

Fiche de Pharmacocinétique

Pharmacocinétique : Étude en fonction du temps des différentes propriétés qualitatives et quantitatives des phases :

- A : absorption (qualitative : site ; quantitative : mécanisme de passage épithélium)
- D : distribution
- E : élimination (métabolisme et excrétion)

du devenir d'une substance dans un organisme vivant auquel il a été administré

Toxicocinétique : Étude pharmacocinétique réalisée lors des études de toxicologie de la phase préclinique du développement du médicament

Paramètres I^r :

- **Biodisponibilité (F)** : Etude de la quantité de principe actif qui atteint la circulation sanguine générale et à la vitesse à laquelle il l'atteint
- **Volume de distribution (V_d)** : Volume fictif exprimant le rapport de la quantité de médicament dans un compartiment à sa concentration dans un site
- **Clairance (Cl)** : Volume épuré par unité de temps

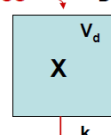
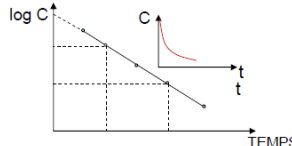
Paramètres II^r :

- Pente $P(\alpha, \beta)$
- Hauteur $H(A, B, C_0)$
- Aire $A(AUC)$
- Moment $M(AUMC)$

Modèle : Mode de représentation schématique et mathématique du sort du médicament dans un organisme vivant

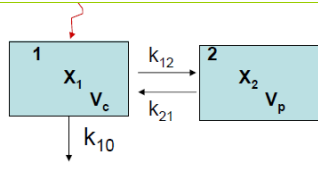
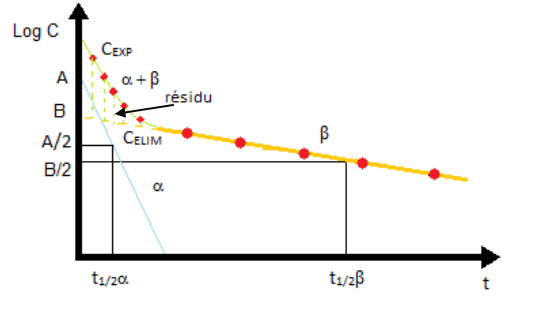
→ **Compartiment** : Espace virtuel dans lequel le médicament se distribue de façon instantanée et homogène et s'élimine ou s'échange avec d'autres compartiments.

Modèle IV bolus monocompartimental d'ordre 1

IV BOLUS 		• Administration instantanée • Distribution homogène et instantanée • Élimination d'ordre 1	
Formule	$V = \frac{X_0}{C_0}$	$Cl_t = K_e \times V_d$	$C(t) = C_0 e^{-k_e t}$

Modèle IV bolus bicompartimental (distribution non homogène du médicament)

→ 2 zones de distribution

	
Méthode des résidus 1 Distribution + élimination $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ 2 Élimination : $C = Be^{-\beta t}$ Distribution : $C = Ae^{-\alpha t}$	

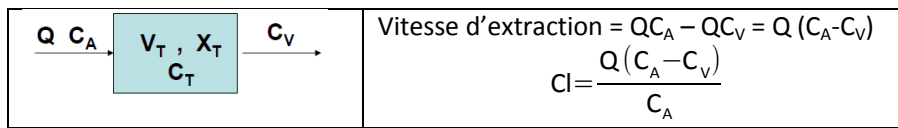
Rappel : Paramètres pharmacocinétique II^r

$AUC \int_0^\infty = \int_0^\infty C dt = \frac{C_0}{K_e} ou \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$	$AUC = \frac{\text{Hauteur}}{\text{Pente}}$
$AUMC \int_0^\infty = \frac{C_0}{K_e^2} = ou \frac{A}{\alpha^2} + \frac{B}{\beta^2}$	$AUMC = \frac{\text{Hauteur}}{\text{Pente}^2}$
$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_e} = \frac{\ln 2 \times V_d}{Cl_t} \rightarrow t_{1/2} \text{ paramètre } II^r$	$t_{1/2} \# \frac{V_d}{Cl_t}$

Rappel : Clairance

$Cl_t = V_d \times K_e$ (modèle IV bolus)
Clairance max = 5,5L/min = débit sanguin

Modèle PB-PK : les compartiments physiologiques sont reliés entre eux par la circulation sanguine



Distribution dépend :

- Propriété physico-chimique du médicament (poids moléculaire, lipophilie, pKa)
- Composition de l'espace physiologique
- Barrière membranaire

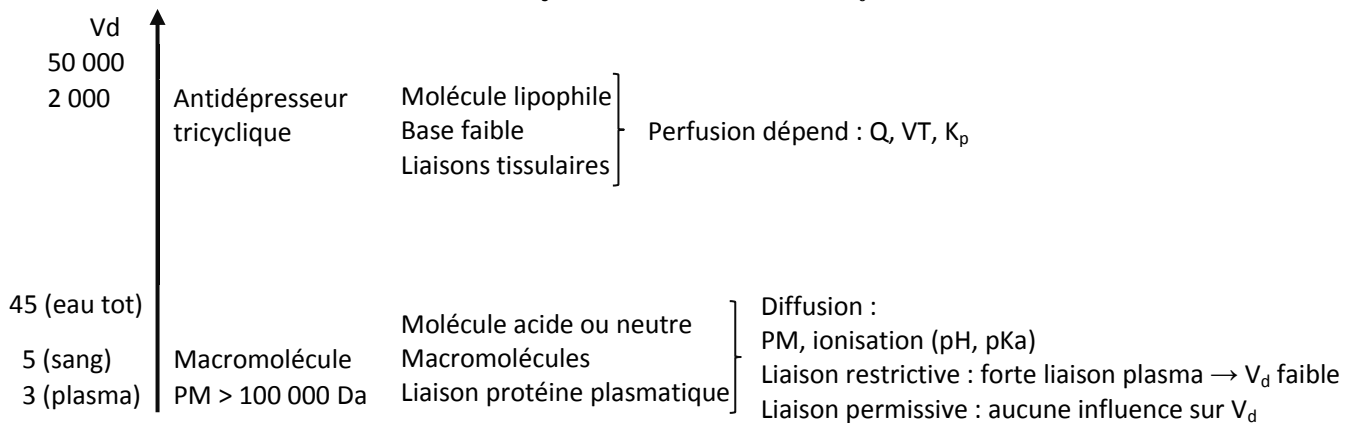
Espace de l'eau (60% du poids du corps)

Intravasculaire	Extravasculaire	Intracellulaire
5L sang 3L plasma	15L	25L

Le volume de distribution d'une molécule hydrophile et diffusible peut atteindre la valeur de 45 litres.

$$K_p = \frac{C_T}{C_S}$$

$$V = \frac{\text{Dose}}{C_0}$$



$$\text{Perfusion tissulaire} = \frac{Q}{V_T}$$

Liaisons aux protéines plasmatiques (P) et tissulaires (T)

A l'équilibre $f_{u_P} C_P = f_{u_T} C_T$

fu : fraction libre

Calcul du Vd

$$V_{\text{extrapolé}} = \frac{\text{Dose}}{C}$$

$$V_{\text{aire}} = \frac{F \times D}{AUC \int_0^{\infty} x \text{ pente}}$$

$$V_{ss} = \frac{F \times D \times AUMC \int_0^{\infty}}{(AUC)^2}$$

Clairance

$$Cl = \frac{\text{Vitesse d'extraction}}{\text{Concentration}}$$

Cl_t = clairance corporelle totale (ref = compartiment plasmatique)

Cl_r = Clairance rénale

Cl_{er} = Clairance extrarénale

$$Cl_t = Cl_r + Cl_{er}$$

- Cl_H
 - Cl_b : Clairance biliaire
 - Cl_m : Clairance métabolique
- Cl_p : Clairance pulmonaire
- Cl_i : Clairance intestinale

$$Cl_t = K_e \times V_d \rightarrow \text{Modèle monocompartimentale}$$

$$Cl_t = \frac{F \times \text{Dose}}{AUC \int_0^{\infty}}$$

Clairance hépatique

$$Cl_{H\text{max}} = 1,5L/\text{min}$$

$$Cl_H = Q E_H$$

E_H : extraction hépatique

$$E_H = \frac{C_A - C_V}{C_A}$$

$$E_H = \frac{f_{up} \times Cl_{int}}{Q + f_{up} \times Cl_{int}}$$

$$Cl_H = \frac{Q \times f_{up} \times Cl_{int}}{Q + f_{up} \times Cl_{int}}$$

1) Si $f_{up} \times Cl_{int} \gg Q$

$Cl_H \rightarrow Q$ Variation Q

$E_H > 0,7 \Rightarrow$ Médicament fortement extrait par le foie
ex : morphine

2) Si $f_{up} \times Cl_{int} \ll Q$

$Cl_H \rightarrow f_{up} \times Cl_{int}$ Variation f_{up} , Cl_{int}

$E_H < 0,3 \Rightarrow$ Médicament faiblement extrait par le foie
ex : aspirine

Clairance rénale

Cl créatine = VFG

$$Cl_f = f_{up} \times VFG$$

$$Cl_r = \frac{X_u}{AUC \int_0^{\infty}}$$

$$Cl_r = Cl_f + Cl_s - Cl_R$$

La créatinine n'est ni sécrétée ni réabsorbée

$Cl_r > Cl_{cr}$ = sécrétion + filtration

$Cl_r < Cl_{cr}$ = réabsorption + FG

$Cl_r = Cl_{cr}$ = FG ou FG + sécrétion + réabsorption

Biodisponibilité

$$F = 1 - (E_I - E_H)$$

E_I : coefficient d'extraction intestinal

E_H coefficient d'extraction hépatique

Fraction biodisponible = biodisponibilité absolue

$$F = \frac{AUC_x \int_0^{\infty} D_{IV} \cdot Cl_{tx}}{AUC_{IV} \int_0^{\infty} D_x \cdot Cl_{tIV}}$$

$$F = \frac{AUC_x \int_0^{\infty}}{AUC_{IV} \int_0^{\infty}} \text{ si } D_x = D_{IV} \text{ et } Cl_{tx} = Cl_{tIV}$$

$$F = \frac{AUC_x \int_0^{\infty} x t_{1/2 IV}}{AUC_{IV} \int_0^{\infty} x t_{1/2 x}} \text{ si } V_{dx} = V_{dIV} \text{ car } Cl_t \neq \frac{V_d}{t_{1/2}}$$

Biodisponibilité relative

$$F = \frac{AUC_x \int_0^{\infty} D_{ref} \cdot t_{1/2 ref}}{AUC_{ref} \int_0^{\infty} D_{ref} \cdot t_{1/2 x}}$$

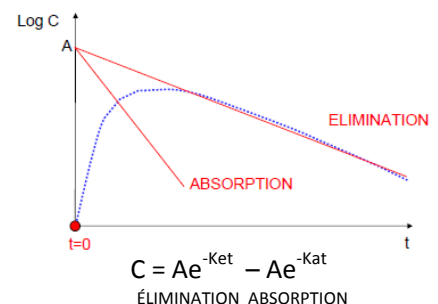
NB : **Temps de latence** : réaliser la méthode des résidus

$$TRM = \frac{AUMC \int_0^{\infty}}{AUC \int_0^{\infty}} = \frac{1}{K_e}$$

Le TRM exprime la durée moyenne de l'ensemble des phases pharmacocinétiques

Si phase élimination = phase absorption $\Rightarrow$ aucun temps de latence

Si phase élimination $\neq$ phase absorption $\Rightarrow$ temps de latence



$$TRM_{v0} = TRM_a + TRM_{IV}$$

$$TRM_{IV} = \frac{1}{K_e} \quad (\text{sortie})$$

$$TRM_a = \frac{1}{K_{a \text{ entrée}}} \quad (\text{entrée})$$

Dose

$\rightarrow$ **Dose unique rare** : thérapeutique d'urgence

$\rightarrow$ **Dose multiple** : thérapeutique classique administration en dose continue (= perfusion) ou successive pour maintenir une concentration

$$\text{Posologie} = \frac{D}{\tau}$$

τ : intervalle de prise

$6t_{1/2}$ entre chaque prise $\rightarrow$ aucune interférence

Cinétique d'accumulation

$$C = \frac{K_0}{K_e \times V_d} (1 - e^{-K_e t}) \quad C_{ss} = \frac{K_0}{Cl_t} = \frac{K_0}{K_e \times V_d} \sim \frac{\text{Entrée}}{\text{Sortie}} \quad C_{ss} = \frac{AUC \int_0^{\infty}}{\tau} \quad C_{ss} = \frac{FD}{\tau \cdot K_e \cdot V_d} Po \quad C_{ss} = \frac{D}{\tau \cdot K_e \cdot V_d} IV$$

$$C_{ss \max} = \frac{\text{Dose}}{V_d} \left(\frac{1}{1 - e^{-K_e \tau}} \right) \quad C_{ss \min} = \frac{\text{Dose}}{V_d} \left(\frac{1}{1 - e^{-K_e \tau}} \right) e^{-K_e t}$$

$$C = C_{ss}(1 - e^{-ket})$$

C_{ss} atteint à $6t_{1/2}$, $6t_{1/2}$ pour éliminer la totalité du médicament après arrêt de la perfusion
 En général, on commence par une dose d'attaque (IV bolus) puis une dose d'entretien

$$C = \frac{D}{V_d} e^{-K_e t} + \frac{K_0}{K_e V_d} (1 - e^{-K_e t})$$

Seule la fraction non ionisée passe la membrane

BCS (Biopharmaceutical classification system)

	High solubility	Low solubility
High permeability	Class 1	Class 2
Low permeability	Class 3	Class 4

BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System)

	High solubility	Low solubility
High permeability	Class 1 Métabolisme	Class 2 Métabolisme & transport
Low permeability	Class 3 Transport	Class 4 Transport