ÉPREUVE U4

Sciences et technologies bio-industrielles

PRODUCTION D'UN MÉDICAMENT : EXEMPLE D'UN VACCIN MULTIVALENT.

Un vaccin est un **médicament** qui, administré selon une posologie indiquée, prévient de manière active, sûre, durable, efficace, une ou plusieurs maladies spécifiques.

1 - Aspects réglementaires. (8 points)

Les vaccins sont produits par des entreprises pharmaceutiques ; la production ainsi que la commercialisation sont contrôlées et soumises à des autorisations délivrées par les autorités de santé.

1.1 - Quel est l'organisme qui contrôle les industries pharmaceutiques et délivre les autorisations ? (Donner le sigle et sa signification).

1.2 - L'AMM est délivrée sur la base d'un dossier. Donner les 3 propriétés du médicament que ce dossier doit prouver ? Donner la signification du sigle AMM.

1.3 - Les entreprises pharmaceutiques doivent respecter un référentiel donnant les règles des BPF. Que signifie le sigle BPF ? Il s'agit d'un référentiel pour l'assurance de la qualité. Que signifie cette expression ?

2 - Préparation d'un des principes actifs du médicament. (16 points)

Dans le cas de vaccins multivalents, les différents antigènes sont préparés séparément, puis sont mélangés pour obtenir le « vrac ». Le diagramme de fabrication est présenté dans le **document 1**.

L'emballage commercial de ce type de vaccin : le DT-polio est présenté dans le **document 2**.

2.1 - Les médicaments sont composés de un ou plusieurs principes actifs et d'excipients. Après avoir défini ces deux types de constituants, les retrouver sur le diagramme de fabrication du vaccin (**document 1**).

2.2 - Préparation de l'antigène A par fermentation.

L'antigène A est l'anatoxine diphtérique. Pour l'obtenir, on réalise dans un premier temps, la culture de *Corynebacterium diphteriae* en fermenteur puis l'inactivation de la toxine par le formol et la chaleur.

La culture de *Corynebacterium diphteriae*, bactérie Gram +, aérobie, se fait en fermenteur industriel de 1000 litres à 37°C schématisé dans le **document 3**.

2.2.1 - Expliquer la nécessité de la préculture. Donner un ordre de grandeur du volume du préfermenteur.

2.2.2 - La stérilisation du matériel et du milieu se fait « in situ ». Expliquer ce mode de stérilisation.

2.2.3 - L'air nécessaire au développement de la culture arrive au fond du fermenteur près des pales d'agitation. Justifier cet emplacement.

2.2.4 - Quel traitement doit subir l'air à l'entrée et à la sortie du fermenteur ? Justifier dans chaque cas.

2.2.5 - Le fermenteur est équipé d'une régulation de pH et d'antimousse. Pourquoi chacun de ces équipements est-il indispensable ?

2.2.6 - Schématiser une boucle de régulation du pH. Expliquer le fonctionnement de la régulation lorsque la mesure est à 5,2 et le point de consigne à 5,5 plus ou moins 0,2.

3 - Répartition. (9 points)

Dans le cas des vaccins injectables, la répartition (en seringues ou en flacons) se fait en conditions aseptiques.

3.1 - À quelles exigences doit répondre l'atmosphère des locaux lors du remplissage stérile ?

3.2 - Une étape de la validation du remplissage stérile des flacons est la mesure du NA (niveau d'aseptie de l'unité de répartition).

Pour réaliser cette mesure, à la place du vaccin on répartit dans les flacons du milieu de culture. Les flacons sont ensuite incubés pour permettre la croissance des contaminants microbiens éventuels. On inspecte alors chaque flacon pour dénombrer ceux qui sont contaminés. Le NA est la proportion de flacons trouvés contaminés parmi tous les flacons du lot.

3.2.1 - Sur un lot de 20 000 flacons, 20 sont contaminés. Calculer le NA.

3.2.2 - Sachant que les exigences de qualité au sein de l'entreprise sont un NA inférieur ou égal à 10^{-4}, l'unité de répartition est-elle conforme ?

3.2.3 - Dans le cas de non conformité on peut appliquer la règle des « 5M » pour détecter l'anomalie. Donner la signification des 5M. A l'aide de cette règle, proposer 5 causes possibles d'une non conformité du niveau d'asepsie.

4 - Lyophilisation. (14 points)

Dans certains cas, le vaccin est conditionné sous forme lyophilisée.

4.1 - Donner le principe de la lyophilisation.

4.2 - L'appareillage est composé de trois éléments principaux (**document 4**) :

- l'évaporateur,
- le compresseur,
- le condenseur (piège à froid).

Expliquer les rôles respectifs de ces trois éléments.

4.3 - À partir de l'analyse des courbes du **document 5**, expliquer les phénomènes associés aux phases 1, 2 et 3 du cycle de lyophilisation.

4.4 - En cas de surchauffe, quel est le risque pour le produit ?

4.5 - Citer les 3 contrôles réalisables sur le produit en fin de lyophilisation.

4.6 - On peut, avant le bouchage des flacons en fin de lyophilisation, injecter de l'azote. Quel est l'intérêt ?

5 - Conditionnement. (13 points)

Le conditionnement final du vaccin s'effectue dans un emballage qui doit réglementairement porter un certain nombre d'indications.

5.1 - Indiquer sur l'emballage présenté dans le **document 2**, les éléments suivants en reportant le numéro correspondant sur celui-ci.

- 1 : le nom commercial
- 2 : le principe actif
- 3 : le numéro d'AMM
- 4 : la date de péremption
- 5 : le lieu de fabrication
- 6 : la forme galénique
- 7 : la voie d'administration
- 8 : le numéro de lot

5.2 - Citer deux autres formes galéniques d'un médicament et la voie d'administration usuelle correspondante.

5.3 - Ce vaccin peut-il être acheté sans ordonnance ? Justifier.

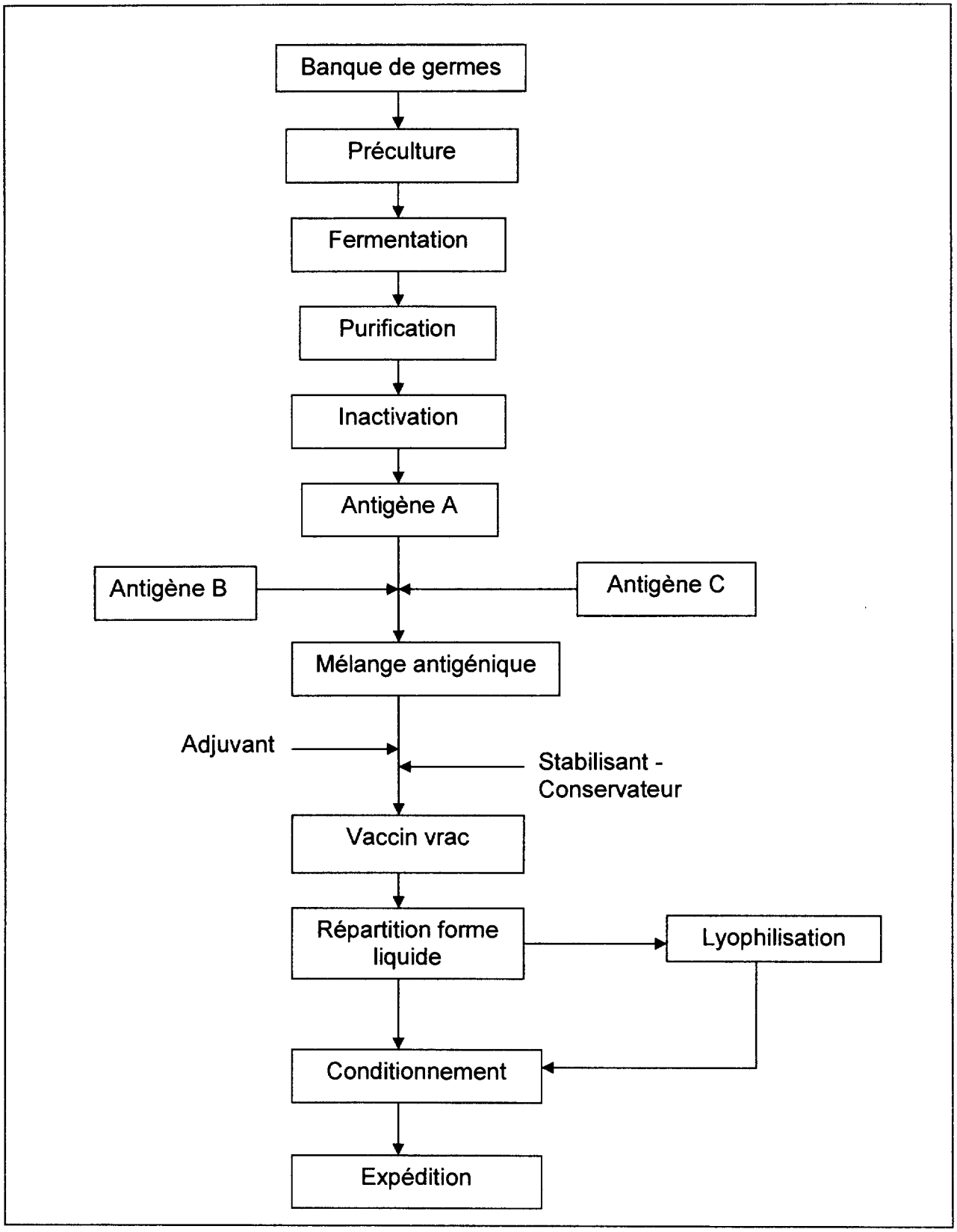
5.4 - Ce vaccin est une suspension. Quelle est la précaution à prendre avant d'utiliser ce type de produit ? Justifier en rappelant la définition d'une suspension.

5.5 - Dans la liste des excipients, on indique la présence d'eau pour préparations injectables (eau PPI). Les caractéristiques de cette eau sont décrites dans une monographie de la Pharmacopée.

5.5.1 - Qu'est ce que la Pharmacopée et quelles sont les informations contenues dans une monographie?

5.5.2 - L'eau PPI doit être stérile et apyrogène. Définir ces deux caractéristiques.

DOCUMENT 1 : FABRICATION D'UN VACCIN



DANS CE CADRE

Académie : Session :

Examen ou Concours Série* :

Spécialité/option* : Repère de l'épreuve :

Épreuve/sous-épreuve :

NOM :

(en majuscules, suivi s'il y a lieu, du nom d'épouse)

Prénoms :

N° du candidat

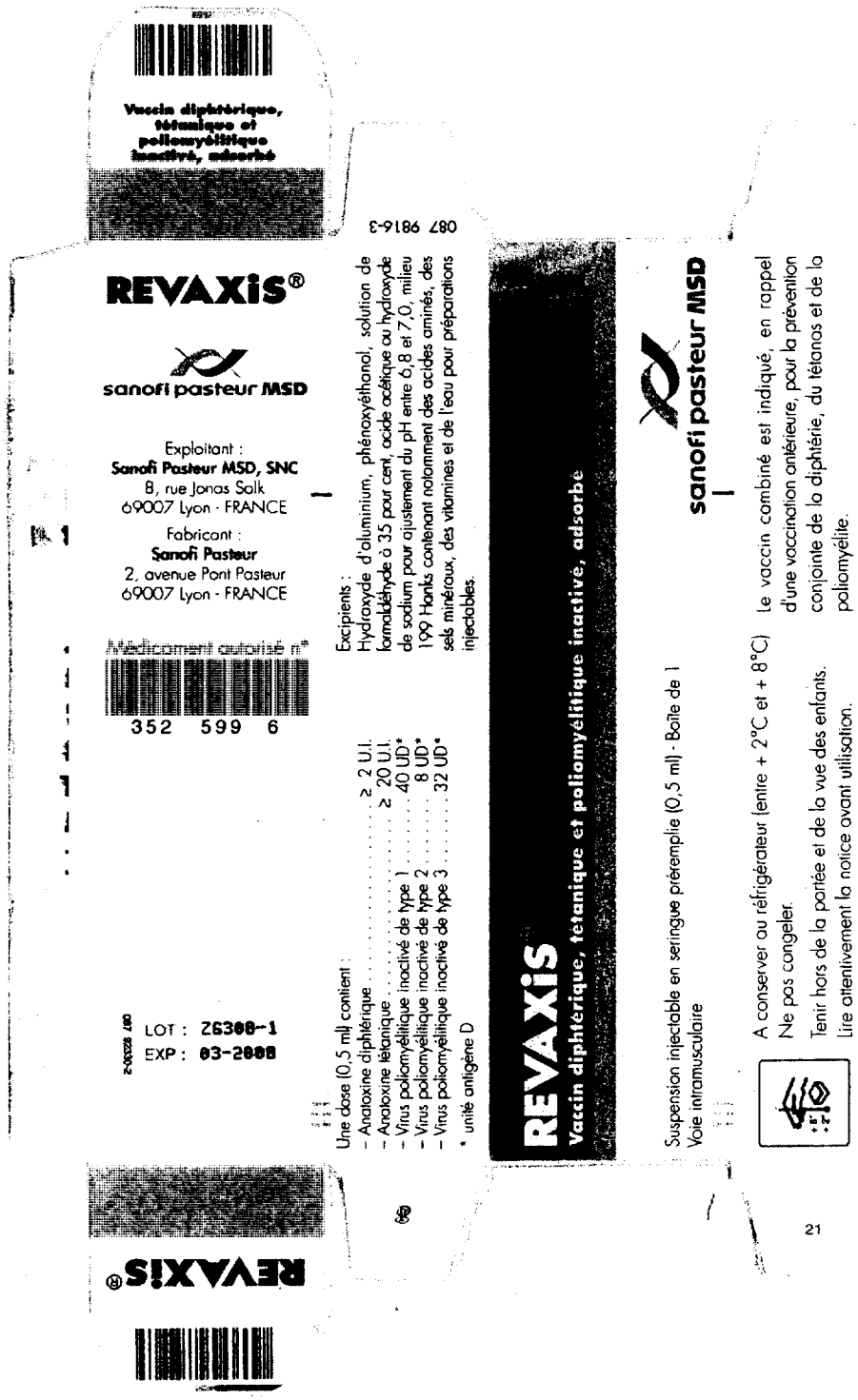
(le numéro est celui qui figure sur la convocation ou la liste d'appel)

Né(e) le :

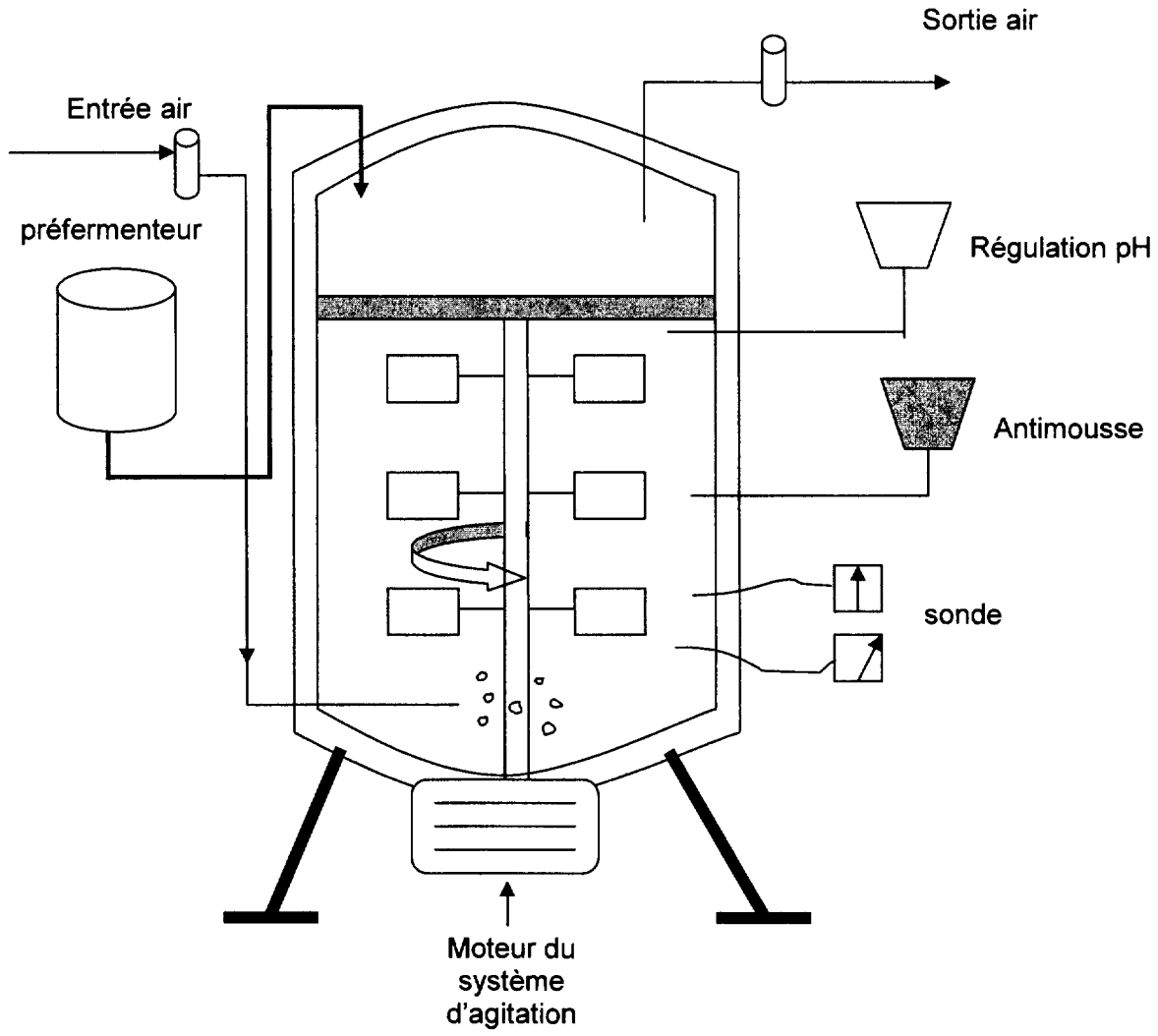
NE RIEN ÉCRIRE

* Uniquement s'il sagit d'un examen.

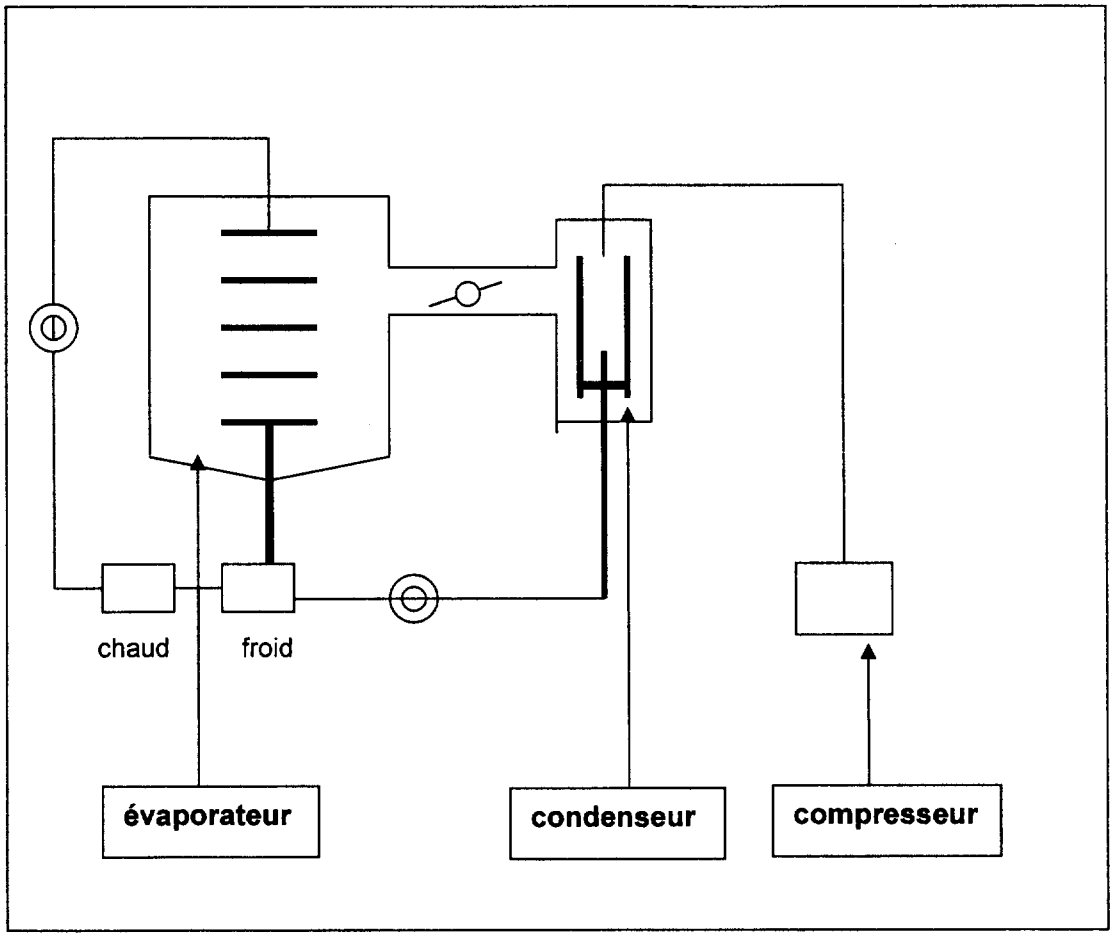
DOCUMENT 2 : EMBALLAGE DU VACCIN À RENDRE AVEC LA COPIE

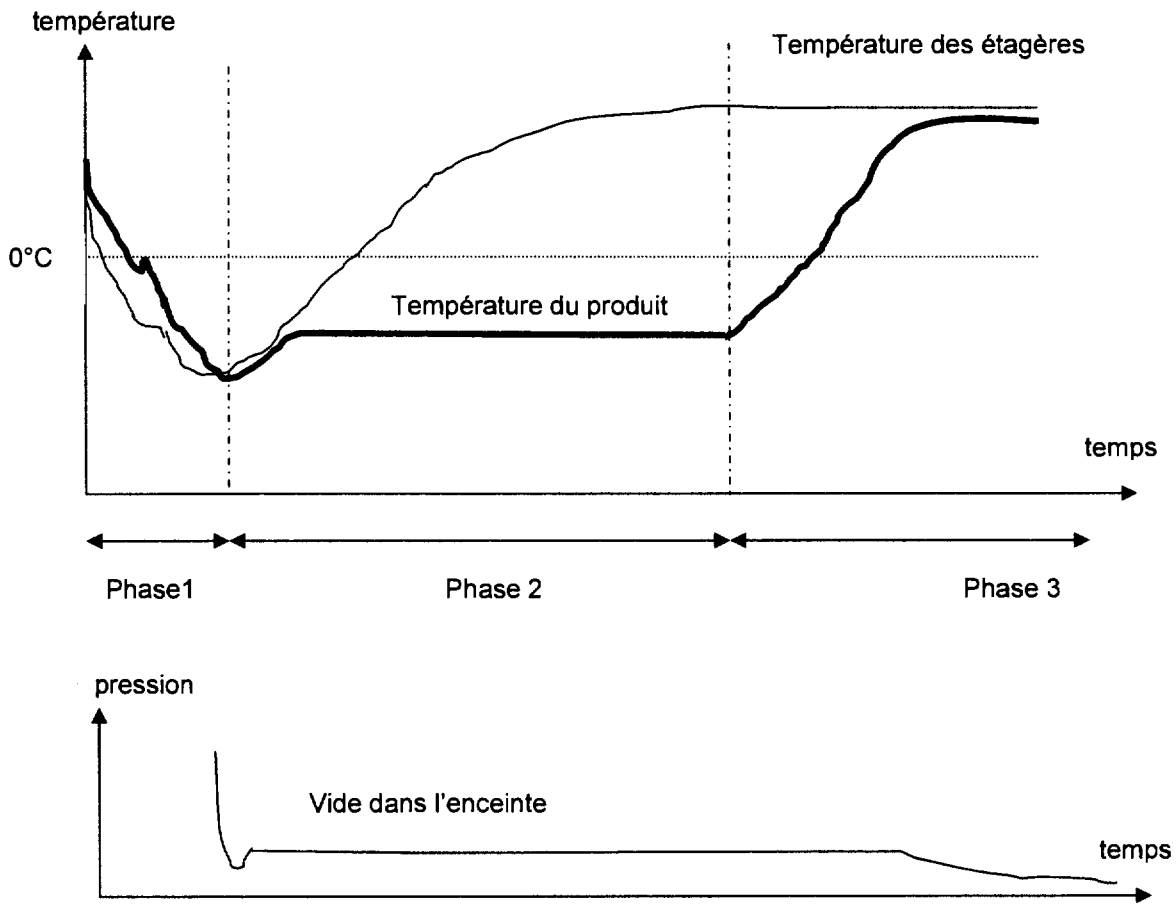


DOCUMENT 3 : SCHÉMA D'UN FERMENTEUR ET DE SES PÉRIPHÉRIQUES



DOCUMENT 4
SCHÉMA D'UN LYOPHILISATEUR



DOCUMENT 5

COURBES D'ENREGISTREMENT D' UN CYCLE DE LYOPHILISATION