

## ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 1994

### EXERCICE N° 1 (10 points)

#### ÉNONCÉ

Une solution de NAD partiellement réduit est placée dans une cuve de 1 cm d'épaisseur. Les densités optiques (absorbances) déterminées à 340 nm et 260 nm sont respectivement de 0,2 et 0,8.

#### QUESTION

Calculer les concentrations molaires des formes oxydées et réduites du NAD dans la solution.

A 340 nm, les coefficients d'absorption molaire du NAD réduit et du NAD oxydé (cuve de 1 cm) sont respectivement de 6220 et 0.

A 260 nm, le NAD réduit ou oxydé présente un coefficient d'absorption molaire de 18000.

### EXERCICE N° 2 (10 points)

#### ÉNONCÉ

Calculer la constante d'acidité de la novocaïne, base faible, sachant que dans une solution aqueuse de concentration  $1,9 \cdot 10^{-3}$  M, le pH est de 8,7.

La formule nécessaire au calcul ne sera ni démontrée, ni justifiée.

### EXERCICE N° 3 (20 points)

#### ÉNONCÉ

Soit à contrôler le taux de chlorhydrate de chlordiazépoxyde dans une gélule de Librium®.

1) On prépare une solution étalon de chlorhydrate de chlordiazépoxyde à 1 g/l dans HCl 0,1N. L'absorbance (DO) à 246 nm (cuve 1 cm) de la solution étalon diluée au 1/200 dans HCl 0,1N est de 0,525.

2) On entraîne le contenu de 10 gélules dans une fiole jaugée de 50 ml avec du méthanol; on complète au trait de jauge avec ce solvant. Après agitation puis filtration, on effectue une dilution de cette solution au 1/400 dans HCl 0,1N. L'absorbance de la solution à 246 nm est égale à 0,520.

**QUESTION N° 1 :** Déterminer la valeur de  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  du chlorhydrate de chlordiazépoxyde.

**QUESTION N° 2 :** Calculer la masse moyenne de chlorhydrate de chlordiazépoxyde dans une gélule.

### EXERCICE N° 4 (20 points)

#### ÉNONCÉ

On prépare les solutions suivantes :

- A) 20 cm<sup>3</sup> de HCl 0,1M + 20 cm<sup>3</sup> de NaOH 0,1M
- B) 10 cm<sup>3</sup> de HCN 0,1M + 10 cm<sup>3</sup> de HCl 0,1M
- C) 20 cm<sup>3</sup> de HCN 0,1M + 10 cm<sup>3</sup> de NaOH 0,1M
- D) 20 cm<sup>3</sup> de NaCN 0,1M + 20 cm<sup>3</sup> de HCl 0,1M
- E) 20 cm<sup>3</sup> de NaCN 0,1M + 10 cm<sup>3</sup> de HCl 0,1M

On supposera qu'il n'y a pas de dégagement gazeux.  
 $pK_a$  de  $\text{HCN}/\text{CN}^- = 9,3$

### QUESTION

Quel est le pH de chacune de ces solutions?  
Justifier votre réponse.

$\log 2 = 0,3;$   
 $\log 3 = 0,5;$   
 $\log 5 = 0,7;$   
 $\log 7 = 0,85;$   
 $\log 8 = 0,9.$

### EXERCICE N° 5 (30 points)

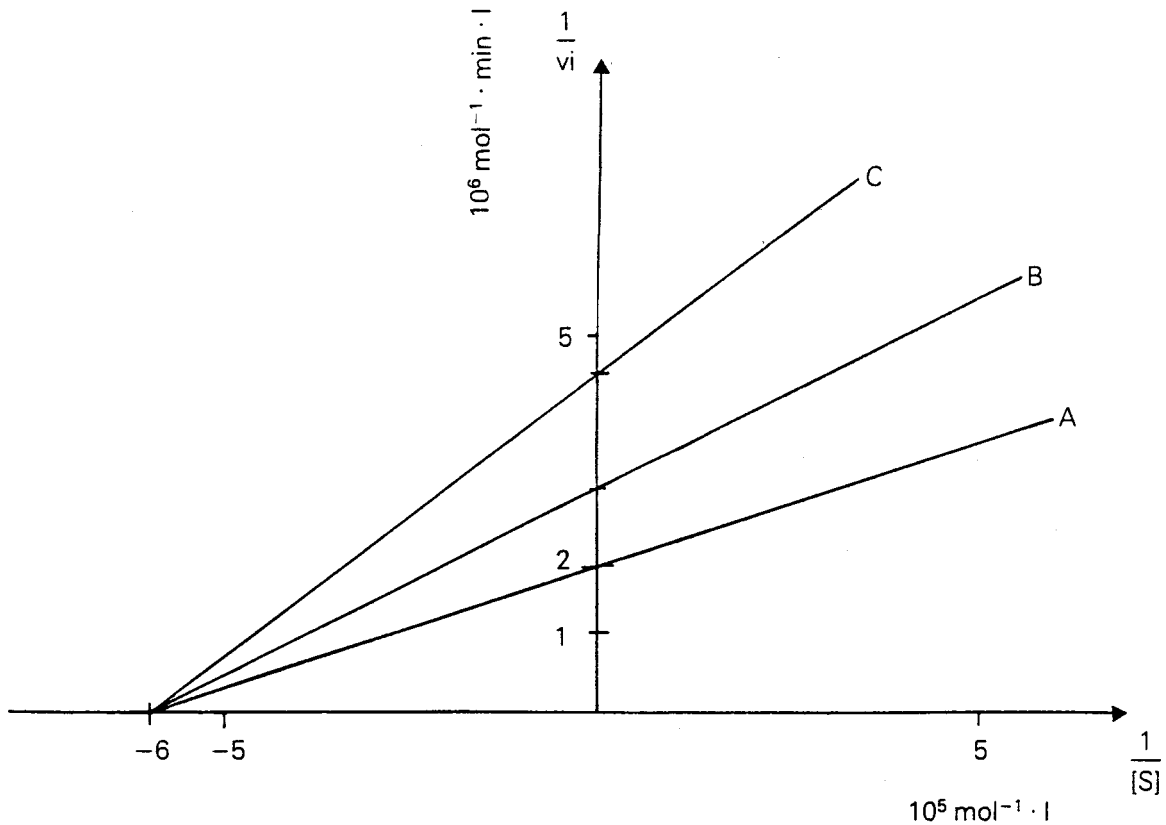
#### ÉNONCÉ

**QUESTION N° 1 :** Écrire l'équation de Michaelis Menten.

**QUESTION N° 2 :** En déduire l'équation

$$\frac{1}{v_i} = f\left(\frac{1}{[S]}\right) \text{ (doubles inverses selon Lineweaver et Burk)}$$

**QUESTION N° 3 :** La courbe A représente les résultats d'une étude de l'activité d'une solution d'enzyme (E) agissant sur un substrat (S). Calculer la constante de Michaelis de cette enzyme pour son substrat.



**QUESTION N° 4 :** Calculer la vitesse maximale correspondant à la concentration en enzyme de cette solution.

**QUESTION N° 5 :** A quoi correspond la pente de la courbe A?

**QUESTION N° 6 :** On refait l'expérience décrite en N° 3 dans exactement les mêmes conditions mais en présence d'un inhibiteur (I) de l'enzyme E. Pour  $[I] = 0,3 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$  on obtient la courbe B et pour  $[I] = 0,75 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$  on obtient la courbe C. Dans quel type d'inhibiteur peut-on classer I?

Justifier votre réponse.

**EXERCICE N° 6 (30 points)**

**ÉNONCÉ**

Un médicament a été administré par voie intraveineuse à deux doses : 100 et 200 mg, à 8 volontaires sains. Les surfaces sous les courbes (SSC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps ( $\text{mg} \times \text{h} \times \text{l}^{-1}$ ) suivantes ont été obtenues :

Volontaire n°	100 mg	200 mg
1	58	150
2	45	110
3	52	98
4	64	164
5	57	152
6	74	208
7	48	114
8	49	134

**QUESTION**

Les clairances plasmatiques totales de ce médicament au niveau des doses 100 et 200 mg, sont-elles significativement différentes pour un risque  $\alpha = 5\%$ ?

Le t de Student pour  $P = 0,05$  est :

degré de liberté	t
5	2,57
6	2,45
7	2,365
8	2,31
9	2,26
10	2,23

**EXERCICE N° 7 (40 points)**

**ÉNONCÉ**

On administre un produit A par voie intraveineuse à trois doses différentes (100, 200, 400 mg) chacune après un délai d'une semaine chez douze volontaires sains. On mesure les concentrations plasmatiques en fonction du temps. Les surfaces sous les courbes moyennes calculées de 0 à l'infini ( $\text{SSC } 0 \rightarrow \infty$ ) sont respectivement de  $12 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{l}^{-1}$ ,  $25 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{l}^{-1}$  et  $49 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{l}^{-1}$  pour 100, 200 et 400 mg. Pour le même groupe de sujets on observe une  $\text{SSC } 0 \rightarrow \infty$  moyenne égale à  $7,2 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{l}^{-1}$  après administration de 100 mg de A par voie orale.

**QUESTION N° 1 :** Que peut-on conclure au plan pharmacocinétique à partir des résultats de la voie intraveineuse?

**QUESTION N° 2 :** Quelle est la biodisponibilité de la forme orale de A?

**QUESTION N° 3 :** Calculer la clairance totale moyenne de A.

**QUESTION N° 4 :** On sait que la demi-vie d'élimination moyenne du produit A est de deux heures et que la pharmacocinétique de A répond à un modèle monocompartimental. Quelle dose de charge de A devra-t-on administrer par voie intraveineuse (bolus) pour obtenir une concentration maximale  $C_{\max}$  de 7,5 mg/l?

**QUESTION N° 5 :** Si on décidait de débiter le traitement par une perfusion, quel débit de perfusion serait nécessaire pour obtenir et maintenir une concentration plasmatique moyenne à l'équilibre de 10 mg/l?

**QUESTION N° 6 :** En combien de temps cet état d'équilibre sera-t-il obtenu?

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 1994  
PROPOSITIONS DE RÉPONSES\*

EXERCICE N° 1 (10 points)

Somme de NAD oxydé + NAD réduit =

$$A_{260 \text{ nm}} = \frac{0,8}{18 \cdot 10^3} = 0,044 \cdot 10^{-3} = 44 \cdot 10^{-6} \text{ moles/litre}$$

Concentration NAD réduit =

$$A_{340 \text{ nm}} = \frac{0,2}{6,22 \cdot 10^3} = 32 \cdot 10^{-6} \text{ moles/litre}$$

$$\text{Concentration NAD oxydé} = 44 \cdot 10^{-6} - 32 \cdot 10^{-6} = 12 \cdot 10^{-6} \text{ moles/litre}$$

EXERCICE N° 2 (10 points)

$$\text{Base faible} = \text{pH} = 7 + \frac{1}{2} \text{pka} + \frac{1}{2} \log C_B \text{ (si } \alpha \ll 1)$$

$$8,7 = 7 + \frac{1}{2} \text{pka} + \frac{1}{2} \log 1,9 \cdot 10^{-3}$$

$$\text{pka} = (8,7 \times 2) - 14 - \log 1,9 \cdot 10^{-3}$$

$$\text{pka} = 17,4 - 14 + 2,72$$

$$\text{pka} = 6,12 = -\log K_a$$

$$K_a = 7,6 \cdot 10^{-7} \text{ (on vérifie que } \alpha \ll 1)$$

EXERCICE N° 3 (20 points)

QUESTION N° 1 :

La valeur de  $E_{1 \text{ cm}}^{1\%}$  est déterminée comme suit :

$$0,525 \times 2000 = 1050$$

QUESTION N° 2 :

Concentration en chlorhydrate de chlordiazépoxyde dans la solution filtrée

$$\frac{5 \times 0,520}{0,525} = 4,95 \text{ mg/l,}$$

masse moyenne de chlordiazépoxyde dans une gélule

$$\frac{4,95 \times 400 \times 50}{1000 \times 10} = 9,9 \text{ mg}$$

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

**EXERCICE N° 4 (20 points)**

La solution A a un pH de 7 (0,05 M de HCl + 0,05 M de NaOH)

La solution B est plus acide que HCl  $5 \cdot 10^{-2}$  M (pH < 1,3)

La solution C, avec HCN à demi neutralisé, a un pH de 9,3

La solution D donne lieu à  $\text{NaCN} + \text{HCl} \rightarrow \text{NaCl} + \text{HCN}$   
et a le pH de la solution de HCN 0,05 M

$$\text{pH} = \frac{1}{2} \text{p}K_a - \frac{1}{2} \log C = 4,65 - \frac{1}{2} \log 0,05 = 5,3$$

La solution E contient 2 mmoles de NaCN à demi neutralisées par 1 mmole de HCl.  
Elle présente donc un pH de 9,3.

**EXERCICE N° 5 (30 points)**

**QUESTION N° 1 :**

$$v_i = V_{\text{max}} \frac{[S]}{K_M + [S]}$$

**QUESTION N° 2 :**

$$\frac{1}{v_i} = \frac{K_M}{V_{\text{max}}} \times \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\text{max}}}$$

**QUESTION N° 3 :**

$$\frac{-1}{K_M} = -6 \cdot 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l}$$

$$K_M = \frac{1}{6} 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} = 1,67 \cdot 10^{-6} \text{ mol/l}$$

**QUESTION N° 4 :**

$$\frac{1}{V_{\text{max}}} = 2 \cdot 10^6 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{min} \cdot \text{l}$$

$$V_{\text{max}} = \frac{1}{2} \cdot 10^{-6} = 0,5 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{l}^{-1}$$

**QUESTION N° 5 :**

$$\text{pente} = K_M/V_{\text{max}}$$

**QUESTION N° 6 :**

Inhibition non compétitive « type V »

L'inhibiteur ne modifie pas la  $K_M$ . La vitesse maximale diminue quand [I] augmente.

**EXERCICE N° 6 (30 points)**

Clairance ( $= \frac{\text{Dose}}{\text{SSC}}$ ) de chaque volontaire pour chacune des doses :

La différence  $= Cl_{100} - Cl_{200}$  doit être calculée :

	100 mg	200 mg	différence	(diff. - moy. des diff.) <sup>2</sup>
1	1,72	1,33	0,39	0,0026
2	2,22	1,82	0,40	0,0037
3	1,92	2,04	-0,12	0,2107
4	1,56	1,22	0,34	0
5	1,75	1,32	0,43	0,0083
6	1,35	0,96	0,39	0,0036
7	2,08	1,75	0,33	0,0001
8	2,04	1,49	0,55	0,0445
Somme			2,71	0,2725

$$\text{moyenne des différences} = \frac{2,71}{8} = 0,339$$

$$\text{écart-type des différences} = \sqrt{\frac{0,2725}{8-1}} = 0,197$$

$$\text{écart-type de la moyenne des différences} = \frac{0,197}{\sqrt{8}} = 0,0697$$

Comparaison de la moyenne des différences à 0 :

$$t = \frac{0,339 - 0}{0,0697} = 4,87 \text{ supérieur à } t_{5\%} \text{, ddl} = 7 = 2,365$$

La clairance est significativement différente aux paliers de dose 100 et 200 mg.

**EXERCICE N° 7 (40 points)**

**QUESTION N° 1 :**

On observe que les SSC  $0 \rightarrow \infty$  de la voie IV évoluent linéairement avec la dose administrée avec un coefficient de proportionnalité égal à

$$\frac{12 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{l}^{-1}}{100 \text{ mg}} = 0,120 \text{ h} \cdot \text{l}^{-1}; \quad \frac{25}{200} = 0,125 \text{ h} \cdot \text{l}^{-1}; \quad \frac{49}{400} = 0,122 \text{ h} \cdot \text{l}^{-1};$$

soit une valeur moyenne de 0,122 h.l-1. La pharmacocinétique du produit A est linéaire.

**QUESTION N° 2 :**

La biodisponibilité de la forme orale du produit A (100 mg) est donnée par la formule pour une même dose administrée par deux voies différentes :

$$F = \frac{\text{SSC } 0 \rightarrow \infty \text{ voie orale}}{\text{SSC } 0 \rightarrow \infty \text{ voie IV}} = \frac{7,2}{12} = 0,6.$$

La biodisponibilité est de 60 %.

**QUESTION N° 3 :**

La clairance totale de A est obtenue par la relation

$$Cl_T = \frac{\text{Dose (IV)}}{\text{SSC (IV)}}; \quad \begin{array}{l} \text{par exemple pour 100 mg : 8,33 l/h} \\ \text{pour 200 mg : 8 l/h} \\ \text{pour 400 mg : 8,16 l/h.} \end{array}$$

ou  $Cl_T = \frac{F \times \text{Dose (v. orale)}}{\text{SSC (v. orale)}}; \quad \text{par exemple pour 100 mg : } \frac{0,60 \times 100}{7,2} = 8,33 \text{ l/h.}$

On constate que la clairance totale moyenne est l'inverse du coefficient de proportionnalité moyen soit  $\frac{1}{0,122} = 8,19 \text{ l.h}^{-1}$ .

**QUESTION N° 4 :**

La dose de charge est :  $C_{MAX} \times Vd$ .

Il est donc nécessaire de calculer tout d'abord le volume de distribution de A. Le volume de distribution moyen est lié à  $T_{1/2}$  et  $Cl_T$  par la relation

$$Cl_T = Vd \times k_e = \frac{Vd \times 0,693}{T_{1/2}}$$

$$\Rightarrow Vd = \frac{Cl_T \times T_{1/2}}{0,693} = \frac{8,19 \times 2}{0,693} = 23,63 \text{ l.}$$

D'où la dose de charge :  $C_{MAX} \times Vd = 7,5 \times 23,63 = 177 \text{ mg.}$

**QUESTION N° 5 :**

A l'équilibre de perfusion : la quantité de A qui entre dans l'organisme égale la quantité qui sort par unité de temps.  $R_o$  (débit de perfusion) =  $Cl_T \times C_{SS}$ .

$$C_{SS} = 10 \text{ mg/l}$$

$$Cl_T = 8,19 \text{ l/h}$$

$$\text{donc : } R_o \text{ (mg/h)} = 81,9 \text{ mg/h.}$$

**QUESTION N° 6 :**

L'équilibre de perfusion sera atteint au bout de 5 demi-vies soit 10 heures.  
(5 demi-vies pour 97 % de l'état d'équilibre; 7 demi-vies pour 100 %).