

Pharmacologie générale:

8. Applications pharmacocinétiques

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed.

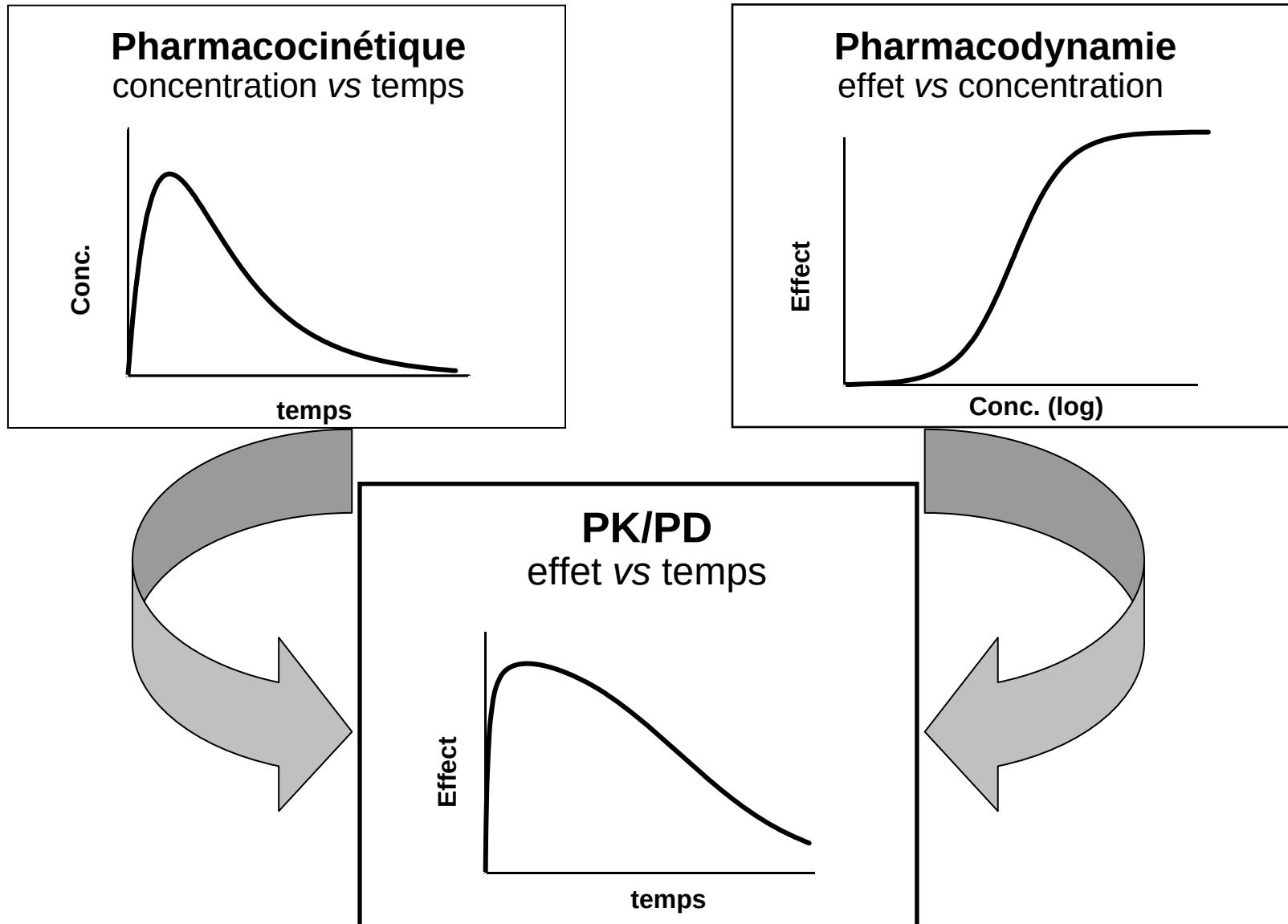
Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Pharmacocinétique: modulation de l'activité d'un médicament



Adapté de H. Derendorf (2d ISAP Educational Workshop, 2000)
<http://www.isap.org/2000/Workshop-ICAAC-Toronto/intro.htm>

Quelques symboles...

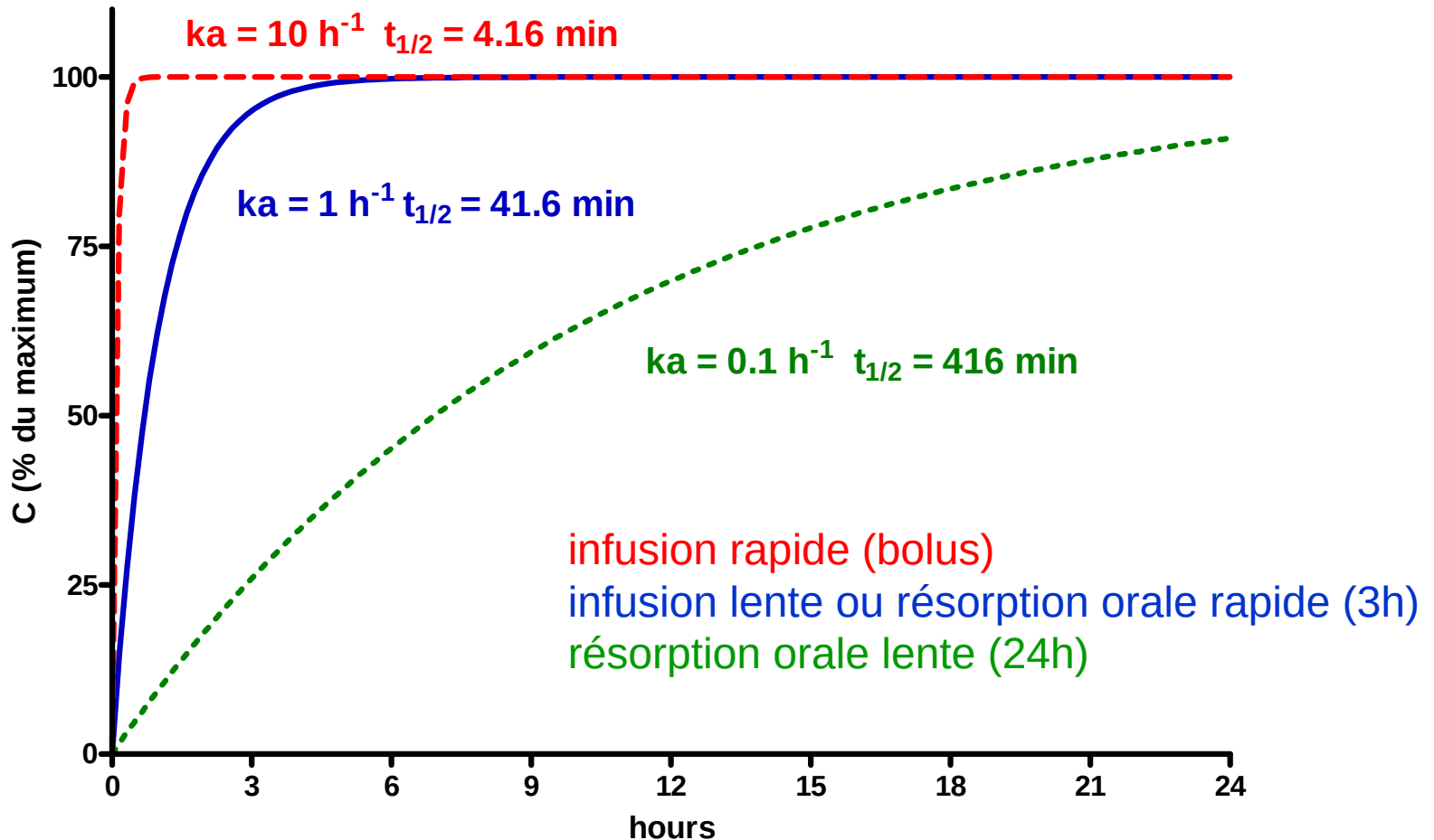
symbole		unités
Do	dose administrée	mg
F	biodisponibilité	
k_a	constante d'absorption	h ⁻¹
A	quantité de médicament dans l'organisme	mg
C	concentration sanguine	mg/L
V_d	volume (apparent) de distribution	L ou L/kg
k_e	constante (apparente) d'élimination	h ⁻¹
Cl	clairance	L/h ou ml/min
t_{1/2}	demi-vie ($=0.693/k_a$ ou $0.693/k_e$)	min ou h
AUC	surface sous la courbe	mg/L x h
K_o	vitesse de perfusion	mg/h
ε	coefficient d'extraction	
τ	intervalle entre administrations	h

Accumulation



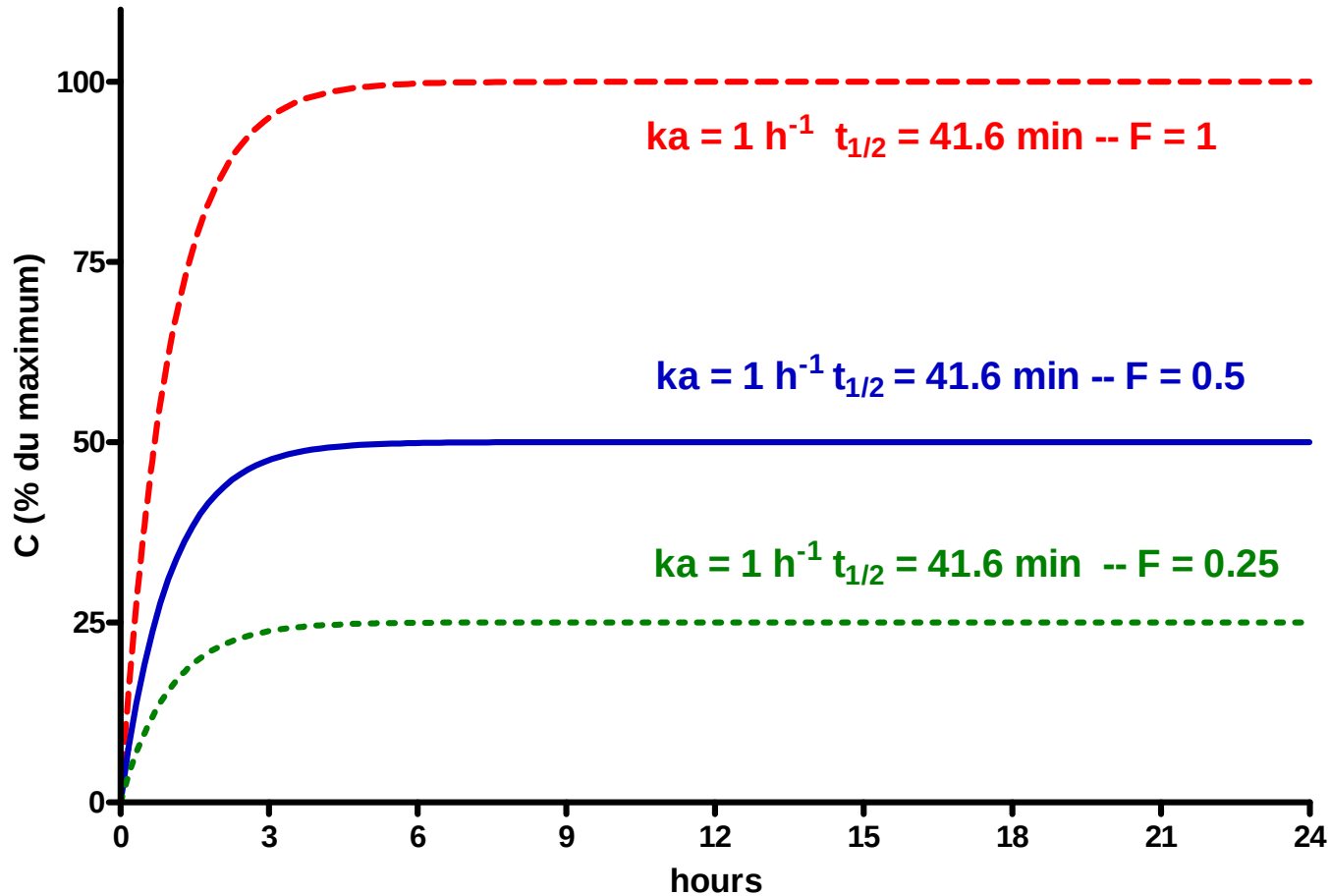
Vous administrez un médicament administré ou résorbé à des **vitesse différentes...**

$$\text{Accumulation: } C = C_{\max}(1 - e^{-k_a \times t})$$



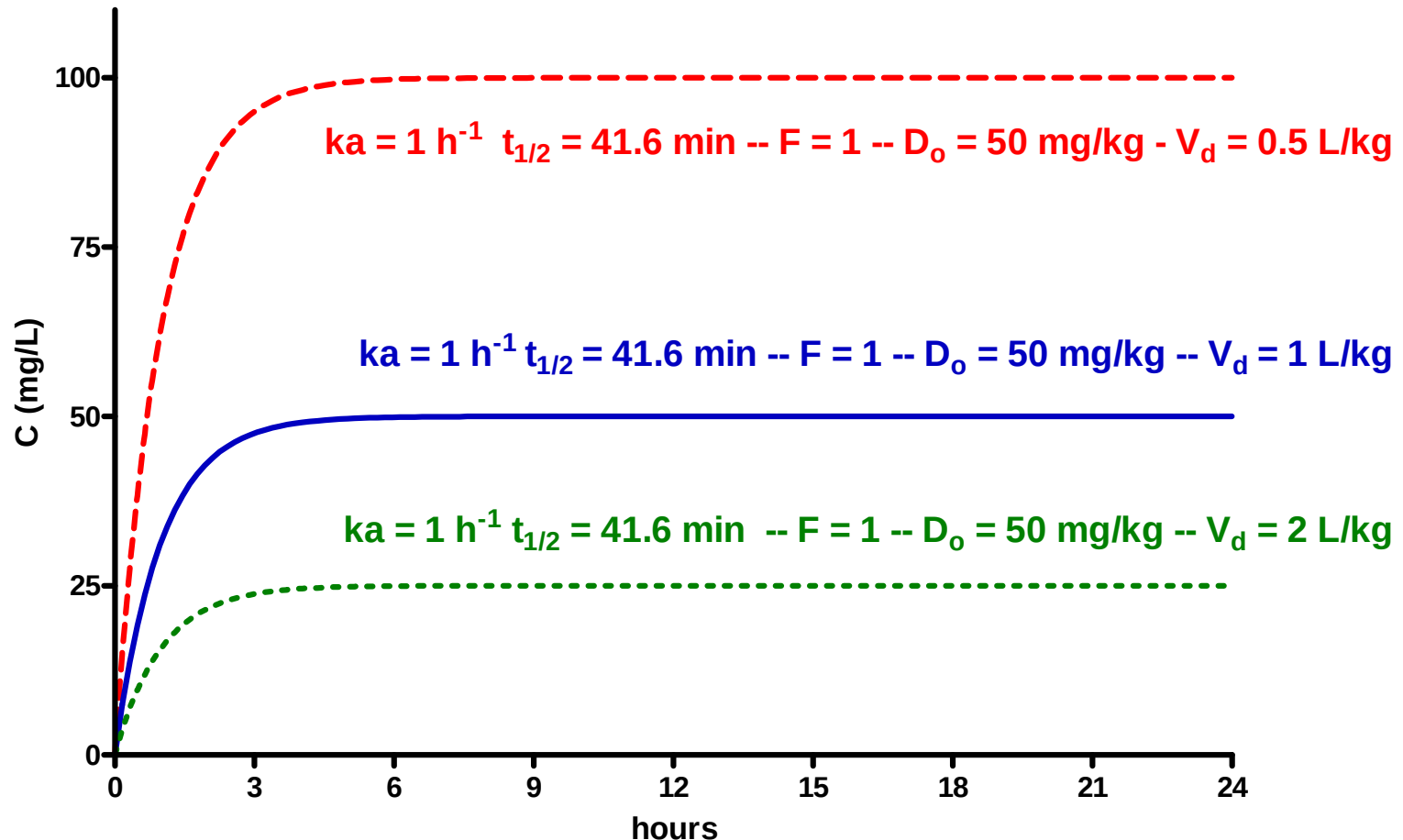
Vous comparez des médicaments ayant une biodisponibilité différente

$$\text{Accumulation: } C = C_{\max} \times F \times (1 - e^{-k_a \times t})$$



Vous comparez des médicaments ayant un **volume de distribution** différent

$$\text{Accumulation: } C = D_o/V_d \times F \times (1 - e^{-k_a \times t})$$



Equation pour l'accumulation au cours du temps

The diagram illustrates the equation for drug accumulation over time, $C_t = \frac{D_o}{V_d} \times F \times (1 - e^{-k_a \times t})$. Each variable in the equation is linked to a descriptive label in a red box by a red arrow:

- dose** points to D_o
- biodisponibilité** points to F
- temps** points to t in the exponent $-k_a \times t$
- volume de distribution** points to V_d
- constante d'absorption** points to k_a in the exponent $-k_a \times t$

si la vitesse d'absorption est très rapide (k_a très grand) et si $F = 1$ (administration intraveineuse rapide), on peut écrire

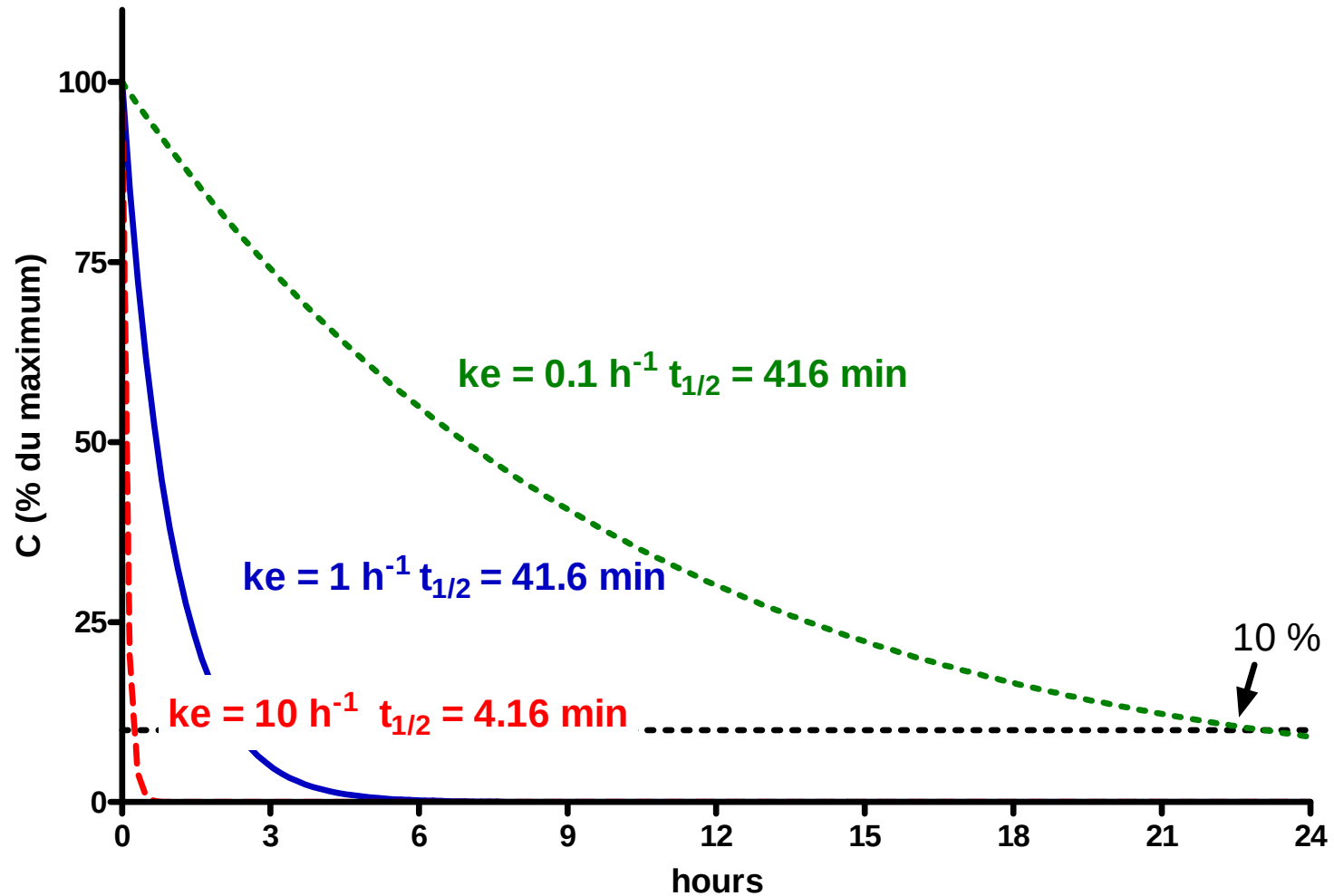
$$C_{\max} = D_o / V_d$$

Elimination



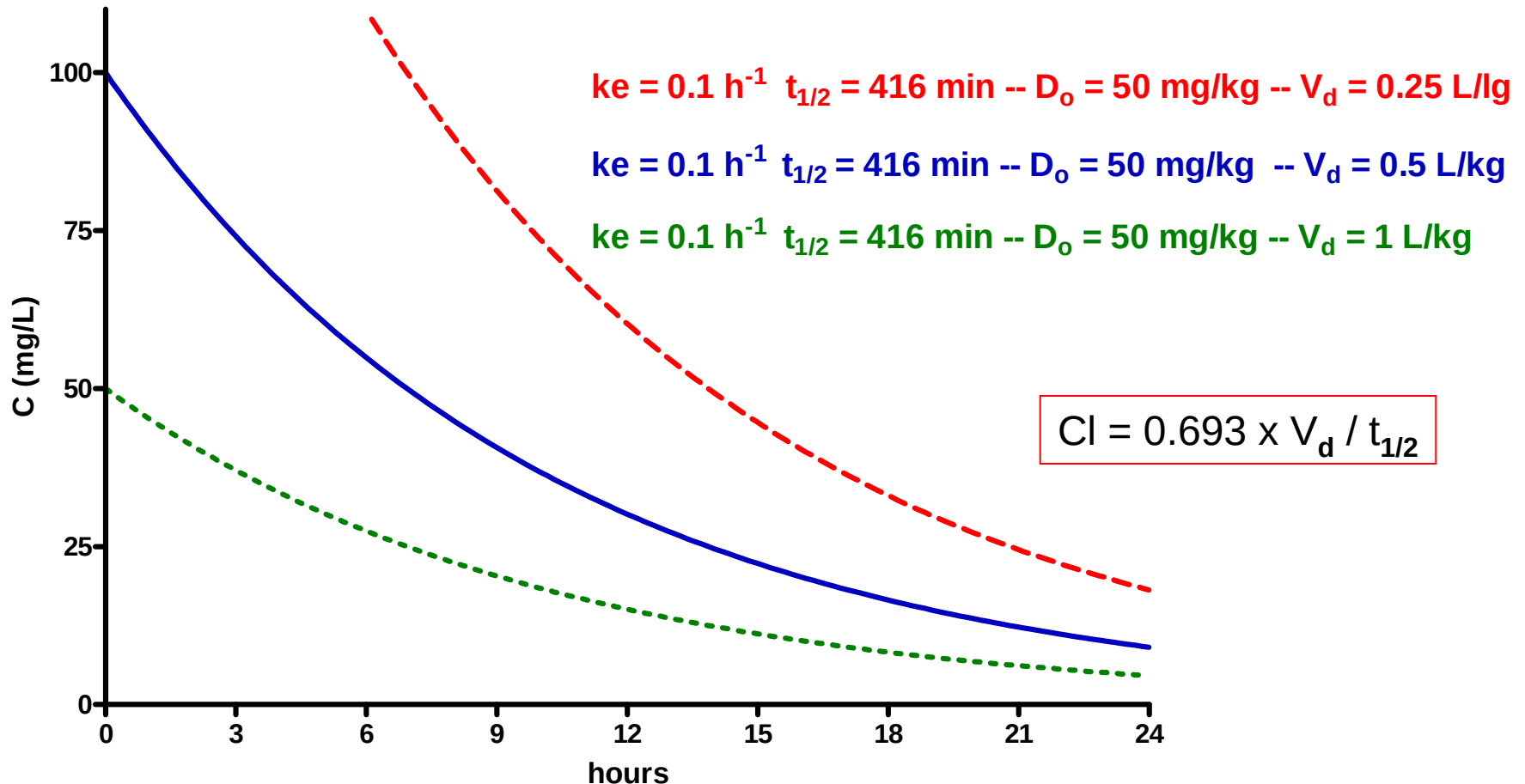
Comparaison de demi-vies pour une même valeur de $C_{\max}$

$$\text{Decay: } C = C_{\max} \times e^{-k_e \times t}$$



Comparaison de clairances pour une même demi-vie mais des D_o/V_d (et donc des C_{max}) différents

$$\text{Decay: } C = D_o/V_d \times e^{-k_e \times t}$$



Equation pour la décroissance au cours du temps

The diagram shows the equation $C_t = \frac{D_o}{V_d} \times e^{-k_e \times t}$ with four red boxes containing labels and arrows pointing to the corresponding variables: 'dose' points to D_o , 'temps' points to t , 'volume de distribution' points to V_d , and 'constante d'élimination' points to k_e .

$$C_t = \frac{D_o}{V_d} \times e^{-k_e \times t}$$

dose

temps

volume de distribution

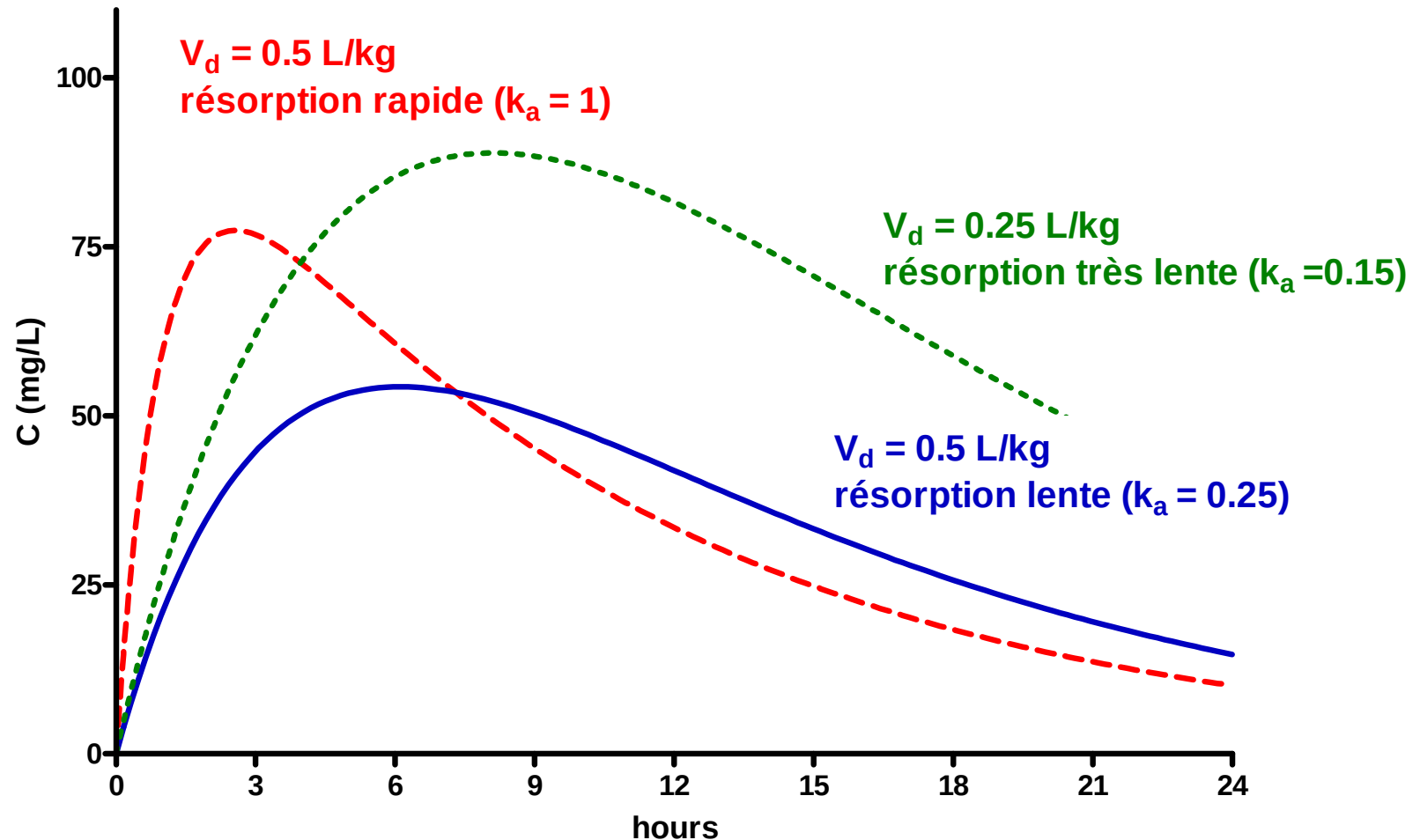
constante d'élimination

Croissance et décroissance



Croissance et décroissance

Accumulation/decay : $C = D_o/V_d \times F \times (k_a / (k_a - k_e)) \times (e^{-k_e \times t} - e^{-k_a \times t})$



Application:

1: administrations successives et taux sériques

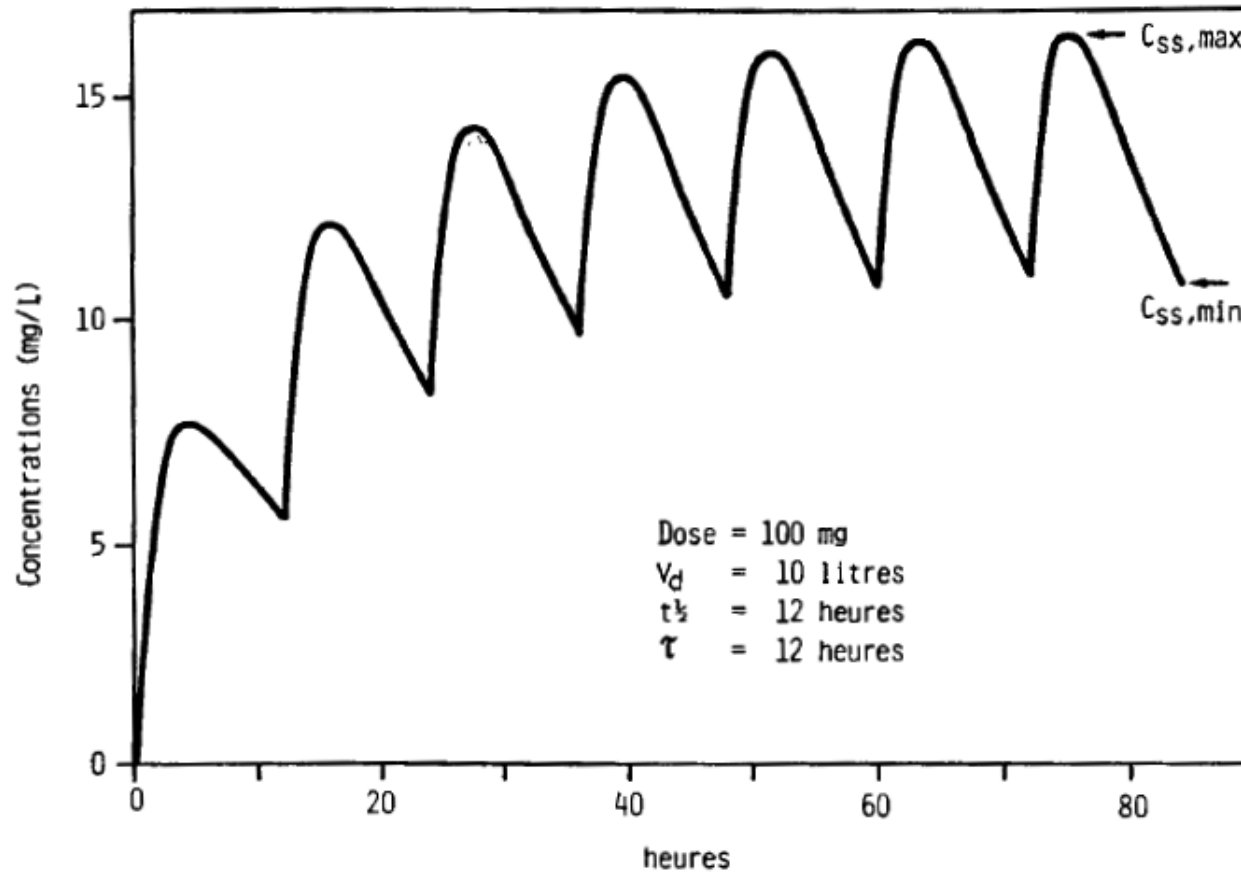
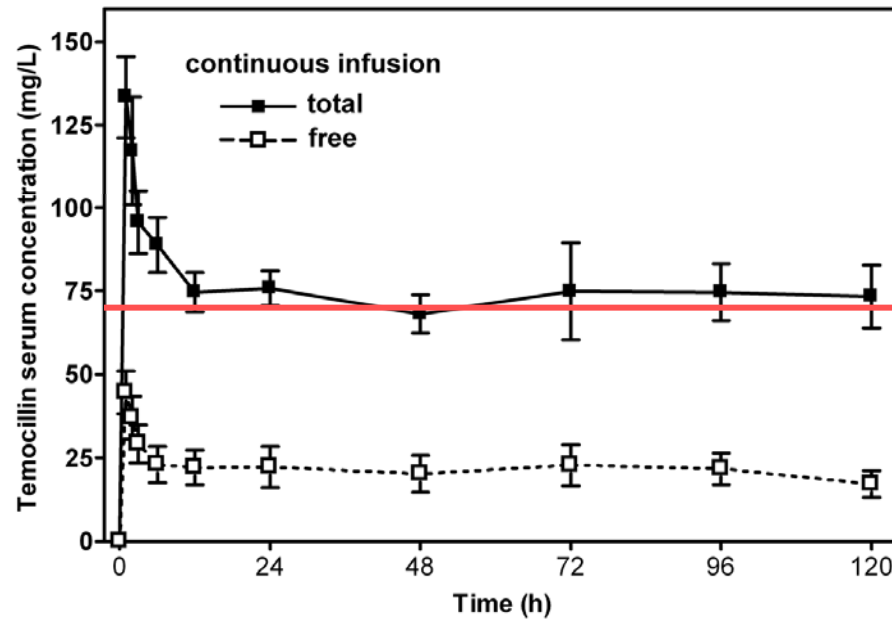
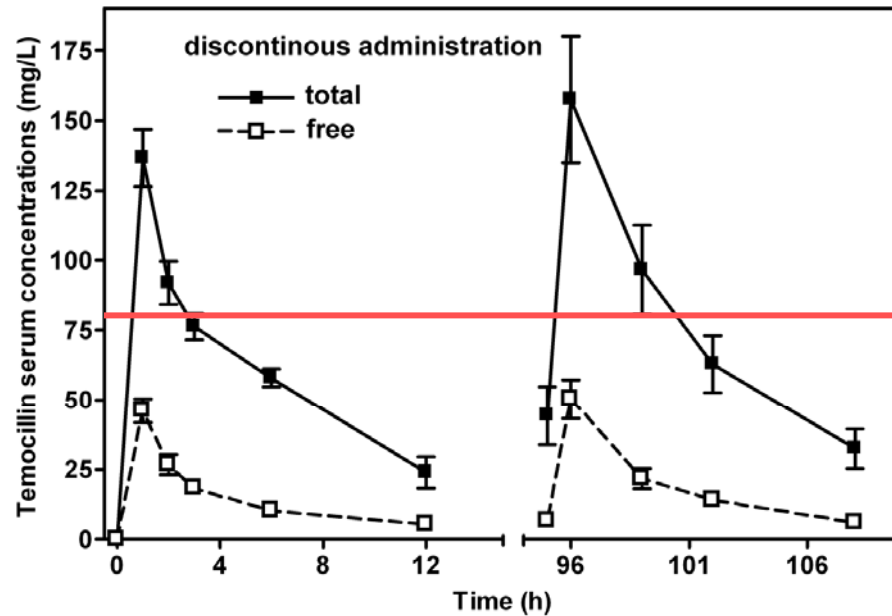


Figure 4. Courbes des concentrations sanguines après une série d'administrations orales. L'intervalle entre les doses (τ) est ici égal à la demi-vie apparente d'élimination.

2. Infusion discontinue et continue d'antibiotiques

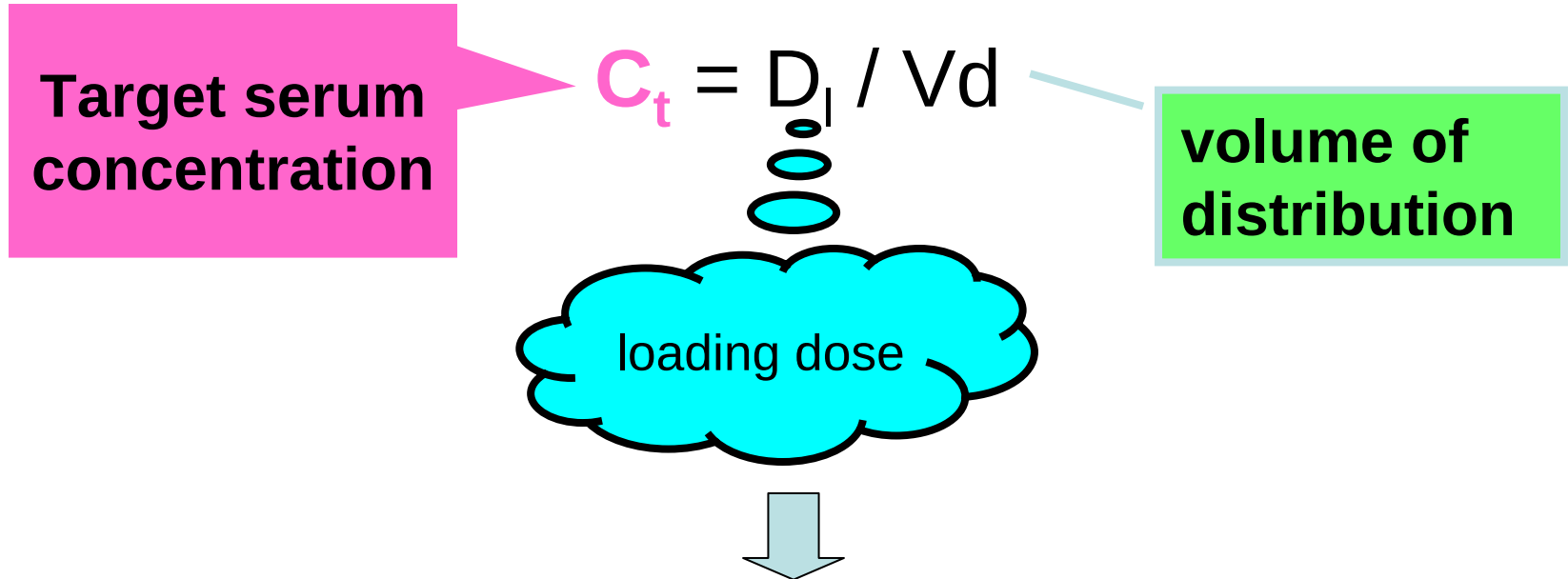


Concentration
at equilibrium (total):
 73 ± 3
(40 - 142)



Continuous infusion in practice

1. loading dose: the correct scheme *



$$\text{loading dose (in mg)} = C_t \text{ (mg/L)} \times V_d \text{ (L)}$$

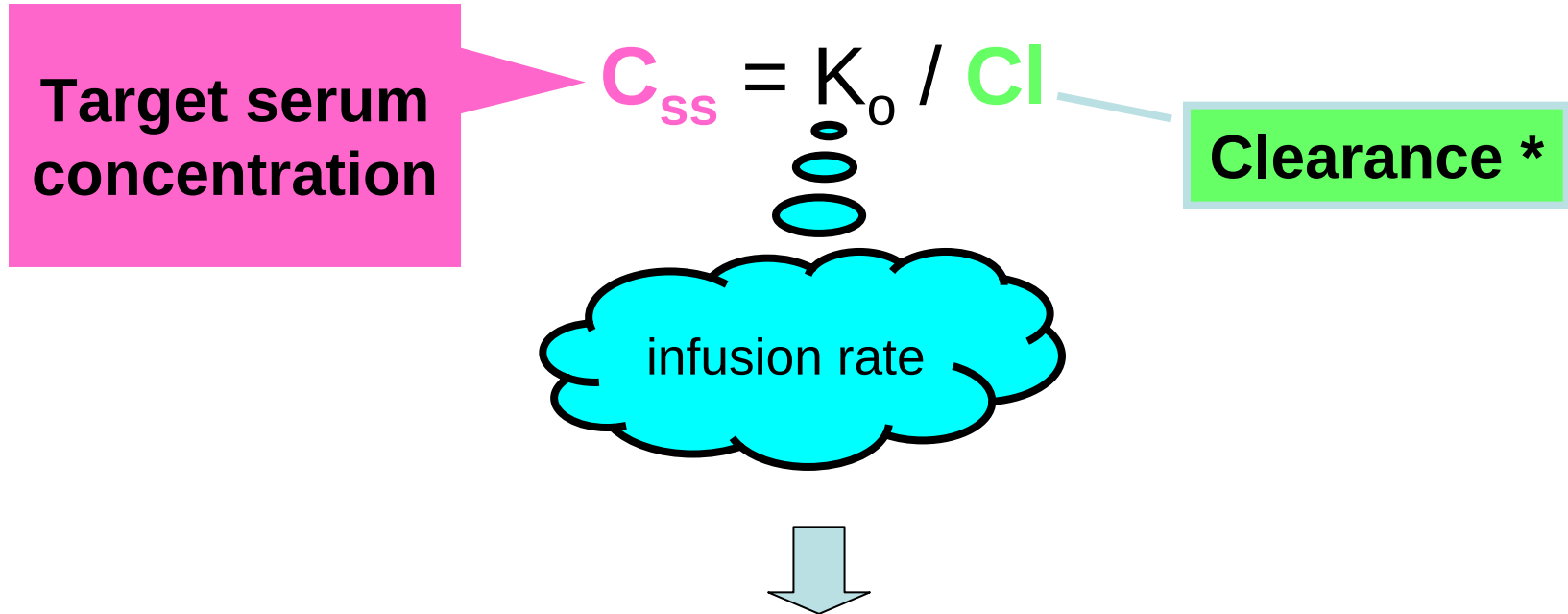
the loading dose is only dependent upon the volume of distribution and is directly influenced by the weight of the patient and his/her medical situation

Typical volumes of distribution of a β -lactam are between 0.2 L/kg (volunteers) and 0.4-0.5 L/kg (Intensive Care and burned patients)

* assuming linear pharmacokinetics (almost always the case for β -lactams)

Continuous infusion in practice

2: infusion *



$$\text{daily dose (in mg)} = 24 \times \text{clearance (L/h)} \times C_{ss}$$

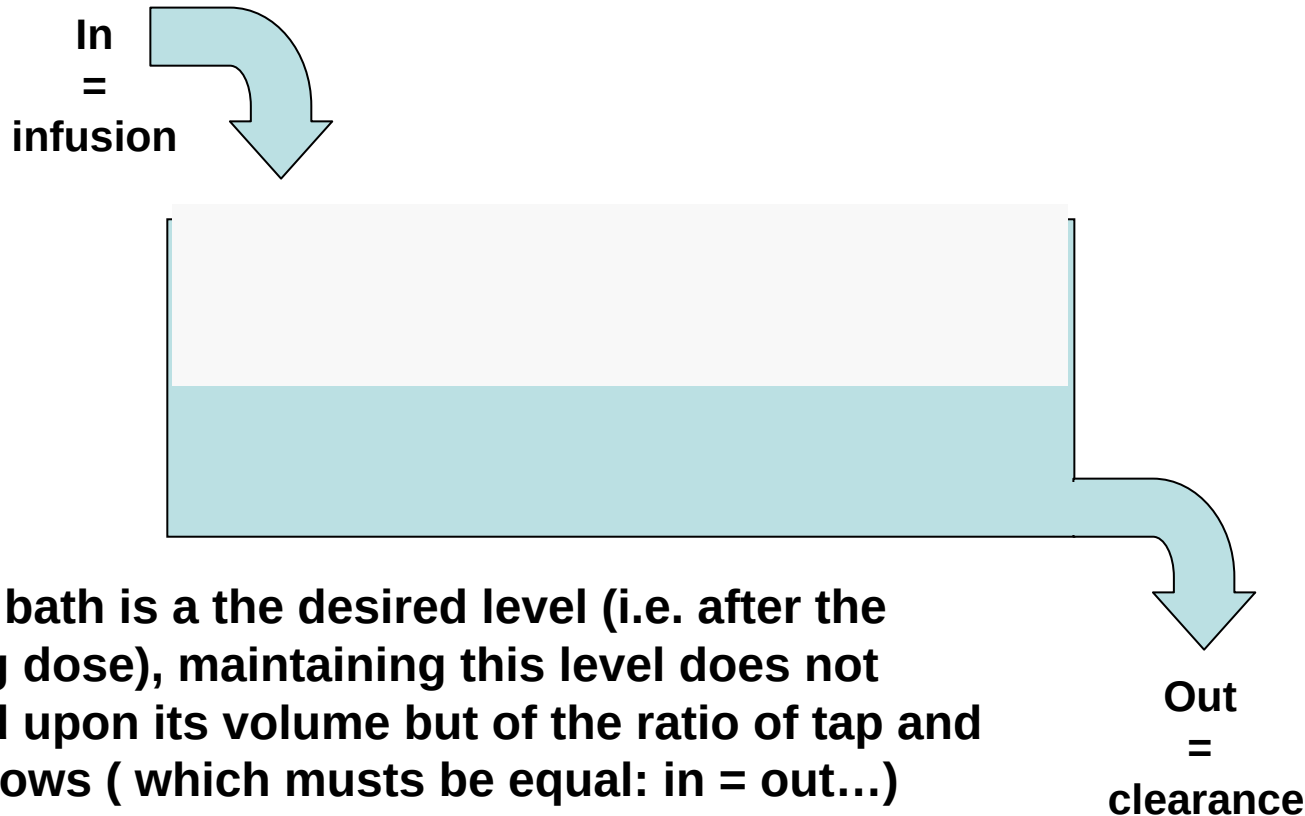
*** during the infusion, the necessary dose (in 24h or per min) is only dependent upon the clearance and not the weight of the patient**

* assuming linear pharmacokinetics (almost always the case for β -lactams)

Continuous infusion in practice

2: infusion

In
=
infusion



once a bath is at the desired level (i.e. after the loading dose), maintaining this level does not depend upon its volume but of the ratio of tap and drain flows (which must be equal: $in = out...$)

Out
=
clearance

*** during the infusion, the necessary dose (in 24h or per min) is only dependent upon the clearance and not the weight of the patient**

Quand tout se complique...

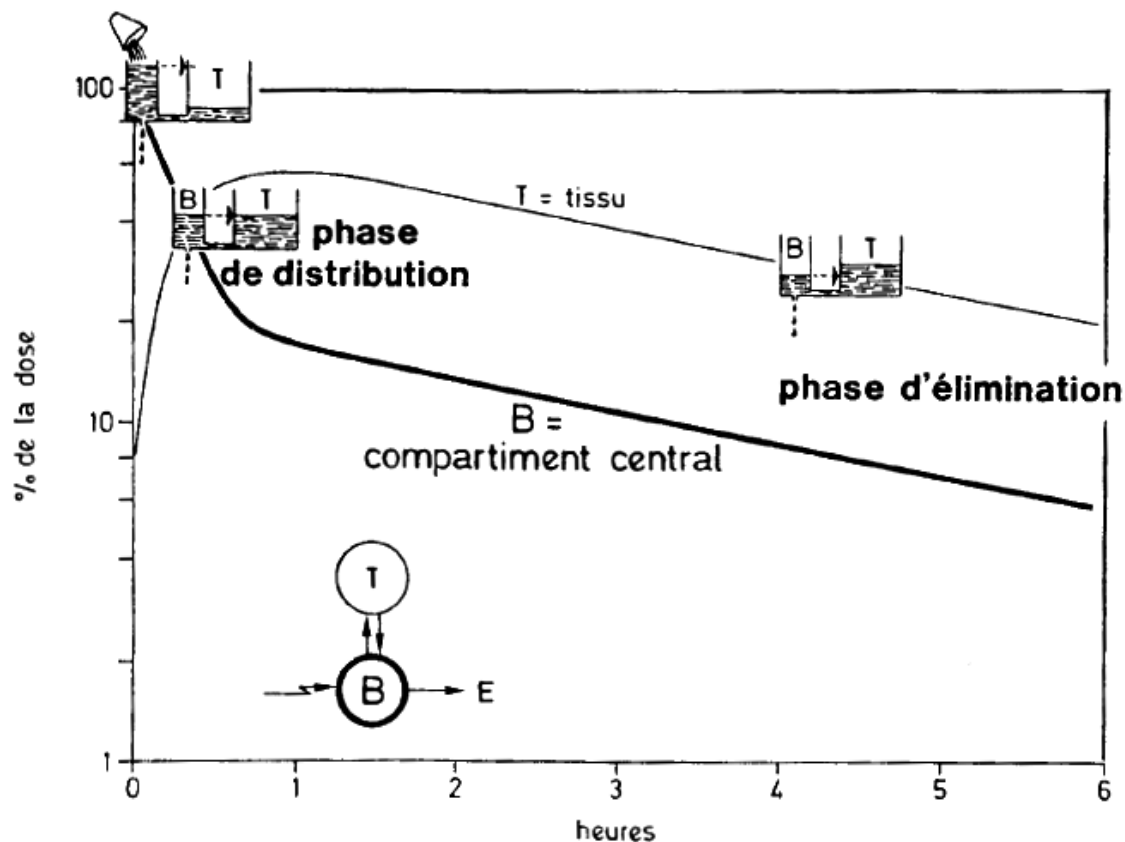


Figure 5. Courbes des concentrations sanguines (trait gras) et tissulaires (trait fin) après une administration intraveineuse rapide pour un médicament dont le comportement est décrit par un modèle ouvert à deux compartiments. La notion d'un pseudo-équilibre s'établissant au cours de la phase d'élimination implique que le compartiment périphérique est toujours un peu en retard par rapport au compartiment central, comme l'illustre l'analogie hydraulique.

Two-Compartment Pharmacokinetics

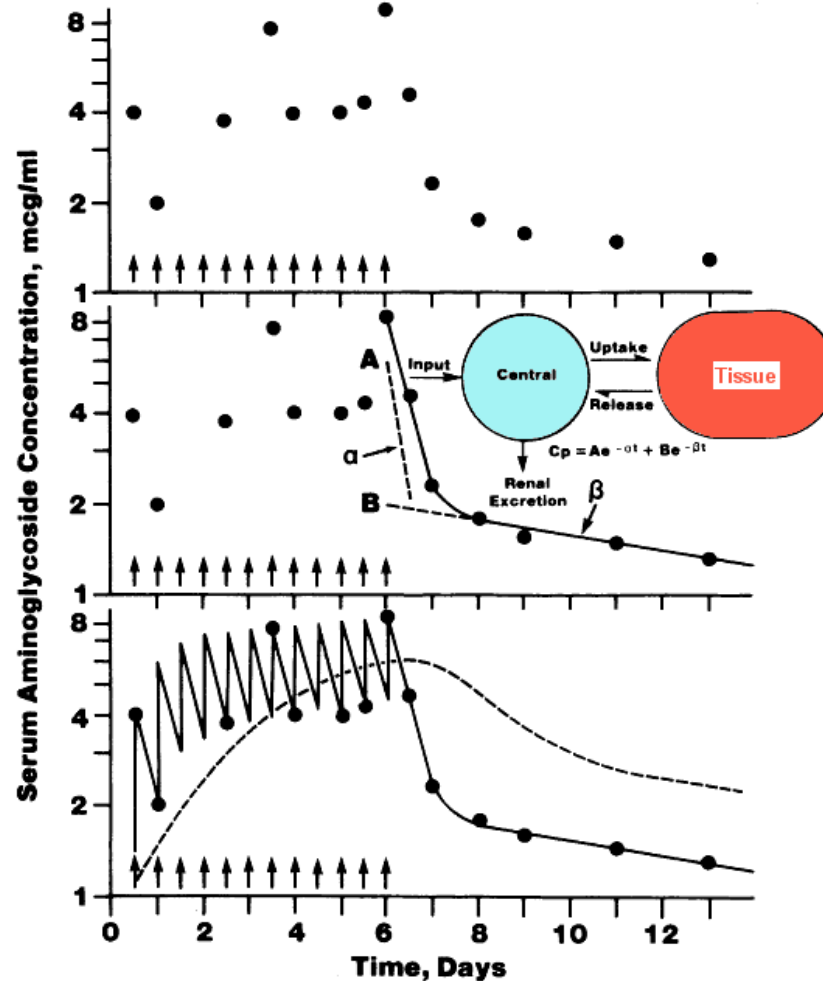
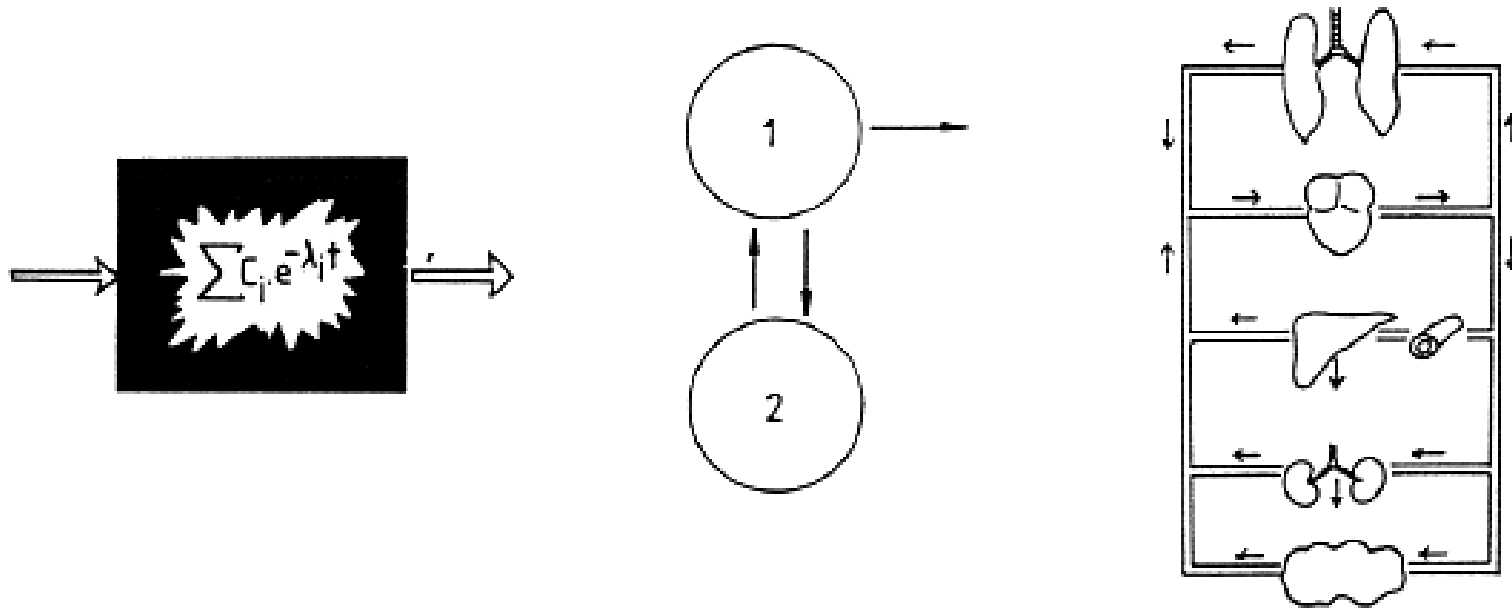


FIG. 1. Protocol for patient studies and data analysis, including peak and trough serum concentrations during multiple-dose therapy, the two-compartment open model used to fit the washout data in the center frame, and the fitted serum concentrations as a solid line in the bottom frame. Also shown is the simulated peripheral compartment uptake amount as a dashed line (scale, $\times 10$).

Figure 18: Elimination d'un médicament en cas de compartiment profond (aminoglycosides)

Et les solutions...



Schematic representation of three different approaches to analyze PK data: black box approach, compartmental models, physiologic models.

Principaux paramètres pharmacocinétiques: signification biologique et utilisation (1 de 2)

Paramètre	Signification biologique	Symbole	Unités	Utilisation et conditions
Dose unitaire	Quantité correspondant à une administration ^a	D	mg ^a	fréquente pour des médicaments à indice thérapeutique élevé et administrés à des adultes
			mg/kg ^b	importante pour les médicaments administrés aux enfants et médicaments à indice thérapeutique faible
			mg/m ² ^c	médicaments anticancéreux
Biodisponibilité	Fraction du médicament absorbée et vitesse d'absorption	F	%	mesure le plus souvent la fraction de médicament atteignant la circulation générale après prise orale, mais peut s'appliquer à d'autres systèmes
Volume de distribution	Volume virtuel apparent dans lequel se distribue le médicament	V _d	L/kg ou L	mesure de la distribution d'un médicament dans le corps, mais doit s'interpréter comme un volume virtuel ^d
Concentration pic	Déterminera souvent le niveau maximal d'activité et/ou de toxicité potentiel du médicament	C _{max}	mg/L (plasma)	détermination d'un seuil d'activité ou de toxicité (suivi thérapeutique).
			mg/kg (tissu)	activité et toxicité de médicaments à tropisme et/ou action tissulaire

^a la plupart des médicaments s'administrent de façon répétée.

^b dose par unité de poids corporel; pour certains médicaments hydrophiles, on se basera sur le poids maigre (poids total diminué de la masse grasseuse; le poids maigre peut se calculer suivant diverses formules;

voir http://www.aly-abbara.com/echographie/biometrie/surface_corporelle_ccreatinine_eau_poids.html#Calcul%20du%20poids%20maigre).

^c en raison de leur toxicité élevée et tenant compte de ce que l'élimination rénale d'un médicament est souvent proportionnelle à la surface corporelle (celle-ci se calcule sur base de la taille et du poids [plusieurs formules disponibles; voir <http://pierre.fargeot.pagesperso-orange.fr/SURFCORP2.htm>]; .

^d calculé en divisant la quantité de médicament présente dans l'organisme par sa concentration plasmatique. Une valeur < 1 L/kg indique que le médicament ne se distribue que peu ou pas hors du volume plasmatique et des liquides interstitiels; une valeur > 1 L/kg (apparemment impossible du point de vue physique) indique que le médicament s'accumule dans des compartiments tissulaires.

Principaux paramètres pharmacocinétiques: signification biologique et utilisation (2 de 2)

Concentration vallée	Déterminera le niveau de résidu et de maintenance d'une activité; peut aussi être un indicateur de toxicité	$C_{\min}$	mg/L	mesure de la rétention d'un médicament (en rapport avec l'activité et/ou la toxicité)
			mg/kg	mesure de la rétention tissulaire (souvent en rapport avec la toxicité)
Aire sous la courbe ^e	Exposition au médicament au cours du temps (24 h ou plus)	AUC	(mg/L) × h	mesure de l'exposition globale à un médicament (activité et toxicité) dans une période de temps donnée
Clairance	Elimination du médicament par les voies naturelles ou autre(s) ^f	Cl	L/h ^g	mesure de l'élimination du médicament (tel quel ou après métabolisation)
Demi-vie	Temps nécessaire pour que la concentration du médicament se réduise de moitié	$t_{1/2}$	min, h ou jours	très utilisé (car intuitif) pour donner une idée de la vitesse d'élimination d'un médicament, mais n'est pas un paramètre primaire et est souvent une approximation ^h
Liaison aux protéines	Fraction du médicament présent dans le sang mais lié aux protéines sériques	f_b	% ou fraction	mesure de la fraction active d'un médicament (des échanges rapides sont possibles, et la fraction libre sous-estimera l'activité ou la toxicité si le médicament a une affinité élevée pour sa cible et/ou pour les tissus).

^e calculée par intégration de la fonction de variation de la concentration plasmatique (mg/L) en fonction du temps (h).

^f principalement voies rénale et hépatique (d'autres voies sont possibles); les voies non naturelles sont celles mises en œuvre chez des patients comme par exemple la dialyse (et ses variantes).

^g volume corporel épuré entièrement du médicament par heure. Un médicament excrété par voie rénale sans modification métabolique et sans liaison aux protéines ni réabsorption présente une clairance équivalente à celle de la créatinine (4.8 à 9 L/h: cette valeur élevée [115 à 216 L par 24 h] correspond au volume de sang épuré par les reins pendant le temps correspondant).

^h la demi-vie est dérivée de la constante d'élimination (paramètre primaire; elle-même directement proportionnelle à la clairance et inversement proportionnelle au volume de distribution). Dans le cas d'un modèle simple (1 compartiment), on peut montrer que $t_{1/2} = 0.693 \times V_d / Cl$. La situation est plus complexe, et la notion de demi-vie incorrecte si prise globalement, dans le cas de modèles à compartiments multiples..