

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2006

ZONE SUD

EXERCICE N° 1 (40 points)

ÉNONCÉ

Un indicateur coloré ($R - N[CH_3]_2$), de masse molaire $MM = 305 \text{ g.mol}^{-1}$, est analysé par spectrophotométrie dans une cuve de 1 cm d'épaisseur. A partir d'une solution aqueuse à 0,2% (m/v), des dilutions au 1/200 sont effectuées dans une solution d'acide chlorhydrique 0,1 M, dans une solution d'hydroxyde de sodium 0,1 M ou dans une solution tamponnée à pH 4,0.

Les spectres dans le visible sont réalisés pour les 3 dilutions. Les résultats d'absorbance obtenus aux longueurs d'onde d'absorption maximale sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

	464 nm	506 nm
Dilution acide	0,394	0,891
Dilution basique	0,502	0,176
Dilution tampon	0,467	0,410

QUESTION N° 1 : Déterminer les coefficients d'absorption molaires et spécifiques de l'indicateur sous sa forme acide et sous sa forme basique à ces 2 longueurs d'onde.

QUESTION N° 2 : Déterminer les concentrations respectives en g.L^{-1} et en mol.L^{-1} des deux formes basique et acide de l'indicateur dans la dilution tampon.

QUESTION N° 3 : Quel est le pK_a de cet indicateur ?

QUESTION N° 4 : De quelle nature peuvent être les cuves utilisées dans ce dosage ?

QUESTION N° 5 : Quelles seraient les absorbances à 464 nm et à 506 nm d'une solution d'indicateur à $2,5 \text{ mg.L}^{-1}$ de pH = 5,00 ?

EXERCICE N° 2 (40 points)

ÉNONCÉ

Une machine à comprimer a été réglée pour produire des comprimés dont la masse nominale (figurant sur le conditionnement) est 200 milligrammes.

Dans le bac de sortie des comprimés fabriqués par la machine, il est prélevé au hasard un échantillon de 120 comprimés; chaque comprimé est pesé à 0,1 milligramme près.

Le tableau des résultats obtenus, regroupés en classes de masse, est le suivant :

N° classe	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Classes de masse en mg	< 194	194 à 196	196 à 198	198 à 200	200 à 202	202 à 204	204 à 206	206 à 208	≥ 208
Nombre de comprimés	0	5	11	36	42	25	0	1	0

QUESTION N° 1 : La pesée d'un comprimé a donné comme résultat 198,0 mg : ce comprimé a-t-il été compté dans la classe n° 3 ou dans la classe n° 4 du tableau ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 2 : Calculer les estimations de la moyenne et de l'écart type de la distribution des masses des comprimés du bac.

QUESTION N° 3 : La masse moyenne observée diffère-t-elle significativement au risque $\alpha = 0,05$ de la valeur nominale 200,0 mg ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 4 : Supposons que la masse des comprimés du bac soit distribuée suivant une loi normale de moyenne théorique $\mu_0 = 200,0$ mg et d'écart type $\sigma_0 = 2,0$ mg.

Le tableau suivant donne la répartition des effectifs théoriques calculés pour un ensemble de 120 comprimés à partir de cette hypothèse de normalité :

N° classe	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Classes de masse en mg	< 194	194 à 196	196 à 198	198 à 200	200 à 202	202 à 204	204 à 206	206 à 208	≥ 208
Effectifs théoriques	0,16	2,57	16,31	40,96	40,96	16,31	2,57	0,16	0,00

Peut-on considérer que les résultats observés sont compatibles avec cette hypothèse de normalité de la distribution des masses ? Justifier votre réponse. On utilisera le test du χ^2 en précisant les hypothèses du test et ses conditions d'application ; on choisira comme risque $\alpha = 0,05$.

QUESTION N° 5 : Une spécification, imposée par le Pharmacien Responsable du Laboratoire et visant à limiter l'hétérogénéité de la masse des comprimés dans la production, exige que l'écart type de la distribution des masses des comprimés dans le bac, soit inférieur à $\sigma = 2,5$ mg.

L'écart type calculé dans la question 2, estimation de σ , est-il significativement inférieur à cette limite théorique, au risque $\alpha = 0,05$? Justifier votre réponse.

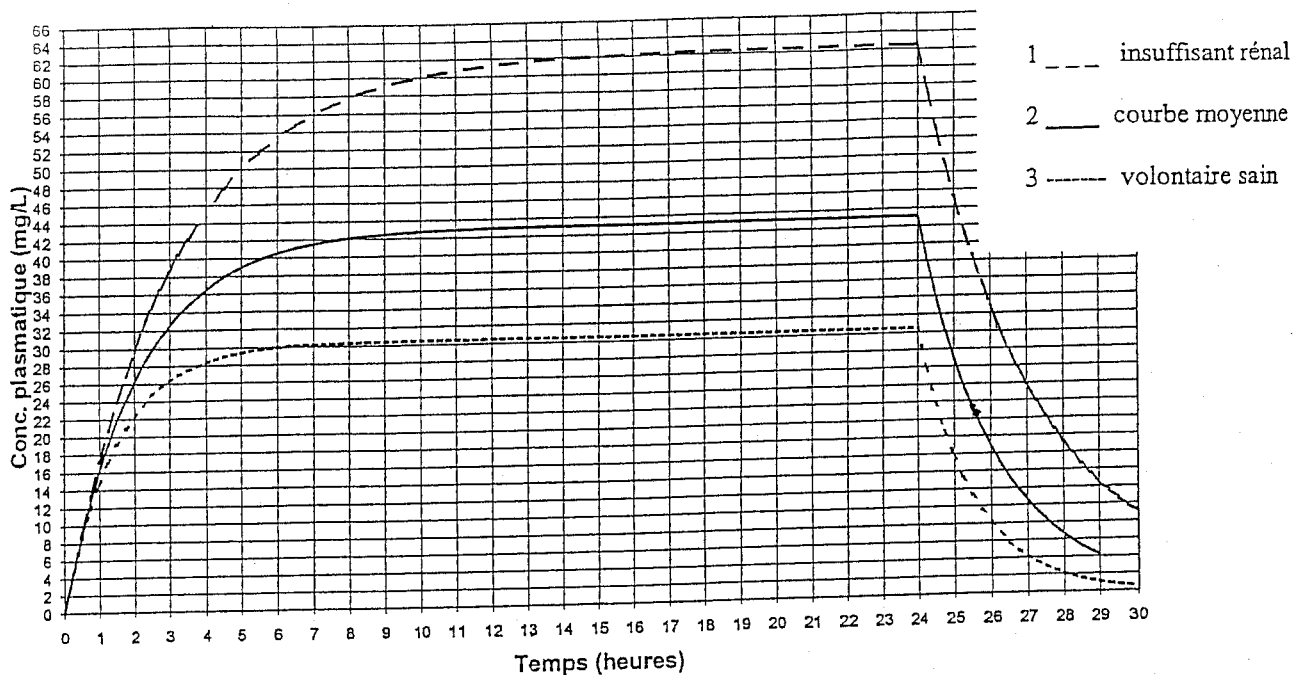
On précise que le nombre de degrés de liberté associé à une variance théorique est infini.

EXERCICE N° 3 (40 points)

ÉNONCÉ

Un médicament a été administré à un groupe de patients tous traités par perfusion intraveineuse de 24 heures selon une vitesse de perfusion de 250 mg/h. Au niveau de la figure ci-dessous, est représentée la courbe correspondant aux paramètres pharmacocinétiques moyens ; les deux autres courbes correspondent aux concentrations observées (après administration de la même dose selon le même schéma) chez un volontaire sain et un patient insuffisant rénal sévère (devant être hémodialysé régulièrement) dont la clairance de la créatinine était, respectivement, de 140 et proche de 0 mL/minute.

QUESTION N° 1 : A partir de la courbe moyenne, déterminer la clairance d'élimination, le volume de distribution moyen de ce médicament (préciser le principe de la détermination graphique).



QUESTION N° 2 : Ce médicament est-il éliminé par voie rénale sous forme inchangée ? Si oui, est-ce la seule voie d'élimination ? Justifier vos réponses.

QUESTION N° 3 : Calculer la clairance du médicament chez le volontaire sain et le patient dialysé (dont la clairance de la créatinine est proche de 0). En faisant l'hypothèse que la clairance du médicament (CL) varie en fonction de la clairance de la créatinine (ClCr) selon une équation : $CL = a \times ClCr + b$ où a et b sont des valeurs peu différentes d'un patient à un autre, déterminer ces valeurs. A quel paramètre pharmacocinétique correspond b ?

QUESTION N° 4 : Le volume de distribution du médicament est-il dépendant de la fonction rénale ?

EXERCICE N° 4 (40 points)

Cet exercice se compose de 2 parties A et B indépendantes

PARTIE A

ÉNONCÉ

Un enzyme présent dans le plasma a une masse moléculaire de 70 kDa. Il possède : une constante de Michaelis, $K_m = 3 \cdot 10^{-4} M$.

Sa concentration catalytique mesurée dans un plasma selon les conditions conventionnelles est égale à 126 U.L⁻¹.

QUESTION N° 1 : Exprimer cette concentration en $\mu kat.L^{-1}$. Pour quelle concentration en substrat la vitesse de la réaction enzymatique sera-t-elle égale au quart de la vitesse maximum ?

QUESTION N° 2 : Est-ce que la détermination de la concentration catalytique peut être faite en présence de la concentration en substrat calculée dans la question 1 ? Justifier votre réponse.

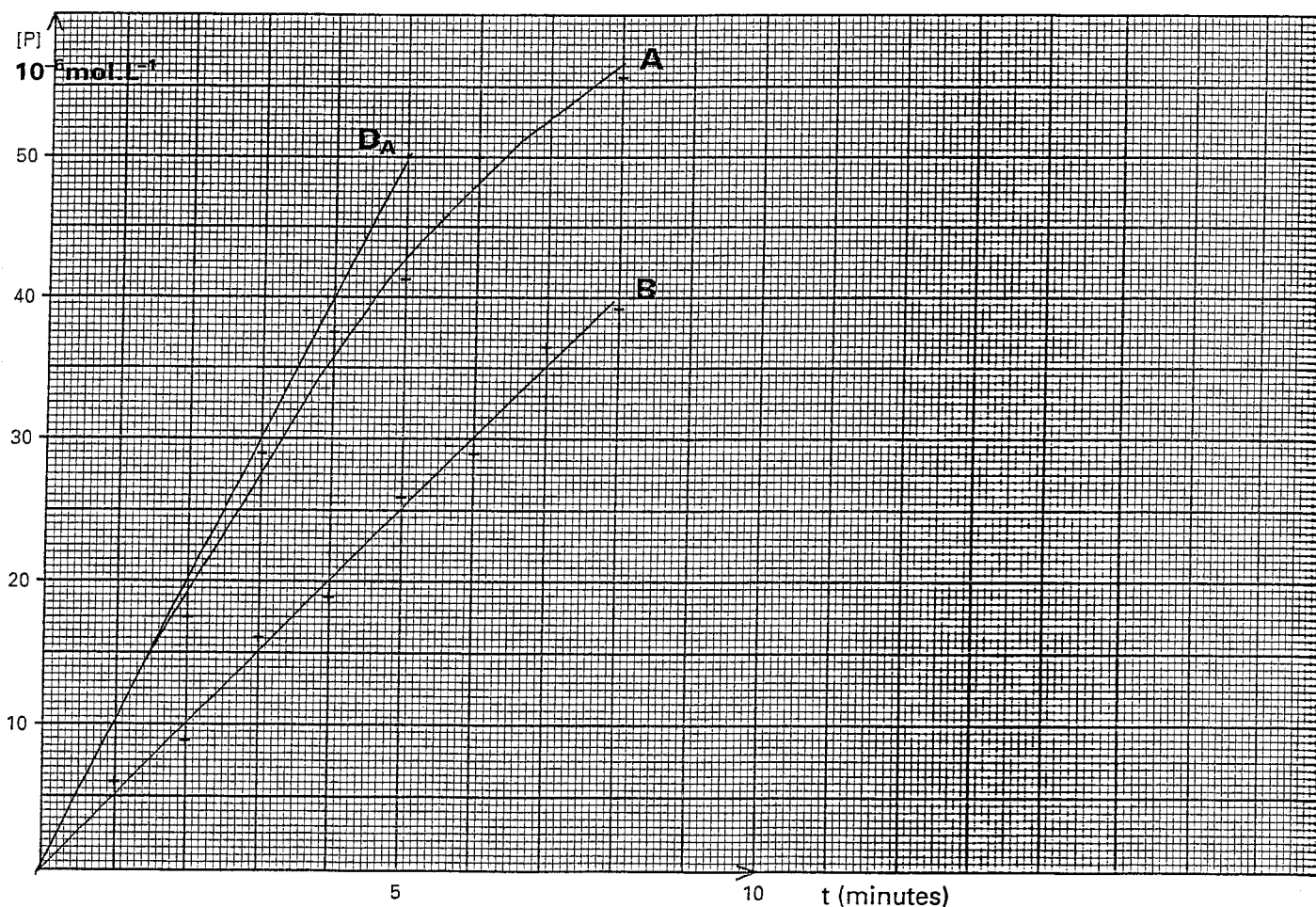
QUESTION N° 3 : En admettant que, dans les conditions conventionnelles de l'énoncé, la vitesse de la réaction enzymatique correspond à V_{max} , et en sachant que la prise d'essai de sérum est diluée au quart dans le volume réactionnel final, quelle est la V_{max} mesurée dans ce mélange réactionnel ?

QUESTION N° 4 : Sachant que la concentration en enzyme dans le volume réactionnel final est de 35 ng.L^{-1} , calculer la constante catalytique de l'enzyme.

PARTIE B

ÉNONCÉ

On effectue une mesure de l'activité enzymatique sur une prise d'essai de 1 mL d'une solution A. On trace la courbe $[P] = f(t)$: concentration de produit formé en fonction du temps d'incubation (courbe A).



QUESTION N° 1 : Que représente la droite D_A ? En donner la définition. Indiquer la durée d'incubation maximale à recommander pour une bonne mesure d'activité enzymatique.

QUESTION N° 2 : Dans le cas de la détermination ci-dessus, donner la valeur de cette pente pour la solution A.

QUESTION N° 3 : Dans une autre expérience, on effectue une autre mesure de l'activité enzymatique dans les mêmes conditions expérimentales sur 1 mL d'une solution B dont la concentration en enzyme est inconnue. On obtient la courbe B (voir figure page 4). En déduire l'activité enzymatique de la solution B.

QUESTION N° 4 : On suppose que les conditions expérimentales utilisées ci-dessus sont les conditions conventionnelles avec $(S) = 4 K_m$.

- a) Exprimer la concentration catalytique de la solution B.
 - b) Quelle serait cette concentration catalytique dans de nouvelles conditions conventionnelles avec $(S) = K_m$? Commenter.
-

EXERCICE N° 5 (40 points)

ÉNONCÉ

Une colonne de chromatographie de 15 cm de long, 4,6 mm de diamètre intérieur est remplie de particules de 5 μm de diamètre.

Sa porosité est de 0,70. On l'utilise avec une phase mobile de viscosité égale à $1,5 \cdot 10^{-3}$ Pa.s pour séparer deux solutés A et B dont les facteurs de rétention sont respectivement 4,00 et 5,00. La distance de rétention mesurée à l'aide d'un enregistreur dont le papier déroule à $2,5 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$, d'un soluté A est $d_{RA} = 3,20 \text{ cm}$.

QUESTION N° 1 : Quelle est la vitesse linéaire de la phase mobile ?

QUESTION N° 2 : Quel est le débit de la phase mobile en $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$?

QUESTION N° 3 : La largeur de la base du pic A extrapolé par des tangentes est de 3 mm. Quelle est l'efficacité de la colonne ?

QUESTION N° 4 : Quelle est la résolution de la séparation de A et B ? Qu'en pensez-vous ?

QUESTION N° 5 : La vitesse de déroulement du papier est amenée à $1 \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$. Quelle est la résolution entre A et B ?

QUESTION N° 6 : La perte de charge affichée sur l'appareil est de 125 bars. Quel est le facteur de résistance à l'écoulement de la colonne ?

QUESTION N° 7 : On modifie la composition de la phase mobile, la résolution entre A et B est-elle modifiée ? Pourquoi ?

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2006
PROPOSITIONS DE RÉPONSES(*)

ZONE SUD

EXERCICE N° 1 (40 points)

QUESTION N° 1 :

0,2% (m/V) : 0,2 g/100 mL soit 2 g.L⁻¹

Dilution au 1/200 : concentration C = 0,01 g.L⁻¹

A = ε.l.C avec l = 1 cm, C = 0,01 g.L⁻¹ et ε = coefficient d'absorption spécifique

Pour la forme acide :

$$\text{à } \lambda = 464 \text{ nm} \quad \varepsilon_1 = \frac{0,394}{0,01} = 39,4$$

$$\text{à } \lambda = 506 \text{ nm} \quad \varepsilon_2 = \frac{0,891}{0,01} = 89,1$$

Pour la forme basique :

$$\text{à } \lambda = 464 \text{ nm} \quad \varepsilon_3 = \frac{0,502}{0,01} = 50,2$$

$$\text{à } \lambda = 506 \text{ nm} \quad \varepsilon_4 = \frac{0,176}{0,01} = 17,6$$

Une solution molaire = MMg.L⁻¹

Le coefficient d'absorption molaire est = MM x ε spécifique

$$\varepsilon_{M1} = 39,4 \times 305 = 12017$$

$$\varepsilon_{M2} = 89,1 \times 305 = 27175,5$$

$$\varepsilon_{M3} = 50,2 \times 305 = 15311$$

$$\varepsilon_{M4} = 17,6 \times 305 = 5368$$

Remarque pour le jury :

Le candidat peut aussi bien proposer le raisonnement inverse : C = 0,01 g.L⁻¹ = 3,28 10⁻⁵ M
et calculer les ε_M, puis montrer que ε spécifique = $\frac{\varepsilon_M}{MM}$

Pour la forme acide :

$$\text{à } \lambda = 464 \text{ nm} \quad \varepsilon_{M1} = \frac{0,394}{3,28 \cdot 10^{-5}} = 12017 \quad ; \quad \varepsilon_1 = 39,4$$

$$\text{à } \lambda = 506 \text{ nm} \quad \varepsilon_{M2} = \frac{0,891}{3,28 \cdot 10^{-5}} = 27175,5 \quad ; \quad \varepsilon_2 = 89,1$$

Pour la forme basique :

$$\text{à } \lambda = 464 \text{ nm} \quad \varepsilon_{M3} = \frac{0,502}{3,28 \cdot 10^{-5}} = 15311 \quad ; \quad \varepsilon_3 = 50,2$$

$$\text{à } \lambda = 506 \text{ nm} \quad \varepsilon_{M4} = \frac{0,176}{3,28 \cdot 10^{-5}} = 5368 \quad ; \quad \varepsilon_4 = 17,6$$

***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° 2 :

$$\begin{array}{lll} \text{Loi d'activité à} & \lambda = 464 \text{ nm} & A_1 = \varepsilon_1 \cdot C_A + \varepsilon_3 \cdot C_B \\ & \lambda = 506 \text{ nm} & A_2 = \varepsilon_2 \cdot C_A + \varepsilon_4 \cdot C_B \end{array}$$

$$\begin{array}{l} 0,467 = 39,4 \cdot C_A + 50,2 \cdot C_B \\ 0,410 = 89,1 \cdot C_A + 17,6 \cdot C_B \end{array}$$

$$C_A = \frac{0,467 - 50,2 C_B}{39,4}$$

$$0,410 = 89,1 \left(\frac{0,467 - 50,2 C_B}{39,4} \right) + 17,6 C_B$$

$$0,410 = \frac{41,61 - (89,1 \times 50,2) C_B}{39,4} + 17,6 C_B$$

$$0,410 = 1,056 - 113,5 C_B + 17,6 C_B$$

$$95,92 C_B = 0,646$$

$$C_B = 6,73 \cdot 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \quad ; \quad C_B = 2,21 \cdot 10^{-5} \text{ M}$$

$$C_A = \frac{0,467 - (50,2 \times 6,73 \cdot 10^{-3})}{39,4}$$

$$C_A = 3,27 \cdot 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \quad ; \quad C_A = 1,07 \cdot 10^{-5} \text{ M}$$

Un candidat peut proposer de résoudre à l'aide des ε_M

$$\lambda = 464 \text{ nm} \quad 0,467 = \varepsilon_{M1} C_A + \varepsilon_{M3} C_B$$

$$\lambda = 506 \text{ nm} \quad 0,410 = \varepsilon_{M2} C_A + \varepsilon_{M4} C_B$$

$$0,467 = 12017 C_A + 15311 C_B$$

$$0,410 = 27175,5 C_A + 5368 C_B$$

$$C_B = 2,21 \cdot 10^{-5} \text{ M}$$

$$\text{soit } 6,73 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$C_B = 1,07 \cdot 10^{-5} \text{ M}$$

$$\text{soit } 3,27 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$\text{Vérification} = 6,73 + 3,27 = 10$$

QUESTION N° 3 :

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \left| \frac{B}{A} \right|$$

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{C_A}{C_B}$$

$$\text{pK}_a = 4 - \log \frac{6,73 \cdot 10^{-3}}{3,28 \cdot 10^{-3}} \quad \text{ou bien } \text{pK}_a = 4 - \log \frac{2,21 \cdot 10^{-5}}{1,07 \cdot 10^{-5}}$$

$$\text{pK}_a = 3,69$$

QUESTION N° 4 :

Analyse dans le visible et solvant aqueux donc les cuves de verre ou de plastique peuvent être utilisées pour ces analyses.

Le quartz n'est pas obligatoire mais est acceptable.

N.B. - La réponse cuve en quartz n'est pas fausse mais insuffisante.

QUESTION N° 5 :

à pH = 5,00

$$(\text{RNH}_2) + (\text{RNH}_3^+) = 2,5 \cdot 10^{-3} \text{ g.L}^{-1}$$

$$5,00 = 3,69 + \log \frac{(\text{RNH}_2)}{(\text{RNH}_3^+)}$$

$$\frac{(\text{RNH}_2)}{(\text{RNH}_3^+)} = 20,42$$

$$(\text{RNH}_3^+) = 1,17 \cdot 10^{-4} \text{ g.L}^{-1}$$

$$(\text{RNH}_2) = 2,38 \cdot 10^{-3} \text{ g.L}^{-1}$$

$$A_{464} = 39,4 \times 1,17 \cdot 10^{-4} + 50,2 \times 2,38 \cdot 10^{-3}$$

$$A_{464} = 46,1 \cdot 10^{-4} + 119,47 \cdot 10^{-3} = 0,124$$

$$A_{506} = 89,1 \times 1,17 \cdot 10^{-4} + 17,6 \times 2,38 \cdot 10^{-3} = 104,247 \cdot 10^{-4} + 41,89 \cdot 10^{-3}$$

$$A_{506} = 0,052$$

Le candidat peut proposer :

$$(\text{RNH}_2) + (\text{RNH}_3^+) = 8,2 \cdot 10^{-6} \text{ M}$$

$$5,00 = 3,69 + \log \frac{(\text{RNH}_2)}{(\text{RNH}_3^+)}$$

$$\frac{(\text{RNH}_2)}{(\text{RNH}_3^+)} = 20,42$$

$$(\text{RNH}_3^+) = 3,83 \cdot 10^{-7} \text{ M}$$

$$(\text{RNH}_2) = 7,82 \cdot 10^{-6} \text{ M}$$

$$A_{464} = 12017 \times 3,83 \cdot 10^{-7} + 15311 \times 7,82 \cdot 10^{-6} = 0,124$$

$$A_{506} = 27175,5 \times 3,83 \cdot 10^{-7} + 5368 \times 7,82 \cdot 10^{-6} = 0,052$$

EXERCICE N° 2 (40 points)**QUESTION N° 1 :**

Les classes d'un regroupement doivent s'exclure les unes les autres : un résultat ne peut appartenir qu'à une classe et une seule. La classe n° 1 du tableau est définie par une inégalité stricte montrant que la limite 194,0 appartient à la classe n° 2 ; il en est de même pour toutes les classes successives et c'est ce qui explique que la dernière classe (n° 9) inclut 208,0 comme borne inférieure. Donc la mesure 198,0 mg doit être comptée dans la classe n° 4 et non dans la classe n° 3.

QUESTION N° 2 :

Pour une classe il faut prendre comme valeur x_i commune au n_i résultats regroupés dans cette classe, le centre de la classe. Le tableau permettant les calculs s'écrit :

x_i	195	197	199	201	203	205	207
n_i	5	11	36	42	25	0	1

Pour un regroupement comportant k classes, les expressions de la moyenne \bar{x} et de l'écart type s estimations des paramètres de la population sont :

$$\bar{x} = \frac{\sum_k n_i x_i}{\sum_k n_i}$$

$$s = \frac{\sum_k n_i (x_i - \bar{x})^2}{\sum_k n_i - 1}$$

On obtient $\bar{x} = 200,25$ mg et $s = 2,186$ mg

QUESTION N° 3 :

Le problème est de comparer une moyenne observée à une valeur théorique. Il s'agit d'un test bilatéral.

Désignons par m la moyenne de la population d'où provient l'échantillon (moyenne de l'ensemble de tous les comprimés du bac), les hypothèses du test sont : $H_0 \Rightarrow m = 200,00$ et $H_1 \Rightarrow m \neq 200,00$.

Comme l'échantillon est grand ($n = 120$), l'écart type $s = 2,186$ est estimé avec une bonne précision et on utilise le paramètre z de la loi normale :

$$z = \frac{\bar{x} - 200,00}{s/\sqrt{n}} = \frac{200,25 - 200,00}{2,186/\sqrt{120}} = 1,25$$

au risque $\alpha = 0,05$ la valeur seuil donnée par la table est $z_{\text{seuil}} = 1,96$
La moyenne obtenue ne diffère donc pas significativement de 200 milligrammes.

QUESTION N° 4 :

Pour comparer la distribution observée à la distribution théorique supposant la normalité, on utilise le test du χ^2 .

L'hypothèse nulle H_0 s'énonce : « la distribution observée est celle d'une loi normale de moyenne $m = 200,0$ et d'écart type $s = 2,0$ ». L'hypothèse H_1 est que la distribution observée ne suit pas une loi normale caractérisée par ces valeurs des paramètres.

Pour que le test soit applicable, il faut que l'effectif théorique de chaque classe soit au moins égal à 5; sinon il faut regrouper des classes afin de satisfaire cette exigence. Le tableau des effectifs théoriques de la question 4 montre qu'il faut regrouper les classes extrêmes n° 1, n° 2 et n° 3 ainsi que les classes n° 6, n° 7, n° 8 et n° 9. On obtient ainsi le tableau permettant le calcul du χ^2 :

Classes de masse en mg	< 198	198 à 200	200 à 202	≥ 202
Effectif observé o_i	16	36	42	26
Effectif théorique c_i	19,04	40,96	40,96	19,04

Le paramètre discriminant du test est le χ^2 dont l'expression s'écrit :

$$\chi^2 = \sum \frac{(o_i - c_i)^2}{c_i} = \frac{(16 - 19,04)^2}{19,04} + \frac{(36 - 40,96)^2}{40,96} + \frac{(42 - 40,96)^2}{40,96} + \frac{(26 - 19,04)^2}{19,04} = 3,66$$

Le nombre de degrés de liberté associé à ce χ^2 est égal à 3.

Avec 3 d.d.l. et un risque $\alpha = 0,05$ la valeur limite donnée par la table est $\chi^2_{\text{seuil}} = 7,82$.

Comme $\chi^2 < \chi^2_{\text{seuil}}$ l'hypothèse H_0 est acceptable, les résultats observés sont compatibles avec l'hypothèse d'une distribution normale.

QUESTION N° 5 :

Pour comparer les dispersions, le paramètre utilisé en statistique est la variance, carré de l'écart type, et la comparaison de 2 variances s'effectue au moyen du test F de Fisher Snedecor.

Les 2 variances à considérer sont :

- Celle qui provient de l'échantillon $s^2 = (2,186)^2 = 4,78$ estimation de σ^2 à 119 d.d.l.
- La variance de référence $\sigma^2_{\text{Max}} = (2,5)^2 = 6,25$ connue avec certitude, ce qui revient à dire qu'elle est estimée avec un nombre infini de d.d.l.

Les hypothèses du test F, dans sa version unilatérale pour répondre à la question posée, s'écrivent :

$$H_0 \Rightarrow \sigma^2 = \sigma^2_{\text{Max}} \quad \text{et} \quad H_1 \Rightarrow \sigma^2 < \sigma^2_{\text{Max}}$$

La valeur prise par le paramètre discriminant est : $F = \sigma^2_{Max} / s^2 = 6,25 / 4,78 = 1,31$.

Le nombre de d.d.l. du numérateur de F est ∞ , celui du dénominateur est 119. Sur la table de F (point 5%), on obtient $F_{seuil} \approx 1,25$.

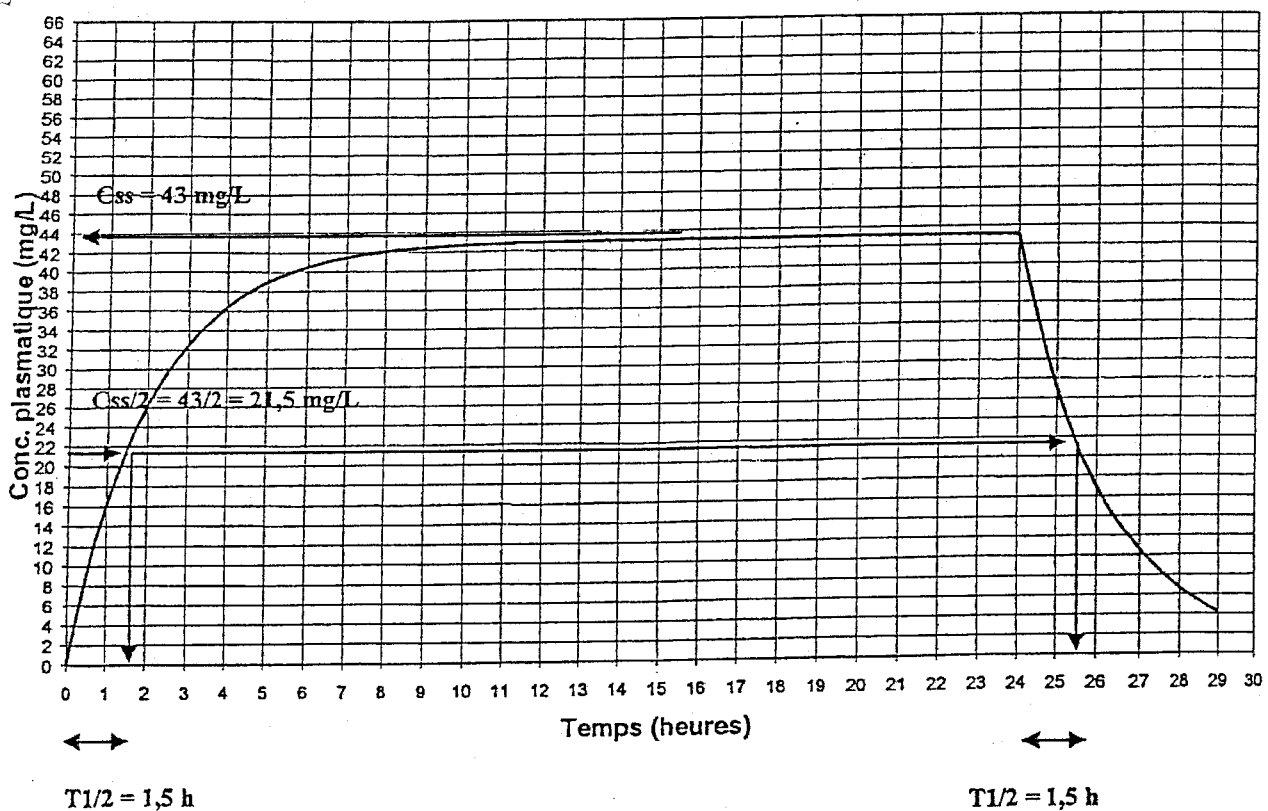
L'hypothèse H_0 est donc rejetée ($F > F_{seuil}$) au profit de H_1 : on peut dire que l'écart type σ est inférieur à 2,5 mg.

EXERCICE N° 3 (40 points)

QUESTION N° 1 :

L'état d'équilibre étant atteint (voir graphique), $CL = R_0 / C_{ss}$ où : CL est la clairance d'élimination, R_0 la vitesse de perfusion et C_{ss} la concentration à l'état d'équilibre.

$$CL = 250 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} / 43 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} = 5,8 \text{ L/h}$$



$T_{1/2}$ correspond au temps pour passer entre C_{ss} (43 mg/L) et $C_{ss}/2$ (21,5 mg/L) : soit, graphiquement, $\approx 1,5 \text{ h}$ (autre réponse : temps écoulé entre début de perfusion $C_{ss}/2$).

$$k \text{ (constante de vitesse d'élimination)} = \ln 2 / T_{1/2} = 0,7 / 1,5 = 0,47 \text{ h}^{-1}$$

$$V = CL / k = 5,8 / 0,47 = 12,3 \text{ L}$$

QUESTION N° 2 :

On observe que plus la clairance de la créatinine (Cl_{Cr}) est importante, plus C_{ss} est faible, et donc que la clairance du médicament est élevée; cette influence du Cl_{Cr} sur CL témoigne de l'existence d'une élimination rénale du médicament. Le patient dialysé a une clairance d'élimination du médicament qui n'est diminuée que d'un facteur de l'ordre de 2 ($C_{ss} \text{ dialysé} \approx 2 \times C_{ss} \text{ vol sain}$), l'élimination rénale n'est donc pas la seule voie d'élimination.

QUESTION N° 3 :

$$CL \text{ ins. rénal} = R_0 / C_{ss} \text{ ins. rénal} = 250 / 62 = 4,0 \text{ L/h}$$

$$CL \text{ vol sain} = R_0 / C_{ss} \text{ vol sain} = 250 / 30 = 8,3 \text{ L/h}$$

Il est possible de faire l'hypothèse que la clairance de la créatinine (ClCr) du patient insuffisant rénal sévère est négligeable, donc :

$$CL \text{ ins. rénal} = b$$

$$b = 4,0 \text{ L/h}$$

$$CL \text{ vol sain} = a \times ClCr + 4,0, \text{ soit } a \times ClCr = 8,3 - 4,0 = 4,3 \text{ L/h}$$

$$a = 4,3 / 140 = 0,0370 \text{ (si dans l'équation ClCr est exprimée en mL/min).} = 0,5 \text{ (si ClCr en L/h).}$$

$$CL = Cl_{\text{rénale}} + Cl_{\text{non rénale}}$$

$$\text{Et } CL = aClCr + b$$

b représente donc la clairance non rénale du médicament.

QUESTION N° 4 :

T 1/2 est déterminée graphiquement (voir précédemment) pour le patient volontaire sain et le patient dialysé :

$$T 1/2 \text{ vol sain} \cong 1 \text{ h}; T 1/2 \text{ ins. rénal} \cong 2 \text{ h}$$

$$V \text{ vol sain} = CL/k = CL (\ln 2 / T 1/2) = 8,3 / (0,7/1) = 11,9 \text{ L}$$

$$V \text{ ins. rénal} = 4,0 / (0,7/2) = 11,4 \text{ L}$$

V sont proches pour les deux patients (et proche du paramètre pharmacocinétique moyen), et donc indépendant de la fonction rénale.

(Sans faire de calcul, à partir des seules T 1/2, il était possible d'observer que T 1/2 diminuait d'un facteur 2 quand la clairance doublait).

EXERCICE N° 4 (40 points)**PARTIE A****QUESTION N° 1 :**

Concentration catalytique = 2,1 $\mu\text{kat/L}$

$$v_0 = V_{\text{max}} \cdot S / [K_m + (S)]$$

$$\text{si } v_0 = V_{\text{max}}/4 :$$

$$S = K_m/3 = 1.10^{-4} \text{ M}$$

QUESTION N° 2 :

En principe oui si l'on peut vraiment mesurer v_0 mais le Δt de mesure peut être très court. En pratique le mieux est de se placer dans des conditions d'ordre 0 par rapport au substrat S, par exemple $(S) > 10 K_m$ ou $(S) > 100 K_m$.

QUESTION N° 3 :

Si la détermination a été faite dans les conditions de V_{max} , alors V_{max} rapportée au plasma = $126.10^{-6} \text{ mol.min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$.

Dans le milieu réactionnel la V_{max} réellement mesurée est de :

$$\frac{126.10^{-6}}{4} \text{ mol.min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1} = 31,5.10^{-6} \text{ mol.min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

QUESTION N° 4 :

$$k_{\text{cat}} = \frac{V_{\text{max}}}{(E)_t}; (E)_t = 0,5.10^{-12} \text{ mol.L}^{-1}; k_{\text{cat}} = 63.10^{+6} \text{ min}^{-1}$$

PARTIE B

QUESTION N° 1 :

Tangente à l'origine

$$\text{Pente} = \frac{[dP]}{dt} \text{ quand } t \rightarrow 0 = \text{vitesse initiale } (v_0)$$

Durée d'incubation à recommander : 1 minute, à la rigueur 2 ou 3 minutes si une légère erreur par défaut est tolérable.

QUESTION N° 2 :

$$10 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

QUESTION N° 3 :

$$5 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

QUESTION N° 4 :

a) $5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$

b) $\frac{v_0(1 K_m)}{v_0(4 K_m)} = \frac{1}{2} \times \frac{5}{4}$

$$v_0(1 K_m) = 5 \cdot \frac{5}{8} = 3,125 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$$

Une même concentration en enzyme peut donner 2 concentrations catalytiques différentes si l'on change les conditions conventionnelles.

EXERCICE N° 5 (40 points)

QUESTION N° 1 :

$$d_{RA} = 3,2 \text{ cm}; v_p = 0,25 \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1} \quad t_{RA} = 3,2/0,25 = 12,8 \text{ min}$$

$$t_{RA} = t_m (1 + k_A) \quad t_m = 12,8/5 = 2,56 \text{ mn}$$

$$L = 15 \text{ cm} = \mu t_m$$

La vitesse linéaire de la phase mobile $\mu = 5,86 \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$
 $\mu = 0,098 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$

QUESTION N° 2 :

Si μ est la vitesse linéaire de la phase mobile, le volume de colonne parcouru par unité de temps est égal à $\pi r^2 \mu$; le volume de phase mobile perfusé par unité de temps est égal à $\epsilon \pi r^2 \mu$ c'est le débit.

$$D = \epsilon \pi r^2 \mu$$

$$\mu = 5,86 \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1} \quad r = 0,23$$

$$D = 0,70 \cdot \pi \cdot 70,3^2 \cdot 5,86 = 0,68 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$$

QUESTION N° 3 :

$$N = 16(d_{RA}/\omega A)^2 \text{ avec } d_{RA} = 3,2 \text{ cm et } \omega A = 3 \text{ mm} = 0,3 \text{ cm}$$

$$N = 16 (3,2/0,3)^2 = 1820$$

L'efficacité de la colonne est de 1820 plateaux.

QUESTION N° 4 :

Trois réponses possibles :

$$\text{a) } N = 1820 \quad \omega_B^2 = 16 d_{RB}^2 / N \quad \text{avec}$$

$$d_{RB} = 3,2 \times 6/5 = 3,84 \text{ cm} \quad \omega_B = 0,36 \text{ cm}$$

$$R = \frac{3,84 - 3,2}{0,3/2 + 0,36/2} = \frac{0,64}{0,33} = 1,94$$

La résolution est $> 1,5$. Les deux composés sont bien séparés.

$$\text{b) } R = \frac{\sqrt{N}}{4} \frac{\alpha - 1}{\alpha} \frac{k'_B}{1 + k'_B} \quad \text{avec } \alpha = 5/4 = 1,25$$

$$R = \frac{42,66}{4} \frac{0,25}{1,25} \frac{5}{6} = 1,78 \quad \text{Bonne séparation}$$

$$\text{c) } R = \frac{\sqrt{N}}{2} \frac{\alpha - 1}{\alpha + 1} \frac{\bar{k}}{1 + \bar{k}} \quad \bar{k} = \frac{k'_A + k'_B}{2} = 4,5$$

$$R = 1,94 \quad \text{Bonne séparation.}$$

Remarque :

La proposition 4b) est acceptable mais moins bonne que les deux autres qui respectent l'hypothèse de $N = \text{constante}$ sur toute la colonne.

QUESTION N° 5 :

La vitesse de déroulement du papier n'influence pas la séparation de 2 pics. R ne change pas.

QUESTION N° 6 :

La loi de Darcy $\mu = \frac{d_p^2}{\varphi} \frac{\Delta P}{L\eta}$

où φ est le facteur de résistance à l'écoulement.

$$\varphi = \frac{d_p^2}{\mu} \frac{\Delta P}{L\eta}$$

$$d_p = 5 \cdot 10^{-6} \text{ m} \quad \Delta P = 12,5 \cdot 10^6 \text{ Pa}$$

$$\mu = 0,098 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} = 9,8 \cdot 10^{-4} \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$L = 0,15 \text{ m} \quad \eta = 1,5 \cdot 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$$

$$\varphi = \frac{25 \cdot 10^{-12} \cdot 12,5 \cdot 10^6}{9,8 \cdot 10^{-4} \cdot 0,15 \cdot 1,5 \cdot 10^{-3}} = 1417$$

$$\varphi = 1417$$

QUESTION N° 7 :

Si on modifie la composition de la phase mobile, les facteurs de rétention changent, la sélectivité de la colonne change. R change.