

Formulaire Pharmacocinétique

CONTENU

Modèle monocompartimental Bolus IV	1
Modèle bicompartimental dose unique IV	2
Dose unique per os ou par voie sous cutanée	3
administration Iv continue (perfusion)	4
Perfusion unique	4
Perfusions répétées	5
Administrations répétées per os.....	5

MODELE MONOCOMPARTIMENTAL BOLUS IV

- **Equation du modèle :**

$$C(t) = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

Avec : C_0 : concentration plasmatique virtuelle au temps 0 immédiatement après injection

C_t : concentration plasmatique au temps t

K_e : constante d'élimination en temps⁻¹

- **Demi-vie plasmatique : T1/2**

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k_e}$$

- **Détermination graphique du k_e à partir de la courbe $C=f(t)$: 2 possibilités**

- 1) Déduire la demi-vie d'élimination à partir de la courbe : c'est le temps qui correspond à une concentration $C_t = C_0/2$. Puis formule de calcul du K_e :

$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}}$$

- 2) Calcul de k_e qui correspond à la pente de la droite (prendre 2 points de la droite)

$$k_e = \frac{\ln(C_1) - \ln(C_2)}{t_2 - t_1}$$

- **Volume de distribution**

$$V_d = \frac{\text{dose}}{C_0}$$

- **Clairance d'élimination** (Cl_R : clairance rénale, Cl_M : clairance métabolique, AUC : aire sous la courbe)
- **Clairance rénale** (f_e : fraction éliminée sous forme inchangée dans les urines, Q_u : quantité éliminée sous forme inchangée dans les urines, k_R : constante d'élimination rénale)
- **Clairance de filtration glomérulaire** (f_u : fraction libre plasmatique)

$$Cl_{FG} = f_u \cdot DFG = Cl_R + Cl_M$$

Si $Cl_{FG} \gg Cl_R$: réabsorption tubulaire > sécrétion tubulaire

Si $Cl_{FG} \ll Cl_R$: réabsorption tubulaire < sécrétion tubulaire

- **Aire sous la courbe**

$$AUC = \frac{\text{dose}}{Cl \cdot t} = \frac{C_0}{k_e}$$

- **Coefficient d'extraction hépatique** (Cl_h : clairance hépatique $\approx Cl_M$, Q_h : débit sanguin hépatique)

$$E_h = \frac{Cl_h}{Q_h}$$

Extraction hépatique faible si $E_h < 0.3$ (30%), donc Cl_h indépendante de Q_h

Extraction hépatique intense si $E_h > 0.3$

MODELE BICOMPARTIMENTAL DOSE UNIQUE IV

- **Equation du modèle :**

$$C(t) = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

Avec :

- A et B sont des concentrations fictives initiales correspondra respectivement à la phase de distribution et la phase d'élimination.
- β : constante d'élimination en temps⁻¹
- α : constante de distribution en temps⁻¹
- **Demi-vie d'élimination : $t_{1/2\beta}$**

$$t_{1/2\beta} = \frac{\ln(2)}{\beta}$$

- **Demi-vie de distribution : $t_{1/2\alpha}$**

$$t_{1/2\alpha} = \frac{\ln(2)}{\alpha}$$

- **Détermination graphique l'équation de la courbe $C=f(t)$ par la méthode des résidus**

- Extrapolation de la droite d'élimination : l'ordonnée à l'origine correspond au coefficient B
- Calcul de β qui correspond à la pente de la droite d'élimination (partie linéaire de la courbe)

$$\beta = \frac{\ln(C_1) - \ln(C_2)}{t_2 - t_1}$$

- Dresser le tableau suivant :

T en heures :x	C(t) en mg/L : y	$B \cdot e^{-\beta t}$	$A \cdot e^{-\alpha \cdot t}$
T1	C1	Ordonnée de x sur la droite d'élimination	$C(t) - B \cdot e^{-\beta t}$
T2	C2		
T3	C3		

Et tracer la droite de distribution en utilisant les coordonnées calculées ($A \cdot e^{-\alpha \cdot t}$ correspondant à chacun des 3 temps).

- Calcul de α qui correspond à la pente de la droite de distribution (utiliser pour ce calcul les données calculées du tableau précédent)

$$\alpha = \frac{\ln(C1) - \ln(C2)}{t2 - t1}$$

- Volume de distribution initial

$$Vdi = \frac{\text{dose}}{A + B}$$

- Volume de distribution à l'état d'équilibre

$$Vdeq = \frac{Cl_t}{\beta}$$

- Clairance d'élimination

$$Cl_t = \beta \cdot Vdeq = \frac{\text{dose}}{AUC}$$

$$Cl_t = ClR + ClM$$

- Aire sous la courbe

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

DOSE UNIQUE PER OS OU PAR VOIE SOUS CUTANEE

	Monocompartmental	Bicompartimental
Equation	$C(t) = A \cdot e^{-ke \cdot t} - D \cdot e^{-kat}$ Ke : cte d'élimination Ka : cte d'absorption	$C(t) = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta t} - D \cdot e^{-kat}$ β : constante d'élimination α : constante de distribution Ka : cte d'absorption
AUC	$AUC = \frac{A}{ke} - \frac{D}{ka}$	$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} - \frac{D}{ka}$

- Biodisponibilité absolue F

$$F = \frac{Qu_{po/sc}}{Qu_{iv}} \cdot \frac{\text{dose}_{iv}}{\text{dose}_{po/sc}}$$

$$F = \frac{AUC_{po/sc}}{AUC_{iv}} \cdot \frac{dose_{iv}}{dose_{po/sc}}$$

Avec AUC po/sc : aire sous la courbe observée par voie orale ou SC

Qu : quantité totale éliminée dans les urines

- **Biodisponibilité relative F_R**

$$FR = f \cdot F'$$

Avec f : facteur de résorption

F' : fraction échappant à l'élimination hépatique ($F' = 1 - E_h$)

- **Clairance plasmatique totale Cl_T**

$$Cl_t = F \cdot \frac{dose}{AUC}$$

- **Volume de distribution**

$$Vd = \frac{Cl_t}{k_e} = F \cdot \frac{dose}{AUC} \cdot \frac{1}{k_e}$$

ADMINISTRATION IV CONTINUE (PERFUSION)

PERFUSION UNIQUE

- **Equation**

$$C(t) = C_{ss} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t})$$

Avec C_{ss} : Concentration à l'état d'équilibre

$$C_{ss} = \frac{dose}{Vd} = \frac{R_0}{Cl_T} = \frac{R_0}{k_e \cdot Vd}$$

R_0 : débit de perfusion

k_e : cte d'élimination

- **Débit de perfusion**

$$R_0 = C_{ss} \cdot Cl_T$$

- **Dose de charge pour atteindre immédiatement C_{ss} : A_{ss}**

$$Ass = \frac{RO}{ke} = Vd \cdot C_{ss}$$

PERFUSIONS REPETEES

- **Concentration plasmatique moyenne à l'équilibre $C_{ss\text{moy}}$**

$$C_{ss\text{moy}} = \frac{\text{dose}}{CLT \cdot \tau} = \frac{AUC\tau}{\tau}$$

Avec τ : intervalle entre 2 administrations

$AUC\tau$: aire sous la courbe entre 2 administrations

- **Concentration maximale à l'équilibre $C_{ss\text{max}}$**

$$C_{ss\text{max}} = C_{f1} \cdot \frac{1}{1 - e^{-ke\tau}}$$

Avec C_{f1} : concentration plasmatique à la fin de la première perfusion

Si durée de perfusion $\gg t_{1/2}$, on considère que $C_{f1} = \text{dose}/Vd$

- **R : facteur d'accumulation**

$$R = \frac{1}{1 - e^{-ke\tau}}$$

- **Calcul de l'intervalle entre les administrations τ**

$$C_{\text{min}} = C_{\text{max}} \cdot e^{-ke\tau}$$

Avec C_{min} et C_{max} , concentrations correspondant à l'intervalle des concentrations thérapeutiques.

ADMINISTRATIONS REPETEES PER OS

- **Concentration plasmatique moyenne à l'équilibre $C_{ss\text{moy}}$**

$$C_{ss\text{moy}} = F \cdot \frac{\text{dose}}{CLT \cdot \tau}$$

Avec τ : intervalle entre 2 administrations

- **$AUC\tau$: aire sous la courbe entre 2 administrations**

$$AUC\tau = F \cdot \frac{\text{dose}}{CLT}$$

- **Concentration maximale à l'équilibre $C_{ss\text{max}}$**

Avec C_{f1} : concentration plasmatique à la fin de la première perfusion

Si durée de perfusion $\gg t_{1/2}$, on considère que $C_{f1} = \text{dose}/Vd$

$$C_{ss\text{max}} = \frac{ka}{ka - ke} \cdot F \cdot \frac{\text{dose}}{Vd} \cdot \left[\frac{1}{1 - e^{-ke.t_{\text{max}}}} - \frac{1}{1 - e^{-ka.t_{\text{max}}}} \right]$$

- **Temps de latence à l'absorption t_{lat}**

$$t_{lat} = \frac{1}{k_a - k_e} \cdot \ln \frac{D}{B}$$

Avec D : ordonnée à l'origine d la droite d'absorption

B : ordonnée à l'origine de la droite d'élimination