

Les paramètres pharmaceutiques

Paramètre :

Mesures quantitatives d'un phénomène pharmaceutique.

✚ Système ADME :

I. Paramètres liés à l'Absorption :

Peut être quantifiée par plusieurs paramètres

Biodisponibilité :

La fraction (rapport %) de la quantité du médicament administré qui passe dans la circulation sanguine évalué par le facteur de biodisponibilité absolu F

AUC : surface [aire] sous la courbe.

La courbe représente l'évolution des Cp en fonction de temps.

L'AUC représente l'intégral de la fonction,

mathématiquement c'est la somme des concentrations plasmatiques dans un intervalle de temps.

On peut dire que l'AUC est proportionnel à la quantité du médicament qui passe dans la circulation sanguine.

F de voie orale par exemple :

$$F = \frac{AUC_{orale}}{AUC_{iv}}$$

A condition que la dose_{orale} = la dose_{iv}

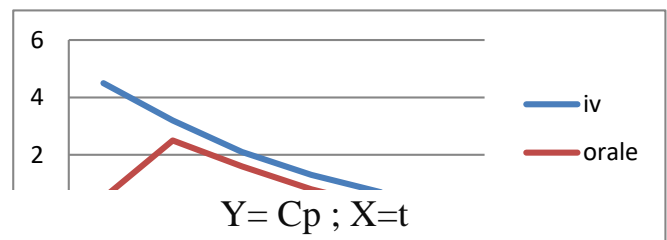
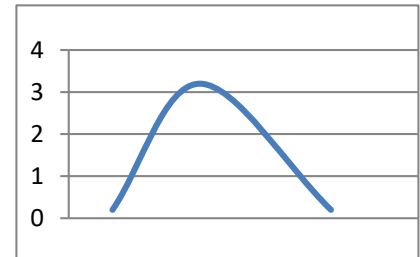
en cas de l'inégalité des doses orale et IV :

$$F = \frac{AUC_{orale}}{AUC_{iv}} \times \frac{Dose_{iv}}{Dose_{orale}}$$

F se calcule tjrs par rapport à la dose IV qui reflète une absorption complète

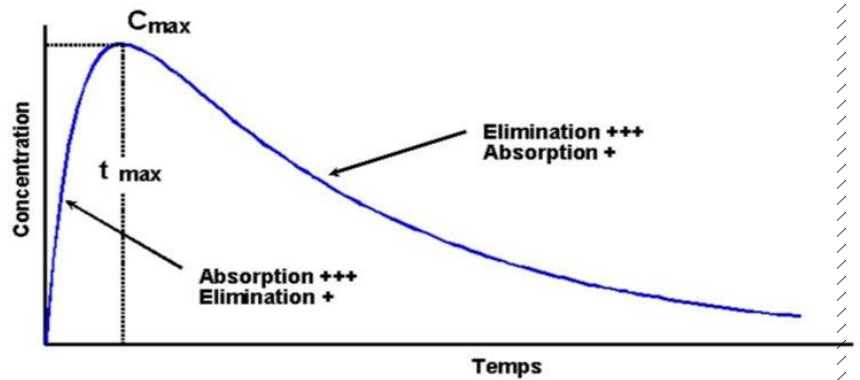
Facteur de biodisponibilité relative :

- Il repose sur la comparaison de 2 voies d'administration ou 2 formes pharmaceutiques exp : comprimé vs gélule ou bien un médicament générique a un médicament princeps.
- pour qu'un générique et un princeps soient bio équivalents leurs AUC doivent être similaires ou proches
- 2 MDCMTs bio équivalents ne veulent pas dire qu'ils ont la même efficacité, par contre ils ont la même biodisponibilité.



Couple C_{max}/T_{max} :

- C_{max} : la concentration plasmatique maximale
- T_{max} : le temps d'apparition du C_{max}
- pour le A et le B : le F est le même donc la même quantité absorbé ce qui change c'est la vitesse d'absorption.
- l'absorption de A plus rapide
- L'intérêt de ce couple est de comparer la vitesse d'absorption des médicaments
- T_{max} est inversement proportionnelle à La vitesse et
- T_{max} est inversement proportionnel à C_{max}
- donc la vitesse est proportionnelle à C_{max}



II. Distribution :

Distribution plasmatique : le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques

- <50 : faible liaison aux protéines plasmatiques
- De 50 à 75 : liaison moyenne
- De 75 à 90 : liaison forte
- Au delà de 90 : liaison très forte

Les modifications de pourcentage de liaison ne sont cliniquement significantes que pour les médicaments à très fort pourcentage de liaison avec un faible index thérapeutique (une faible différence entre la dose efficace et toxique)

Volume de distribution tissulaire : c'est le volume théorique ou virtuel nécessaire pour mettre la quantité de Mdcmt dans l'organisme à C_p :

$$V_d = \frac{Q}{C_p}$$

Q : quantité de Mdcmt dans l'organisme

Exp : Q= 10 g (dans le sang 1 g et dans les tissus 9 g) / le volume du plasma = 5 L

Donc : $V = 10g / 1 g/5L = 10/0.2 = 50 L$

Le V_D est proportionnel à la diffusion tissulaire de Mdcmt.

Remarque :

Les valeurs du volume de distribution sont souvent exprimées en L/Kg de poids corporel

Un V_d 50 implique une diffusion tissulaire forte

Et 50 mauvaise diffusion tissulaire .

III. Métabolisme et élimination :

Clairance : c'est le volume du plasma épuré d'une substance par unité de temps

Clairance totale : c'est la somme de toutes les clairances

Clairance par organe : rein/foie

$$Cl = Q \times E$$

Q : débit de perfusion de l'organe

E : coefficient d'extraction

$$E = \frac{Ca - Cb}{Ca}$$

Clairance rénale des médicaments :

- Principal voie d'élimination
- Importance chez les insuffisants rénaux
- Adaptation de la dose selon la clearance de la créatinine sur un plan pratique, il existe des tableaux d'adaptation de la posologie en fonctions des chiffres de la clairance de la créatinine.

Temps de demi-vie d'élimination :

C'est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue la moitié

On considère qu'un médicament est entièrement disparu (éliminé) de l'organisme à partir du $7 t_{1/2}$ (lorsque $C_p = 1$)

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_e}$$

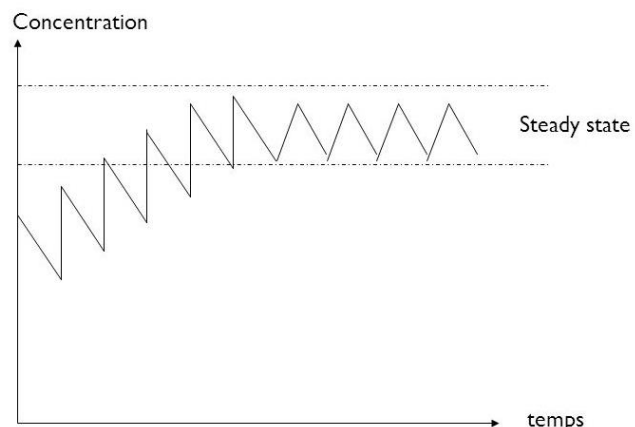
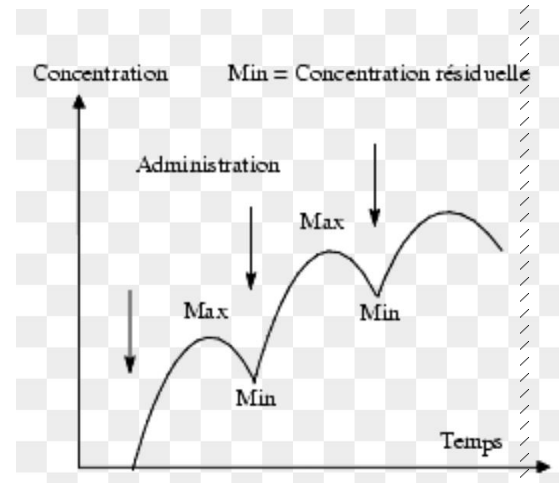
K_e = constante de la vitesse d'élimination

L'état d'équilibre « Steady stat » :

- Cas d'une administration multiple
- A partir de 5^{ème} administration on a un état d'équilibre qui s'instaure où les C_p varient dans un intervalle qui varie entre un C_{min} et C_{max} .
- L'intérêt lors de l'établissement de posologie médicamenteuse, l'état d'équilibre est compris entre une concentration minimale efficace et une concentration maximale toxique

Relation fondamentale :

$$Cl = \frac{F \times D(\text{dose})}{AUC}$$



La Cl est proportionnel à F sur le plan mathématique mais en réalité NON ! Parce que la Cl reflète l'élimination et F reflète l'absorption → Donc Cl n'est pas proportionnel à F
Si F diminue = AUC diminue → les 2 représente l'absorption $Cl = VD \times Ke$

Cas de la perfusion intraveineuse lente : embolus : une seule fois

Def :

Dilution d'un médicament dans un liquide de perfusion

- L'état d'équilibre a une valeur unique
- Obtenue par $6T_{1/2}$.
- Valeur de plateau dépend à la quantité de médicament.

