****



Unité d’Enseignement 6

BANQUE DE QCMs

**ANALYSE ET CONTROLE DU MEDICAMENT**

**Dr. JORDHEIM**

Mis à jour pour l’année 2019/2020

**Question 1 :** Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s):

1. Les contrôles qualité ont lieu sur le principe actif uniquement.
2. La spectrophotométrie dans l’UV – visible analyse les radiations des longueurs d’ondes comprises entre 100 et 750 nm. C’est la méthode la plus utilisée pour l’identification du principe actif et des possibles impuretés présentes.
3. Les contrôles qualité ont lieu durant la synthèse du médicament mais aussi sur le produit fini.
4. Les exigences institutionnelles actuelles concernant le médicament sont la qualité, la productivité et la sécurité.
5. La spectrophotométrie dans l’UV- visible permet de confirmer la présence d’un composé par l’identification de pics d’absorption.

**Question 1 : CE**

1. **FAUX** sur les excipients, sur le produit fini et les matériaux de conditionnement également.
2. **FAUX** c’est l’IR qui est la plus utilisée.
3. **VRAI** ils ont lieu lors de toutes les étapes de fabrication.
4. **FAUX** les 3 exigences sont la qualité, l’efficacité et la sécurité.
5. **VRAI**

**Question 2 :** Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s):

1. La spectrophotométrie dans l’UV- visible permet aussi la quantification d’un composé.
2. La spectrophotométrie dans le moyen IR peut être réalisée sur une poudre, comme pour la spectrophotométrie dans l’UV- visible.
3. En spectrophotométrie dans le moyen IR, on analyse des pics d’absorption correspondant aux vibrations des liaisons avec les atomes. Les radiations utilisées ont des longueurs d’ondes comprises entre 2,5 et 25 μm.
4. La spectrophotométrie dans l’UV visible peut être utilisée pour l’identification et la quantification de différents composés, contrairement à la spectrophotométrie dans le moyen IR qui ne peut être utilisée que dans l’identification de composés.
5. La chromatographie liquide haute performance est une méthode d’identification très utilisée.

**Question 2 : ACE**

1. **VRAI** l’absorbance est proportionnelle à la concentration.
2. **FAUX** seule la spectroscopie dans le **moyen infra-rouge** est réalisable sur une poudre.
3. **VRAI** cela correspond à une absorption de lumière de même fréquence que la vibration des liaisons entre les atomes.
4. **FAUX** la spectrophotométrie dans le moyen IR respecte la Loi de Beer-Lambert utilisée dans la spectrophotométrie UV pour quantifier la molécule.
5. **VRAI** La CHLP est une méthode qui, couplée à la spectrophotométrie de masse, permet l’identification absolue.

**Question 3 :** Cochez la ou les proposition(s) exacte(s) :

1. La CHLP est une méthode où la séparation des composés est réalisée par affinité par la phase stationnaire.
2. La CHLP peut permettre le dosage d’un produit par quantification à une longueur d’onde précise par un détecteur UV.
3. Les exigences actuelles concernant le médicament sont contrôlées par l’OMS, et la pharmacovigilance est gérée par l’ANSM.
4. Après la commercialisation du médicament, il n’y a plus de contrôles sur le produit mis en vente.
5. Dans les monographies sont entre autres précisés les excipients, les substances actives et les méthodes de réalisation du médicament.

**Question 3 : ABCE**

1. **VRAI**
2. **VRAI**
3. **VRAI**
4. **FAUX** on vérifie que les contenants ont un comportement neutre vis-à-vis de la substance active.
5. **VRAI/FAUX** La monographie ne précise pas les processus de fabrication du médicament ! Donc l'item serait bien **FAUX**. En revanche, on peut penser que les tuteurs de l'époque ont intégré les contrôles et les analyses dans le processus de "réalisation du médicament" auquel cas l'item reste **VRAI**.

**Question 4 :** Cochez la ou les proposition(s) exacte(s) :

1. L’analyse du principe actif se fait toujours sur sa forme solide.
2. La spectrométrie de RMN du proton permet l’identification d’un compose par l’étude du rayonnement émis par les noyaux de protons des molécules placées dans un champ magnétique.
3. La CHLP est constituée d’une phase mobile, c’est-à-dire une colonne, qui amène l’échantillon vers la phase stationnaire qui est un tampon. Il y a ensuite un détecteur.
4. La recherche d’impuretés peut concerner des énantiomères non actifs ou toxiques du principe actif.
5. Le contrôle de qualité du médicament permet de garantir une uniformité de fabrication entre les lots.

**Question 4 : BDE**

1. FAUX le plus souvent l’analyse nécessite une solubilisation telle que dans la spectrophotométrie dans l’UV visible ou la CCM.
2. VRAI
3. FAUX la phase mobile est un tampon, elle amène l’échantillon vers la colonne qui est la phase stationnaire.
4. VRAI
5. VRAI

**Question 5 :** Concernant les techniques d’analyse et de contrôle du médicament :

1. La spectrométrie UV est une méthode qualitative et non quantitative.
2. La CHLP permet une analyse quantitative peu précise.
3. En couplant la CHLP à une spectroscopie de masse, on obtient une quantification excellente et une identification absolue.
4. La spectroscopie dans le moyen IR est une technique permettant l’identification précise du composé étudié.
5. En CCM, c’est la phase liquide qui permet la séparation des constituants.

**Question 5 : CD**

1. **FAUX** elle est qualitative (=permet d’identifier un composé) et quantitative (nombre de liaisons).
2. **FAUX** la CLHP est une méthode très précise.
3. **VRAI** c’est la meilleure méthode pour l’identification d’un composé. Toutefois, cette méthode étant coûteuse et lourde à mettre en place, elle est rarement utilisée pour les contrôles de routine.
4. **VRAI**
5. **FAUX** la phase liquide permet la migration. C’est la phase solide qui permet la séparation des constituants.

**Question 6 :** Concernant le contrôle de la synthèse des médicaments, indiquez le(s) item(s) juste(s) :

1. L’analyse en spectrophotométrie UV révèle des pics d’absorbance ; cette technique est qualitative et quantitative.
2. Le référentiel de contrôle qualité est la Pharmacopée Européenne.
3. Une analyse qualitative et quantitative est exigée uniquement sur le produit fini.
4. Au total plusieurs dizaines de contrôle sont effectués lors de la synthèse du naproxène.
5. L’absence de trouble et de cristaux dans le produit doit être recherchée avant l’administration par voie IV. ***(Hors programme)***

**Question 6 : ABDE**

1. **VRAI**
2. **VRAI**
3. **FAUX** ces analyses sont présentes tout au long de la fabrication du médicament ; la synthèse d’un médicament est un procédé très contrôlé.
4. **VRAI** une quarantaine environ.
5. **VRAI** surtout pas de cristaux car on administre dans le compartiment sanguin, ce serait catastrophique. ***(Hors programme)***

**Question 7 :** Concernant le contrôle de la qualité des médicaments, indiquez le(s) item(s) juste(s) :

1. Un contrôle qualité est également effectué sur les matières premières d’un médicament.
2. La spectrométrie UV est une méthode séparative.
3. Les exigences actuelles pour le médicament sont : la qualité, l'efficacité et la neutralité.
4. Tous les items sont VRAIs
5. ***Hors programme***

**Question 7 : A**

1. **VRAI**
2. **FAUX** la spectrophotométrie UV est une méthode d’identification qualitative et quantitative, mais elle n’est pas séparative.
3. **FAUX** Les exigences actuelles sont la qualité, l'efficacité, et la sécurité.
4. **FAUX**
5. ***Hors programme***

**Question 8 :** Parmi les propositions suivantes, cochez la (les) proposition(s) juste(s) :

1. Lors de l'identification d’un composé par spectrophotométrie dans l'ultra-violet, il est caractérisé par des radiations de longueur d'onde comprises entre 190 et 400nm.
2. Lors de l'identification d’un composé par spectrophotométrie dans le moyen infrarouge, il est caractérisé par des radiations de longueur d'onde comprises entre 190 et 400nm.
3. Les contrôles sont spécifiques, sur le contenu et le contenant, uniquement sur le produit fini.
4. Un produit fini peut être présenté sous forme de solution pour perfusion Intra-veineuse; dans ce flacon on peut observer des cristaux. Après contrôle du caractère apyrogène, étiquetage et contrôle de l'absence de toxines bactériennes, la solution peut être administrée à un patient. ***(Hors programme)***
5. Les exigences institutionnelles actuelles à propos d'un médicament sont la qualité, la sécurité et l'efficacité.

**Question 8 : E**

1. **FAUX** entre 100 et 750nm.
2. **FAUX !!!** Le moyen infrarouge comprend des longueurs d'onde beaucoup plus grandes, **de** **l'ordre du** **micron** et pas du nm ! Pour les valeurs, c’était de 2.5 à 25 microns.
3. **FAUX** vous le verrez en long en large et en travers, mais le médicament **est contrôlé TOUT LE TEMPS**. Donc pas uniquement sur le produit fini, mais également au cours de la fabrication.
4. **FAUX** pas de cristaux dans une solution injectable... (y’en a qui ont essayé, ils ont eu des problèmes..). La solution doit donc être sans trouble et sans cristaux. Le reste est VRAI ***(Hors programme)***
5. **VRAI**

**Question 9 :** Parmi les items suivants, cochez la (les) réponse(s) juste(s) :

1. Des contrôles ont lieu tout au long de la fabrication du médicament ainsi que sur le conditionnement primaire.
2. Le contrôle du produit fini est obligatoire pour un lyophilisat.
3. Le contrôle du produit fini est obligatoire pour une solution injectable pour perfusion à 10mg/mL.
4. La pharmacovigilance est sous le contrôle de l'HAS (Haute Autorité de Santé) tout au long de la vie du médicament.
5. En cas de problème de sécurité ou de qualité, on peut assister à un retrait de lot.

**Question 9 : ABCE**

1. **VRAI**
2. **VRAI** De manière générale, **le contrôle du produit fini est obligatoire pour tout type de médicament.**
3. **VRAI** De manière générale, **le contrôle du produit fini est obligatoire pour tout type de médicament.**
4. **FAUX** c'est l'ANSM qui organise ce contrôle (attention à ne pas confondre les différents organismes).
5. **VRAI**

Question 10 : Parmi les items suivants, cochez la (les) réponse(s) juste(s) :

1. Des anomalies de qualité ou de sécurité peuvent entrainer un retrait de lot.
2. La mise en forme du médicament n'implique pas forcément de contrôle de qualité.
3. L'étiquette d'un médicament doit comporter le nom et la composition qualitative et quantitative.
4. La coloration fait partie des caractères organoleptiques alors que le pH n'en fait pas partie. ***(Hors programme)***
5. Le pH fait partie des caractères organoleptiques alors que la limpidité n'en fait pas partie. ***(Hors programme)***

**Question 10 : AC**

1. **VRAI**
2. **FAUX** on réalise des contrôles de **PARTOUT !**
3. **VRAI**
4. FAUX la coloration, comme le pH font partie des caractères organoleptiques (pour faire son cultivé en repas de famille, ce sont l’ensemble des caractéristiques d’un produit perçues et évaluées par les sens du consommateur ou par ceux d'un expert : aspect, texture, goût, odeur…). ***(Hors programme)***
5. **FAUX** de même les deux en font partie. ***(Hors programme)***

**Question 11 :** Parmi les propositions suivantes, cochez la (les) proposition(s) juste(s) :

1. Les caractéristiques du PA sont la dénomination chimique, la formule physique, et les caractères organoleptiques.
2. La CCM est une méthode qualitative.
3. La spectrophotométrie dans l’UV est plus précise et plus spécifique que la CCM.
4. La CCM est une méthode plus précise et plus spécifique que la spectrophotométrie dans l’UV.
5. La spectrophotométrie dans l’UV est une méthode quantitative.

**Question 11 : BCE**

1. **FAUX** c’est la formule chimique et non la formule physique (attention aux erreurs d’étourderie !).
2. **VRAI**
3. **VRAI**
4. **FAUX** c’est l’inverse.
5. **VRAI** et aussi qualitative.

**Question 12 :** Parmi les propositions suivantes, cochez la (les) proposition(s) juste(s) :

1. La spectrophotométrie dans l’UV est utilisée pour des radiations de lambda comprises entre 195 nm et 490 nm.
2. La chromatographie à phase mobile liquide à haute performance est une méthode qualitative.
3. Il y a environ une quarantaine de contrôles par des méthodes chimiques sur le contenu et le contenant.
4. Une des réponses ci-dessus est fausse.
5. ***(Hors programme)***

**Question 12 : BC**

1. **FAUX** le lambda est compris entre 100 nm et 750 nm.
2. **VRAI** La CLHP est quantitative et qualitative (et séparative).
3. **VRAI** il y a des dizaines de contrôles réalisés.
4. **FAUX** deux des réponses ci-dessus sont fausses.
5. ***(Hors programme)***

**Question 13 :** Parmi les items suivants, cochez la ou les réponse(s) juste(s) :

1. Le critère d’obtention de l’AMM est fonction de la qualité, de la sécurité et de l’efficacité du médicament.
2. La méthode de spectrométrie dans l’UV permet d’identifier et de quantifier le naproxène.
3. Le contrôle de la qualité d’un médicament implique de pouvoir caractériser ses propriétés physico-chimiques aux différents stades de sa transformation, depuis le stade principe actif jusqu’au stade produit fini.
4. Le contrôle de la qualité n’est pas une obligation réglementaire pour la libération d’un lot de médicament.
5. Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques *(caractères organoleptiques : coloration, pH…, identification et dosage du ou des principes actifs, détermination de la présence d’impuretés éventuelles et leur quantification, …)*

**Question 13 : ABCE**

1. **VRAI**
2. **VRAI**
3. **VRAI** les contrôles de qualité sont effectués tout au long de la chaîne de fabrication.
4. **FAUX** le contrôle de qualité est une disposition réglementaire obligatoire dans la procédure de libération de lots.
5. **VRAI** les études physico-chimiques assurent le critère de qualité du médicament.

**Question 14 :** Parmi les items suivants, cochez la ou les réponse(s) juste(s) :

1. La CCM est une méthode d’analyse qualitative comme la spectrophotométrie dans le MIR.
2. Seule la CCM permet l’analyse qualitative d’une substance médicamenteuse.
3. La spectrophotométrie dans l’UV-visible est une technique suffisamment exacte et précise pour identifier une molécule.
4. La spectrophotométrie dans l’UV-visible utilise la mesure de l’absorbance pour quantifier le produit.
5. Comme pour la spectrophotométrie dans l’UV, la spectrophotométrie dans le MIR est utilisée pour identifier le produit.

**Question 14 : ACDE**

1. **VRAI** ce sont toutes les deux des méthodes d’analyse qualitative sauf que la CCM est une méthode beaucoup plus simple et bien moins spécifique que la spectrophotométrie dans le moyen infrarouge.
2. **FAUX** cf ci-dessus.
3. **VRAI**
4. **VRAI**
5. **VRAI**

**Question 15 :**

1. La chromatographie sur couche mince est une méthode d'analyse quantitative uniquement.
2. La phase stationnaire est composée de 90% de DMF (ou DMSO) et de 10% d'acétone. ***(Hors programme)***
3. La révélation se fait par vaporisation par le CCl4.
4. L'identification se fait par comparaison avec des Rf témoins.
5. La CCM est une méthode simple et peu spécifique.

**Question 15 : DE**

1. **FAUX** la CCM n'est pas une méthode quantitative, elle est qualitative (et séparative).
2. **FAUX** c'est la phase mobile. ***(Hors programme)***
3. **FAUX** par le SnCl2 =chlorure stanneux ***(Hors programme)***
4. **VRAI** il s’agit du rapport frontal : 
5. **VRAI**

**Question 16 :**

1. Le MIR s'effectue avec des rayonnements électromagnétiques compris entre 2,5 μm et 25 000nm.
2. Les spectroscopies UV, visible, et Moyen IR sont toutes trois des méthodes très spécifiques, qui permettent d'établir une « carte d'identité » des molécules étudiées.
3. La spectrométrie dans le moyen infra-rouge est une méthode qualitative.
4. On peut associer CLHP et Spectrométrie UV dans le cadre d'une détection.
5. ***(Hors programme)***

**Question 16 : ABCD**

1. **VRAI** 25000nm= 25μm.
2. **VRAI**
3. **VRAI**
4. **VRAI**
5. ***(Hors programme)***

**Question 17 :** Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) fausse(s) ?

1. ***(Hors programme)***
2. Une solution de naproxène à 50g/L dans du méthanol est moins limpide et plus fortement colorée qu’une solution témoin JB7. ***(Modifiée pour correspondre au nouveau programme)***
3. La spectrométrie de masse a tendance à remplacer la spectrométrie dans l'UV et le visible car la spécificité d'identification des composants est absolue.
4. La présence de substances apparentées dans le produit final n'engage pas la qualité du médicament, par contre les impuretés doivent être éliminées.
5. ***(Hors programme)***

**Question 17 : BC *Il fallait cocher les réponses fausses !***

1. ***(Hors programme)***
2. **VRAI** c'est-à-dire à cocher car la phrase est fausse, la solution ne doit « pas être plus colorée» que la solution témoin et elle doit être limpide. ***(Modifiée pour correspondre au nouveau programme)***
3. **FAUX** en effet cette réponse est juste !
4. **VRAI** les substances apparentées, les impuretés, les intermédiaires de synthèses doivent être éliminés.
5. ***(Hors programme)***

**Question 18 :**

1. Pour une solution injectable pour perfusion, avant utilisation et injection au patient, le corps soignant doit obligatoirement vérifier l’aspect de la solution, dont sa limpidité, et sa coloration. ***(Hors programme)***
2. Les substances pyrogènes sont des macromolécules qui entrainent une diminution de la température corporelle. ***(Hors programme)***
3. Le pharmacologue est chargé de l'étude de la qualité du médicament. ***(Hors programme)***
4. Les 3 exigences institutionnelles actuelles sur l'analyse et le contrôle des médicaments sont : Qualité-Sureté-Efficacité.
5. ***(Hors programme)***

**Question 18 : A**

1. **VRAI *(Hors programme)***
2. **FAUX** les substances pyrogènes sont des macromolécules qui entraînent une **augmentation** de la température corporelle. ***(Hors programme)***
3. **FAUX** c'est l'analyste. ***(Hors programme)***
4. **FAUX** Qualité Sécurité Efficacité.
5. ***(Hors programme)***

**Question 19 :**

1. La spectrométrie UV-Visible utilise la mesure de l’absorbance pour quantifier le produit.
2. Pour utiliser la spectrométrie IR, le produit doit obligatoirement être dissout.
3. Les contrôles de qualité du produit sont réalisés en début et en fin de synthèse.
4. Des études de l’interaction médicament/conditionnement sont également réalisées.
5. Les contrôles à posteriori constituent la pharmacovigilance et sont supervisés par la Haute Autorité de Santé.

**Question 19 : AD**

1. **VRAI**
2. **FAUX** bien au contraire, c'est l'avantage de la SIR, elle **peut se faire directement sur la poudre**.
3. **FAUX** **tout au long** de la synthèse.
4. **VRAI** les contenants doivent avoir un comportement neutre vis-à-vis du médicament tout en permettant une excellente conservation.
5. **FAUX** supervisés par l'**ANSM.**

**Question 20 :** Concernant les exigences institutionnelles actuelles du médicament, cochez la réponse exacte:

1. Qualité- Sécurité- Efficacité.
2. Qualité- Efficacité- Activité
3. Sécurité- Efficacité- Activité.
4. Sécurité- Activité- Efficacité.
5. Qualité-Sécurité-Productivité.

**Question 20 : A**

1. **VRAI**
2. **FAUX**
3. **FAUX**
4. **FAUX**
5. **FAUX**

**Question 21 :** Concernant le contrôle des caractéristiques du produit fini, cochez la réponse exacte :

1. On contrôle le dosage du PA par Chromatographie en phase gazeuse.
2. On fait 4 contrôles au total.
3. Les contrôles ont lieu seulement à la fin.
4. Aucune réponse de juste.
5. ***(Hors programme)***

**Question 21 : D**

1. **FAUX** on utilise notamment la chromatographie à phase LIQUIDE haute performance.
2. **FAUX** plusieurs dizaines de contrôles tout au long du processus de fabrication.
3. **FAUX** les contrôles ont lieu tout au long du processus de fabrication.
4. **VRAI**
5. ***(Hors programme)***

**Question 22:** Cocher la(les) réponse(s) juste(s) :

1. Pour identifier un principe actif dans un produit fini, on peut utiliser une CCM ou la spectrophotométrie, qui est une méthode beaucoup plus spécifique.
2. La détection et la quantification de constituants est bien meilleure avec la spectrophotométrie de masse par rapport à la spectrophotométrie dans l'UV.
3. Les contrôles doivent être effectués tout au long de la synthèse chimique et de la mise en forme du produit. Ils sont également nécessaires sur le conditionnement primaire.
4. La chromatographie à phase mobile liquide à haute performance est utilisée pour les dosages du principe actif.
5. ***(Hors programme)***

**Question 22 : ABCD**

1. **VRAI**
2. **VRAI**
3. **VRAI** les contenants doivent avoir un comportement neutre vis-à-vis du médicament tout en permettant une excellente conservation.
4. **VRAI**
5. ***(Hors programme)***

**Question 23 :**

1. La spectrophotométrie dans l'UV utilise des longueurs d'onde de 190 à 400 nm.
2. C'est une méthode qui ne permet que l'identification d'un composé.
3. Pour un médicament peu soluble dans les solvants usuels, on préconise la spectrophotométrie dans le moyen infrarouge.
4. Utiliser l'infrarouge comme domaine de longueur d'onde plutôt que l'UV-visible nécessite un appareillage moins complexe, mais c'est aussi une méthode moins spécifique.
5. Aucune réponse exacte.

**Question 23 : C**

1. **FAUX** elle utilise des longueurs d’onde de 100 à 750nm.
2. **FAUX** elle permet également la quantification car, pour une longueur d'onde, l’absorbance est proportionnelle à la concentration (loi de Berr-Lamber).
3. **VRAI** car on n’a pas besoin d'une dissolution préalable pour analyser l'échantillon.
4. **FAUX** c'est l'inverse, l'appareillage est plus complexe en IR mais la spécificité est absolue.
5. **FAUX**

**Question 24 :** Concernant le contrôle des médicaments, cochez la (les) proposition(s) VRAIe(s) :

1. Les impuretés et les isomères doivent être totalement absents du produit final.
2. Chaque monographie décrite dans la Pharmacopée est spécifique d’une famille de molécules.
3. Les contrôles des médicaments s’effectuent lors de la synthèse et s’arrêtent à la fin de la fabrication du principe actif.
4. La phénolphtaléine colore en rose une solution contenant du Naproxène, ce qui permet son identification.
5. Le spectre d’absorption en Infra-Rouge est obtenu par vibration des noyaux d’atomes de la molécule.

**Question 24 : RIEN**

1. FAUX les isomères et substances apparentées peuvent être absentes ou présentes dans le produit final, mais à un taux inférieur à celui déterminé par la Pharmacopée.
2. FAUX IL FAUT DANS **TOUS** LES CAS SE REFERER A LA MONOGRAPHIE DE LA MOLECULE A ETUDIER.

|  |
| --- |
| Une monographie est spécifique d’une molécule (exemple du Naproxène et du Naproxène sodique : leurs monographies présentent beaucoup de différences).  |

1. FAUX le contrôle du médicament s’effectue **tout au long de la vie** du médicament : lors de sa synthèse et de la fabrication du PA, mais aussi sur le produit fini.

**NB :** Ce genre de question est assez récurrent dans les annales, à savoir donc +++ !

1. FAUX : La phénolphtaléine est utilisée dans les méthodes de DOSAGE et non pour l’identificaton. Pour rappel, la solution devient rose lorsque nNaproxène = nNAOH.
2. FAUX en spectrophotométrie IR, le spectre d’absorption est obtenu par vibration des **liaisons** entre les atomes *(en RMN par contre, le signal est obtenu par échanges d’énergie au niveau des* ***protons*** *d’atomes d’Hydrogène). Souvenez-vous de votre UE3 un peu, ce n’est pas si loin ;)*

**Question 25 :** Concernant les propositions suivantes, cochez celle(s) qui est (sont) VRAIe(s) :

1. Après avoir effectué des contrôles sur le principe actif et les excipients, on peut affirmer la qualité, l’efficacité et la sécurité du médicament.
2. Chaque technique décrite dans la Pharmacopée Européenne peut être utilisée universellement pour analyser n’importe quelle molécule.
3. La phase mobile de la CHLP sépare les composés qui ont plus ou moins d’affinité avec elle.
4. Le contrôle qualité des médicaments peut utiliser la CCM comme méthode d’identification par séparation qualitative des composés.
5. La titration acido-basique est basée sur le calcul de la concentration du composé à doser, en fonction de son volume et du volume et de la concentration de solution de référence utilisée.

**Question 25 : DE**

1. FAUX il faut bien penser que les contrôles vont être réalisés sur le contenu (PA, excipients…), mais aussi sur le contenant (récipient…) qui, rappelons-le, doit être neutre vis-à-vis du médicament. C’est donc un contrôle positif de chaque élément du processus de fabrication (PA, excipient, **matériaux utilisés pour le conditionnement**…) qui permet de garantir la qualité, la sécurité et l’efficacité du médicament.
2. FAUX toutes les méthodes d’identification, de recherche d’impuretés et de dosage ne sont pas utilisées sur tous les composés détaillés dans la Pharmacopée. La spectrophotométrie UV-Visible, par exemple, est une méthode de dosage décrite dans la Pharmacopée, mais elle n’est pas retenue pour le contrôle qualité du Naproxène.
3. FAUX les différents composés que l’on cherche à identifier et quantifier avec la CHLP (énantiomères, substances apparentées…) seront séparés en fonction de la **phase stationnaire et de la phase mobile** et de leur affinité particulière avec celles-ci.
4. VRAI la CCM est basée sur la séparation des composés en fonction de leur affinité avec la phase stationnaire. Elle ne permet pas la quantification mais uniquement la qualification des composés présents en fonction de leur position par rapport aux composés témoins.
5. VRAI on peut prendre l’exemple du Naproxène : la solution de Naproxène deviendra rose en présence de l’indicateur coloré quand tout le Naproxène aura réagi et que nNaOH=nNaproxène. On obtiendra donc l’équation Cnaproxène \* Vnaproxène = CNaOH \* VNaOH (ne retenez pas les formules par coeur, je vous les mets juste pour comprendre le principe de base de la titration).

**Question 26 :** Concernant le contrôle qualité des médicaments, indiquez la (les) proposition(s) exacte(s)

1. La spectrophotométrie UV est une méthode qualitative et quantitative précise qui, couplée ou non à d’autres techniques, est utilisée pour l’identification, la recherche d’impureté ou le dosage.
2. Les pics obtenus sur le spectre de résonnance magnétique nucléaire correspondent à la résonnance des noyaux de chaque atome ou famille d’atome de la molécule testée.
3. La Pharmacopée Européenne publiée par le Conseil Européen permet l’harmonisation des contrôles des médicaments en Europe.
4. Différents contrôles qualité seront effectués sur un médicament en fonction de sa forme galénique.
5. Il est nécessaire de solubiliser un composé avant de réaliser toute analyse.

**Question 26 : AD**

1. VRAI même si la spectrophotométrie IR est plus spécifique que la spectrophotométrie UV-visible, celle-ci est quand même précise !
2. FAUX il s’agit de la résonnance des atomes ou des familles d’atomes d’**hydrogène**, et pas de tous les atomes de la molécule.
3. FAUX elle est publiée par le Conseil de l’Europe.

**Pour rappel,**

● La **Pharmacopée Européenne** est publiée par le **Conseil de l’Europe**.

● L’**OMS** garantit l’efficacité, la sécurité et la qualité des médicaments. Elle s’occupe de la réglementation commune entre les pays.

● La pharmacovigilance est gérée par l’**ANSM** qui supervise le contrôle des médicaments.

1. VRAI les contrôles qualités vont dépendre de la forme du médicament : ils seront différents si le médicament est une gélule, un comprimé, un sirop…

**Pour rappel,**

● Toutes les analyses ne se font pas toujours directement sur l’échantillon, il faut parfois le préparer avant de l’analyser : écraser le comprimé, faire une extraction liquide-liquide…

1. FAUX certaines techniques comme la spectrophotométrie IR permettent d’effectuer des analyses directement sur poudre peu solubles.

**Question 27 :** Concernant le contrôle des médicaments, indiquez la (les) proposition(s) VRAIe(s) :

1. Le pouvoir rotatoire et le point de fusion sont des méthodes inscrites dans la Pharmacopée et utilisées pour l’identification du principe actif.
2. En spectrométrie RMN, le signal est obtenu par échanges d’énergie au niveau des électrons d’atomes d’Hydrogène.
3. Afin d’assurer le comportement neutre du contenant vis-à-vis du médicament, les contrôles permettent que la conservation de celui-ci soit nettement moins bonne.
4. La spectrophotométrie d’absorption UV-Visible s’appuie sur l’absorption d’énergies par les orbitales moléculaires.
5. Toutes les réponses sont justes.

**Question 27 : AD**

1. VRAI elles peuvent être couplées à d’autres méthodes d’identification comme c’est le cas pour le Naproxène.
2. FAUX ne tombez pas dans le piège ultra classique des électrons, il s’agit des **PROTONS** d’atomes d’Hydrogène !
3. FAUX un contenant doit avoir un comportement neutre vis-à-vis du médicament tout en permettant une excellente conservation.
4. VRAI et pour rappel on peut utiliser la loi de Beer-Lambert (A = Ɛ\*l\*C) pour la quantification du composé analysé.

Petit rappel des limites des différentes spectrophotométries

● UV-Visible : 100nm < λ < 750nm

● Infrarouge : 2,5μm < λ < 25μm ou 400cm-1 < ν = nb d’ondes < 4000cm-1

1. FAUX cf. C.

**Question 28 :** Concernant les propositions suivantes, cochez celle(s) qui est (sont) VRAIe(s) :

1. La spectrophotométrie d'absorption dans l’InfraRouge (IR) peut se faire directement sur un solide et est plus spécifique que l’UV-Visible. C’est pour cela que la pharmacopée européenne recommande l’IR comme méthode unique d’identification du naproxène.
2. La chromatographie sur couche mince est une méthode séparative et qualitative. Il faut l’associer au moins à la spectrophotométrie d'absorption dans l’IR pour pouvoir identifier le naproxène.
3. La Pharmacopée européenne propose d’identifier le naproxène en associant : pouvoir rotatoire, point de Fusion et spectrophotométrie d'absorption dans l’IR.
4. La Pharmacopée propose d’identifier le naproxène en associant seulement : Pouvoir rotatoire et spectrophotométrie d'absorption UV-Visible.
5. La Pharmacopée propose la spectrophotométrie UV-Visible comme la méthode de référence pour doser le naproxène.

**Question 28 : Rien**

1. FAUX Tout est VRAI sauf que spectrophotométrie d'absorption dans l’IR (D) doit être associée au pouvoir rotatoire pour permettre l’identification du naproxène selon la Pharmacopée Européen.
2. FAUX La CCM n’est pas décrite dans la monographie du naproxène au même titre que la RMN. Le reste est VRAI
3. FAUX Dans la pharmacopée Européen il est proposé d’associer Pouvoir rotatoire, point de fusion et spectrophotométrie d'absorption UV-Visible.
4. FAUX Cf A et C.
5. FAUX Grâce à la loi de Beer-Lambert la spectrophotométrie UV-Visible permet une quantification cependant ce n’est pas la méthode retenue par la Pharmacopée. La titration acido-basique (NaOH(0,1mol/L)) en présence de phénophtaléine (PPT) dans une solution de naproxène et d’un mélange eau/méthanol (2g/L) est la méthode de référence.

**Question 29** : Concernant les propositions suivantes, cochez celle(s) qui est (sont) VRAIe(s) :

1. L’association du (ou des) principe(s) actif(s) et du (ou des) excipient(s) donne le médicament.
2. L’association du (ou des) principe(s) actif(s) et du (ou des) excipient(s) donne la forme pharmaceutique.
3. L’association de la forme pharmaceutique et des matériaux de conditionnement donne le médicament.
4. L’étape de formulation assurée par le pharmacien galéniste qui consiste à ajouter des solubilisants ou des stabilisants par exemple conduit directement au médicament.
5. Des contrôles sont faits à toutes les étapes du développement, même au moment du conditionnement.

**Question 29 : BCE**

1. FAUX Ce point du cours peut paraître inutile mais il est en réalité important de le maîtriser pour pouvoir comprendre comment on produit un médicament. Je vous remets le mind map du cours :

Si vous hésitiez sur “du ou des”, dites vous qu’il n’y a pas de pièges dans les parenthèses.

1. VRAI
2. VRAI C’est l’étape de conditionnement. C’est pour cela qu’on dit qu’un médicament : « c’est quelque chose dans une boite ».
3. FAUX C’est bien le pharmacien galéniste qui fait la formulation mais elle donne la forme pharmaceutique et doit passer par une étape de conditionnement pour donner un médicament.
4. VRAI Item très récurent ! Diapo 27: Les contrôles sont faits à toutes les étapes du développement d’un médicament et même parfois après sa fabrication.

**Question 30 :** Concernant les propositions suivantes, cochez celle(s) qui est (sont) VRAIe(s) :

1. Un médicament doit répondre à trois exigences : la qualité, l’efficacité et la sécurité.
2. L’étape de formulation correspond au choix des excipients et du principe actif.
3. Des contrôles sont réalisés des matières pharmaceutiques jusqu’à l’étape de stockage.
4. La pharmacopée européenne est publiée par le conseil européen.
5. Une monographie de méthode peut également concerner les contrôles à exercer sur les appareils qui permettent les mesures.

**Question 30 : ACE**

1. VRAI
2. FAUX L’étape de formulation correspond à la mise en forme pharmaceutique.
3. VRAI Afin d’assurer un maximum de sécurité, de qualité et d’efficacité.
4. FAUX Par le conseil de l’Europe !
5. VRAI

**Question 31 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant le contrôle des médicaments :

1. Le spectrophotomètre est un appareil couramment utilisé.
2. Les appareils utilisés peuvent être sujets à des monographies.
3. Pour tester un produit, il faut toujours qu’il soit sous forme soluble.
4. Le contenant du médicament peut subir des contrôles après le début de sa commercialisation.
5. La pharmacovigilance est assurée en Europe par l’ANSM.

**Question 31 : ABD**

1. VRAI
2. VRAI
3. FAUX Lors que la spectrométrie infrarouge, on peut analyser des poudres ou des solides, ce qui est pratique lorsque les molécules étudiées sont peu solubles. De plus, on peut réaliser par exemple des contrôles en ce qui concerne les couleurs des poudres ainsi que d’autres tests sur des échantillons qui ne sont pas liquides.
4. VRAI Il y a des interactions entre le médicament et le contenant, ce qui explique ces contrôles. De plus, on évalue aussi la conservation du contenant.
5. FAUX Elle est assurée en France par l’ANSM (Agence NATIONALE de la Sécurité du Médicament et des produits de santé).

**Question 32 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant le contrôle des médicaments :

1. La spectrophotométrie UV-visible permet l’identification absolue du Naproxène.
2. La spectrophotométrie de résonance magnétique nucléaire du proton est basée sur l’interaction entre les rayonnements et les noyaux des atomes d’hydrogène.
3. Les rayonnements utilisés pour la spectrophotométrie infrarouge sont moins énergétiques que ceux de la spectrophotométrie UV-visible.
4. Le coefficient d’extinction molaire est indépendant de la température.
5. Les impuretés doivent soit être absentes soit présentes en très faible quantité dans un produit pharmaceutique final.

**Question 32 : CE**

1. FAUX Elle permet son identification **relative**. En effet, on obtient un spectre qui lui est spécifique mais pas suffisamment précis. De ce fait, on doit coupler cette méthode à une autre pour pouvoir identifier la molécule de manière certaine.
2. FAUX Ce sont des rayonnements électromagnétiques. On parle de spectrométrie et non de spectro**photo**métrie comme pour les spectres UV ou IR.
3. VRAI Les rayonnements utilisés dans la spectrophotométrie infrarouge ont une longueur d’ondes comprise entre 2,5 et 25 µm alors que ceux de la spectrophotométrie UV-visible sont compris entre 100 et 750 nm. 2,5 à 25 µm > 100 et 750 nm donc les rayonnements infrarouges sont moins énergétiques que ceux de l’UV-visible (l’énergie évolue en sens inverse de la longueur d’ondes).
4. FAUX Ce coefficient noté ε est une valeur spécifique pour une molécule donnée à des longueurs d’onde, solvant et température donnés.
5. VRAI Ces taux sont fixés par la Pharmacopée Européenne.

**Question 33 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant le contrôle des médicaments :

* 1. La pharmacopée européenne ne contient que des monographies concernant les excipients.
	2. Un chromatogramme représente l’absorbance en fonction du temps.
	3. Les contrôles réalisés sur le médicament permettent une uniformité de fabrication entre les lots et les fabricants.
	4. La chromatographie sur couche mince (CCM)  est une méthode qualitative et séparative.
	5. La formule chimique ainsi que la solubilité sont des éléments renseignés dans la monographie du Naproxène.

**Question 33 : BCDE**

1. FAUX Elle contient des monographies pour les principes actifs, les impuretés, les récipients… Donc la seule méthode qui est obligatoire est la détermination du pouvoir rotatoire spécifique puisque que c’est la seule qui est commune aux deux stratégies possibles.
2. VRAI
3. VRAI
4. VRAI L’identification est en revanche relative : si le composant migre à la même distance que le témoin, on suppose que c’est le même composé sans en avoir la certitude absolue.
5. VRAI Au même titre que la dénomination chimique, l’aspect ou encore l’aspect de solution.

**Question 34 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant le contrôle des médicaments :

1. Les contrôles effectués sur les médicaments sont uniquement des analyses quantitatives.
2. Les contrôles effectués sur les médicaments sont une obligation réglementaire.
3. Dans la chromatographie liquide haute performance, c’est la phase stationnaire qui permet la séparation des composés.
4. Les contrôles d’un principe actif nécessitent souvent l’utilisation d’un composé de référence pour comparaison des résultats obtenus.
5. La spectrométrie de résonnance magnétique nucléaire du proton (RMN) est une méthode qualitative.

**Question 34 : BCDE**

1. FAUX On utilise aussi des méthodes qualitatives de manière à caractériser/déterminer les molécules sur lesquelles on travaille. On utilise par exemple la RMN qui est une méthode qualitative.
2. VRAI La règlementation mise en place est d’ailleurs internationale (marché qui concerne différents pays). C’est l’OMS qui assure cette règlementation.
3. VRAI
4. VRAI Pas toujours, mais souvent. Par exemple le pouvoir rotatoire spécifique doit donner une valeur, pas une comparaison à une substance de référence.
5. VRAI Elle n’est pas utilisée pour le Naproxène selon la Pharmacopée Européenne.

**Question 35 – Parmi les méthodes proposées, lesquelles sont, à minima, qualitative :**

1. Spectrophotométrie d’absorption UV-Visible.
2. Spectrométrie de résonnance magnétique nucléaire du proton (RMN).
3. Titration acido-basique en présence de phénolphtaléine.
4. Chromatographie sur couche mince (CCM).
5. Toutes les réponses sont vraies.

**Question 35 : AB**

Voici un récapitulatif des différentes méthodes :

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | qualitatif | quantitatif | séparatif |
| Spectro uv-visible | **X** ID relative | X |  |
| Spectro ir | X | X |  |
| ccm | **X** Peu spé |  | X |
| rmn | X |  |  |
| clhp + spectro uv | X | X | X |
| clhp + spectro masse | X | X | X |
| clhp + saa | X | X |  |
| Titration acide-base |  | X |  |
| pouvoir rotatoire | X |  |  |
| point de fusion | X |  |  |

A VRAI

B VRAI

C FAUX

D FAUX

E FAUX

*Note du professeur : Tout ce qui concerne l’exemple du Naproxène ne fera pas l’objet de questions au concours. La spectrophotométrie IR et la CLHP + SAA sont des méthodes qualitatives et quantitatives.*

*Note du tuteur : Donc pas besoin de retenir quelles sont les méthodes recommandées dans la pharmacopée du naproxène.*

**Question 36 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. En CLHP, c’est la phase mobile qui va permettre de séparer les constituants de l’échantillon.
2. Les méthodes analytiques utilisées dans la Pharmacopée ne possèdent pas de monographies, contrairement aux principes actifs  qui en possèdent une.
3. Les monographies forment d’ailleurs les différents chapitres de la Pharmacopée européenne.
4. La CLHP couplée à la spectrométrie d’absorption atomique est très utilisée pour étudier les métaux tels que le sodium ou l’argent.
5. La Pharmacopée européenne permet une harmonisation des contrôles médicamenteux.

**Question 36 : CDE**

A FAUX C’est la **phase stationnaire** (colonne) qui permet la séparation en **CLHP**, la phase mobile est, elle, une solution tampon. En revanche, en **chromatographie sur couche mince** (CCM), c’est bien la **phase mobile** qui va permettre la séparation.

*Note du professeur : La séparation se fait au niveau de la phase stationnaire, elle se fait en fonction des propriétés physico-chimiques de la phase stationnaire, de la phase mobile et des analytes.*

*De plus, il n’y a pas forcément de séparation, mais rétention. Il y a séparation si l’échantillon contient plusieurs analytes qui sont retenus de façon différente au niveau de la colonne.*

B FAUX Les méthodes analytiques utilisées dans les monographies vont aussi avoir des monographies, toujours dans un objectif d’harmonisation. De plus, ce sont les principes actifs, les excipients, les techniques analytiques qui possèdent des monographies. Les médicaments en eux-mêmes n’ont pas de monographies à proprement parler.

C VRAI

D VRAI

E VRAI Elle est publiée par le **Conseil de l’Europe** et permet d’avoir une réglementation commune aux différents pays.

*Note du professeur : pour être encore plus juste, c’est une harmonisation entre les pays membres ou signataires.*

**Question 37 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. En RMN du proton, les atomes d’une même famille ont les mêmes caractéristiques en RMN et donc la même résonnance.
2. Une fois un médicament commercialisé, les contrôles ne sont plus nécessaires car de nombreux autres contrôles ont déjà été effectués lors de sa conception.
3. Il n’est jamais nécessaire de faire une préparation de l’échantillon à analyser, les différentes méthodes recommandées étant déjà adaptées au médicament en question.
4. En spectrophotométrie d’absorption UV-visible, l’absorbance est directement proportionnelle à la concentration de la solution. C’est la loi de Beer-Lambert.
5. En spectrophotométrie d’absorption UV-visible, si l’échantillon absorbe aux maximas d’absorption en indiqués dans sa monographie, alors on peut valider l’identification de l’échantillon. C’est ce qu’on appelle une identification absolue.

**Question 37 : AD**

A VRAI

B FAUX **À SAVOIR ABSOLUMENT**, des **contrôles sont aussi effectués sur le produit terminé**. C’est pour cela qu’avoir les numéros de lots des boîtes de médicaments est important. En cas de problème sur un lot, on peut retrouver toutes les boîtes de ce lot, qu’elles soient vendues ou non.

C FAUX **/!\ Si un item comporte un TOUJOURS ou un JAMAIS, celui-ci est probablement faux.** En l’occurrence, ici, certains médicaments peuvent nécessiter une préparation, comme écraser un comprimé pour l’analyser.

D VRAI

E FAUX En spectrophotométrie d’absorption UV-visible, **l’absorption est relative**, donc même si on a les 4 longueurs d’onde caractéristiques du naproxène, on ne peut pas être sûr que c’est du naproxène sans utiliser une seconde méthode. En revanche, si **l’absorbance ne correspond pas** aux 4 longueurs d’onde du naproxène, alors **on peut être sûr que ce n’est pas du naproxène**.

*Note du professeur : C’est une identification non exhaustive.*

**Question 38 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. La spectrométrie de résonance magnétique nucléaire du proton est basée sur l’interaction entre des rayonnements et les électrons des atomes d’hydrogène.
2. Le médicament doit répondre à différentes exigences comme la qualité, la sécurité et l’efficacité.
3. La formulation est assurée par les pharmaciens galéniques et correspond à la mise en forme pharmaceutique.
4. On trouve 3 niveaux institutionnels qui vont assurer la qualité du médicament.
5. C’est l’ANSM qui assure la qualité et la sécurité du médicament au niveau national.

**Question 38 : BCDE**

A FAUX Item d’annale. La spectrométrie de résonance magnétique nucléaire du proton est basée sur **l’interaction** entre des **rayonnements** et les **protons** des atomes d’hydrogène.

B VRAI Ce sont les 3 exigences auxquelles le médicament doit répondre.

*Note du professeur :* Le fait de répondre à l’exigence de qualité, on assure la sécurité des patients et l’efficacité clinique

C VRAI

D VRAI On a **3 niveaux institutionnels** qui vont assurer la qualité du médicament :

* Niveau international, c’est **l’OMS** ;
* Niveau européen, c’est **le Conseil de l’Europe** ;
* Niveau national, c’est **l’ANSM.**

E VRAI *Cf* D.

**Question 39 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :** **ACE**

1. La CLHP couplée à la spectrophotométrie UV est utilisée pour la détection des impuretés.
2. La détection des impuretés est, la plupart du temps, la première étape à effectuer lorsqu’on analyse un échantillon.
3. Les isomères et impuretés peuvent être présents dans le produit final mais doivent être à un taux inférieur à celui déterminé par la Pharmacopée.
4. L’action du Naproxène consiste à inhiber la production de prostaglandines pro-inflammatoires en inhibant l’acide arachidonique.
5. L’avantage de la spectrophotométrie IR est qu’elle permet de faire l’analyse sur des solides et non forcément des solutions. Cela va permettre l’analyse de poudres peu solubles.

**Question 39 : ACE**

A VRAI La **CLHP couplée à la spectrophotométrie UV** est une méthode **qualitative** et **quantitative**.

B FAUX On va **détecter et doser les impuretés APRÈS avoir identifié la molécule d’intérêt la plupart du temps**. En effet, cela n’a pas vraiment d’utilité de rechercher des impuretés si la molécule d’intérêt n’est pas présente dans le mélange.

C VRAI Les isomères et impuretés (= intermédiaires de synthèse par exemple) doivent être **absents** ou **présents à un taux inférieur bien déterminé dans la Pharmacopée.**

D FAUX Le naproxène va avoir comme action l’inhibition de COX-1 et COX-2 qui permettent de transformer l’acide arachidonique en prostaglandine qui est pro-inflammatoire. Il n’a donc aucune action sur l’acide arachidonique. Je vous remets le schéma du cours :



E VRAI En revanche, l’appareillage de l’IR est plus complexe que celui de l’UV-visible.

**Question 40 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Le médicament doit répondre à trois exigences : la qualité, la sécurité et la rapidité.
2. Ces exigences sont contrôlées par l’OMS au niveau international.
3. L’étape de formulation correspond à la mise en forme pharmaceutique du principe actif et des excipients.
4. Des contrôles et analyses vont être effectués sur le principe actif, les excipients et les matériaux de conditionnement.
5. En Europe, le référentiel qui permet l’harmonisation des contrôles est la Pharmacopée européenne, elle est mise à jour par l’ANSM.

A FAUX Le médicament doit répondre à trois exigences : la qualité, la sécurité et L’EFFICACITÉ.

B VRAI Ces exigences sont contrôlées par l’OMS au niveau international.  De plus au niveau national le professeur a cité l’ANSM.

C VRAI L’étape de formulation correspond à la mise en forme pharmaceutique du principe actif et des excipients.



D VRAI Des contrôles et analyses vont être effectués sur le principe actif, les excipients et les matériaux de conditionnement. En effet les contrôles sont effectués à tout moment du processus et sur le produit fini.

E FAUX En Europe, le référentiel qui permet l’harmonisation des contrôles est la Pharmacopée européenne, elle est mise à jour par LE CONSEIL DE L’EUROPE. *(Cet item est à connaitre par cœur)*

**Question 41 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

Concernant la spéctrophotométrie UV-visible :

1. C’est une méthode semi-quantitative et qualitative.
2. Elle analyse des radiations avec des longueurs d’ondes comprises entre 100 et 750 nm.
3. Elle dépend des électrons pi et non liants.
4. Elle permet une plus grande spécificité que l’infrarouge.
5. Le spectre obtenu est très spécifique : elle suffit à elle seule de confirmer l’identification du naproxène.

A FAUX La spectrophotométrie UV-visible est une méthode SEMI-QUALITATIVE car l’identification est relative et quantitative. On dit une identification relative car elle ne permet pas de confirmer qu’on a bien notre composé, Il faudra effectuer des analyses complémentaires. (Attention à bien lire)

B VRAI La spectrophotométrie UV-visible analyse des radiations avec des longueurs d’ondes comprises entre 100 et 750 nm.

C VRAI La spectrophotométrie UV-visible dépend des électrons pi et non liants. (Le professeur a ajouté ce détail cette année.)

D FAUX La spectrophotométrie UV-visible est moins spécifique que la spectrophotométrie infrarouge. En effet le spectre obtenu avec la spectrophotométrie IR suffit à elle seule de confirmer l’identification du composé.

E FAUX Le spectre obtenue avec la spectrophotométrie UV-visible ne permet pas de confirmer le composé c’est pour cela qu’on effectue des analyses complémentaires.

**Question 42 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. La spectrophotométrie infrarouge est qualitative et quantitative.
2. La spectrophotométrie infrarouge est séparative et qualitative.
3. Pour la chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrophotométrie UV, les composés sont séparés grâce à la phase mobile.
4. Pour la chromatographie en couche mince, les composés migrent grâce à la phase mobile.
5. La chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrophotométrie UV permet d’identifier des impuretés.

A VRAI La spectrophotométrie infrarouge est qualitative et quantitative.

B FAUX La spectrophotométrie infrarouge est qualitative et quantitative.

C FAUX Pour la chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrophotométrie UV, les composés sont séparés grâce à la phase STATIONNAIRE. En effet il y une séparation en fonction de l’affinité.

D VRAI Pour la chromatographie en couche mince, les composés migrent par capillarité grâce à la phase MOBILE.

E VRAI La chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrophotométrie UV permet d’identifier des impuretés. On peut utiliser une colonne spécifique pour séparer les deux énantiomères.

**Question 43 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. La CHLP couplée à la spectrométrie de masse permet une identification relative comme la spectrophotométrie UV-visible.
2. La CHLP couplée à la spectrométrie de masse est basée sur la fragmentation moléculaire et ionique.
3. La CHLP couplée à la spectrométrie de masse est coûteuse et lourde à mettre en place.
4. La CHLP couplée à la spectrométrie d’absorption atomique est qualitative et quantitative comme la spectrophotométrie infrarouge.
5. La CHLP couplée à la spectrométrie d’absorption atomique est très utilisée pour l’étude des métaux.

A FAUX La CHLP couplée à la spectrométrie de masse permet une identification ABSOLUE. La spectrophotométrie UV-visible permet une identification RELATIVE.

B VRAI La CHLP couplée à la spectrométrie de masse est basée sur la fragmentation moléculaire et ionique selon le rapport masse/charge.

C VRAI La CHLP couplée à la spectrométrie de masse est coûteuse et lourde à mettre en place car elle permet une identification absolue et une excellente quantification.

D VRAI La CHLP couplée à la spectrométrie d’absorption atomique est qualitative et quantitative comme la spectrophotométrie infrarouge. (cf. le tableau récapitulatif a la fin de la correction)

E VRAI La CHLP couplée à la spectrométrie d’absorption atomique est très utilisée pour l’étude des métaux comme le sodium et l’argent.

**Question 44 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. La pharmacopée européenne est divisée en chapitres, ce sont des monographies.
2. Une monographie détaille plusieurs méthodes analytiques.
3. La Pharmacopée actuelle est la version 9.
4. La Pharmacopée se base sur les bonnes pratiques de fabrication.
5. La pharmacovigilance est assurée par l’ANSM.

A VRAI La pharmacopée européenne est divisée en chapitres, ce sont des monographies. Chaque méthode analytique possède Sa propre monographie.

B FAUX Une monographie détaille UNE méthode analytique.

C FAUX La Pharmacopée actuelle est la version 10.3

D VRAI La Pharmacopée se base sur les bonnes pratiques de fabrication. Je vous remets la définition : « un des éléments de l’assurance de la qualité garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l’autorisation de mise en marché. »

E VRAI La pharmacovigilance est assurée par l’ANSM. (Item à connaitre par cœur)

**Question 45 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

Concernant les contrôles des médicaments :

1. Ils concernent uniquement des principes actifs.
2. Ils sont réalisés avant et tout au long de la synthèse du médicament.
3. Après la commercialisation du médicament, on ne fait plus de contrôles.
4. Ils garantissent l’uniformité de fabrication.
5. Ils permettent d’assurer la qualité, efficacité thérapeutique et sécurité.

A FAUX Des contrôles et analyses vont être effectués sur le PA, les excipients, les matériaux utilisés pour le conditionnement et chaque élément du processus de fabrication.

B VRAI Cescontrôles sont effectués à tout moment du processus ET sur le produit fini**.**

C FAUX Les médicaments peuvent être retiré du marché (pharmacovigilance). En France, le contrôle est assuré par l’Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

D VRAI Les contrôles permettent d’identifier, de quantifier et de doser les composés d’une substance et garantissent l’uniformité de fabrication entre les lots.

E VRAI On a une garantie de sécurité, et de qualité et d’efficacité thérapeutique grâce aux contrôles qui ont lieu tout au long de la commercialisation du médicament.

Tableau récapitulatif des méthodes :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Qualitative | Quantitative | Séparative  |
| Spectrophotométrie UV-visible (SEMI)Spectrophotométrie IR Chromatographie sur couche mince (CCM)Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN)CHLP couplée à la spectro UVCHLP couplée à la spectro de masse CHLP couplée à la spectro d’absorption atomique  | Spectrophotométrie UV-visible Spectrophotométrie IR  CHLP couplée à la spectro UVCHLP couplée à la spectro de masse CHLP couplée à la spectro d’absorption atomique titration  |  Chromatographie sur couche minceCHLP couplée à la spectro UVCHLP couplée à la spectro de masse  |

**Question 46 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant le contrôle des médicaments :**

1. Il permet d’identifier, de quantifier et de doser les substances apparentées.
2. Il peut utiliser le spectrophotomètre d’absorption UV-Visible comme méthode d’identification du principe actif.
3. Il comporte exclusivement des méthodes d’analyses quantitatives.
4. Il est parfois effectué après la commercialisation et l’utilisation des médicaments.
5. Il peut être réalisé uniquement par les fabricants.

A VRAI Les contrôles servent à **rechercher**, **quantifier**, **identifier** des substances chimiques qui doivent être absentes : impuretés et substances apparentées (intermédiaires de synthèse, isomères.

B VRAI La spectrophotométrie UV-visible donne un spectre d’absorbance caractéristique du composé en solution, ce qui permet une **identification relative.**

C FAUX Pour assurer la qualité industrielle du médicament, on réalise des études **quantitatives** et **qualitatives**.

D VRAI Dans le cas où un contrôle donne un résultat défavorable *a posteriori*, le lot peut être retiré du marché (pharmacovigilance). Les contrôles sont réalisés avant et tout au long de la synthèse du médicament et de la fabrication du PA, mais aussi sur la forme pharmaceutique.

E FAUX Les contrôles peuvent être réalisés par les fabricants mais aussi par des sous-traitants ou par les fournisseurs

**Question 47 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Le point de départ des anti-inflammatoire stéroïdiens est l’hormone hydrocortisone.
2. L’obtention de l’énantiomère (S) du naproxène est réalisée en 6 étapes.
3. Lors de la métabolisation on a deux réactions : Fonctionnalisation et conjugaison.
4. Il existe une biostéréoconversion enzymatique du naproxène lors de la métabolisation.
5. L’élimination a lieu principalement au niveau rénal et biliaire.

A VRAI Les AIS (anti-inflammatoire stéroïdiens = glucocorticoïdes) : anti-inflammatoires majeurs. Le point de départ est l’hormone hydrocortisone.

B FAUX L’obtention de l’énantiomère (S) du naproxène a été initialement réalisée en 7 étapes à savoir :

* Étape 1 : Réaction d’acylation de Friedel-Crafts.
* Étape 2 : Réaction de Willgerodt pour obtention de l’acide naphtylacétique correspondant.
* Etape 3 : Hydrolyse.
* Étape 4 : Réaction d’estérification.
* Étape 5 : Réaction d’alpha-méthylation.
* Étape 6 : Réaction d’hydrolyse de l’ester correspondant.
* Étape 7 : Résolution optique du mélange d’acides d,l avec la cinchonidine qui permettra d’isoler l’énantiomère (S) du naproxène.

C FAUX Les enzymes (ex : cytochromes P450) interviennent dans la métabolisation, elles réalisent deux types de réactions : Les réactions type de phase 1 : Fonctionnalisation. Et les réactions dites de phase 2 : Conjugaison.

D FAUX Le naproxène ne subit aucune biostéréoconversion enzymatique, il faut isoler sa forme (S) avant commercialisation. Par contre il peut subir une métabolisation.

E VRAI L’élimination aura lieu principalement au niveau rénal et biliaire. Pour une molécule hydrophile on a une élimination rénale. Pour une molécule lipophile on a une élimination biliaire.

**Question 48 – Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Sur un spectre d’absorption dans le domaine ultraviolet on voit l’absorbance en fonction de la concentration de la longueur d’onde.
2. La valeur de l’absorbance est directement proportionnelle à la concentration de la solution.
3. Un énantiomère inactif d’un principe actif peut être recherché comme étant une impureté.
4. La spectrophotométrie d’absorption dans l’infrarouge est la technique de référence pour l’identification.
5. La spectrophotométrie d’absorption dans l’infrarouge fait des analyses uniquement sur les solutions.

A VRAI Sur un spectre d’absorption dans le domaine ultraviolet on voit l’absorbance en fonction de la concentration de la longueur d’onde.



B VRAI La valeur de l’absorbance est directement proportionnelle à la concentration de la solution. On peut le voir avec la loi de Beer-Lambert : ε x l x C.

C VRAI Les isomères et impuretés (= intermédiaires de synthèse par exemple) doivent être absents ou présents à un taux inférieur bien déterminé dans la Pharmacopée.

D VRAI La spectrophotométrie IR est la technique de référence pour l’identification car le spectre obtenu est extrêmement spécifique.

E FAUX La spectrophotométrie IR permet de faire des analyses sur des solides et non forcément des solutions, par exemple dans le cas de poudres peu solubles.