

Après élution, le chromatogramme est observé sous UV et les taches qui apparaissent sont entourées au crayon à papier. Selon le nombre et la position des taches obtenues à partir du point A, l'identification est réalisée.

- Si une seule tache apparaît sous UV, il s'agit :
  - de Doliprane® si la tache est située au niveau de la tache issue du dépôt B ;
  - d'aspirine du Rhône® si la tache est située au niveau de la tache issue du point D.
- Si deux taches apparaissent au même niveau que celui des taches B et C, il s'agit de Claradol® caféiné.
- Si trois taches apparaissent au même niveau que celui des taches B, C et D, il s'agit d'Actron®.

## Exercices

► p. 189 à 196 du manuel

### QCM

Un QCM supplémentaire interactif est disponible dans le manuel numérique enrichi (enseignant et élève).

- 1** 1. A, B et C ; 2. A ; 3. B et C.  
**2** 1. A ; 2. C ; 3. A, B et C.  
**3** 1. A et B ; 2. A ; 3. A et B.

### Application immédiate

Une version diaporama de l'exercice résolu est disponible dans le manuel numérique enrichi (enseignant et élève).

- 5** 1. On a révélé ce chromatogramme sous un rayonnement UV ou à l'aide de vapeurs de diode.  
 2. Le médicament donne deux taches après élution et révélation : il est composé d'au moins deux espèces chimiques.  
 3. Une des deux taches relatives au médicament est au même niveau que la tache relative à l'acide acétylsalicylique : le médicament contient donc de l'acide acétylsalicylique.

### Corrigés des exercices

Grille d'évaluation des compétences spécifiques du chapitre : voir [www.hachette-education.com](http://www.hachette-education.com) (fiche du manuel).

- 6** 1. L'abréviation « p cp » signifie par comprimé.  
 2. Le principe actif est la prednisolone (c'est le seul dont la masse est indiquée dans la notice).  
 3. Les excipients sont l'acide tartrique, l'acide citrique anhydre, le bicarbonate de sodium, le benzoate de lithium et le saccharose. Un excipient facilite la préparation du médicament et en améliore l'assimilation, la conservation, la tolérance et le goût.  
**7** 1. Un principe actif est une espèce chimique possédant des propriétés thérapeutiques.  
 2. Le principe actif de ce médicament est le dexchlorphéniramine maléate (sa masse est indiquée).  
 3. Les excipients sont le stéarate de magnésium, l'amidon de maïs et le lactose.  
 4.

| Comprimé   | p cp |
|--|------|
| Dexchlorphéniramine maléate                                  | 2 mg |
| Excipients : stéarate de magnésium, amidon de maïs, lactose. |      |

- 8** 1. Ce médicament est un générique, car le nom du médicament est celui du principe actif.  
 2. Le médicament *princeps* correspondant contient le même principe actif, l'acébutolol chlorhydrate, à la même masse, 400 mg.  
 3. Les médicaments *princeps* et générique peuvent différer par leurs excipients.

- 9** 1.

| Comprimé  | p cp   |
|---|--------|
| Naratriptan chlorhydrate  | 2,5 mg |
| Excipients : magnésium stéarate, cellulose microcristalline, croscarmellose sel de Na, lactose anhydre, triacétine, indigotine laque aluminique, titane dioxyde, fer jaune oxyde, hypromellose. |        |

2. Ce médicament pourrait s'appeler Naratriptan X.

- 10** 1. Les espèces naturelles sont le fructose, le sorbitol et le stéviolside.

Les espèces synthétiques sont le sorbitol, l'aspartame et le sucralose.

Les espèces artificielles sont l'aspartame et le sucralose.

2. Synthétiser le sorbitol permet de préserver les ressources naturelles et d'avoir une production indépendante des saisons.  
 3. Synthétiser le sucralose permet de créer un nouvel édulcorant très performant.

- 11** Parmi les constituants proposés, les espèces naturelles sont le lactose et l'amidon de maïs ; les espèces synthétiques, toutes artificielles, sont le dexchlorphéniramine maléate et le stéarate de magnésium.

- 12** 1. La solubilité de l'hydrogénéocarbonate de sodium *s* est telle que  $s > \frac{0,8}{0,100}$ , soit  $s > 8 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$

2. La solution obtenue est saturée.

3. La solubilité de l'hydrogénéocarbonate de sodium dans l'éthanol est inférieure à sa solubilité dans l'eau.

- 13** Une première méthode de caractérisation consiste à mesurer la température de fusion du principe actif étudié, par exemple à l'aide d'un banc Kofler.

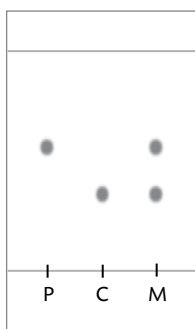
Une deuxième méthode consiste à préparer une solution en tentant de dissoudre 0,6 g dans 100 mL ( $t = 6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) d'eau : si le principe actif étudié est le paracétamol, la solution sera limpide, tout le solide se sera dissous. Si le principe actif est l'acide acétylsalicylique, tout le solide ne sera pas dissous : la solution sera saturée.

- 14** Le chromatogramme correct est le chromatogramme 2, car le mélange, constitué des trois espèces S, B et A conduit à 3 taches situées au même niveau que ces espèces.



**15** Le chromatogramme qui pourrait être obtenu est représenté ci-contre.

Du paracétamol en solution a été déposé en P, de la caféine en solution a été déposée en C et le médicament à analyser, également en solution, a été déposé en M.



**17** 1. Un anesthésique est un médicament qui entraîne la diminution ou même la suppression des sensations sur une région de l'organisme (anesthésie locale) ou sur l'organisme entier (anesthésie générale), en interrompant la conduction nerveuse. Il permet de supprimer la sensation de douleur.

La présentation sous forme de pommade est bien adaptée à une anesthésie locale.

2. Les principes actifs sont la lidocaïne et la prilocaïne.

3. Les excipients de cette pommade sont le carbomère 980 NF, l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, l'hydroxyde de sodium et l'eau purifiée.

Le rôle de ces excipients est d'améliorer l'aspect, la texture, etc. de cette pommade, d'en faciliter la préparation et de rendre ses principes actifs mieux assimilables.

4. Un principe actif présente un effet thérapeutique alors qu'un excipient n'en a pas.

**17** 1. a. L'essence de wintergreen est un mélange constitué de 90 % de salicylate de méthyle et de 10 % d'autres espèces (elle contient au moins trois espèces chimiques puisque le chromatogramme montre trois taches).

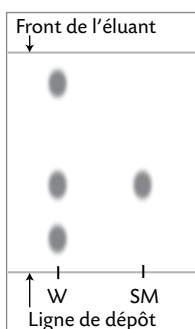
b. Lors de l'éluant d'un mélange d'espèces chimiques avec un éluant adapté, on observe que les espèces chimiques différentes migrent à des hauteurs différentes.

c. Pour un même éluant, la hauteur à laquelle migre une espèce chimique est la même que cette espèce soit pure ou dans un mélange.

d. L'essence de wintergreen contient 90 % de salicylate de méthyle. On doit donc observer pour l'essence de wintergreen une tache à la même hauteur que celle du salicylate de méthyle de référence.

e. Le chromatogramme réalisé est donc le chromatogramme B. C'est en effet le seul qui montre pour l'essence de wintergreen une tache à la même hauteur que celle du salicylate de méthyle de référence.

2. a. et b. Le chromatogramme correct sur lequel sont repérés les dépôts est représenté ci-contre.



**18** 1. a. Le principe actif de ces deux médicaments est le thiocholchicoside.

b. Le médicament princeps est le Coltramyl®. Le second médicament est un générique puisqu'il porte le nom de son principe actif.

c. Ces deux médicaments diffèrent par les excipients.

2. Le lactose et le saccharose sont mis en évidence sur les notices car ce sont des excipients à effet notoire : le lactose n'est pas toujours bien digéré, le saccharose est contre-indiqué pour les diabétiques et est cariogène.

3. a. Le thiocholchicoside a été créé à partir de la colchicine : il est synthétique. On ne le trouve pas dans la nature : il est artificiel.

b. La colchicine est solide à 20 °C. Elle peut être identifiée par mesure de sa température de fusion.

**19** 1. Le paludisme est une maladie infectieuse due à un parasite. Elle se transmet par les moustiques anophèles.

2. La quinine et l'artémisine sont des espèces naturelles puisqu'elles sont extraites de matières premières naturelles, l'arbre quinquina pour la quinine et l'armoise pour l'artémisine. La quinine peut aussi être de nature synthétique mais sa synthèse est coûteuse. La chloroquine, la plasmoquine et l'amodiaquine sont des espèces synthétiques artificielles créées par les chercheurs à partir de la quinine : elles n'existent pas dans la nature.

3. Le médicament contrôlé est une contrefaçon : il annonce la chloroquine comme principe actif, mais la substance qu'il contient ne donne pas une tache au même niveau que la chloroquine de référence : le médicament ne contient donc pas de chloroquine.

**20** Traduction : Chromatographie sur couche mince

Les techniques de dépistage par chromatographie sur couche mince (CCM) sont recommandées pour la détection des médicaments contrefaits. Les techniques de chromatographie sur couche mince sont plus spécifiques et sélectives que les tests de base de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour l'identification des constituants du médicament et donnent également moins d'interférences avec les excipients. En réponse aux mesures efficaces adoptées contre la contrefaçon, les faussaires ont souvent introduit de petites quantités des principes actifs d'origine dans les formes galéniques. Cela entraîne des résultats positifs d'identification et, de cette manière, les faussaires tentent de déjouer les techniques de détection.

Dans de tels cas, les tests de base sont insuffisants ; Les techniques de CCM sont donc préférées, car elles sont capables de donner des informations semi-quantitatives sur le principe actif et également sur tous les excipients des formes galéniques.

1. Les lettres TLC signifient « Thin Layer Chromatography ». En français, on désigne cette technique par les lettres CCM pour chromatographie sur couche mince.

2. a. Les faussaires introduisent de faibles quantités de principe actif dans leurs contrefaçons afin que celles-ci réagissent positivement aux tests d'identification de ces principes actifs.

b. La présence d'excipients peut présenter des inconvénients lors des tests chimiques classiques, car ils peuvent interférer avec les produits servant à l'identification des principes actifs et fausser les résultats des tests d'identification.

c. La chromatographie sur couche mince est alors plus adaptée aux contrôles des médicaments contrefaits que les tests d'identification des principes actifs, car elle est plus spécifique et sélective et donne des informations semi-quantitatives sur la quantité de principe actif présente dans le médicament testé.

3. Le médicament 2 est de bonne qualité, car il a au moins 80 % du principe actif attendu puisque la tache correspondante a une taille intermédiaire entre celle des taches 1 et 4. En revanche, le médicament 3 est une contrefaçon, car il contient bien moins de 80 % du principe actif attendu puisque la taille de la tache obtenue est très inférieure à celle obtenue pour le dépôt à 80 % de principe actif attendu (tache 4).

**21** 1. L'huile essentielle étudiée est constituée d'au moins deux espèces chimiques, car son chromatogramme présente deux taches.

2. On peut identifier l'eugénol et l'acétyleugénol dans l'huile essentielle car les deux taches visibles sur son chromatogramme sont situées respectivement à la même hauteur que ces deux substances de référence déposées en B et C.

3. Le rapport frontal de l'eugénol vaut :

$$R_f(\text{eugénol}) = \frac{d(\text{eugénol})}{D(\text{éluant})}$$

$d(\text{eugéno})$  désigne la distance parcourue par l'eugéno :  
 $d(\text{eugéno}) = 1,5 \text{ cm}$ .

$D(\text{éluant})$  désigne la distance parcourue par l'éluant pendant la même durée, c'est-à-dire la distance parcourue par l'éluant à partir de la ligne de dépôt :  $D(\text{éluant}) = 3 \text{ cm}$ .

Donc  $R_f(\text{eugéno}) = 0,5$ .

**22** 1. L'espèce correspondant à la tache centrale a plus d'affinité avec la plaque qu'avec le cyclohexane puisqu'elle n'a quasiment pas migré : elle a été retenue par la plaque et n'a pas été entraînée par le cyclohexane.

2. Les deux espèces ont été entraînées par l'acétone de manière similaire sans avoir été retenues par la plaque. Elles ont donc plus d'affinité pour l'acétone que pour la plaque.

3. On observe deux cercles colorés, ce qui signifie que les deux espèces chimiques n'ont pas migré avec la même vitesse lors de l'élu-tion : elles n'ont donc pas la même affinité pour la plaque et pour l'éluant.

4. L'éluant qui entraîne le citral et le limonène tout en assurant une séparation de ces deux espèces lors d'une chromatographie sur couche mince est un mélange constitué de 90 % de cyclohexane et de 10 % d'acétone.

**23** Remarque : Dans le **doc. 1**, la concentration maximale pour les formes à libération accélérée, traditionnelle et retardée est la même et elle est égale à trois fois la concentration efficace.

### Réponses aux pistes de résolution (p. 336)

1. Le seuil de toxicité correspond à la valeur minimale de la concentration du principe actif dans le plasma à partir de laquelle il y a des risques pour le malade.

2. Plusieurs formes galéniques sont disponibles ; leur action pourra être différente.

3. Pour agir rapidement, il faut utiliser la forme à libération accélérée : ce sera la première forme administrée.

4. La forme à libération prolongée permet d'avoir une durée d'action longue, mais cette forme n'a pas une action rapide : ce sera la seconde forme choisie. Les prises du médicament, suivant la première administration, se font 1 h avant que sa concentration plasmatique redevienne égale à la concentration efficace pour conserver l'efficacité du médicament.

5. La durée d'action (concentration supérieure ou égale à la concentration efficace) du premier médicament administré est de 4 h, celle du médicament à libération prolongée utilisée en second est d'environ 24 h : deux prises ne suffisent pas pour soulager le malade pendant 48 h.

### Une réponse possible

#### • Introduction présentant la problématique :

Pour trouver comment soulager rapidement, durablement et sans risque pour le malade pendant 48 h, il faut déterminer la nature des formes galéniques à utiliser ainsi que le nombre de prises de ces formes.

#### • Mise en forme de la réponse :

La première forme administrée doit être à libération accélérée. Il faut ensuite choisir d'administrer la forme à libération prolongée 3 h après la prise de la première forme de façon à ce que la concentration du principe actif ne devienne pas inférieure à la concentration efficace. La durée d'action de cette seconde forme étant d'environ 24 h, il sera nécessaire d'envisager deux prises successives du médicament à libération prolongée pour soigner le malade pendant 48 h.

#### • Conclusion revenant sur la problématique :

En conclusion, pour soulager le malade rapidement et sans risque pendant 48 h, trois prises sont nécessaires, en commençant par la forme à libération accélérée, puis en continuant par la forme à libération prolongée. On peut vérifier dans le **doc. 2** qu'avec trois prises successives la concentration maximale en principe actif reste toujours nettement inférieure à la concentration toxique.

Grille d'évaluation pour le professeur : voir p. 91.

**24** 1. Les différentes formes galéniques présentées sont des comprimés pour le Lévothyrox® 125 et la Lévothyroxine Biogaran®, une solution injectable pour la L Thyroxine Serb® et une solution buvable pour la L Thyroxine Serb®.

2. L'unité utilisée pour indiquer la masse de principe actif est le  $\mu\text{g}$  (microgramme :  $1 \mu\text{g} = 10^{-6} \text{ g}$ ).

3. a. Le principe actif de ces médicaments est la lévothyroxine sodique. Il s'agit d'une hormone de synthèse.

b. On pourrait identifier ce principe actif par mesure d'une de ses caractéristiques physiques ou par chromatographie sur couche mince.

4. a. Le médicament princeps est le Lévothyrox®. Tous les autres sont des génériques, leur nom reprend celui du principe actif auquel on a ajouté le nom du laboratoire qui le produit.

b. Ces médicaments peuvent différer par leur forme galénique et par les excipients qu'ils contiennent.

5. Une goutte de solution buvable contient  $5 \mu\text{g}$  de principe actif. Pour obtenir la même masse que pour un comprimé de Lévothyrox® 125, il faut donc utiliser  $125/5 = 25$  gouttes.

6. Il n'a pas été possible de remplacer le Lévothyrox® 125 par un de ses génériques car le principe actif de ce médicament est une hormone à marge thérapeutique étroite : un changement de formulation, c'est-à-dire de forme galénique et/ ou d'excipient, peut perturber l'équilibre thérapeutique de certains patients.