

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 1998

EXERCICE N° 1 (20 points)

ÉNONCÉ

Dans le but de comparer l'effet hypnotique de deux somnifères S_1 et S_2 , on note les durées de sommeil ayant suivi les injections, pratiquées sur deux échantillons indépendants E_1 et E_2 , d'une dose définie de chacun des deux produits, les sujets de E_1 recevant S_1 , ceux de E_2 recevant S_2 .

La durée du sommeil étant exprimée en minutes, les résultats obtenus sont les suivants :

Pour E_1 : 165, 168, 170, 173, 174, 175, 181, 187, 190, 190.

Pour E_2 : 145, 150, 152, 155, 158, 162, 165, 165, 168, 169, 169, 170.

Indications :

- Pour une valeur du seuil de signification $\alpha = 0,05$, les valeurs du t de Student pour 9, 11, 20 degrés de liberté (ddl) sont respectivement égales à 2,262 ; 2,201 ; 2,086.
- Pour une valeur de $\alpha = 0,025$, la valeur du F lue dans la table de Fischer-Snedecor pour 9 ddl au numérateur et 11 au dénominateur est de 3,59.

QUESTION N° 1 : Pour chacun des 2 somnifères, calculer les estimations de la moyenne, de la variance et de l'écart-type de la durée du sommeil.

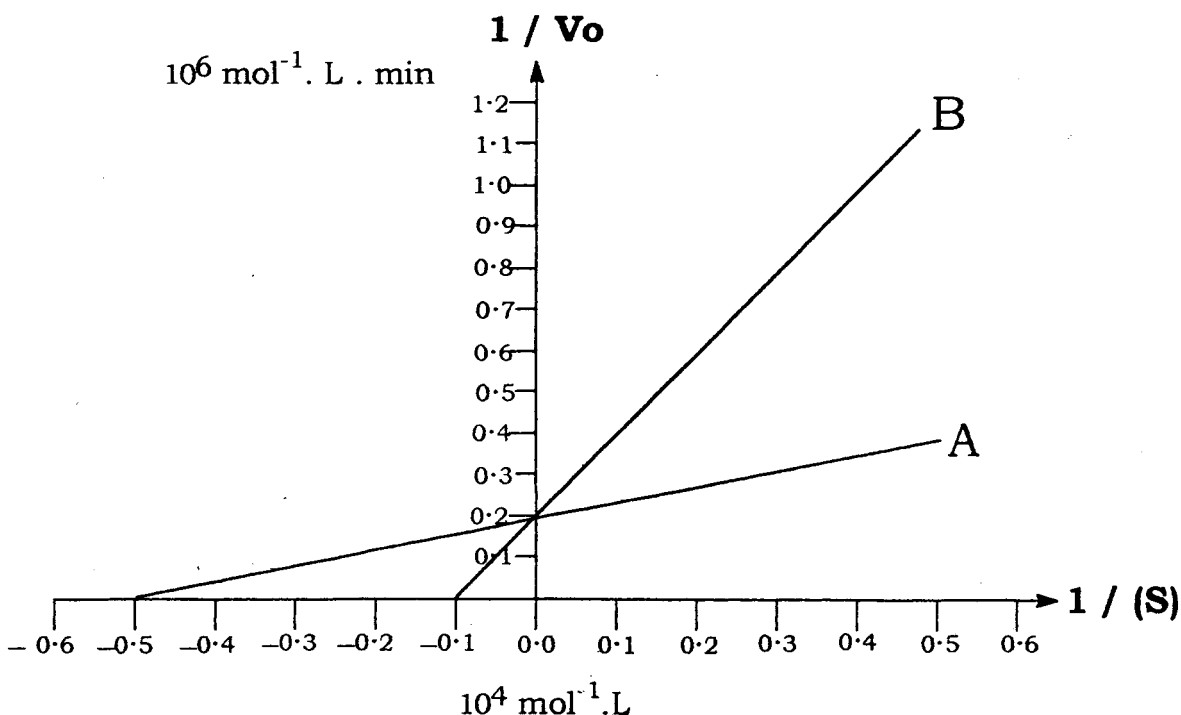
QUESTION N° 2 : Déterminer l'intervalle de confiance à 95 % de la durée moyenne du sommeil pour chacun des deux somnifères (on supposera que, dans les deux cas, la durée de sommeil est distribuée selon une loi normale).

QUESTION N° 3 : Au risque $\alpha = 0,05$, les deux somnifères ont-ils des effets hypnotiques différents en durée ?

EXERCICE N° 2 (30 points)

ÉNONCÉ

La courbe A représente les résultats d'une étude cinétique de l'activité d'une enzyme E sur son substrat S dans des conditions bien définies.



QUESTION N° 1 :

- Calculer le K_m de l'enzyme pour le substrat.
- Calculer la vitesse maximale correspondant à la concentration d'enzyme dans le milieu d'incubation.
- À quoi correspond la pente de la courbe A ? Donner sa valeur.

QUESTION N° 2 :

- La courbe B représente les résultats d'une cinétique obtenue dans les mêmes conditions mais en présence, dans le milieu d'incubation, d'un inhibiteur à une concentration $[I] = 8 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$. Indiquer, en justifiant votre réponse, dans quel type d'inhibiteur on peut classer l'inhibiteur.
- Calculer le K_i de l'inhibiteur pour l'enzyme.

EXERCICE N° 3 (30 points)**ÉNONCÉ**

On procède, par chromatographie en phase gazeuse, au dosage des constituants d'une préparation à usage thérapeutique (solution A) à une température de 180 °C.

Mode opératoire :**- Réactifs**

- Préparation du diluant D : la solution contient 0,1 g de naphthalène et est complétée à 100 mL avec de l'éther éthylique.
- Préparation de la solution E : la solution est obtenue en pesant exactement dans une fiole jaugée 40 mg d'eucalyptol, 0,425 g de camphre et 0,440 g de gaïacol. On introduit 50 mL de diluant D et on complète à 100 mL avec de l'éther.
- Préparation de la solution inconnue (solution A₁) : 2 mL de la solution A sont exactement pesés ($P = 2,063 \text{ g}$, densité = 1,08) dans une fiole jaugée, on ajoute 10 mL de diluant D et on complète à 20 mL avec de l'éther.

- Dosage

Environ 1 µL de solution E ou A₁ est injecté dans le chromatographe en phase gazeuse. Chaque injection est répétée 4 fois. Les rapports des surfaces S des pics (soluté à doser/naphthalène) sont :

	Eucalyptol	Camphre	Gaïacol
SOLUTION E	0,334	2,465	2,174
	0,311	2,425	2,180
	0,319	2,416	2,173
	0,322	2,435	2,176
SOLUTION A ₁	0,285	2,372	1,920
	0,272	2,361	2,030
	0,282	2,377	2,020
	0,280	2,371	2,020

QUESTION N° 1 : Le naphthalène joue le rôle d'étalon interne. Expliquer comment et pourquoi utilise-t-on un étalon interne ?

QUESTION N° 2 : Quelles sont les concentrations en eucalyptol, camphre et gaïacol de la solution A ?

QUESTION N° 3 : Apprécier la précision de la méthode à partir des mesures obtenues pour le gaïacol de la solution A₁. Qu'en pensez-vous ?

EXERCICE N° 4 (10 points)**ÉNONCÉ**

Un composé C, de masse molaire $M = 132$, est en solution dans un solvant non absorbant à la concentration de 30 mg/L.

L'absorbance de cette solution est de 0,360 en cuve de 20 mm.

QUESTION N° 1 : Calculer les coefficients d'extinction spécifique et molaire du composé C.

QUESTION N° 2 : Quelle est la concentration en C dans la solution dont la transmission est de 66 % en cuve de 1 cm ?

EXERCICE N° 5 (10 points)**ÉNONCÉ**

On veut savoir si le rythme cardiaque est différent dans les populations rurale et urbaine. Les valeurs r (nombre de pulsations par minute) du rythme cardiaque ont été divisées en 5 classes.

On choisit dans chaque population un échantillon aléatoire de 250 personnes et pour chacune d'elles, on mesure son rythme cardiaque au repos. On est ainsi conduit au tableau d'effectifs observés suivant :

Rythme	$r < 65$	$65 \leq r < 70$	$70 \leq r < 75$	$75 \leq r < 80$	$r \geq 80$
Population					
- rurale	20	50	102	70	8
- urbaine	10	35	88	100	17

Au seuil de signification $\alpha = 0,01$, comparer le rythme cardiaque des deux populations. Pour $\alpha = 0,01$, le χ^2_{seuil} est de :

6,63 pour 1 ddl	16,81 pour 6 ddl
9,21 pour 2 ddl	18,47 pour 7 ddl
11,34 pour 3 ddl	20,09 pour 8 ddl
13,28 pour 4 ddl	21,67 pour 9 ddl
15,09 pour 5 ddl	23,21 pour 10 ddl

EXERCICE N° 6 (20 points)**ÉNONCÉ**

Soit un médicament présenté sous deux formes pharmaceutiques : préparation injectable (A) et comprimé (B).

(A) est administré par voie intraveineuse directe à la dose de 350 mg. La pharmacocinétique de la forme injectable répond à un modèle monocompartmental et l'équation qui traduit les variations de la concentration en fonction du temps est de la forme :

$$C_{(t)} = 6e^{-0,25t}$$

6 en mg.L^{-1}

0,25 en h^{-1}

(B) est administré par voie orale à la dose de 500 mg. La pharmacocinétique de la forme comprimé répond à un modèle monocompartimental et l'équation qui traduit les variations de la concentration en fonction du temps est de la forme :

$$C(t) = -5,2e^{-1,5t} + 5e^{-0,26t}$$

5,2 et 5 en $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
1,5 et 0,26 en h^{-1}

QUESTION N° 1 : Calculer les demi-vies plasmatiques du médicament présenté sous les formes pharmaceutiques (A) et (B).

QUESTION N° 2 : Calculer la biodisponibilité du médicament B.

EXERCICE N° 7 (10 points)

ÉNONCÉ

Un comprimé de vitamine C contient 1 000 mg d'acide ascorbique ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$) ($K_a = 8 \cdot 10^{-5}$). Calculer le pH de la solution obtenue lorsqu'on le dissout dans 190 mL d'eau ($\text{C} = 12$; $\text{O} = 16$; $\text{H} = 1$).

La formule utilisée pour calculer le pH ne sera ni démontrée ni justifiée.

EXERCICE N° 8 (30 points)

ÉNONCÉ

On désire extraire par l'éther 100 mg d'une substance S à partir d'une solution aqueuse à $2,20 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ de S. Le coefficient de partage éther/eau de S est de 9,0. On ne veut faire qu'une seule extraction à partir de 50 cm^3 de solution aqueuse, auxquels on ajoute 4 cm^3 d'une solution tampon et un volume V d'éther (V en cm^3). On agite jusqu'à l'obtention de l'équilibre entre les deux phases.

QUESTION N° 1 : Quel volume d'éther doit-on utiliser ?

QUESTION N° 2 : Si le soluté S appartient à un couple SH^+/S de $\text{p}K_a = 5,00$, établir la relation existant entre V et la concentration en protons (H_3O^+) de la solution aqueuse tamponnée.

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 1998

PROPOSITIONS DE RÉPONSES *

EXERCICE N° 1 (20 points)

QUESTION N° 1 :

Pour E_1 : $m_1 = 177,3$ min

Variance = $s_1^2 = 84,01$ min² \Rightarrow écart type $s_1 = 9,17$ min

Pour E_2 : $m_2 = 160,7$ min

Variance = $s_2^2 = 72,06$ min² \Rightarrow écart type $s_2 = 8,5$ min

QUESTION N° 2 :

La durée de sommeil étant, dans le cas des deux somnifères, distribuée selon une loi normale :

Pour le somnifère S_1 :

L'intervalle de confiance à 95 % de la moyenne de la durée de sommeil est :

$$\left[m_1 - t_1 \cdot \frac{s_1}{\sqrt{N_1}} ; m_1 + t_1 \cdot \frac{s_1}{\sqrt{N_1}} \right]$$

où t_1 est la valeur t de Student pour $\alpha = 5\%$ et un nombre de d.d.l. égal à $N_1 - 1 = 10 - 1 = 9 \Rightarrow t_1 = 2,262$.

Soit [170,7 min ; 183,9 min]

Pour le somnifère S_2 :

On a pour ce même intervalle

$$\left[m_2 - t_2 \cdot \frac{s_2}{\sqrt{N_2}} ; m_2 + t_2 \cdot \frac{s_2}{\sqrt{N_2}} \right]$$

où $t_2 = 2,201$ (ddl = $N_2 - 1 = 11$)

soit [155,3 min ; 166,1 min]

***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.**

QUESTION N° 3 :

a) Comparaison des variances par le test de Snedecor ou test de F

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} = \frac{84,01}{72,06} = 1,17$$

$F < F_s$ (F_s valeur seuil lue dans la table de Snedecor pour 9 d.d.l en numérateur, 11 d.d.l en dénominateur pour une valeur $\alpha = 0,025$ de la table de Fischer Snedecor ; $F_s = 3,59$) : on accepte l'hypothèse d'égalité des variances, au niveau de confiance 95 %.

b) Estimation de la variance commune

$$s^2 = \frac{(N_1 - 1) s_1^2 + (N_2 - 1) s_2^2}{(N_1 + N_2 - 2)} = 77,44 \text{ min}^2 \Rightarrow \text{écart type } s = 8,8 \text{ min}$$

La durée du sommeil, étant pour les deux somnifères, distribuée selon une loi normale, comparaison des moyennes par le test de Student

$$t = \frac{m_1 - m_2}{s \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}} = 4,41$$

$|t| > t_s$ (t_s valeur seuil lue dans la table de Student pour $\alpha = 0,05$ et d.d.l. = $N_1 + N_2 - 2 = 20 \Rightarrow t_s = 2,086$).

On adopte l'hypothèse selon laquelle les deux somnifères ont des effets hypnotiques différents en durée, le niveau de signification étant $< 5 \%$.

EXERCICE N° 2 (30 points)

QUESTION N° 1 :

a) $-\frac{1}{K_m} = 0,5 \cdot 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L.}$

$$K_m = 2 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$$

b) $\frac{1}{V_{\max}} = 0,2 \cdot 10^6 \text{ mol}^{-1} \text{ min.L.}$

$$V_{\max} = 5 \cdot 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1} \text{ min}^{-1}$$

c) pente = $\frac{K_m}{V_{\max}} = \frac{2 \cdot 10^{-4}}{5 \cdot 10^{-6}} = 0,4 \cdot 10^2 \text{ min}$

D'après le graphique $A = \frac{0,2}{0,5} \cdot \frac{10^6 \text{ mol}^{-1} \text{ L} \cdot \text{min}}{10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L}} = 0,4 \cdot 10^2 \text{ min}$

QUESTION N° 2 :

a) Inhibition compétitive « type k » : l'inhibiteur augmente le K_m sans modifier la V_{max} .

$$b) - \frac{1}{K_{mapp}} = 0,1 \cdot 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L}$$

$$K_{mapp} = 10 \cdot 10^{-4} = K_m \left(1 + \frac{[I]}{k_i} \right) = 2 \cdot 10^{-4} \left(1 + \frac{[I]}{k_i} \right)$$

$$\frac{10}{2} = 5 = 1 + \frac{[I]}{k_i}$$

$$[I] = 4 k_i$$

$$k_i = 2 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$$

EXERCICE N° 3 (30 points)

QUESTION N° 1 :

Le naphthalène est à concentration identique dans les solutions E et A₁.
Son utilisation permet d'injecter un volume différent de E et de A₁.

$$S_{\text{soluté}} = K \cdot q_{\text{soluté}} = K C_{\text{soluté}} v$$

$$S_{E1} = K' q_{E1} = K' C_{E1} v$$

$$S_{\text{soluté}}/S_{E1} = K'' C_{\text{soluté}}/C_{E1}$$

La concentration en E1 est constante

$$S_{\text{soluté}}/S_{E1} = K''' C_{\text{soluté}}$$

QUESTION N° 2 :

Concentrations de la solution A1

Eucalyptol

Rapport moyen de la solution E (40 mg %) = 0,322

Rapport moyen de la solution A₁ = 0,28

$$C_{\text{euc.}} = 0,28 / 0,322 \times 40 = 34,83 \text{ mg \%}$$

Camphre

Rapport moyen de la solution E (0,425 g %) = 2,435

Rapport moyen de la solution A₁ = 2,37

$$C_{\text{camph.}} = 2,37 / 2,43 \times 0,425 = 0,414 \text{ g \%}$$

Gaiacol

Rapport moyen de la solution E (0,44 g %) = 2,176

Rapport moyen de la solution A₁ = 2,0

$$C_{\text{gaiacol}} = 2,0 / 2,176 \times 0,44 = 0,404 \text{ g \%}$$

Concentrations de la solution A

2,063 g de solution A de densité 1,08 = 1,91 ml sont dilués à 20 ml.

$$CA_{\text{eucalyptol}} = 34,83 \times 20 / 1,91 = 0,365 \text{ g \%}$$

$$CA_{\text{camphre}} = 0,414 \times 20 / 1,91 = 4,335 \text{ g \%}$$

$$CA_{\text{gaiacol}} = 0,404 \times 20 / 1,91 = 4,23 \text{ g \%}$$

QUESTION N° 3 :

La moyenne des mesures est de 1,9975

L'écart-type pour quatre mesures $s = 5,188 \cdot 10^{-2}$

$$CV = \frac{5,188 \cdot 10^{-2}}{1,9975} \times 100 = 2,60 \%$$

La précision est acceptable (d'autant qu'elle est calculée sur quatre points).

(Facultatif)

EXERCICE N° 4 (10 points)

QUESTION N° 1 :

Le coefficient d'extinction spécifique est l'absorbance d'une solution de 1 g/L en cuve de 1 cm.

0,36 absorbance en cuve de 2 cm → 0,18 en cuve de 1 cm pour une solution de 30 mg/L.

$$\epsilon_{\text{spé}} = \frac{0,18}{30 \cdot 10^{-3}} = 6,0$$

Le coefficient d'extinction molaire est l'absorbance d'une solution molaire en cuve de 1 cm.

$$\epsilon_M = M \cdot \epsilon_{\text{spé}}$$

$$\epsilon_M = 6 \times 132 = 792$$

QUESTION N° 2 :

$$T = \frac{I}{I_0} = 0,66$$

$$A = \log \frac{I_0}{I} = 0,18$$

C = 30 mg/L (même solution qu'en question 1)

(ou C = $2,27 \cdot 10^{-4}$ M)

EXERCICE N° 5 (10 points)

On teste l'hypothèse : « les échantillons sont homogènes ». Sous cette hypothèse, le calcul des effectifs théoriques des 5 classes est simple : comme les effectifs totaux des 2 échantillons sont les mêmes (250), l'effectif théorique de chaque classe est la moyenne des 2 effectifs observés, respectivement 15 ; 42,5 ; 95 ; 85 ; 12,5.

Le χ^2 calculé s'obtient par :

$$\chi_c^2 = \sum_{ij} \frac{(O_{ij} - C_i)^2}{C_i}$$

où O_{ij} désigne l'effectif observé pour la classe i et l'échantillon j

C_i est l'effectif théorique de la classe :

χ_c^2 est donc la somme de 10 termes et sa valeur est de 15,55.

Le nombre de degrés de liberté est $(5 - 1) (2 - 1) = 4$.

Pour $\alpha = 0,01$ et 4 degrés de liberté, la table donne $\chi_{seuil}^2 = 13,28$.

Ainsi, au seuil de signification 0,01, il faut refuser l'hypothèse que les rythmes cardiaques sont les mêmes dans les populations rurale et urbaine.

EXERCICE N° 6 (20 points)

QUESTION N° 1 :

Demi-vies plasmatiques :

$$t_{1/2} \text{ de A} = \frac{\ln 2}{K_e} = \frac{0,693}{0,25} = 2,772 \text{ h}$$

$$t_{1/2} \text{ de B} = \frac{\ln 2}{K_e} = \frac{0,693}{0,26} = 2,665 \text{ h}$$

QUESTION N° 2 :

Biodisponibilité de B :

$$F_{(B)} = \frac{SSC(B)}{SSC(A)} \times \frac{\text{Dose}(A)}{\text{Dose}(B)}$$

Calculs des surfaces sous les courbes des deux formes :

$$A : SSC_{(A)} = \frac{Co}{K_e} \text{ (Voie I.V. directe)}$$

$$= \frac{6}{0,25}$$

$$SSC_{(A)} = 24 \text{ mg} \cdot \text{h.L}^{-1}$$

$$B : SSC_{(B)} = \frac{Co}{K_e} \cdot \frac{Co'}{Ka}$$

$$SSC_{(B)} = \frac{5}{0,26} - \frac{5,2}{1,5}$$

$$SSC_{(B)} = 19,23 - 3,46 = 15,77 \text{ mg} \cdot \text{h.L}^{-1}$$

$$F_{(B)} = \frac{15,77}{24} \times \frac{350}{500} = 0,459 = 0,46 \text{ soit } 46 \%$$

EXERCICE N° 7 (10 points)

Concentration en $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ de la solution d'acide ascorbique

$$\frac{1 \times 1000}{190} = 5,26 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$$

Molarité de la solution en acide ascorbique

$$M_{\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6} = (12 \times 6) + (1 \times 8) + (16 \times 6) = 176 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

$$\frac{5,26}{176} = 0,03 \text{ M}$$

Acide faible d'où :

$$\text{pH} = \frac{1}{2} \text{pKa} - \frac{1}{2} \log C$$

(avec les conditions pour l'approximation $c > 10^{-5}$ et $\alpha = \sqrt{\frac{K_a}{C}} \ll 1$) ou bien $C > 10^4 K_a$.
(Facultatif)

$$\text{pKa} = -\log K_a = -\log 8 \cdot 10^{-5} = 4,10$$

$$\text{pH} = \frac{1}{2} (4,1) - \frac{1}{2} \log 3 \cdot 10^{-2} = 2,81$$

$$\text{pH} = 2,81$$

EXERCICE N° 8 (30 points)

QUESTION N° 1 :

La quantité totale de S est de : $50 \times 2,2 = 110 \text{ mg}$

On veut que la quantité dans l'éther à l'équilibre soit de 100 mg :

$$Q_{\text{éther}} = C_{\text{éther}} \cdot V = 100 \text{ mg} \qquad C_{\text{éther}} = \frac{100 \text{ mg}}{V \text{ mL}}$$

La quantité restant dans l'eau = $110 - 100 = 10$ mg

$$q_{\text{eau}} = C_{\text{eau}} \times 54 = 10 \text{ mg} \quad ; \quad C_{\text{eau}} = 10/54 \text{ (mg} \cdot \text{mL}^{-1}\text{)}$$

$$P = 9 = C_{\text{éther}}/C_{\text{eau}} = \frac{100 \times 54}{V \times 10} \quad ; \quad \frac{549}{V} = 9 \quad V = 60 \text{ mL}$$

QUESTION N° 2 :

Si S peut être protoné dans l'eau, $q_{\text{eau}} = (C_{\text{S eau}} + C_{\text{SH}^+}) \cdot 54$ avec

$$10^{-5} = \frac{(S) (H_3O^+)}{(SH^+)} \text{ c'est-à-dire } C_{\text{SH}^+} = C_{\text{S eau}} \cdot 10^5 \cdot (H_3O^+).$$

$$q_{\text{eau}} = 10 = C_{\text{S eau}} [1 + 10^5 (H_3O^+)] \cdot 54 \quad C_{\text{S eau}} = \frac{10}{54 [1 + 10^5 (H_3O^+)]}$$

$$9 = C_{\text{éther}}/C_{\text{S eau}} = \frac{100 \times 54 [1 + 10^5 (H_3O^+)]}{V \times 10}$$

$$V = 60 [1 + 10^5 (H_3O^+)] \text{ mL.}$$