

TUTORAT UE 6 2012-2013 – Galénique

CORRECTION Séance n°1 – Semaine du 11/02/2013

Galénique
Legrand

ATTENTION : les cuillères, pipettes, etc. sont des accessoires, ils ne font pas partis du conditionnement primaire contrairement à ce qui a été dit en cours ! Les définitions juridiques étant cependant floues à ce niveau, on ne vous piègera pas la dessus au concours.

QCM n°1 : A, B, C, D

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai**, les matières premières (PA et excipients) sont associées aux opérations pharmaceutiques pour devenir une forme pharmaceutique. Cette étape est la formulation. Puis le conditionnement est ajouté à la forme pharmaceutique pour devenir le médicament.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai**, les comprimés sécables sont des formes solides pouvant être fractionnées.
- E. Faux, la formulation pharmaceutique favorise la conservation du PA.

QCM n°2 : B, C

- A. Faux, la Pharmacopée européenne n'est rédigée que par la Commission européenne de la Pharmacopée ; mais elle est élaborée par les deux organismes.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. Faux, la Commission Européenne de la Pharmacopée détermine les méthodes d'analyse.
- E. Faux, la Commission Européenne prend des décisions sur les méthodes d'analyse et le Comité de santé publique contrôle et approuve.

QCM n°3 : B, C

- A. Faux, un PA a des propriétés curatives ou préventives, ou est utilisé dans le diagnostic.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai**, exemple du sang
- D. Faux, les produits non définis ont des caractéristiques physico-chimiques variables.
- E. Faux, pour un diagnostic médical, le PA n'est pas actif par lui-même

QCM n°4 : A, B, C, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. Faux, les excipients ont souvent plusieurs fonctions (ex : l'amidon est un diluant, agent de désintégration...)
- E. **Vrai.**

QCM n°5 : A, B

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. Faux, le conditionnement primaire est en contact direct avec le médicament. Le conditionnement secondaire constitue l'emballage carton.
- D. Faux, le conditionnement tertiaire n'existe pas !!! Le blister est un type de conditionnement primaire.

- E. Faux, le verre de type 1 convient non seulement pour les préparations parentérales mais également pour les préparations non parentérales.

QCM n°6 : A, B, E

- A. **Vrai.**
B. **Vrai.**
C. Faux, les comprimés effervescents permettent d'éviter la phase de désagrégation du médicament, et non du PA, dans l'organisme puisque celle-ci a lieu dans le verre d'eau.
D. Faux, ce sont les comprimés effervescents qui ont une libération accélérée.
E. **Vrai.**

QCM n°7 : C, D, E

- A. Faux, ce n'est pas la voie intra-musculaire mais la voie intra-veineuse qui est utilisée pour sa rapidité d'action maximale. Elle permet de libérer le PA (principe actif) directement dans la circulation sanguine (PA immédiatement actif car en solution et biodisponibilité de 100%).
B. Faux, c'est la voie sous-cutanée (invasif, implants) et non la voie transcutanée (non invasif, patches) qui appartient à la voie parentérale.
C. **Vrai**, le recours à des préparations injectables pour perfusion évite une injection massive et donc d'atteindre des pics plasmatiques qui peuvent être toxiques.
D. **Vrai.**
E. **Vrai**, les implants sont administrés par la voie sous-cutanée.

QCM n°8 : B, C, E

- A. Faux, les formes pharmaceutiques utilisées par voie pulmonaire peuvent aussi contenir un PA sous forme de fines gouttelettes liquides.
B. **Vrai.**
C. **Vrai**, cela vaut aussi bien pour les pommades administrées par voie oculaire que nasale. Les solutions, par contre, seront plus vite éliminées.
D. Faux, au contraire, les suppositoires fondent à température rectale pour libérer le PA.
E. **Vrai**, les patchs, placés sur la peau, peuvent avoir une action systémique (la PA diffuse en transcutanée vers la circulation sanguine) mais ce n'est pas toujours le cas.

QCM n°9 : D

- A. Faux, c'est la durée du brevet qui dure 20 ans, les phases de recherche et de développement durent elles en moyenne 10 ans.
B. Faux, à partir de 10 000 molécules identifiées au départ puis plusieurs candidats médicaments, on arrivera à 1 seul médicament envisageant l'obtention de l'AMM.
C. Faux, l'AMM est indispensable pour la commercialisation sauf exceptions.
D. **Vrai.**
E. Faux, rien à voir, les études de toxicité en préclinique font partie de la phase de développement alors que la pharmacovigilance fait partie de la phase de commercialisation

QCM n°10 : A

- A. **Vrai**
B. Faux, le calcul de l'énergie libre d'association permet d'aboutir à de nouvelles molécules dans le cadre de tests virtuels (in silico).
C. Faux, **ATTENTION**, c'est aB sorption et non aD sorption dans les paramètres ADME. **Pour ce qui est de la distinction excrétion / élimination, reportez vous aux cours de Pharmacocinétique, pas de pièges la dessus en Galénique.**
D. Faux, l'ethnopharmacologie n'a pas été abandonnée au profit des biotechnologies.
E. Faux, la connaissance des effets secondaires représente une part non négligeable dans l'amélioration des principes actifs.

QCM n°11 : F

- A. Faux, le test de molécules in vitro (et non in silico) permet de cribler jusqu'à 1 million de composés.
B. Faux, l'obtention de faux négatifs est un paramètre critique non négligeable dans le criblage in vitro à haut débit.

- C. Faux, en effet, il y a réalisation de nombreuses mesures par jour (jusqu'à 100 000) mais ces tests nécessitent une large chimiothèque (jusqu'à 1 million de composés pour identifier au moins une molécule active).
- D. Faux, les problèmes de stabilité rencontrés dans le cadre du criblage à haut débit sont surtout le reflet des interactions des différentes molécules dans le contexte de l'expérience, ils ne permettent donc pas d'extrapoler aux problèmes de stabilité in vivo.
- E. Faux, rien à voir, la construction automatisée de molécules correspond aux tests in silico et non in vitro.
- F. **Vrai.**

QCM n°12 : B, C, D

- A. Faux, l'effet «me-too drugs» vise, par exemple, à optimiser les paramètres ADME, certes, mais on peut soit toucher aux fonctions chimiques de la molécule, soit à son squelette carboné, soit aux deux pour y parvenir.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai**, la modification des propriétés physiques d'une molécule, comme son pKa, fait partie des modifications citées dans les caractéristiques des "me-too drugs".
- D. **Vrai**, l'étude de la relation structure-activité permet, par exemple, de voir une activité différente (soit complémentaire, soit à l'origine d'un nouveau médicament) ou de détourner les effets secondaires à notre avantage pour créer un nouveau médicament.
- E. Faux, l'étude des relations structure-activité quantitative (qui correspond à l'étude des relations entre paramètres physico-chimiques et activités biologiques) a lieu in silico et in VITRO. En effet, nous sommes toujours dans la phase de recherche et non la phase pré-clinique, donc il n'y a pas encore de tests sur les animaux.

QCM n°13 : A, C, D

- A. **Vrai**, phases "go/no go" = décision de continuer ou non (car coûte cher) en fonction des résultats des études chimiques / biochimiques effectuées sur les molécules.
- B. Faux, lors des études pré-cliniques tout médicament ne présentant pas un rapport bénéfice/risque élevé ne sera pas forcément écarté, cela dépend de la pathologie traitée. En effet, s'il s'agit par exemple d'un anti-inflammatoire, vu la large gamme disponible, l'étude ne sera pas poursuivie ; mais s'il s'agit d'un anticancéreux traitant des cancers où le panel pharmacologique est faible, l'étude sera poursuivie pour ne pas priver les malades d'une molécule efficace. De plus, le seuil d'acceptation des effets secondaires sera plus important étant donné la pathologie initiale.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. Faux, les études analytiques permettent d'identifier et de doser les impuretés ainsi que d'évaluer leur toxicité pour savoir si leur quantité ne dépasse pas 1%, seuil limite actuel.

QCM n°14 : F

- A. Faux, l'état amorphe ou cristallin de la molécule influence ses propriétés physiques et chimiques et donc sa biodisponibilité affectant par conséquent son EFFET thérapeutique (et non son action qui reste la même).
- B. Faux, la précipitation est une cause physique et non chimique.
- C. Faux, les produits d'instabilités présentent un risque de toxicité / baisse de l'effet thérapeutique due à la dégradation du PA.
- D. Faux, les solutions ne sont pas des formes à libération accélérée, contrairement aux comprimés effervescents, car le PA est simplement déjà dissous, il n'y a donc pas de phase de libération. Mais en effet, les solutions sont très utilisées en pédiatrie.
- E. Faux, le coefficient de partage correspond au rapport des concentrations du PA dans les 2 phases, octanol et eau. Le but est que le PA ne soit ni trop lipophile (il resterait alors dans la membrane, qui est lipidique / hydrophobe) ni trop hydrophile (il resterait sur la partie polaire de la membrane).
- F. **Vrai.**

QCM n°15 : B, C, D, E

- A. Faux, les études pré-cliniques sont réalisées sur des animaux ou des cellules mais pas sur des humains.
- B. **Vrai.**

- C. **Vrai**, ATTENTION : La forme galénique peut varier (une gélule peut devenir un comprimé) varier de la fin des études pré-cliniques à la commercialisation mais la voie doit rester la même que celle testée en pré-clinique (on ne peut pas passer de la voie orale à une voie IV par exemple).
- D. **Vrai**.
- E. **Vrai**, l'intervalle, ou index thérapeutique, est l'intervalle de doses entre la plus petite dose efficace (inefficacité du médicament en dessous de cette dose) et la plus grande dose non toxique (toxicité du médicament au-dessus de cette dose).

QCM n°16 : A, E

- A. **Vrai**.
- B. Faux, quand on découvre qu'un PA est génotoxique, on ne peut pas contourner ce problème. Le développement du médicament est donc stoppé.
- C. Faux, le système urinaire ne fait pas partie des organes vitaux. Les organes vitaux concernés par la pharmacologie de sécurité sont le système nerveux, le cœur et le système respiratoire.
- D. Faux, les études de toxicité chronique correspondent aux études par administration répétée.
- E. **Vrai**.

QCM n°17 : A

- A. **Vrai**.
- B. Faux, les prélèvements envoyés au département de contrôle qualité sont réalisés après l'encartonnage. Les lots sont d'abord mis en conditionnement primaire, puis secondaire. Ils sont ensuite encartonnés puis palettisés avant que le prélèvement ait lieu.
- C. Faux, les lots sont mis en quarantaine et y restent tant qu'ils n'ont pas été contrôlés.
- D. Faux, les lots doivent être libérés par le pharmacien responsable.
- E. Faux, les lots mis en quarantaine sont stockés à part. Ils ne quittent le lieu de quarantaine qu'après avoir été libérés.

QCM n°18 : C, D, E

- A. Faux, la phase de production des médicaments comprend plusieurs CQ pour chaque étape (granulation, enrobage, packaging etc.)
- B. Faux, la phase de production des médicaments est soumise aux BP de fabrication.
- C. **Vrai**
- D. **Vrai**
- E. **Vrai**

TUTORAT UE 6 2012-2013 – Pharmacologie

CORRECTION Séance n°1 – Semaine du 11/02/2013

Histoire du médicament Blayac

RAPPEL : ces correction n'ont pas été visionnés par le Pr. Blayac

QCM n°1 : A, B

- A. **Vrai**.
- B. **Vrai**, les produits de contraste permettent de mieux distinguer une structure d'une autre.
- C. Faux, les produits utilisés pour la réalisation de dosages dans des tubes à essais sont considérés seulement comme des réactifs et non des médicaments.
- D. Faux, le pharmakon est bien une substance biologiquement active alors que le placebo, lui, est biologiquement inactif. Néanmoins le placebo peut être utilisé en thérapeutique par exemple dans le cadre d'essais cliniques.
- E. Faux, le terme drogue dans ce contexte ne renvoie ni plus ni moins qu'au pharmakon.

QCM n°2 : C, E

- A. Faux, depuis la nuit des temps, les Hommes ont cherché dans la nature de quoi se guérir à partir de produits d'origine minérale, végétale ou animale.
- B. Faux, on a utilisé et on utilise toujours des produits d'origine humaine pour faire des médicaments.
- C. **Vrai**, les écrits précédant l'époque gréco-romaine sont peu nombreux.
- D. Faux, les premiers écrits concernant les médicaments remontent bien à plus de 6000 ans mais proviennent surtout d'Inde et de Chine.
- E. **Vrai**.

QCM n°3 : A, B, D

- A. **Vrai**, comme en atteste le Serment hippocratique prêté par les médecins [vous verrez mieux ceci en SHS]. Sachez aussi qu'Hippocrate a marqué la Médecine Antique par sa vision de la maladie comme un déséquilibre entre les 4 humeurs du corps (théorie des humeurs).
- B. **Vrai**, l'importance de l'observation clinique et de l'expérimentation était tout à fait novatrice à l'époque gréco-romaine.
- C. Faux, c'est Galien qui est à l'origine du serment prêté par les pharmaciens. Théophraste, quant à lui, est un botaniste qui a consacré une partie importante de son travail à l'observation du monde des plantes et à leur association par analogie avec la partie du corps que l'on veut traiter (théorie des signatures).
Explication bonus hors cours (source : Wikipédia) : « L'intérieur comestible d'une noix, de par sa ressemblance avec le cerveau humain, va lui être associée par la théorie des signatures. L'analyse moderne a révélé que la noix est riche en sérotonine, neurotransmetteur indispensable au fonctionnement [...] cérébral. »
- D. **Vrai**, les Arabes ont néanmoins empêché les avancées en chirurgie. À noter aussi que les Chrétiens, fondamentalement anti-hellénistes, ont quant à eux mutilé de nombreux textes au Moyen-Âge.
- E. Faux, Avicenne a repris dans son Canon de la Médecine, encyclopédie en 5 volumes, les écrits d'Hippocrate, de Galien et d'Aristote.

QCM n°4 : E

- A. Faux, c'est Paracelse qui affirma l'importance des doses utilisées. Avicenne avec son *Canon de la Médecine* ne pratiquait pas une médecine "rationnelle" (théorie des Humeurs, préparation de la thériaque...).

- B. Faux, la thériaque, mélange complexe de plusieurs ingrédients dont le castoréum, était un remède utilisé au Moyen Âge supprimé de la pharmacopée française à la fin du XIXème siècle.
- C. Faux, l'obtention de PA purs connut un essor majeur dès le XIXème siècle avec la découverte des techniques de distillation et d'extraction.
- D. Faux, la distillation est une technique physique. En revanche, l'extraction est une technique chimique.
- E. **Vrai**, les analogues structuraux sont très proches chimiquement du PA copié et peuvent aller sur les mêmes cibles et être plus actifs et/ou moins toxiques.

QCM n°5 : D, E

- A. Faux, c'est François Magendie qui a montré l'importance méthodologique du placebo. Claude Bernard a écrit « Introduction à la médecine expérimentale » au XIXème siècle.
- B. Faux, les trois plus importantes écoles de pharmacologie sont la française, l'allemande et l'anglo-saxonne.
- C. Faux, c'est l'école anglo-saxonne avec JN Langley qui est à l'origine du concept de récepteur.
- D. **Vrai**, Rudolf Buchheim fonda au XIXème siècle le premier institut de pharmacologie expérimentale en Estonie et cela a permis de faire de la pharmacologie une discipline à part entière.
- E. **Vrai**, c'est notamment Dale qui travailla sur la pharmacologie du SNA.

QCM n°6 : C

- A. Faux, l'essor majeur du médicament a eu lieu au XXème siècle.
- B. Faux, on a d'abord souvent observé les effets pharmacologiques d'un médicament sur l'organisme ou sur un organe ; le mécanisme cellulaire ou moléculaire étant découvert dans un deuxième temps.
- C. **Vrai**.
- D. Faux, c'est aux XIXème et XXème siècles que plusieurs pharmaciens créent leur propre laboratoire pharmaceutique.
- E. Faux, les médicaments découverts au XXème siècle présentaient pour certains des effets indésirables très graves qui ont conduits aux drames du Stalidon et du Thalidomide ou plus récemment du Médiator.