2008

Licence Industries Chimiques et Pharmaceutiques : BPL & BPF

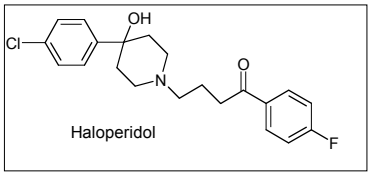
Examen de chimie appliquée et thérapeutique - 27 juin 08

I) Quelles étapes ou phases de développement sont nécessaires pour qu'un principe actif soit autorisé par les autorités de santé (FDA..) ? (2 points)

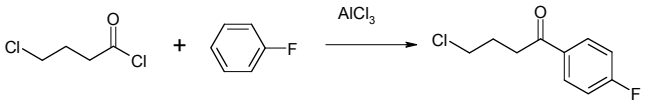
II) Quel est la finalité de chacune des phases ? Préciser les durées des phases et le principe des tests pratiqués dans chaque phase (4 points)

III) Lister les analyses à réaliser sur un principe actif afin de le contrôler et expliquer à quoi elles servent :
   a. Au démarrage de la phase I
   b. Pendant la commercialisation
   (4 points)

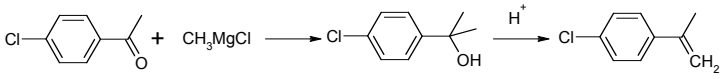
IV) Le principe actif de l'Haloperidol (antipsychotique de Jansen-Cilag) est produit selon le procédé suivant.
   - Donner 4 inconvénients de ce procédé (4 points) ?
   - Ce procédé est-il économe en atomes (1 point) ?
   - Quelle amélioration pourrait-on apporter au procédé (1 point) ?
   - Quels sont les quatre sous-produits principaux du procédé (4 points) ?

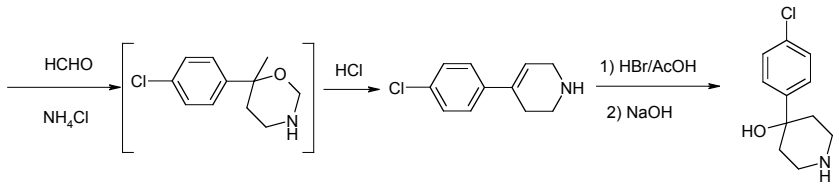


Partie I



Partie II





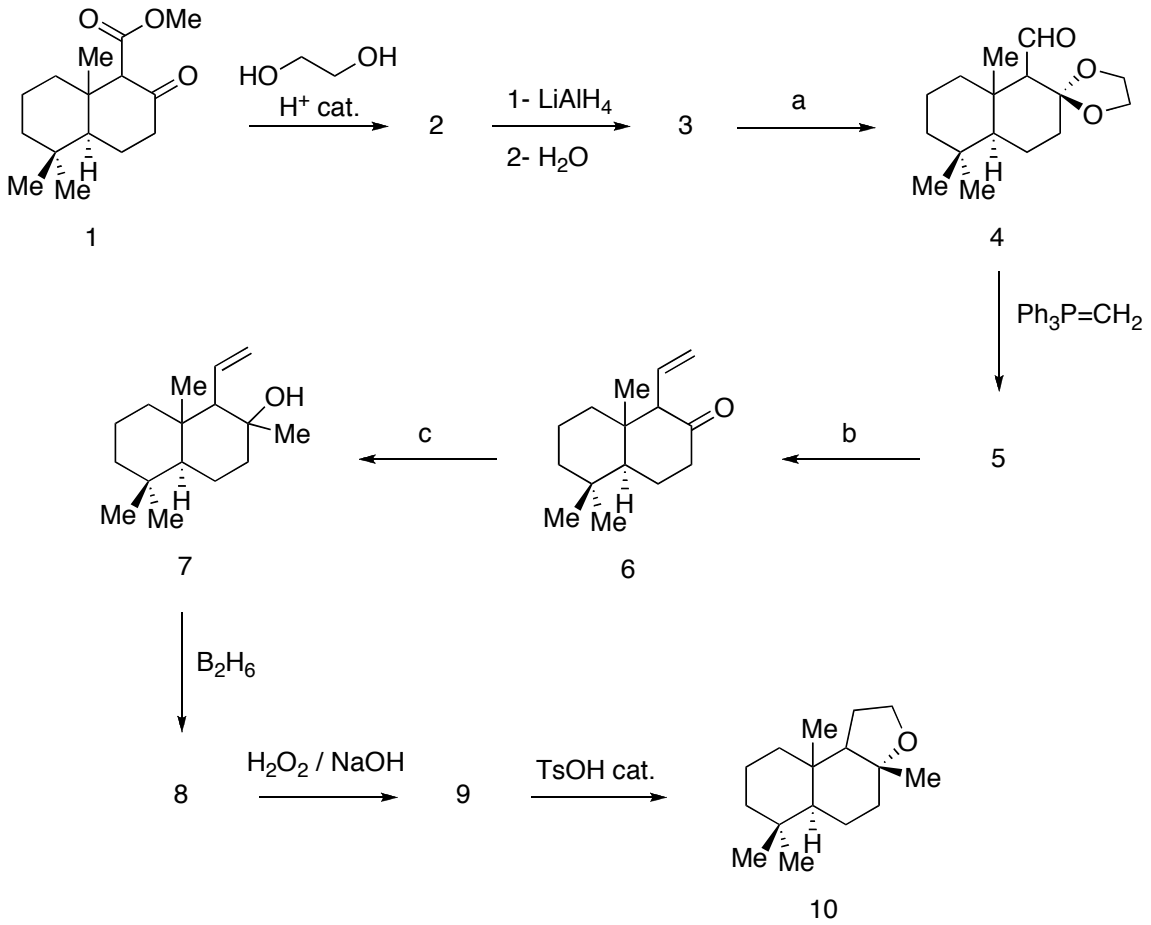
Puis

I + II → Haloperidol

NB: Cette partie du sujet est à composer sur une feuille séparée:

Problème (30 min)

L'ambre gris est un parfum très fin extrait des concrétions intestinales rejetées par les cachalots suite à la digestion de l'encre de sèche. Sa rareté et ses propriétés fixatrices on amené les chimistes à réaliser la synthèse de ses différents constituants dont l'Ambrox **10**. La synthèse proposée pour cette molécule est faite à partir du cétoester **1** selon le schéma ci-dessous :



1- Donner les structure des composés **2**, **3**, **5**, **8** et **9** et préciser la nature des réactifs **a**, **b** et **c**. Remarque : B_2H_6 est le dimère du borane BH_3 ; En théorie, il faut utiliser six fois moins de molécule **7** que de diborane.

2- Quelle est l'utilité de la première étape de cette synthèse ?

3- Quel est le nom de l'étape **4->5** ? Quel est le nom du réactif utilisé dans cette étape ? Comment ce réactif peut-il être préparé ?

4- Préciser les mécanismes pour les réactions **1->2**, **3->4**, **4->5**, **7->8**, **8->9**.

5- Donner la structure du réactif utilisé en quantité catalytique pour réaliser l'étape **9->10**. Sous quelle autre abbréviation peut-on trouver ce réactif ?

6- Quelle molécule obtiendrait-on par hydrolyse de la fonction ester du cétoester **1** suivie d'un chauffage ? Donner le mécanisme de cette réaction.

UNIVERSITE DE BOURGOGNE
U.F.R. Sciences et Techniques
Filière : Licence Professionnelle ICP

Année: 2008-2009
Date: 27 juin 09

Session : 1

EPREUVE : Chimie Appliquée

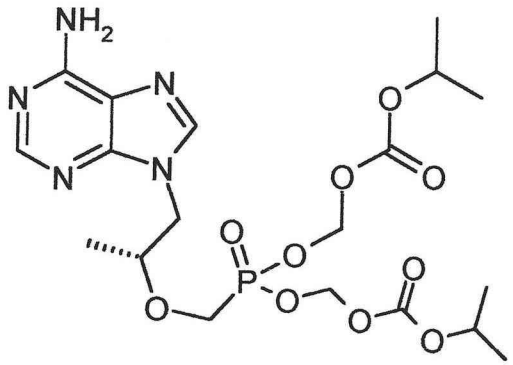
Durée : 2h

(sans document)

NB: les deux parties sont à composer sur des feuilles différentes

1ère partie: (1h30)

Le Ténofovir Disoproxil, commercialisé depuis une dizaine d'année par la société Gilead sous le nom de Viread®, est un inhibiteur de la transcriptase inverse qui est utilisé en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des malades infectés pas le VIH-1 résistants aux autres traitements.



Tenofovir Disoproxil

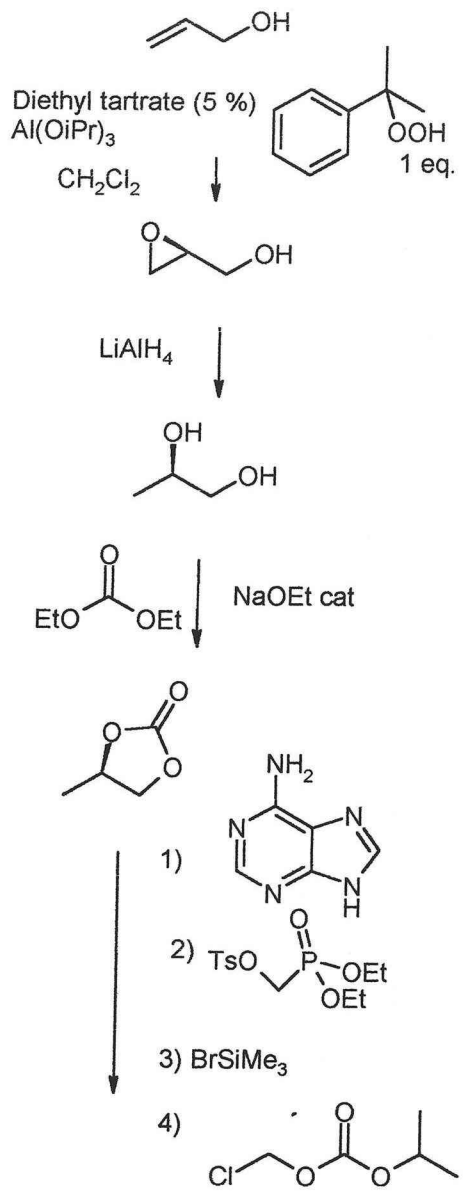
I) Quelles sont les trois phases de développement nécessaires pour que les autorités de santé américaines et européennes (FDA..) autorisent la mise sur le marché d'un principe actif nouveau ? (2 points)

II) Quel est la finalité de chacune des phases ? Préciser les durées des phases et le principe des tests pratiqués dans chaque phase (5 points)

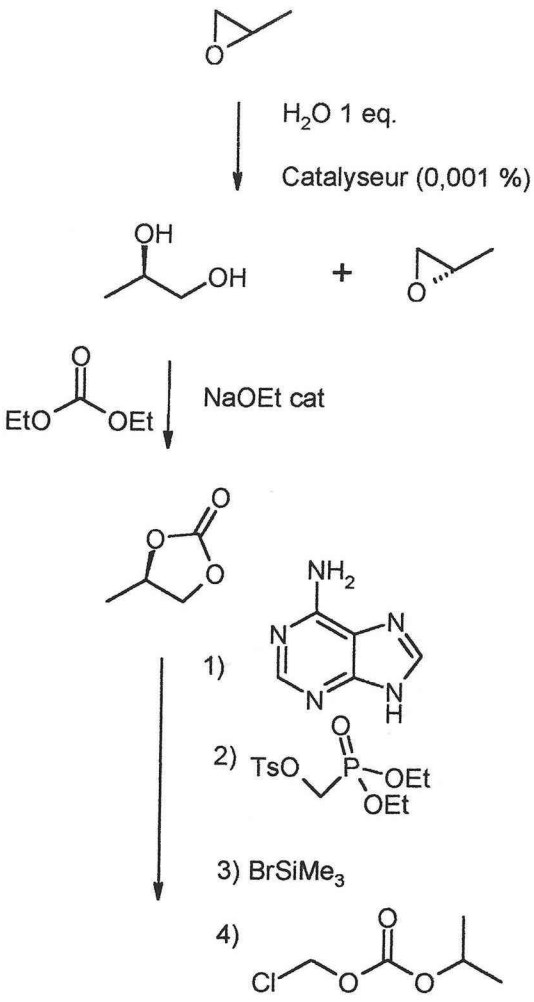
III) Lister les analyses chimiques à réaliser sur le principe actif lors de sa commercialisation et à quoi elles servent (5 points)

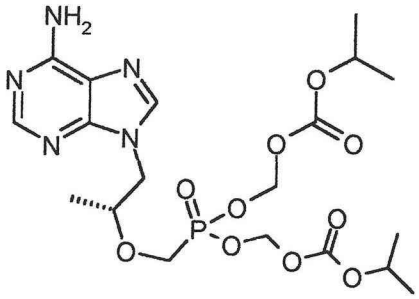
IV) Donner 6 avantages et inconvénients des deux procédés de production du Tenofovir décrits page suivante et expliquer pourquoi le procédé commercial est plus industriel que le procédé initial (8 points).

Procédé initial



Procédé commercial

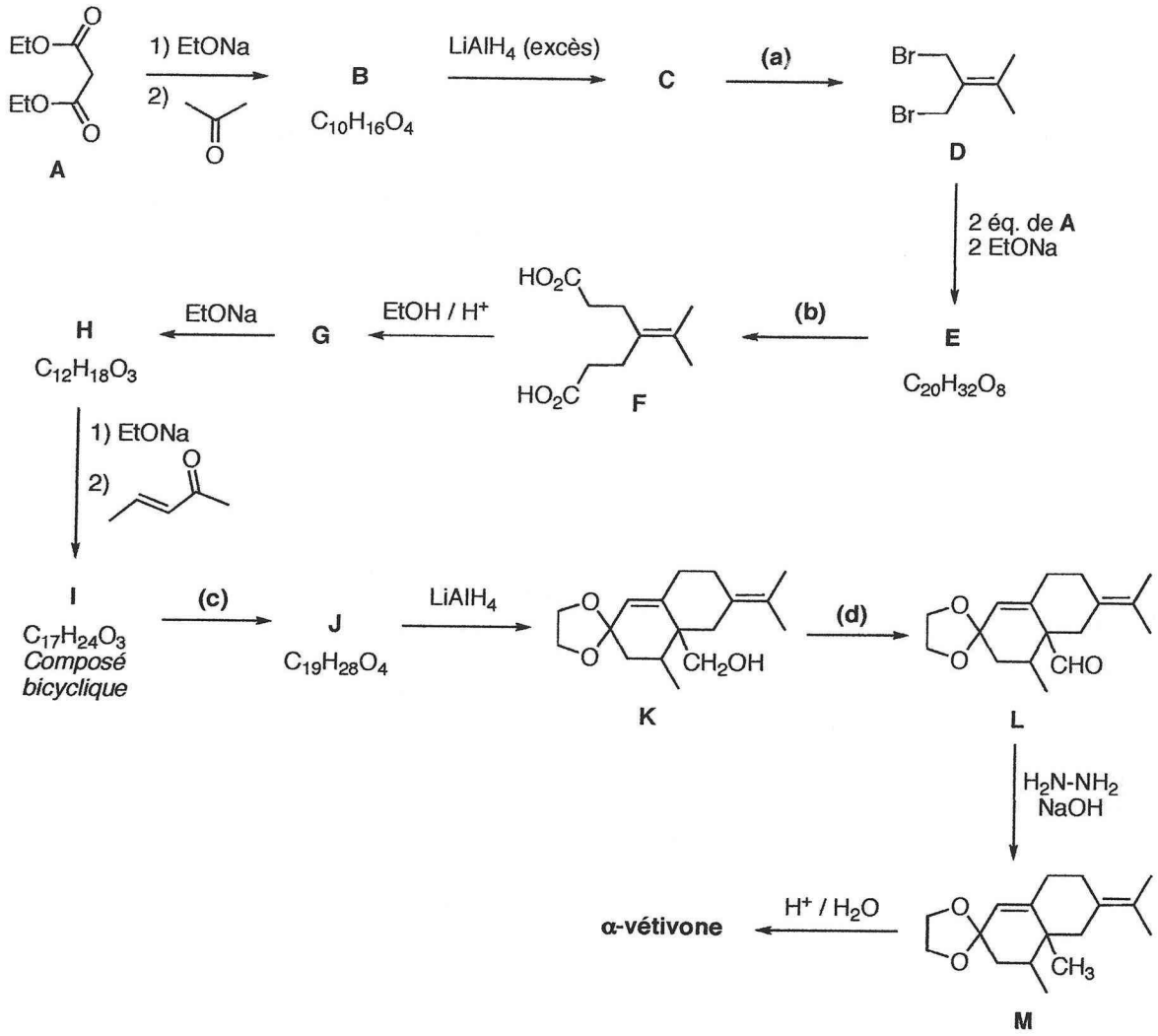




Tenofovir Disoproxil

2ème partie: (30 mn)

L'essence de vétyver utilisée en parfumerie contient un sesquiterpène odorant nommé α-vétivone. La synthèse de celui-ci est décrite ci-dessous.



1- Donner les structures des composés **B**, **C**, **E**, **G**, **H**, **I**, **J** et de la vétivone. Compléter les réactions **a**, **b**, **c** et **d**.

2- Quelle est l'utilité de l'étape **c** ?

3- Détailler les mécanismes pour les réactions **A->B**, **E->F** et **H->I**.

4- Question "bonus" : Donner le mécanisme de l'étape **L->M**.

UNIVERSITE DE BOURGOGNE
U.F.R. Sciences et Techniques
Filière : Licence Professionnelle ICP

Année: 2012-13
Date: 28 juin 2013

Session : 1

EPREUVE : Chimie Appliquée

Durée : 2h

(sans document)

NB: les deux parties sont à composer sur des feuilles différentes

1ère partie: (1h20) Chimie pharmaceutique

Questions générales

1. **Assurance qualité et bonnes pratiques :**

   a) Citer les grandes règles de l'assurance qualité

   b) Au cours du développement et de la commercialisation du médicament, quelles sont les différentes bonnes pratiques auxquelles l'industrie pharmaceutique doit se conformer, quelle catégorie de bonnes pratiques a été mise en place la première ?

   c) Bonnes pratiques de fabrication, que signifient les « 5 M » de la règle des 5 M

2. **Comment définiriez-vous le médicament de demain ?**

3. **Médicaments et contrefaçon :**
   a. Qu'est-ce que la contrefaçon ?
   b. Quelles en sont les conséquences ?
   c. Qui a décidé de s'unir pour lutter contre la contrefaçon, quand ?

Questions / Réponses

1. **ADME, ces quatre lettres sont successivement les abréviations de :**

   A = Absorption
   a. Vrai
   b. Faux

   D = Différenciation
   a. Vrai
   b. Faux

   M = Maladie
   a. Vrai
   b. Faux

   E = Estimation
   a. Vrai

b. Faux

2. Au cours du développement d'un médicament

Le nombre de phases cliniques est de quatre, après quelle phase clinique l'AMM est-elle délivrée ?

a. Phase deux
b. Phase trois
c. Phase quatre

Quel est l'organisme qui délivre les AMM en France ?

a. Le directeur général de l'ANSM
b. La Commission de transparence
c. La Haute Autorité de Santé

3. Les différents médicaments

Un médicament orphelin est destiné à traiter des maladies rares. En Europe, une maladie est définie comme rare si le nombre des cas est :

a. ≤5 pour 1 000
b. ≤5 pour 10 000
c. ≤5 pour 100 000

Le nombre de médicaments orphelins autorisés en UE est :

a. < 100
b. Compris entre 100 et 150
c. > 150

Les médicaments génériques :

En 2012, leur vente représente

a. 1 boîte sur 2
b. 1 boîte sur 4
c. 1 boîte sur 10

En France lors de la mise sur le marché du 1er générique, le prix est égal à

a. 60% du prix du médicament princeps
b. 40% du prix du médicament princeps
c. 30% du prix du médicament princeps

Les médicaments homéopathiques :

1 CH correspond à une dilution au

a. 1/10ème
b. 1/50ème
c. 1/100ème

4. Les études de toxicité règlementaires d'un principe actif pour l'obtention de l'AMM :

Leur durée est fonction de la durée des essais cliniques

a. Vrai
b. Faux

Doivent répondre aux normes « bonnes pratiques de laboratoire »

a. Vrai
b. Faux

5. La conception d'un médicament peut-être

Due au hasard,

Citez un exemple …….

Rationnelle,

Citez un exemple …….

Issue d'un screening à haut débit

Citez un exemple …….

6. L'aspirine

Quelle est la dénomination commune internationale (DCI) de l'aspirine
Réponse :……

Son mécanisme d'action a t'il été découvert avant ou après sa commercialisation

a. Avant
b. Après

7. Les benzodiazépines :

Pour appartenir au groupe des benzodiazépines la structure chimique d'un produit doit répondre à 3 critères, lesquels :

1.
2.
3.

Citez 3 effets pharmacologiques des benzodiazépines

1.
2.
3.

8. Histoire du médicament

Quel a été le 1er antibiotique commercialisé ?

a. Pénicilline
b. Streptomycine
c. Erythromycine

A quel siècle a t'il été découvert ?

a. 18ème
b. 19ème
c. 20ème

Fin 2012, la FDA a autorisé un nouvel antibiotique, pour quelle maladie ?

a. Septicémie
b. Tuberculose
c. Infections urinaires
d. Infections nosocomiales

La 1ère vaccination a eu lieu au

a. 16ème siècle
b. 17ème siècle
c. 18ème siècle
d. 19ème siècle

9. Selon leur classe thérapeutique, les sulfonylurées possèdent les propriétés suivantes :

a. Antidiabétiques
b. Antihypertensives
c. Diurétiques

d. Antibactériennes
e. Anxyolitiques

10. Les statines :

Quelle est leur activité pharmacologique principale

a. Diminuer le taux de mauvais cholestérol (LDL-cholestérol)
b. Augmenter le taux de bon cholestérol (HDL-cholestérol)
c. Diminuer le taux de glucose sanguin

Les statines inhibent la synthèse du glucose

a. Vrai
b. Faux

11. Les antidiabétiques :

Parmi ces différentes classes d'antidiabétiques, laquelle est la plus récente (médicaments récemment autorisés par la FDA et l'EMA)

1. Biguanides
2. Sulfonylurées
3. Inhibiteurs de DPP-4 et analogues de GLP-1
4. Inhibiteurs de SGLT-2

Quel est l'organe cible de ces nouveaux produits ?

a. Le foie
b. Le rein
c. L'intestin

12. Les bonnes pratiques et l'assurance qualité

La conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH) est une initiative tripartite, quels sont les trois pays initiateurs :

a. La Chine, l'URSS et les Etats-Unis
b. La France, le Japon et les Etats-Unis
c. L'Union Européenne, la Chine et les Etats-Unis
d. L'Union Européenne, le Japon et les Etats-Unis

En combien de catégories les directives de l'ICH sont-elles divisées ?

a. 2
b. 3
c. 4
d. 5

Les produits de tatouage sont soumis aux bonnes pratiques de laboratoire :

a. Vrai
b. Faux

13. Calcul du coût de revient

Le calcul du coût de production du principe actif peut se faire par centre de coût ou par nature des coûts, quel est le mode de calcul le plus couramment utilisé :

a. Centre de coût
b. Nature des coûts

Pour quelle raison ?

Réponse :……
……

Selon la méthode utilisée, le compte de résultats est modifié

a. Vrai

b. Faux

Dans l'exemple suivant, calculer la marge

Coût de revient unitaire : 160€

Prix de vente unitaire : 200€

Marge (%), détailler le mode de calcul

Réponse : ……..

14. Principe actif

Le principe actif est la substance responsable de l'activité du médicament

a. Vrai
b. Faux

En quoi consiste

1. Le développement pharmaceutique

Réponse :

2. Le développement chimique

Réponse :

15. Le développement du médicament

Par qui est déterminée la dénomination commune internationale d'un médicament

a. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament
b. L'Organisation Mondiale de la Santé
c. La Croix Rouge

En règle générale la durée de développement d'un médicament est

a. < 7 ans
b. Compris entre 7 et 12 ans
c. > 12 ans

16. Le prix des médicaments

Le prix des médicaments non remboursables est libre

a. Vrai
b. Faux

Pour les médicaments remboursables, le prix est accordé pour une durée de

a. 2 ans
b. 5 ans
c. 10 ans
d. La durée de vie du médicament

17. Les chiffres de l'industrie pharmaceutique

En 2012, le chiffre d'affaires des exportations de la chimie fine pharmaceutique a-t-il été

a. < à celui des importations
b. > à celui des importations

Sur les 250 entreprises commercialisant au-moins une spécialité pharmaceutique à usage humain, prêt de 50% du chiffres d'affaires est réalisé par :

a. Les 5 premiers groupes
b. Les 10 premiers groupes
c. Les 50 premiers groupes

Quelle est la famille professionnelle qui emploie le plus de salariés ?

a. R&D

b. Production
c. Commercialisation
d. Administratif

18. Blockbuster

Un blockbuster est un médicament dont le chiffre d'affaires annuel est

a. > 0,1 milliard €
b. > 0,5 milliard €
c. > 1 milliard €

19. Maladies et mortalité

En 2008 quelle était la 1ère cause de mortalité en France

a. Le cancer
b. Les maladies cardiovasculaires
c. Le diabète + la maladie d'Alzheimer

Dans le monde une personne meurt du diabète

a. Toutes les 7 secondes
b. Toutes les 7 minutes
c. Toutes les 7 heures

20. Définir ce que sont :

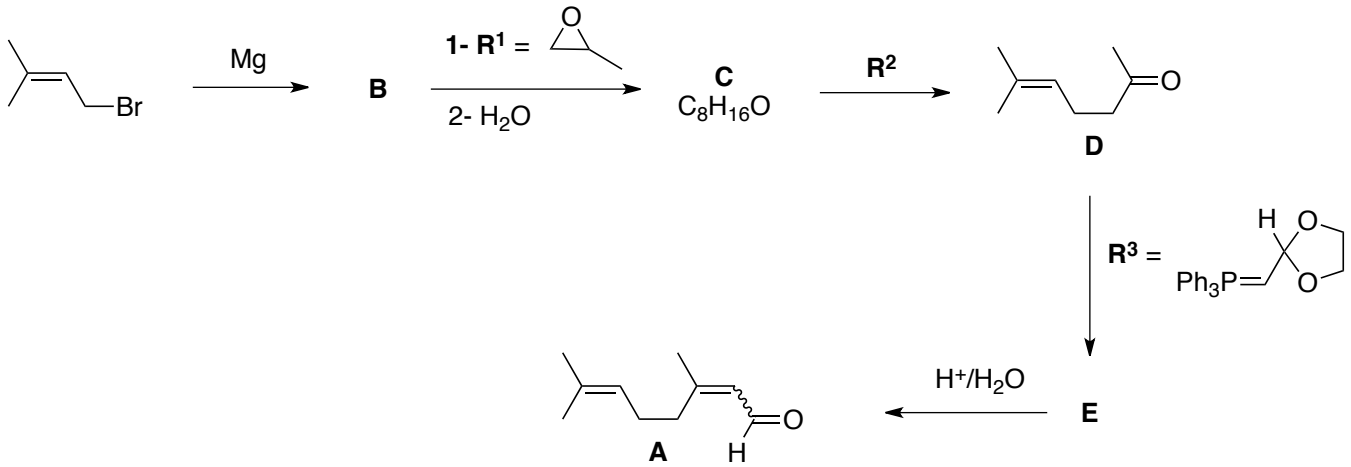
a. Les médicaments éthiques
Réponse ……

b. Les médicaments semi-éthiques
Réponse……

2ème partie: (40 mn) (Répondre sur une autre feuille)

Problème I (30 min)

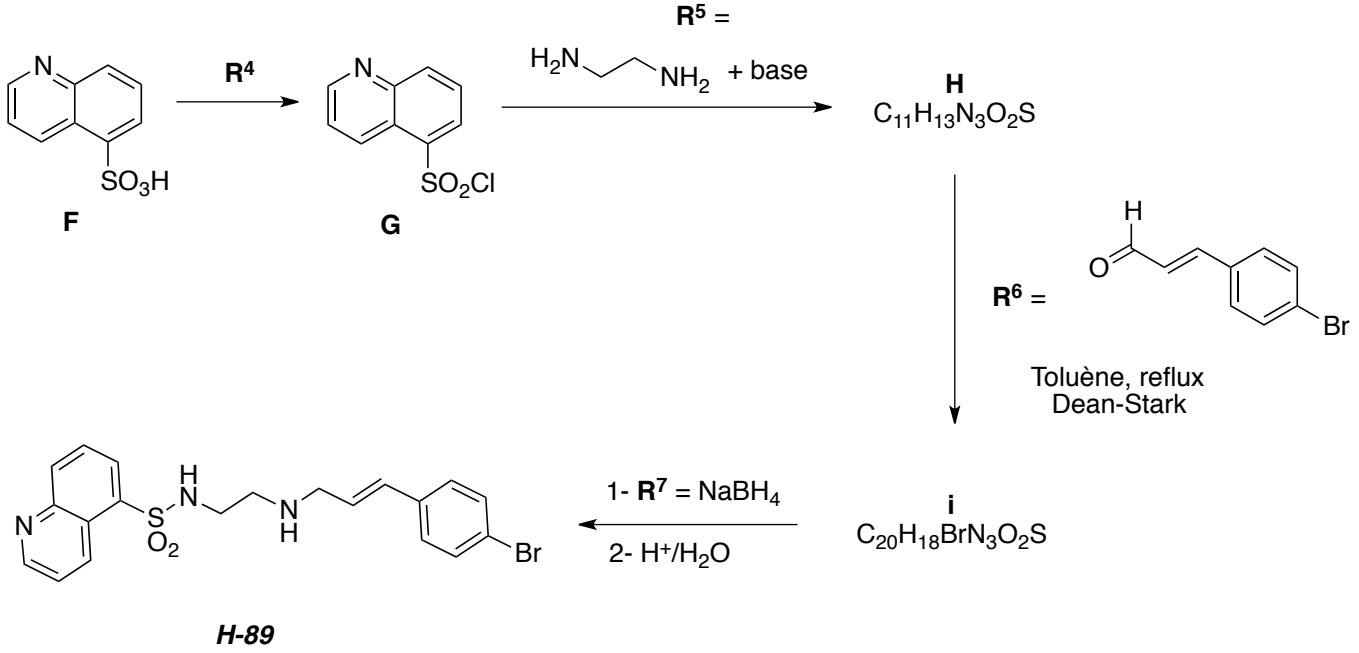
Le citral **A**, mélange de néral (isomère *cis*) et de gérénial (isomère *trans*), peut être obtenu par la suite de réactions suivante :



1- Donner les structures des composés **B**, **C** et **E**. Préciser la nature du réactif $\mathbf{R^2}$.
2- Détailler les mécanismes pour les réactions **B->C** et **D->E**.
3- Comment peut-on préparer le réactif $\mathbf{R^3}$ à partir du bromoacétaldéhyde (aussi appelé 2-bromoéthanal), d'éthane-1,2-diol, de triphénylphosphine (PPh_3) et de tout autre réactif que vous préciserez ? Donnez les mécanismes des réactions impliquées.
4- Le réactif **R1** peut être préparé par action de l'acide *meta*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) sur le propène. Donner le mécanisme de cette réaction.
5- Que donnerait la réaction entre le propène et le borane Sia_2BH, suivie d'un traitement par le mélange H_2O_2/NaOH ? Donne le mécanisme de ces réactions.

Problème II (10 min)

Le H-89 est un inhibiteur d'une famille d'enzymes appelée "protéine kinase A" (PKA). Il est à ce titre très utilisé en recherche biomédicale afin de mettre en évidence les mécanisme biologiques impliquant de telles enzymes. Cette molécule peut-être obtenue selon le schéma ci-dessous :



1- Donner les structures des composés **H** et **I**. Préciser la nature du réactif $\mathbf{R^4}$.
2- Détailler les mécanismes pour les réactions **F->G** et **I->*H-89***.
3- Quelle est l'utilité du "Dean-Stark" ?

UNIVERSITE DE BOURGOGNE
U.F.R. Sciences et Techniques
Filière : Licence Professionnelle ICP

Année: 2014-15
Date: 26 juin 2015

Session : 1

EPREUVE : Chimie Appliquée

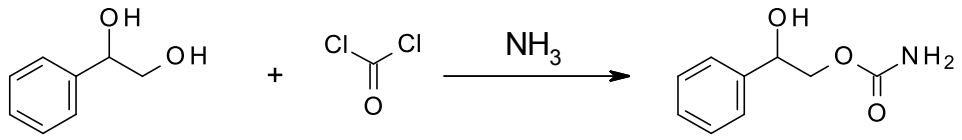
Durée : 2hsalle B 201 10h15-12h15

(Sans document)

NB: les deux parties sont à composer sur des feuilles différentes

1ère Partie: 1h15

Le styramate est un décontractant musculaire synthétisé comme suit:



1-phenyl-1,2-ethanediol ou "diol" Phosgène Styramate

1- Lister les analyses chimiques à réaliser sur le principe actif (au moins 6) lors de sa commercialisation et à quoi elles servent (3 points)

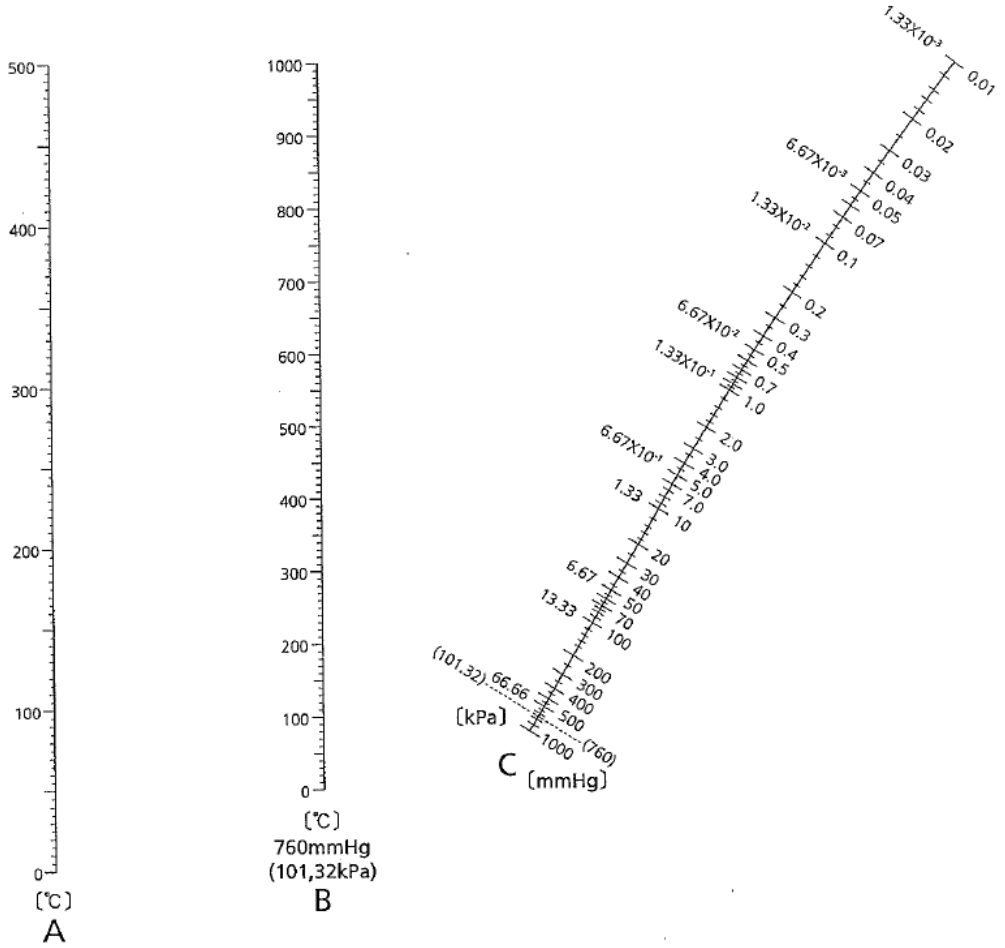
2- Le produit est recristallisé dans l'acide formique puis est filtré. (3 points)
Citer trois différents types de filtres.

Quel est l'intérêt d'une nucléation secondaire par rapport à une nucléation primaire ?

Comment privilégier une nucléation secondaire ?

A quelle température va s'évaporer de l'acide formique (101 °C à Patm/760 mmHg) sous 1.33 kPa (10 mmHg) de pression (température approximative demandée) ?

_____



•How to calculate the bp under atmospheric pressure from bp under reduced pressure

① Connect a degree on the line C and its corresponding bp on the line A under reduced pressure using a straight line.

② An intersection found by step 1 on the line B serves as an approximate bp in atmospheric pressure.

*This nomograph applies to nonassociated solvent.
Since the bp obtained from this nomograph is an approximate value, it is not an exact bp.

Reference : Science of Petroleum, Vol.II. p.1281 (1938).

3- Le produit est micronisé avant d'entrer dans la composition des comprimés. (3 points)
Expliquer brièvement le principe d'un broyage.

_____
_____
_____

Expliquer brièvement le principe de la micronisation.

_____
_____

Quels sont les principaux avantages de la micronisation par rapport au broyage (au moins 2 avantages) ?

_____
_____
_____

4- Expliquer comment réaliser le prix de vente de ce principe actif. (3 points)

Sur un procédé déjà existant, citer 3 manières différentes de diminuer les coûts de production ?

5- Un problème survient au cours de sa synthèse, le produit n'a pas la pureté attendue (3 points). Citer les 5 M

Réaliser un test d'Ishikawa (arête de poisson). Une seule proposition de cause attendue pour chacun des « M » (feuille ci-contre)

Citer une autre méthode employée dans l'industrie servant à trouver l'origine de ce problème. L'expliquer brièvement.

6- Un chimiste modifie la voie de synthèse en supprimant le phosgène (cancérigène) et l'ammoniaque (question bonus 2 points)
Dans le cas d'un produit commercial Peut-on modifier la synthèse immédiatement et vendre pour usage humain un produit réalisé avec cette nouvelle voie de synthèse ? Justifier la réponse

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

Si cette optimisation survient au cours des études cliniques (phase I à III), quel peut être l'impact ?

_____
_____
_____
_____

UNIVERSITE DE BOURGOGNE
U.F.R. Sciences et Techniques
Filière : Licence Professionnelle ICP

Année: 2014-15
Date: 26 juin 2015

Session : 1

EPREUVE : Chimie Appliquée

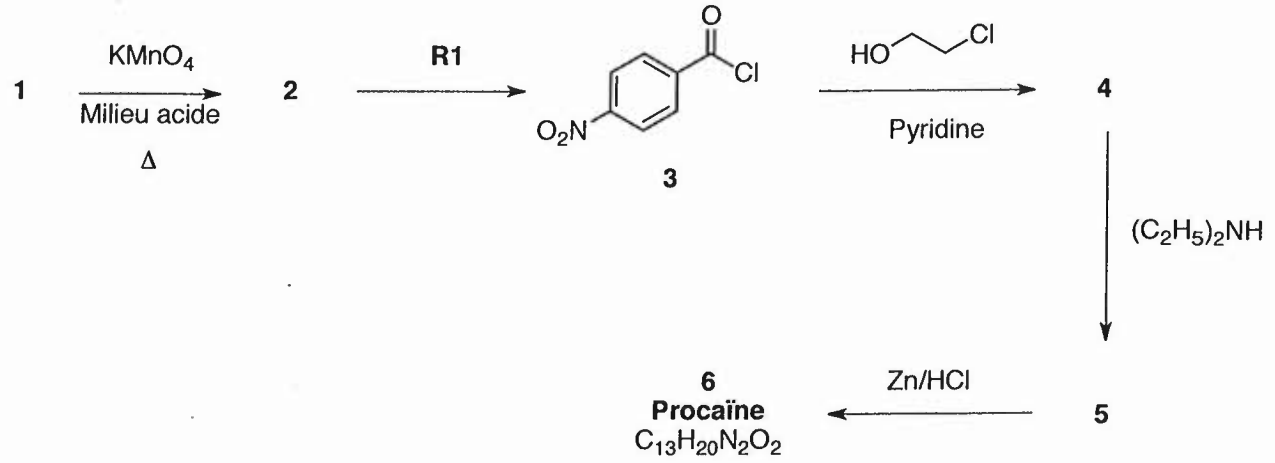
Durée : 2h salle B201 10h15-12h15

(sans document)

2ème partie: (45 mn) (Répondre sur une autre feuille)

Problème 1 (15 min)

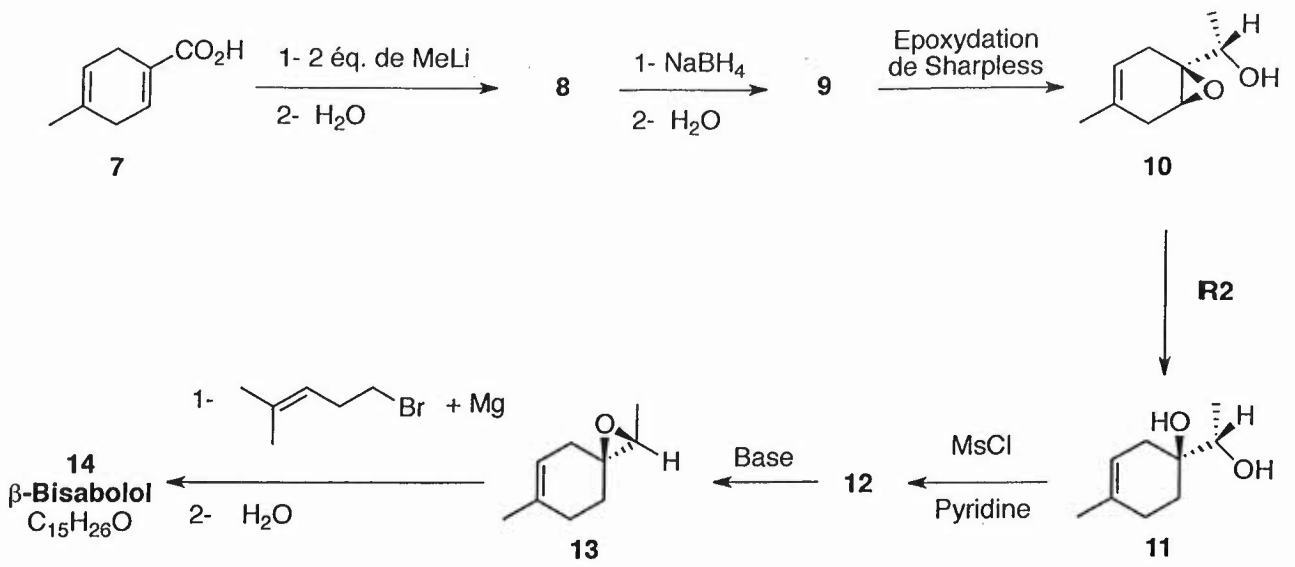
La Procaïne est le nom générique d'un anesthésique local proposé sous les marques Novocaïne® et Novitan®. Sa synthèse à partir du *p*-nitrotoluène **1** est décrite ci-après.



1- Identifier **1**, **2**, **4**, **5** et **6** ainsi que le réactif **R1**.
2- Donner le mécanisme de la réaction **3** -> **4**. Quel(s) est(sont) le(s) sous-produit(s) de cette réaction ?
3- Proposer un autre réactif pour la réaction **5** -> **6**.

Problème 2 (30 min)

Le bisabolol est un alcool sesquiterpène monocyclique à l'arôme légèrement floral et possédant un action anti-inflammatoire. Il possède également des propriétés cicatrisantes anti-microbiennes et est utilisé en cosmétique. La synthèse de son isomère β est donnée ci-après.



1- Identifier **8, 9, 12** et le **β-bisabolol 14** ainsi que le réactif **R2**.

NB: on rappelle que le chlorure de mésyle MsCl (ou CH_3SO_2Cl) réagit avec les alcools ROH pour former un mésylate ROMs dans lequel le groupement OMs est un bon groupe partant.

2- Donner le mécanisme des réactions **7** -> **8**, **8** -> **9** et **13** -> **14**.

3- Justifier la régiosélectivité des réactions **10** -> **11** et **13** -> **14**, ainsi que celle de la réaction **11** -> **12**. Expliquer la stéréochimie observée sur l'époxyde **13**.

4- Expliquer pourquoi le groupe OMs est un bon groupe partant.

5- Quel composé **15** obtiendrait-on en traitant l'intermédiaire **11** par de l'acétone en milieu acide, puis successivement par le borane (BH_3) et un mélange H_2O_2/NaOH ?

UNIVERSITE DE BOURGOGNE
U.F.R. Sciences et Techniques
Filière : Licence Professionnelle ICP

Année: 2015-16
Date: 24 juin 2016

Session : 1

EPREUVE : Chimie Appliquée

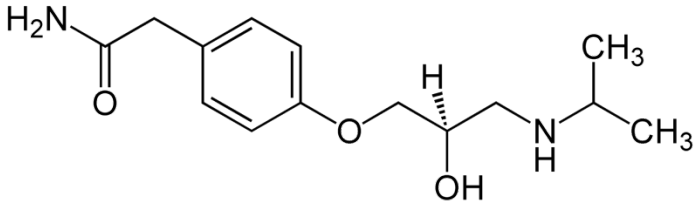
Durée : 2h salle B 201 10h15-12h15

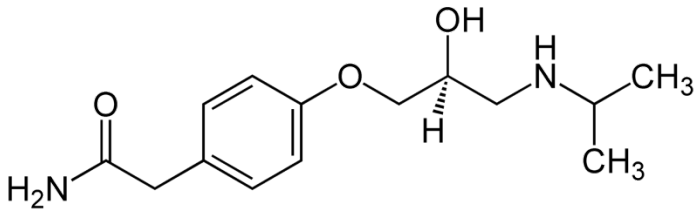
(Sans document)

NB: les deux parties sont à composer sur des feuilles différentes

1ère Partie: 1h15

Le sujet porte sur l'aténolol et la synthèse racémique (±) de la molécule. L'aténolol est une molécule de la classe des bêta-bloquants, utilisée pour traiter l'hypertension artérielle, l'angine de poitrine ou l'infarctus du myocarde





1- Dire s'il s'agit d'un principe actif ou d'un excipient (1 point) ?

_____

2- Proposer une liste d'au moins 6 tests à réaliser pour sa libération. Décrire brièvement leur utilité (6 points)

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

3- Lors de la dernière étape, le produit fini est actuellement recristallisé dans l'éthanol (4 L d'éthanol sont nécessaire pour recristalliser 1 kg de produit). Néanmoins, l'utilisation du méthanol permettrait l'utilisation de moins de solvant (3 L de méthanol pour recristalliser 1 kg de produit).

Proposer une explication chimique pour cette amélioration de solubilité ? (1 point)

_____

Quel est le désavantage du méthanol par rapport à l'éthanol ? (1 point)

_____

En considérant les alcools avec des prix équivalent (4 L d'éthanol valant la même chose que 3 L de méthanol), la molécule couterait elle plus ou moins cher à produire ? Expliquer ? (3 points)

_____

_____

_____

Proposer d'autres moyens de gain/compensation financières ? (2 point)

_____

_____

Si le produit est simplement trituré dans le méthanol (solubilisation incomplète), il est possible de diminuer encore ce volume de solvant. Industriellement, que faut-il vérifier avant de choisir la trituration ou la recristallisation ? (1 point)

_____

Réglementairement, quel type d'impact cela serait-il ? (1 point)

_____

4- Les chimistes optent pour la cristallisation avec 3L de méthanol par kg de produit. Comment doit être travaillée la cristallisation et pourquoi ? (2 points)

_____

_____

_____

_____

_____

_____

Quel(s) filtre(s) devrai(en)t être utilisé(s) ?. Expliquer via un schéma leur fonctionnement. (3 points)

_____

_____

Décrire les différentes étapes de la filtration sur le filtre ? (3 points)

_____

_____

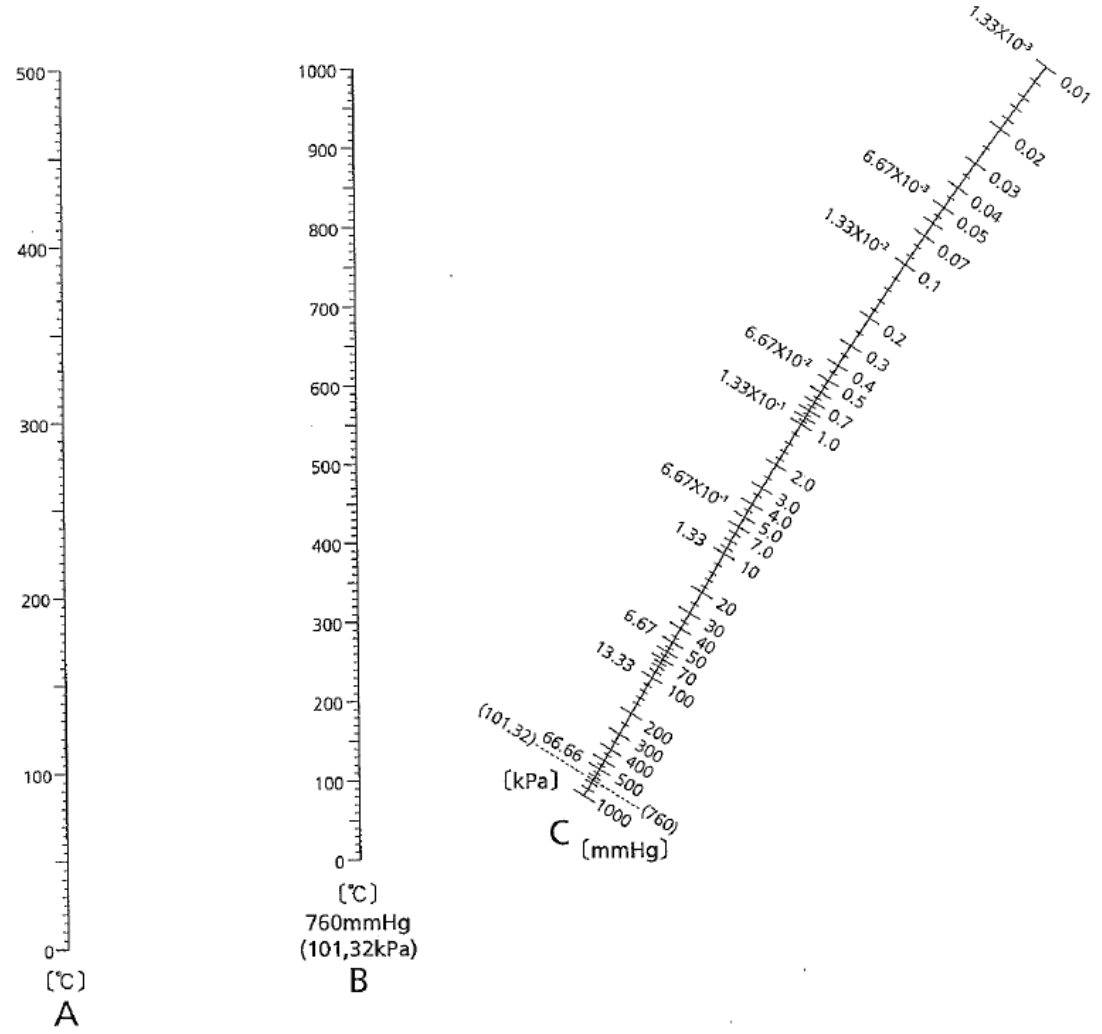
_____

_____

_____

5- Il faut sécher le produit. A pression atmosphérique, le méthanol boue à 65 °C. A quelle température va-t-il s'évaporer de sous 400 mmHg de pression (température approximative demandée) ? (2 points)

_____



Le produit fait des agglomérats lors du séchage. Proposer une explication à ce phénomène (1 point) ?

_____

Comment l'éviter (1 point) ?

_____

Comment y remédier (1 point) ?

_____

6- Le produit est micronisé avant d'entrer dans la composition des comprimés.
Expliquer brièvement le principe d'un broyage. (2 points)

_____

_____

_____

Expliquer brièvement le principe de la micronisation. (2 points)

_____

_____

_____

Quels sont les principaux avantages de la micronisation par rapport au broyage (au moins 2 avantages) ? (2 points)

_____

_____

_____

7- Le produit fini présente un spectre infrarouge non conforme.

Proposer deux démarches qualité visant à trouver l'origine du problème. Expliquer brièvement en quoi elles consistent (2 points)

_____

_____

_____

_____

Après test, le produit semble pur. Proposer une explication chimique à ce mauvais infrarouge ? (2 points)

_____

_____

_____

Comment le confirmer ? (2 points)

_____

_____

_____