

Pharmacie Galénique et Biopharmacie

Série 04 : La Biodisponibilité et la Forme Galénique (Partie 2)

Exercice 1:

Après injection intraveineuse d'une dose de 50 mg d'un médicament à un patient, les concentrations plasmatiques suivantes ont été mesurées (en mg.L^{-1}) en fonction du temps (en heures) :

Temps (h)	0	1	2	4	8
C (mg.L^{-1})	3,45	2,55	1,65	0,75	0,15

1) Tracer la courbe des concentrations en fonction du temps.

2) Calculer :

- La demi-vie d'élimination
- La clairance plasmatique totale
- Le volume de distribution

3) Le même médicament est administré en perfusion intraveineuse (IV) continue au même malade.

a) Après quelle durée de perfusion, la concentration plasmatique sera-t-elle égale à 75% de concentration à l'équilibre ?

b) Calculer la vitesse de perfusion nécessaire pour atteindre une concentration d'équilibre de 5mg.L^{-1} .

Exercice 2 :

Le médicament A est administré par voie IV à la dose de 100 mg à un sujet de 70 kg. On sait que la pharmacocinétique de A répond à un modèle compartimental.

On dispose des données suivantes :

- Aire sous le courbe des concentrations plasmatiques (*forme totale : libre + liée*) entre le premier prélèvement et l'infini (ASC ($0 \rightarrow \infty$)) : $11900 \mu\text{g.L}^{-1}.\text{h}$
- Demi-vie d'élimination : 3,5 h

1) Déterminer chez ce sujet :

a- La clairance plasmatique totale

b- Le volume de distribution une fois l'équilibre entre les compartiments atteint.

Ce sujet reçoit 15 jours après cette administration IV, le même médicament par voie orale à la dose de 400 mg. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (*forme totale + liée*) entre le premier prélèvement et l'infini (ASC ($0 \rightarrow \infty$)) : $17136 \mu\text{g.L}^{-1}.\text{h}$

2) Calculer la biodisponibilité absolue de la forme orale.

Chez ce sujet, après administration intraveineuse et orale, les urines sont recueillies et analysées.

Après administration IV, on retrouve 96 mg de produit A dans les urines entre le temps 0 (injection) et l'infini. Après administration orale, on retrouve 141 mg de produit A dans les urines entre le temps 0 (*prise orale*) et l'infini.

3) Déterminer chez ce sujet :

- La biodisponibilité absolue de la forme orale à partir des données urinaires.
- La clairance rénale.
- Comparer la clairance rénale et la clairance plasmatique totale.

Exercice 3 :

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'AMPRÉNAVIR (AGENERASE®), les propriétés pharmacocinétiques suivantes sont indiquées :

Après administration orale, la biodisponibilité est estimée à environ 90%. Le délai moyen d'obtention de la concentration plasmatique maximale de l'amprénavir est compris entre 1 et 2 heures pour la capsule molle, et est compris entre 0,5 et 1 h pour la solution buvable. Un second pic est observé après 10 à 12 heures. Aux posologies thérapeutiques (*1200 mg deux fois par jour*), la C_{max} moyenne de l'AMPRÉNAVIR à l'état d'équilibre est de 5,36 $\mu\text{g/mL}$ et la C_{min} à l'état d'équilibre de 0,28 $\mu\text{g/mL}$. L'aire sous la courbe (AUC) moyenne sur un intervalle d'administration de 12 heures est de 18,46 $\mu\text{g.h/mL}$. Les capsules à 50mg et 150mg se sont avérées bioéquivalentes (*50mg x 3 équivalent à 150mg x 1*).

Le volume de distribution est d'environ 430 litres (6L/kg pour un poids corporel de 70 kg). La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne est de 9 heures.

Question :

1) Pour quelle raison la vitesse d'absorption correspondant à la solution buvable est-elle plus rapide que celle de la capsule molle ? Quelles peuvent être les causes du second pic de concentrations plasmatiques ?

2) En faisant l'hypothèse que les concentrations décroissent de façon exponentielle entre la C_{max} et la C_{min} avec un pic obtenu après 1 heure, estimer la demi-vie plasmatique de l'AMPRÉNAVIR. Commenter la différence entre la valeur obtenue et la demi-vie d'élimination observée de 9 heures.

3) Calculer la clairance d'élimination plasmatique de l'AMPRÉNAVIR :

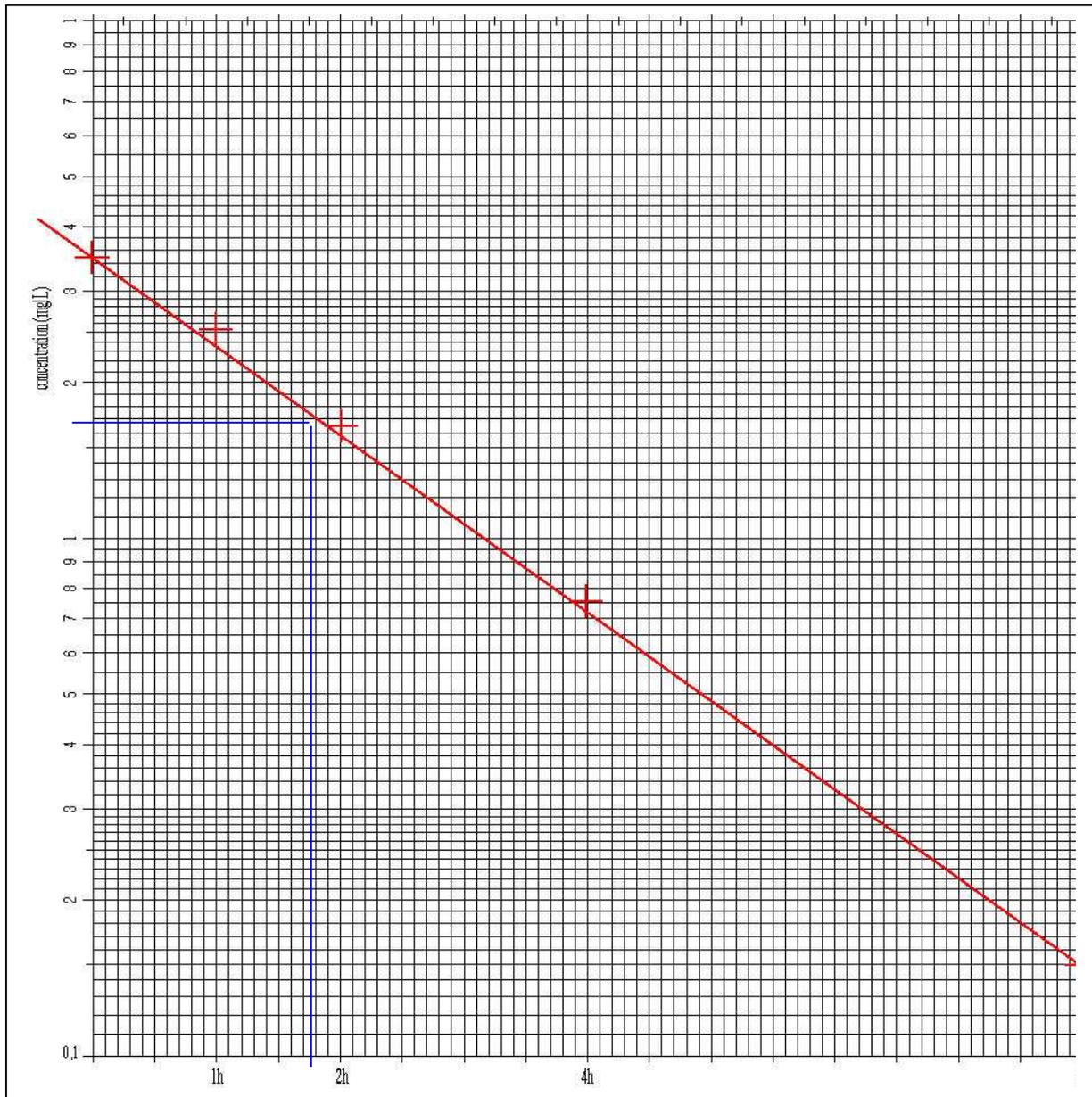
a) En prenant en compte les valeurs du volume de distribution et du temps de demi-vie indiqué dans le RCP.

b) En prenant compte la valeur moyenne de l'AUC sur un intervalle d'administration de 12 heures à l'état d'équilibre (18,46 $\mu\text{g.h/mL}$).

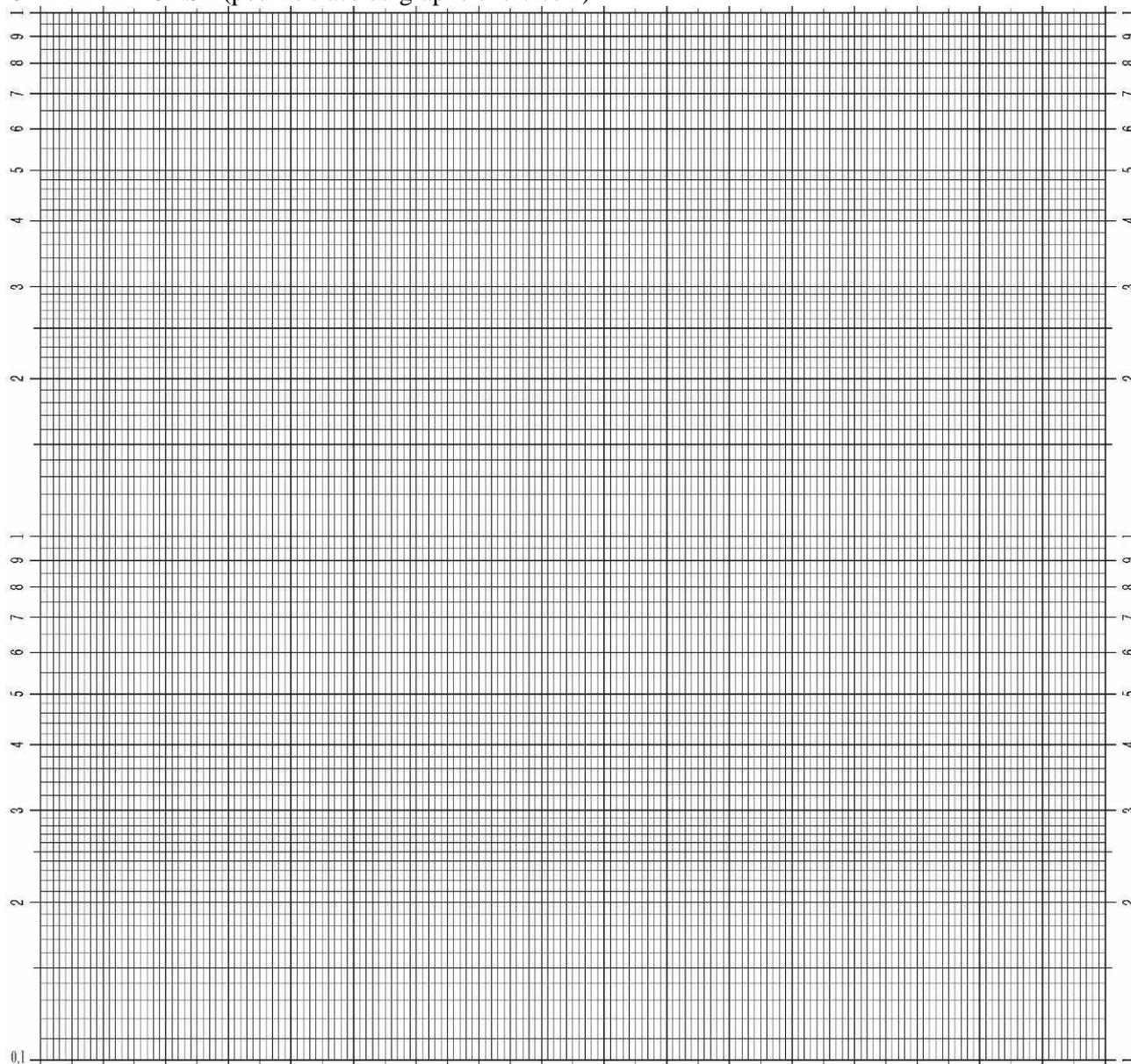
4) Que signifie : les capsules à 50mg et 150mg se sont avérées bioéquivalentes?

REPONSES EXERCICE N°1 :

1) Réponse question 1 :

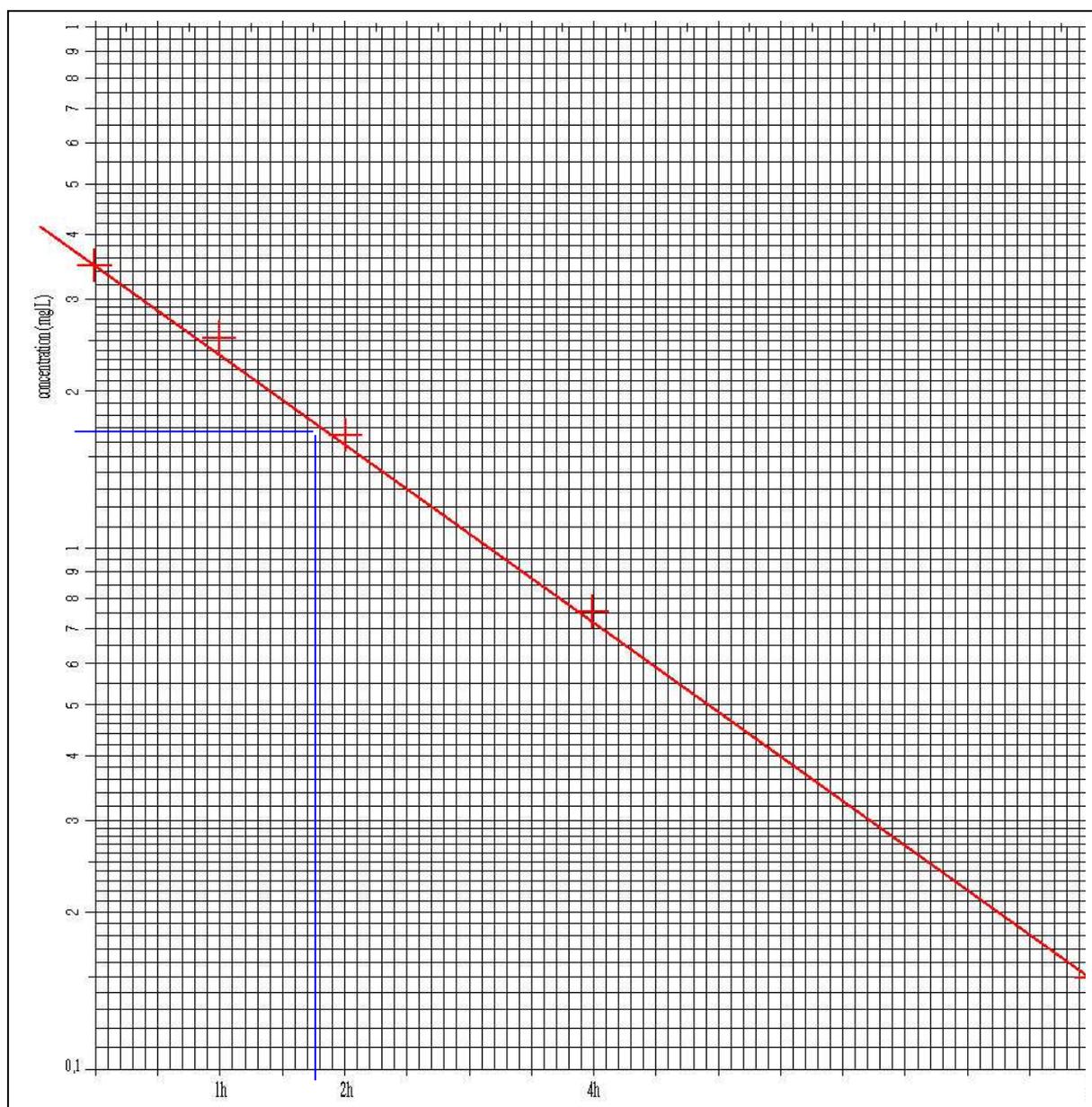


CADRE REPONSE (pour le tracé du graphe exercice 1)

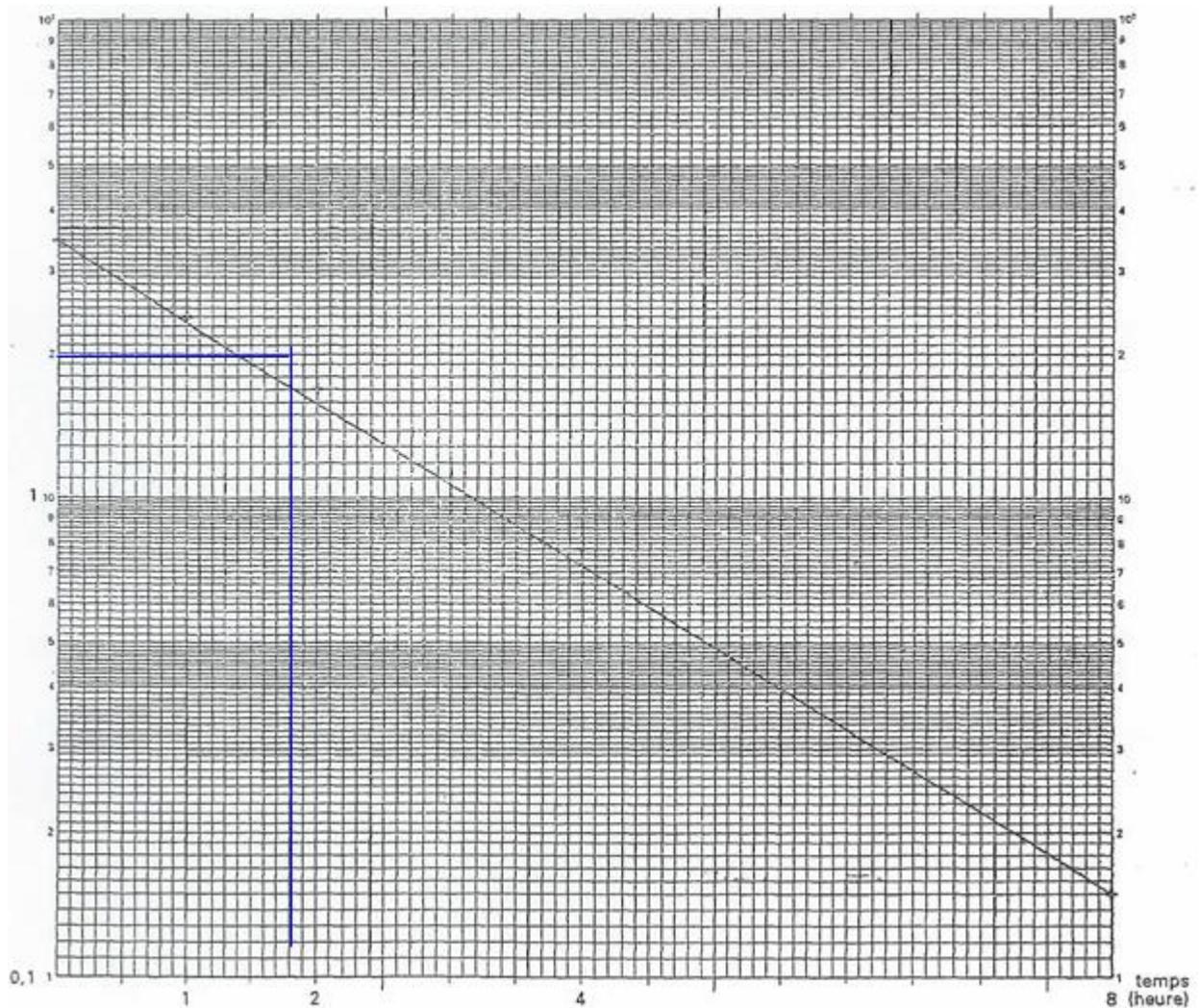


REPONSES EXERCICE N°1 :

2) Réponse question 1 :



Concentrations ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) en ordonnée et temps en heures en abscisse



2) Réponses question 2 :

Calculer : a) la demi-vie d'élimination b) la clairance plasmatique totale c) le volume de distribution

a) la demi-vie d'élimination : Graphiquement : $T_{1/2} = 1,8h$ (voir traits bleus)

b) la clairance plasmatique totale :

$$ASC \text{ (aire sous la courbe des concentrations)} = \frac{C_{\text{initiale}}}{K_e} = \frac{C_0}{K_e} \text{ avec } K_e = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$$

$$K_e = \frac{0.693}{1,8} = 0,385 \text{ h}^{-1}$$

$$C_0 = 3,45 \text{ mg/L et } ASC = 8,96 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$$

$$Cl = \frac{\text{Dose}}{ASC} = 5.58 \text{ L/h}$$

c) Le volume de distribution V_d :

$$V_d = \frac{\text{Dose}}{C_{\text{initiale}}} = 14,5 \text{ L (ou } \frac{Cl}{K_e} = 14,5 \text{ L)}$$

3) Réponse question 3 :

- a) Après quelle durée de perfusion, la concentration plasmatique sera-t-elle égale à 75% ?

Le temps pour atteindre 75% de concentration à l'équilibre, $t_{75\%}$ est égal à $2 \times T_{1/2}$.

Cette valeur peut être retrouvée en résolvant : $0,75 C_{eq} = C_{eq} (1e^{-k_{el} \cdot t_{75\%}})$

D'où $t_{75\%} = 2 T_{1/2} = 3,6$ h

C_{eq} = concentration d'équilibre du médicament

- b) Calculer la vitesse de perfusion nécessaire pour atteindre une concentration d'équilibre de $5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$.

$$V_0 = C_{eq} \times Cl = 5 \times 5,58 = 27,9 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \\ = 27,9 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$$

Exercice n 2

Exercice 3

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'amprénavir (AGENERASE®), les propriétés pharmacocinétiques suivantes sont indiquées :

Absorption : Après administration orale, la biodisponibilité est estimée à environ 90%. Le délai moyen d'obtention de la concentration plasmatique maximale de l'amprénavir est compris entre 1 et 2 heures pour la capsule molle, et est compris entre 0,5 et 1 h pour la solution buvable. Un second pic est observé après 10 à 12 heures. Aux posologies thérapeutiques (1200 mg deux fois par jour), la C_{max} moyenne de l'amprénavir à l'état d'équilibre est de 5,36 microg/mL et la C_{min} à l'état d'équilibre de 0,28 microg/mL. L'aire sous la courbe (AUC) moyenne sur un intervalle d'administration de 12 heures est de 18,46 microg.h/mL. Les capsules à 50mg et 150mg se sont avérées bioéquivalentes (50mg x3 équivalent à 150mg x1).

Distribution : Le volume de distribution est d'environ 430 litres (6L/kg pour un poids corporel de 70 kg). La concentration d'amprénavir dans le liquide céphalorachidien représente moins de 1% de la concentration plasmatique. Dans les études *in vitro*, le taux de liaison de l'amprénavir aux protéines est d'environ 90%. L'amprénavir est principalement lié à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG) mais également à l'albumine. Une diminution des concentrations d'AAG a été constatée au cours du traitement antirétroviral.

Métabolisme : L'amprénavir est principalement métabolisé par le foie, moins de 3% étant éliminé sous forme inchangée dans les urines. L'amprénavir est métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4.

Élimination : La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne est de 9 heures.

1) Pour quelle raison la vitesse d'absorption correspondant à la solution buvable est elle plus rapide que celle de la capsule molle ? Quelles peuvent être les causes du second pic de concentrations plasmatiques ?

2) En faisant l'hypothèse que les concentrations décroissent de façon exponentielle entre la C_{max} et la C_{min} avec un pic obtenu après 1 heure, estimer la demi-vie plasmatique de

l'amprénavir. Commenter la différence entre la valeur obtenue et la demi-vie d'élimination observée de 9 heures.

3) Calculer la clairance d'élimination plasmatique de l'amprénavir :

a) En prenant en compte les valeurs du volume de distribution et du temps de demi-vie indiqué dans le RCP.

b) En prenant compte la valeur moyenne de l'AUC sur un intervalle d'administration de 12 heures à l'état d'équilibre (18,46 microg.h/mL).

4) Que signifie : « les capsules à 50mg et 150mg se sont avérées bioéquivalentes » ?

5) Comment peut-on expliquer que les taux d'amprénavir au niveau du liquide céphalorachidien ne représentent que 1% des taux plasmatiques ?

6) Quelle(s) caractéristique(s) physico-chimique(s) explique(nt) que l'amprénavir soit fixé à 90% et ce principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG).

7) Pour quelles raisons l'association amprénavir-rifampicine est-elle contre-indiquée et celle amprénavir-ritonavir doit-elle s'accompagner d'une diminution de la posologie des deux dérivés ?

REPONSE EXERCICE N°1 (40 POINTS) :

REPONSE QUESTION N°1 : Pour quelle raison la vitesse d'absorption correspondant à la solution buvable est-elle plus rapide que celle de la capsule molle ? Quelles peuvent être les causes du second pic de concentrations plasmatiques ?

La différence entre les pics de concentration correspond au temps de dissolution des capsules molles.

Le second pic de concentrations plasmatiques peut correspondre à un cycle entéro-hépatique ou une absorption tardive (et différée) d'une fraction de la dose administrée.

REPONSE QUESTION N°2 : En faisant l'hypothèse que les concentrations décroissent de façon exponentielle entre la C_{max} et la C_{min} avec un pic obtenu après 1 heure, estimer la demi-vie plasmatique de l'amprénavir. Commenter la différence entre la valeur obtenue et la demi-vie d'élimination observée de 9 heures.

$C_{min} = C_{max} \cdot e^{-kt}$ avec $t = 12h - 1h = 11h$

$$k = \ln(5,369/0,28)/11 = 0,268 \text{ h}^{-1}$$

Cette valeur est nettement plus faible que la valeur observée indiquée dans le RCP. L'hypothèse d'une décroissance mono-exponentielle entre C_{max} et C_{min} ne correspond sans doute pas à la réalité ; un phénomène de distribution entre compartiment plasmatique et compartiments périphériques se déroule certainement après le C_{max} et contribue à une diminution des concentrations entre C_{max} et C_{min} plus importante que ne le laisse préjuger la seule valeur de demi-vie d'élimination.

REPONSE QUESTION N°3 : Calculer la clairance d'élimination plasmatique de l'amprénavir:

a) En prenant en compte les valeurs du volume de distribution et du temps de demi-vie indiqué dans le RCP.

$$T_{1/2} = \ln 2 \cdot V / CL \text{ et } V = 430 \text{ L}$$

$$\text{Avec } T_{1/2} \text{ moyen de l'ordre de 9 heures : } CL = 0,693 \cdot 430 / 9 = 33,1 \text{ L/h}$$

b) En prenant compte la valeur moyenne de l'AUC sur un intervalle d'administration de 12 heures à l'état d'équilibre (18,46 microg.h/mL).

A l'état d'équilibre : l'AUC entre deux administrations, AUC_{τ} est égale à $F \cdot D / CL$ où D correspond à la dose de chaque prise et F au coefficient de biodisponibilité. $D=1200\text{mg}$; $F=90\%=0,9$, $AUC_{\tau} = 18,46 \text{ microg.h/mL}$
 $CL=F \cdot D / AUC_{\tau} = 0,9 \cdot 1200 / 18,46 = 58,5 \text{ L/h}$

REPONSE QUESTION N°4 : Que signifie : « les capsules à 50mg et 150mg se sont avérées bioéquivalentes » ?

Cela signifie que la vitesse de mise à disposition représentée par les C_{max} , T_{max} (temps auquel est observée la concentration maximale) et l'intensité de mise à disposition évaluée par AUC (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques) ne diffère pas significativement si la même dose est administrée soit sous forme de 3 gélules à 50mg, soit une gélule à 150mg au même sujet.

REPONSE QUESTION N°5 : Comment peut-on expliquer que les taux d'amprénavir au niveau du liquide céphalorachidien ne représentent que 1% des taux plasmatiques ?

Ce pourcentage témoigne d'une faible perméabilité de la barrière hématoencéphalique (BHE) pour l'amprénavir ; c'est d'ailleurs le cas de l'ensemble des inhibiteurs de la protéase du VIH, ce qui s'explique par le fait que ces composés sont des substrats de la protéine P (P-gp ou protéine MDR1)

qui limite le passage des xénobiotiques au niveau de la BHE.

REPONSE QUESTION N°6 : Quelle(s) caractéristique(s) physico-chimique(s) explique(nt) que

l'amprénavir soit fixé à 90% et ce principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG).

C'est une molécule à caractère basique dont l'hydrosolubilité est limitée : elle se fixe donc particulièrement sur l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG)

REPONSE QUESTION N°7 : Pour quelles raisons l'association amprénavir-rifampicine est-elle

contre-indiquée et celle amprénavir-ritonavir doit-elle s'accompagner d'une diminution de la posologie des deux dérivés ?

L'association amprénavir-rifampicine est contre-indiquée car cette dernière est un inducteur enzymatique puissant en particulier du cytochrome P450 3A4, ce qui diminuera fortement les concentrations plasmatiques d'amprénavir et donc son activité antivirale. En revanche, le ritonavir

est un inhibiteur enzymatique du cytochrome P450 3A4 qui va donc augmenter les concentrations

plasmatiques d'amprénavir. Cette interaction est utilisée en thérapeutique antirétrovirale en associant

le ritonavir aux autres antiprotéases. Cependant, afin de limiter les effets indésirables de chacune des

antiprotéases, leur posologie devra être diminuée.

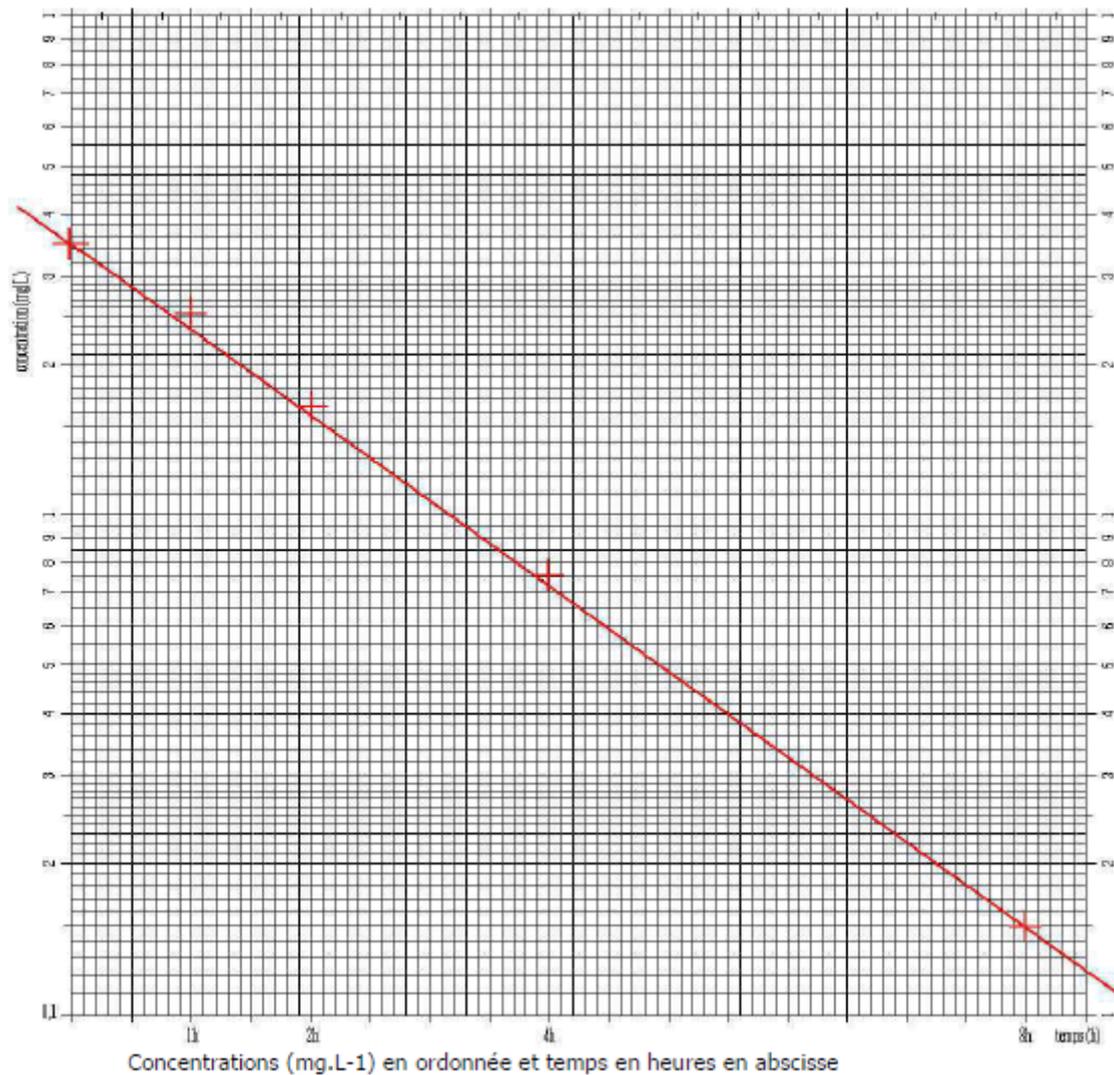
Exercice :

Après injection intraveineuse d'une dose de 50 mg/kg d'un médicament à un malade, les concentrations plasmatiques suivantes ont été mesurées (en mg.L^{-1}) en fonction du temps (en heures) :

Temps (h)	0	1	2	4	8
concentrations plasmatiques (mg.L^{-1})	3.45	2.55	1.65	0.75	0.15

- 1) Tracer la courbe des concentrations en fonction du temps.
- 2) Donner les concentrations plasmatiques des Temps 3h et 6h
- 3) Calculer le volume de distribution

4) Décrivez la demi-vie d'élimination

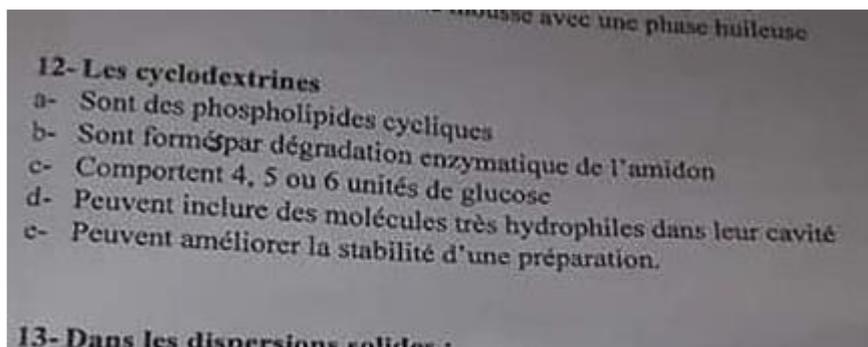


Sur le tracé de l'aire sous la courbe (ASC ou AUC)

C a Temps 3h : 1mg/l C a temps 6h : 0,25mg/l

VD: dose/C₀= 50/3,45=14, 5 l/kg

T_{1/2}= 1,8h Correspondant à la moitié de la concentration plasmatique éliminée sur le tracé de l'aire sous la courbe (ASC ou AUC) : 3,45/2=1,72mg/l



B E

Exercice 2 :

Après injection intraveineuse d'une dose de 50 mg/kg d'un médicament à un malade, les concentrations plasmatiques suivantes ont été mesurées (en mg.L^{-1}) en fonction du temps (en heures) :

Temps (h)	0	1	2	4	8
concentrations plasmatiques (mg.L^{-1})	3.45	2.55	1.65	0.75	0.15

- 1) Tracer la courbe des concentrations en fonction du temps.
- 2) Donner les concentrations plasmatiques des Temps 3h et 6h
- 3) Calculer le volume de distribution
- 4) Décrivez la demi-vie d'élimination