow 8335 / (60 \times 63) = 2,2 \text{ ml/min/kg}$$

ou encore

$$Cl = Dose / SSC_{0 \rightarrow \infty} ; SSC_{0 \rightarrow \infty} = C_0 / kel = 370 / 0,617 = 599,67 \text{ mg.h/l}$$

$$Cl = 5000 / 599,67 = 8,337 \text{ l/h} \text{ et } Vd = Cl / kel = 8,337 / 0,617 = 13,51 \text{ l}$$

Exo 13

$$1- t_{1/2} \text{ de A} = 0,693 / 0,25 = 2,77 \text{ h}$$

$$t_{1/2} \text{ de B} = 0,693 / 0,26 = 2,66 \text{ h}$$

2-

$$; F = \frac{SSC_B}{SSC_A} \times \frac{DOSE_A}{DOSE_B}$$

$$SSC_A = C_0 / kel = 6 / 0,25 = 24 \text{ mg.h.l}^{-1}$$

$$SSC_B = (C_2 / kel) - (C_1 / ka) = (5 / 0,26) - (5,2 / 1,5) = 19,23 - 3,46 = 15,77 \text{ mg.h.l}^{-1}$$

$$F = (15,77 / 24) \times (350 / 500) = 0,459 \Rightarrow 46\%$$

Exo 14 :

$$1)- Vd = Dose / C_0 = 200 / 1,8 = 111,11 \text{ L}$$

$$2)- Cl = Vd \times kel ; kel = 0,693 / t_{1/2} = 0,693 / 1,3 = 0,533 \text{ h}^{-1}$$

$$Cl = 111,11 \times 0,533 = 59,2 \text{ L/h}$$

3)- Temps de recueil des urines largement $>$ à la demi-vie du médicament (il faut en pratique 6- 7 fois la demi-vie). Ici en 24 heures $1440 / 78 = 18,46$ fois la demi-vie.

4)- Quantité excrétée : $8,2 \times 1,25 = 10,25 \text{ mg} \Rightarrow 5,125\%$ de la dose

Clairance rénale $\Rightarrow 5,125\%$ de la clairance totale :

$$Cl_r = 59,2 \times 5,125 / 100 = 3,03 \text{ L/h}$$

5)- Faible élimination rénale, médicament surtout métabolisé $Cl_m = Cl - Cl_r = 59,2 - 3,03 = 56,17 \text{ L/h}$.

Pour ce médicament à fort coefficient d'extraction hépatique ($E_h = Cl_h / Q_h = 56,17 / 72 = 0,78$) la clairance métabolique hépatique variera en fonction du débit sanguin hépatique.

Exo 15 :

1)- Calcul de fe

Début de recueil (h)	Fin de recueil (h)	Débit urinaire (ml.h ⁻¹)	Concentration en antibiotique (µg.ml ⁻¹)	Quantité Excrétée (mg)
0	1	90	102,7	9,243
1	2	50	142,7	7,135

2	3,8	28,5	160,1	8,213
3,8	8,8	28	81,5	11,41
8,8	12,2	88	27,3	8,168
12,2	15,7	91	11,9	3,79
15,7	24	63	Non détectable	

Quantité totale éliminée 47,959mg

Soit 4,8 % de la dose ou $f_e = 0,048$

2)- Calcul de la clairance rénale

$$Cl = DOSE/SSC \rightarrow Cl = 1000/0,8 = 1250 \text{ ml/h} \rightarrow 1,25 \text{ l/h}$$

$$Cl_R = 4,8 \% \text{ de } Cl \rightarrow Cl_R = 1250 \times 4,8/100 = 60 \text{ ml/h}$$

3)- Demi-vie d'élimination

$$k_{el} = Cl/V_d = 1,25/15 = 0,0833 \text{ h}^{-1}$$

$$\rightarrow t_{1/2} = 0,693/0,0833 = 8,32 \text{ h}$$

4)-

Nombre de demi-vie pendant la dialyse : $n = 4/0,42 = 9,5$ demi-vie

En principe on réinjecte un médicament après un temps égal à 6-7 fois la demi-vie, donc ici on peut envisager une réinjection immédiatement après l'arrêt de la dialyse.

Exo 16 :

1)- Clairance d'élimination

$$\text{Débit} = q_0/T = C_{eq} \times Cl \rightarrow Cl = \text{Débit}/C_{eq}$$

$$Cl_1 = 100/2,4 = 41,7 \text{ l/h}$$

$$Cl_2 = 200/6,3 = 31,7 \text{ l/h}$$

\rightarrow Cinétiques non linéaires

2)- Equation

Equation de Michaelis-Menten

$$\text{Vitesse} = V_m \times C / (K_m + C)$$

V_m = vitesse maximale

K_m = Cte de Michaelis-Menten (correspond à $V_m/2$)

3- Temps pour parvenir à l'état d'équilibre

Si les cinétiques étaient linéaires le temps pour parvenir à l'état d'équilibre serait égale à 5 ou 7 fois la demi-vie. Ici système non linéaire, la demi-vie varie avec le débit de perfusion. Les temps pour atteindre C_{eq} seront différents.

Exo 17 :

1)

$$k_{el} = 0,693/10 = 0,0693 \text{ h}^{-1}$$

$$V_d = 0,3 \times 82 = 24,6 \text{ L}$$

$$Cl = V_d \times k_{el} = 24,60 \times 0,0693 = 1,704 \text{ L/h}$$

$$Cl_R = 70 \% \text{ de } Cl \rightarrow Cl_R = 1,704 \times 70/100 = 1,193 \text{ L/h}$$

$$\text{Débit} : q_0/T = 1 \times 82 = 82 \text{ mg/h}$$

$$C_{eq} = q_0/T \times V_d \times k_{el} = 82/24,6 \times 0,0693 = 48,1 \text{ mg/l}$$

Ceq au bout de :

- 5 demi-vies : 50 heures (97% de C_{eq})

- 7 demi-vies : 70 heures (99% de C_{eq})

$$\text{Dose de charge} = C_{eq} \times V_d = 48,1 \times 24,6 = 1183,26 \text{ mg}$$

2)

$$Cl_R = U \times V / C \quad U = 4,42 \text{ mmol/L} = 4,42 \times 10^{-3} \text{ mmol/ml}$$

$$C = 150 \mu\text{mol/L} = 150 \times 10^{-3} \text{ mmol/L} = 150 \times 10^{-6} \text{ mmol/ml}$$

$$V = 342/190 = 1,8 \text{ ml/min}$$

Nouvelle clairance de la créatinine

$$Cl_{CREA} = 4,42 \times 10^{-3} \times 1,8 / 150 \times 10^{-6} = 4,42 \times 1,8 \times 10^3 / 150 = 53,04 \text{ ml/min}$$

Donc nouvelle clairance rénale :

$$Cl_R' = 1,193 \times 53,04 / 120 = 0,527 \text{ l/h}$$

$$\text{Perte} : 1,193 - 0,527 = 0,666 \text{ L/h}$$

Nouvelle Clairance totale :

$Cl = 1,704 - 0,666 = 1,038 \text{ L/h}$ soit 60,9 % de clairance initiale
Diminution de la dose de 40 % environ.

Exo 18 :

1-Retard à l'absorption

Temps de retard car à $t = 0$ somme des C_0 négative

$$S_{C_0} = -90 + 80 + 0,7 = -9,3 \text{ ng/ml}$$

2-Demi-vie aux différentes phases

$$t_{1/2} \text{ absorption} = 0,693/1 = 0,693 \text{ h}$$

$$t_{1/2} \text{ distribution} = 0,693/0,693 = 1 \text{ h}$$

$$t_{1/2} \text{ élimination} = 0,693/0,0533 = 13 \text{ h}$$

3 a)-Calcul de la concentration à 50 heures

$$C(50 \text{ heures}) = -90e^{-50} + 80e^{-0,693 \times 50} + 0,7e^{-0,0533 \times 50} = -90e^{-50} + 80e^{-34,65} + 0,7e^{-2,665} \\ = 0,0487 \text{ ng/ml}$$

d'où concentration avec dose de 50 mg :

$$C = 0,0487 \times 50/20 = 0,122 \text{ mg/ml}$$

b- Impossible de calculer la quantité a restant dans l'organisme, il faudrait connaître le volume de distribution.

4-Calcul de la biodisponibilité absolue

$$SSC \text{ orale} = B/\beta + D/\gamma - A/\alpha = 80/0,693 + 0,7/0,0533 - 90/1 = 38,57 \text{ ng.h/ml}$$

$$F = \frac{SSC_{\text{orale}}}{SSC_{\text{iv}}} \times \frac{DOSE_{\text{iv}}}{DOSE_{\text{orale}}} = \frac{38,57}{96,425} \times \frac{10}{20} = 0,2$$

Exo 19 :

1- Calcul de la clairance

$$Cl = DOSE/SSC \rightarrow Cl = 100/11,9 = 8,4 \text{ l/h}$$

Calcul de Vd

$$Vd = Cl/kel ; ; \quad kel = 0,693/t_{1/2} = 0,693/3,5 = 0,198 \text{ h}^{-1}$$

$$Vd = 8,4/0,198 = 42,42 \text{ l}$$

2-Calcul de la biodisponibilité absolue

$$F = \frac{SSC_{\text{orale}}}{SSC_{\text{iv}}} \times \frac{DOSE_{\text{iv}}}{DOSE_{\text{orale}}} = \frac{17,136}{11,9} \times \frac{100}{400} = 0,36$$

Calcul de la biodisponibilité absolue à partir des données urinaires

$$F = \frac{Ae_{\text{orale}}}{Ae_{\text{iv}}} \times \frac{DOSE_{\text{iv}}}{DOSE_{\text{orale}}} = \frac{141}{96} \times \frac{100}{400} = 0,367$$

Calcul de la clairance rénale

$$Cl_R = 96 \% \text{ de } Cl \rightarrow Cl_R = 8,4 \times 96/100 = 8,064 \text{ l/h}$$

ou

$$Cl_R = Ae_{\text{iv}}/SSC_{\text{iv}} = 96/11,9 = 8,067 \text{ l/h}$$

3-Comparaison de Cl_R et de Cl

$$Cl = Cl_R + Cl \text{ extra-rénale}$$

$$Cl \text{ extra-rénale} = 8,4 - 8,067 = 0,333 \text{ l/h}$$

donc métabolisme faible.

4-Mécanisme de Cl_R

Si fonction rénale normale $DFG = 120 \text{ ml/min}$

$$Cl_F = DFG \times fe = 120 \times 0,7 = 84 \text{ ml/min}$$

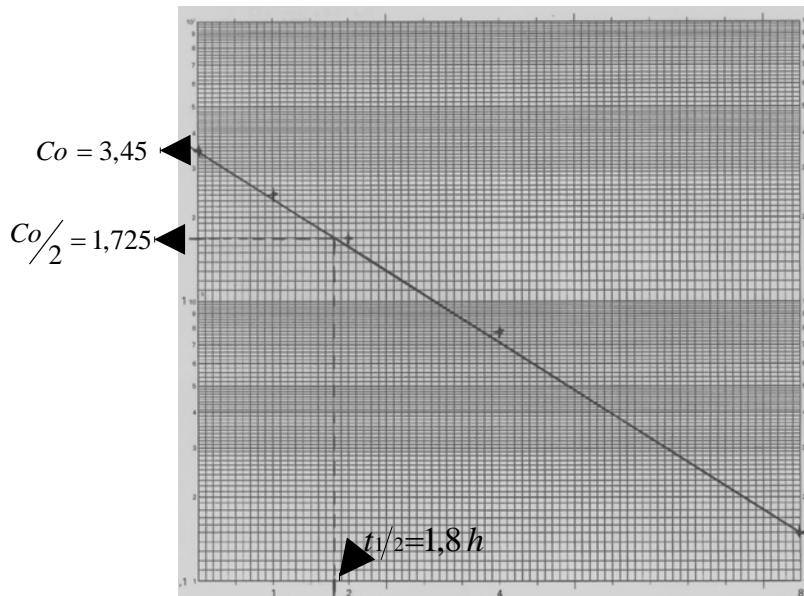
$$Rex = Cl_R/Cl_F = 1,6 \rightarrow S > R$$

ou

$$Cl_R > Cl_F \rightarrow S > R$$

Exo 20 (2003)

1)-

2)- Détermination de $t_{1/2}$ par le graphiqueCalcul de k_{el} et de V_d

$$k_{el} = \frac{0,693}{1,8} = 0,385 \text{ H}^{-1} \quad V_d = \frac{\text{Dose}}{C_0} = \frac{50}{3,45} = 14,49 \text{ L}$$

Calcul de la clairance $Cl = V_d \times k_{el} = 14,49 \times 0,385 = 5,578 \text{ L/h}$

Ou encore :

$$Cl = \frac{\text{DOSE}}{\text{SSC}_{0 \rightarrow \infty}} = \frac{\text{DOSE}}{C_0/k_{el}} = \frac{50}{3,45/0,385} = 5,58 \text{ L/h}$$

3)-a

$$f_{eq} = 1 - e^{-0,693 \times n}$$

$$0,75 = 1 - e^{-0,693 \times n} \rightarrow 0,25 = e^{-0,693 \times n} \rightarrow -0,693 \times n = \ln 0,25 = -1,386 \rightarrow n = 2$$

Donc :

$$t = n \times \text{DEMI} - \text{VIE} = 2 \times 1,8 = 3,6 \text{ h}$$

-b

$$\frac{q_0}{T} = C_{eq} \times V_d \times k_{el} = 5 \times 5,58 = 27,9 \text{ mg/h}$$

Exo 21 (2003)

1)-Etude de la liaison protéique à l'aide de techniques in vitro (dialyse à l'équilibre, ultracentrifugation du plasma, ultrafiltration du plasma, filtration sur gel).

2)-Calcul des Cl_R et Cl_{NR}

Patient 1 : $f_u = 0,022$ Dose 50 mg \rightarrow 100%
 Qu (mg) 5,8 mg \rightarrow 11,6%

 $Cl_R = 11,6 \% \text{ de } Cl \rightarrow Cl_R = 1,29 \times 0,116 = 0,15 \text{ L/h}$

Patient 2 : $f_u = 0,038$ Dose 50 mg \rightarrow 100%
 Qu (mg) 5,5 mg \rightarrow 11%

$$Cl_R = 11 \% \text{ de } Cl \rightarrow Cl_R = 2,54 \times 0,11 = 0,279 \text{ L/h}$$

3)-Mécanisme de la Cl_R

Patient 1 :

$$Cl_F = DFG \times fe = 120 \times 0,022 = 2,64 \text{ mlmin} = 0,159 \text{ L/h}$$

$$R_{EX} = \frac{Cl_R}{Cl_F} = \frac{0,149}{0,159} = 0,94$$

→→ Filtration uniquement ou bien S identique à R

Patient 2 :

$$Cl_F = DFG \times fe = 120 \times 0,038 = 4,56 \text{ mlmin} = 0,274 \text{ L/h}$$

$$R_{EX} = \frac{Cl_R}{Cl_F} = \frac{0,279}{0,274} = 1,02$$

→→ Filtration uniquement ou bien S identique à R

4)-

Patient 1

$$Cl_{ER} = 1,29 - 0,15 = 1,14 \text{ L/h} = Cl_H$$

Patient 2

$$Cl_{ER} = 2,54 - 0,279 = 2,26 \text{ L/h} = Cl_H$$

Si Cl_H faible : médicament à faible E_H

$$E_{H1} = \frac{Cl_{H1}}{Q_H} = \frac{1,14}{90} = 0,0126 \text{ (1,26 \%)}$$

$$E_{H2} = \frac{Cl_{H2}}{Q_H} = \frac{2,26}{90} = 0,025 \text{ (2,5 \%)}$$

Ici :

$$\text{Patient 1 } Cl_{INT} = \frac{Cl_H}{fe} = \frac{1,14}{0,022} = 51,8 \text{ L/h}$$

$$\text{Patient 2 } Cl_{INT} = \frac{Cl_H}{fe} = \frac{2,26}{0,038} = 59,5 \text{ L/h}$$

Clairances intrinsèques très voisines. La différence de clairance extra-rénale (ici Cl_H) peut s'expliquer par une fraction libre plus élevée chez le patient 2.

(Fixation protéique plus faible à cause :

- d'une diminution des taux en protéines plasmatiques
- d'une compétition possible (autre(s) médicament(s), produits endogènes)

Exo 22 (2003)

1)- Meilleure résorption à cause d'une meilleure libération ; certainement une meilleure hydrosolubilité des capsules molles.

Rebond :

- cycle entéro-hépatique
- absorption tardive

2)-

$$\frac{C_{MIN}}{C_{MAX}} = e^{-kel \times t} \rightarrow C_{MIN} = C_{MAX} \times e^{-kel \times (12h - t)}$$

$$\rightarrow 0,05223 = e^{-kel \times 11} \rightarrow \ln 0,05223 = -kel \times 11 \rightarrow -2,952 = -kel \times 11 \rightarrow kel = 0,268 \text{ H}^{-1} \rightarrow t_{1/2} = \frac{0,693}{0,268} = 2,58 \text{ h}$$

Valeur de demi-vie plus faible que celle donnée dans l'énoncé (9 heures). L'équation utilisée (mono-exponentielle) ne correspond peut-être pas à la réalité (possibilité d'un phénomène de distribution plus important qui peut conduire à un système bicompartimental).

3)- a

$$kel = \frac{0,693}{9} = 0,077 \text{ H}^{-1} \quad Cl = Vd \times kel = 430 \times 0,077 = 33,1 \text{ L/h}$$

- b

$$18,46 \text{ } \mu\text{g.h/mL} \Rightarrow 18,46 \text{ mg.h/L}$$

$$Cl = \frac{F \times DOSE}{SSC_{0 \rightarrow T}} = \frac{0,9 \times 1200}{18,46} = 58,5 \text{ L/h}$$

ou encore :

$$Cl = \frac{F \times DOSE/T}{C_{MOY}} \quad C_{MOY} = \frac{SSC_{0 \rightarrow T}}{T}$$

$$\rightarrow \rightarrow C_{MOY} = \frac{18,46}{12} = 1,538 \text{ mg/L} \quad \text{et} \quad Cl = \frac{0,9 \times 1200/12}{1,538} = 58,51 \text{ L/h}$$

- 4)- Bioéquivalence des capsules 50 et 150 mg car on observe, chez un même individu, les mêmes effets thérapeutiques avec des Tmax et des Cmax équivalents et des SSC identiques.
 5)- Ne passe pas la barrière hématoencéphalique ; c'est le cas de l'ensemble des inhibiteurs de la protéase du VIH qui sont des substrats de la P-gp.
 6)- Médicament base faible donc fixation à l' $\alpha 1$ -glycoprotéine acide.
 7)- Association amprénariv-rifampicine contre indiquée car la rifampicine est un inducteur du 3A4 donc augmentation du % de biotransformation de l'amprénariv et diminution de son activité.
 Le ritonavir est un inhibiteur du 3A4 ce qui conduit à une augmentation des concentrations d'amprénariv. Afin d'éviter les effets indésirables de l'amprénariv la posologie devra être diminuée.

Exo 23 (2004)

1)- $kel = \frac{0,693}{3,3} = 0,21 \text{ H}^{-1}$

$$Cl = 140 \text{ mL/min} = 8,4 \text{ L/h} \quad Vd = \frac{Cl}{kel} = \frac{8,4}{0,21} = 40 \text{ L}$$

D.C. = $C_{MAX} \times Vd = 7,5 \times 40 = 300 \text{ mg}$

2)- a

Débit = $qo/T = Ceq \times V1 \times kel = 10 \times 8,4 = 84 \text{ mg/h}$
 b

Ceq au bout de 5 demi-vies : 16,5 H (97 % de Ceq)

Ceq au bout de 7 demi-vies : 23,1 H (99 % de Ceq)

3)-a

$$C_{MOY} = \frac{F \times qo}{T \times Vd \times kel} = \frac{0,5 \times 400}{12 \times 155 \times 0,0577} = 1,86 \text{ mg/L}$$

$$feq = 1 - e^{-0,693 \times n}$$

$$b \quad 0,9 = 1 - e^{-0,693 \times n} \rightarrow 0,1 = e^{-0,693 \times n} \rightarrow -0,693 \times n = \ln 0,1 = -2,302 \rightarrow n = 3,32$$

t = n \times demi-vie = 3,32 \times 12 = 39,84 h ; soit en périodes 39,84/12 = 3,32 (c.a.d. après 3 prises orales environ)

4)- $Cl_{SG} = Cl_H = 12 \text{ L/h}$; $Q_H = 1,5 \text{ L/min} = 90 \text{ L/h}$; $Cl = Cl_H$

$$E_{H2} = \frac{Cl_H}{Q_H} = \frac{12}{90} = 0,133 \rightarrow \rightarrow Cl_H : \text{DEBIT INDEPENDANTE}$$

Exo 24 (2004)

1)- $kel = \frac{0,693}{1} = 0,693 \text{ H}^{-1}$

$$C_1 = C_{MAX} \times e^{-0,693 \times t} \Rightarrow 0,5 = 24 \times e^{-0,693 \times t} \Rightarrow 0,02 = e^{-0,693 \times t} \Rightarrow \ln 0,02 = -0,693 \times t$$

$$\Rightarrow -3,912 = -0,693 \times t \Rightarrow t = 5,64 \text{ h}$$

5,6 h après C_{MAX} pour arriver à la concentration limite de 0,5 $\mu\text{g/ml}$

2)- $Cl = Vd \times kel = 22,5 \times 0,693 = 15,59 \text{ L/h}$

3)- 10 $\mu\text{g/ml} = 10 \text{ mg/L}$

$$D.C. = Ceq \times Vd = 10 \times 22,5 = 225 \text{ mg}$$

4)-

$$qo/T = Ceq \times Vd \times kel = 10 \times 22,5 \times 0,693 = 155,65 \text{ mg/h}$$

Exo 25 (2004)

1)- Vitesse = $\frac{Vm \times C}{Km + C}$ $V_1 = 50 = \frac{Vm \times 0,22}{Km + 0,22} \Rightarrow 50 \times Km + 11 = Vm \times 0,22 \Rightarrow Vm = \frac{50Km + 11}{0,22}$ (1)

$$V_2 = 500 = \frac{Vm \times 3,4}{Km + 3,4} \Rightarrow 500 \times Km + 1700 = Vm \times 3,4$$

en remplaçant V_m par sa valeur : $\Rightarrow 500K_m + 1700 = \frac{(50K_m + 11) \times 3,4}{0,22}$

$$110K_m + 374 = 170K_m + 37,4 \Rightarrow 170K_m - 110K_m = 374 - 37,4$$

$$\Rightarrow 60K_m = 336,6 \quad K_m = 5,61 \text{ mg/L}$$

$$(1) \quad V_m = \frac{(50 \times 5,61) + 11}{0,22} = 1325 \text{ mg/h}$$

2)-On peut écrire :

$$\text{Vitesse} = \frac{V_m \times K_m}{K_m + K_m} = \frac{V_m}{2} = \frac{1325}{2} = 662,5 \text{ mg/h}$$

3)-Perfusion 2 :

-plus la dose augmente plus le système est saturé rapidement et la vitesse d'élimination augmente moins vite.

4)-

$$20 = \frac{V_m \times C_x}{K_m + C_x} = \frac{1325 \times C_x}{5,61 + C_x} \Rightarrow 20C_x + 112,2 = 1325 \times C_x \Rightarrow C_x = \frac{112,2}{1325 - 20} = 0,086 \text{ mg/L}$$

C très inférieure à K_m ; cas des cinétiques linéaires.

Exo 26 (2005)

1)- $V_d = 0,65 \times 75 = 48,75 \text{ L}$; $DFG = 2,7 \text{ L/H}$; $Cl_R = 2,7 \times 0,8 = 2,16 \text{ L/H}$; $Cl_{NR} = 3,6 \text{ L/H}$

$$Cl = Cl_R + Cl_{NR} = 3,6 + 2,16 = 5,76 \text{ L/H}$$

$$kel = \frac{Cl}{V_d} = \frac{5,76}{48,75} = 0,118 \text{ H}^{-1} \quad t_{1/2} = \frac{0,693}{0,118} = 5,87 \text{ H}$$

$$2)- \frac{q_0}{T} = C_{eq} \times Cl \Rightarrow q_0 = C_{eq} \times Cl \times T = 1,2 \times 5,76 \times 24 = 165,89 \text{ mg}$$

$$3)- \quad C_1 = C_0 \times e^{-kel \times t}$$

$$0,3 = 0,8 \times e^{-kel \times 5} \Rightarrow \ln 0,375 = -kel \times 5 \Rightarrow kel = \frac{-0,9808}{-5} = 0,196 \text{ H}^{-1}$$

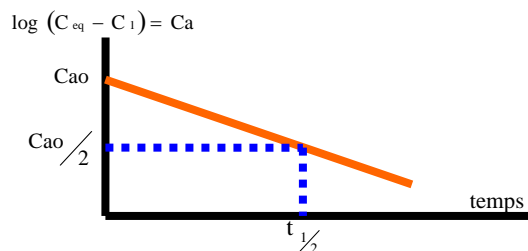
$$\frac{q_0}{T} = C_{eq} \times V_d \times kel \Rightarrow \frac{200}{24} = 0,8 \times 0,196 \times V_d \Rightarrow V_d = 43,14 \text{ L}$$

Exo 27 (2005)

Si des prélèvements sont effectués avant que C_{eq} soit atteinte on a

$$\text{l'équation : } C_{eq} - C_1 = C_{eq} \times e^{-ket \times t}$$

Il faut construire la courbe suivante :



Points de la courbe :

Temps	10	20	30	40	50	60
Concentrations	5,8	3,4	2	1,2	0	0

1-Détermination de kel , ici, par le calcul :

$$kel = \frac{\ln 3,4 - \ln 1,2}{40 - 20} = \frac{1,0414}{20} = 0,05207 \text{ min}^{-1} = 3,1242 \text{ H}^{-1}$$

2- Clairance , V_d :

$$\frac{q_0}{T} = C_{eq} \times Cl \Rightarrow 180 = 10,4 \times Cl \Rightarrow Cl = \frac{180}{10,4} = 17,3 \text{ L/H}$$

$$V_d = \frac{Cl}{k_{el}} = \frac{17,3}{3,127} = 5,54 \text{ L}$$

3-Dose de charge

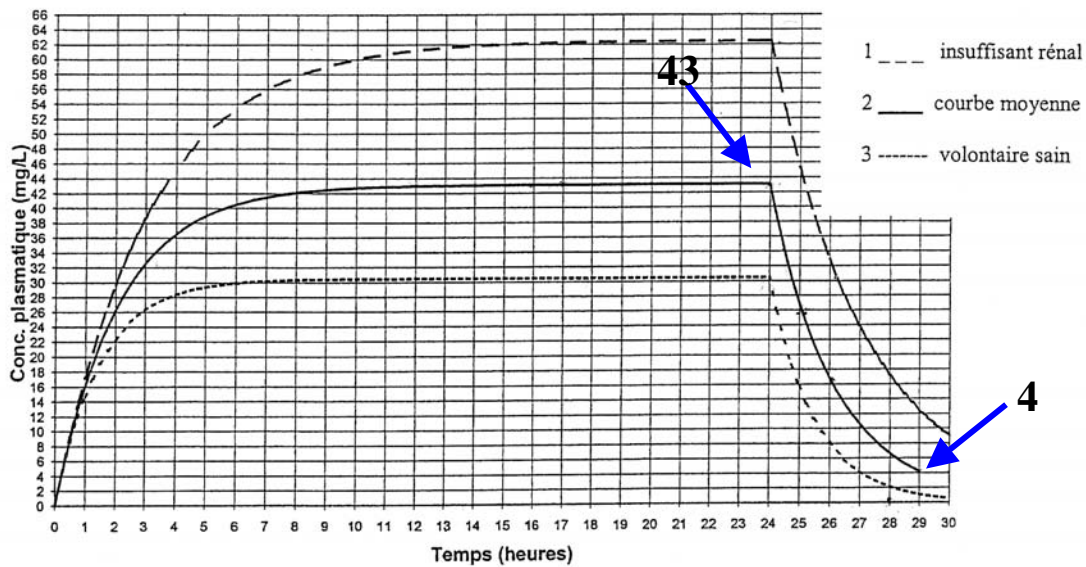
$$DC = C_{eq} \times V_d = 20 \times 5,54 = 110,8 \text{ mg}$$

4-Vitesse de perfusion

$$\frac{q_0}{T} = C_{eq} \times Cl \Rightarrow \frac{q_0}{T} = 20 \times 17,3 = 346 \text{ mg/H}$$

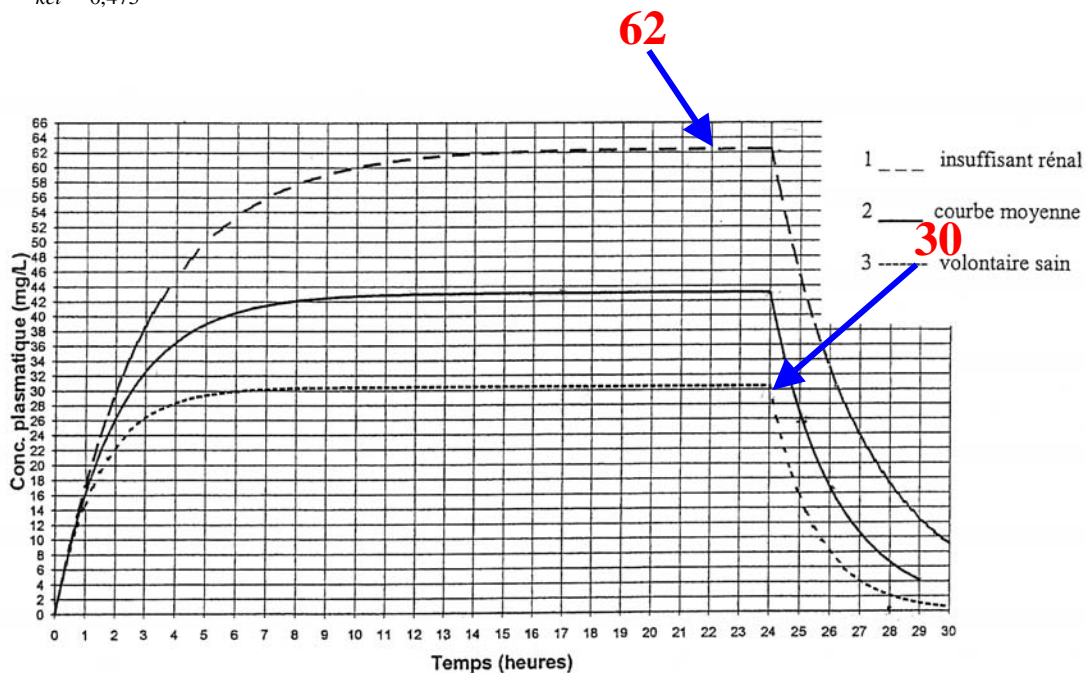
Exo 28 (2006)

$$1) - \frac{q_0}{T} = C_{eq} \times Cl \Rightarrow Cl = \frac{250}{43} = 5,81 \text{ L/H}$$



Calcul de V_d

$$V_d = \frac{Cl}{k_{el}} = \frac{5,81}{0,475} = 12,23 \text{ L}$$



2-Clairance insuffisant rénal

$$\frac{q_0}{T} = C_{eq} \times Cl \Rightarrow Cl = \frac{250}{62} = 4,03 \text{ L / H}$$

Clairance volontaire sain

$$\frac{q_0}{T} = C_{eq} \times Cl \Rightarrow Cl = \frac{250}{30} = 8,33 \text{ L / H}$$

Clairance rénale 50% environ de la clairance totale ; la clairance métabolique ou mieux non rénale représente pratiquement 50% de la clairance totale.

3-Volontaire sain

$$Cl_{cr} = 0,14 \times 60 = 8,4 \text{ L / H}$$

$$Cl = a \times Cl_{cr} + b \Rightarrow 8,33 = a \times 8,4 + b$$

Insuffisant rénal

$$4,03 = a \times 0 + b \Rightarrow b = 4,03$$

$$Cl = a \times Cl_{cr} + b \Rightarrow 8,33 = a \times 8,4 + 4,03 \quad a = \frac{8,33 - 4,03}{8,4} = 0,52$$

b correspond à la clairance métabolique ou mieux non rénale

4-Le volume de distribution ne dépend pas de la fonction rénale.

Exo 29

1-Clairance plasmatique

$$Cl = \frac{Dose}{SSC_{0 \rightarrow \infty}} = \frac{500}{\frac{Co}{kel}} = \frac{500}{\frac{8,3}{0,09}} = 5,42 \text{ L / H}$$

2-Volume de distribution

$$Vd = \frac{Cl}{kel} = \frac{5,42}{0,09} = 60,2 \text{ L} \quad \text{ou} \quad Vd = \frac{Dose}{Co} = \frac{500}{8,3} = 60,2 \text{ L}$$

3-Biodisponibilité de la forme sous-cutanée

$$SSC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{Co}{kel} - \frac{Co}{ka} = \frac{2,1}{0,02} - \frac{2,1}{0,085} = 80,3 \text{ mg.H / L}$$

$$F = \frac{SSC_{orale}}{SSC_{iv}} = \frac{80,3}{92,22} = 0,87$$

4-Demi-vies de décroissance plasmatique

$$I.V. : t_{1/2} = \frac{0,693}{0,09} = 7,7 \text{ H}$$

$$S.C. : t_{1/2} = \frac{0,693}{0,02} = 34,6 \text{ H}$$

Phénomène de "Flip-Flop" ; inversion : la vitesse d'absorption est égale à la vitesse d'élimination de la voie IV.

Le processus d'élimination devient plus long car l'absorption avec une administration S.C. est plus lente.

La vitesse d'élimination est limitée par la vitesse d'absorption.

Exo 31

1-Clairance

$$kel = \frac{0,693}{36} = 0,01925 \text{ H}^{-1} ; Cl = Vd \times kel = 0,01925 \times 112 = 2,16 \text{ L / H}$$

2- a)- Calcul en utilisant l'équation $Ct = C_0 \times e^{-kel \times t}$

$$C_0 = \frac{Dose}{Vd} = \frac{200}{112} = 1,785 \text{ mg / L} ; C_t = 1,785 \times e^{-0,01925 \times 0,17} = 1,785 \times 1,00327 = 1,79 \text{ mg / L}$$

-b)- Immédiatement après l'injection le médicament se distribue dans le compartiment sanguin puis certainement faiblement dans un compartiment périphérique et 10 minutes après l'injection cette distribution n'est sans doute pas terminée. L'équilibre n'est certainement pas atteint entre les deux compartiments et la concentration trouvée est probablement supérieure à celle prédite.

3- a)- L'équilibre est atteint après 5 ou 7 demi- vies :

Si 5 fois $t_{1/2} \Rightarrow 180$ heures et $n=180/24=7,5$ c.a.d. 8 injections.Si 7 fois $t_{1/2} \Rightarrow 252$ heures et $n=252/24=10,5$ c.a.d. 11 injections.

$$b)- C_{MOY} = \frac{Dose}{T \times Cl} = \frac{200}{24 \times 2,16} = 3,86 \text{ mg / L}$$

4- Si administration IV bolus tous les 2 jours :

$$\frac{C_{MIN}}{C_{MAX}} = e^{-kel \times T} = e^{-0,0192 \times 48} = 0,4 \Rightarrow C_{Min} = C_{Max} \times 0,4$$

Ceci conduit certainement à des fluctuations, des différences trop importantes entre C_{min} et C_{max} .La C_{moy} chute de moitié. En effet :

$$C_{MOY} = \frac{Dose}{T \times Cl} = \frac{200}{48 \times 2,16} = 1,92 \text{ mg / L}$$

Les injections devront être plus fréquentes. La demi-vie étant de 36 heures on peut envisager une injection toutes les 24 heures.