Page: 1/7 Coefficient: 3

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 <u>l'assurance de la qualité</u>. 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 (**n**iveau d'**a**septie 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.

Repère: BAE4STB SESSION 2010 Durée : 2 H

Page: 2/7 Coefficient: 3

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)

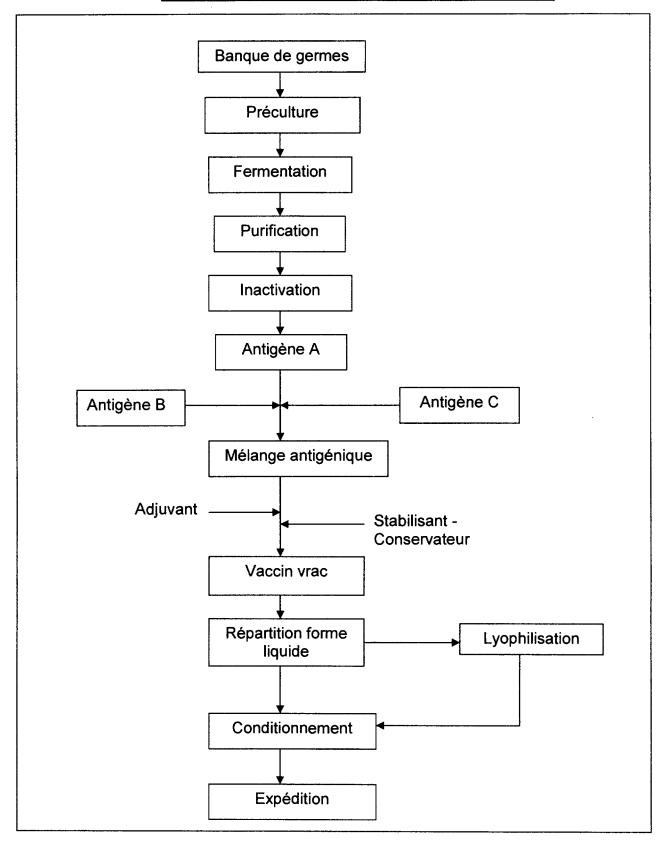
Le conditionnement final du vaccin s'effectue dans un emballage qui doit réglementairement porter un certain nombre d'indications.

- **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.

Page : 3/7

Coefficient: 3

DOCUMENT 1: FABRICATION D'UN VACCIN

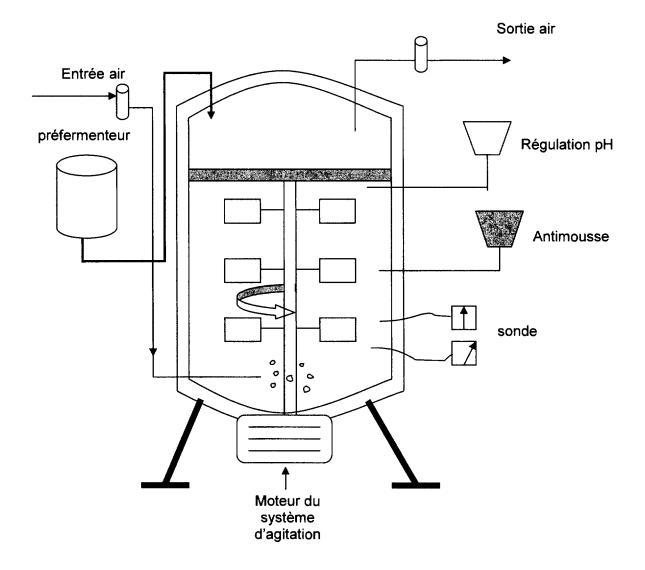


Académie :		Ses	sion :		
Examen ou Concours				Série* :	
Spécialité/option* :				Repère de l'épreuve :	
Épreuve/sou	s-épreuve :				
NOM :					
^{'en majuscules, sulvi .} Prénoms :	s'il y a lieu, du nom d'épouse)			N° du candidat	
Né(e) le :				14 da canadar	(le numéro est celui qui figure si
	nit d'un evamen				convocation ou la liste d'appel)
Iniquement s'il sagit d'un examen. Repère: BAE4STB SESSION 2010				Durée : 2 H	
Page :		. EMDALL	ACE DI		Coefficient : 3
•	DOCUMENT 2 À REND	RE AVEC			
	AILINE	INL ATLO	LA COI	<u></u>	
		<u>.</u>			
	Vuccin diphtérique, tétanique et	1		j.	
i,		E-9186 Z80		<i>J</i>	Š.
garage of the second		5 °			
	REVAXIS®	iénoxyéthanol, solution de ocide océtique ou hydroxyde pH entre 0,8 et 7,0, milieu nent des actdes aminés, des et l'eau pour préparations		· AS rappy revent	
		iol, so we oul gest 7		eur ie, er ir la p	
	sanofi pasteur MSD	yéthor acétiq mire 6 mire 6 mire 6 mire 6	1° 4 2* 3	ast de fé	
	Exploitant :	hénox ocide lu pH e ment c		SE PER LE	
	Sanofi Pasteur MSD, SNC 8, rue Jonas Salk	d'oluminium, phénoxyéthonol, solution de e à 35 pour cent, ocide acétique ou hydroxyde our ajustement du pH entre 6,8 et 7,0, milieu contenant notomment des actides aminés, des x, des vitamines et de l'eau pour préparations	p.	sanofi pasteur MSD Le vaccin combiné est indiqué, en rappel d'une voccination ontérieure, pour la prévention conjointe de lo diphtérie, du tétanos et de lo	
M 1	69007 Lyon - FRANCE Fabricant :	olumin 35 po guste genant	adsorb	S in coi ccinat	<u>e</u>
ľ	Sanofi Pasteur 2, avenue Pont Pasteur	s: de d'a myde à m pour nks con iroux,	, ·	vacc ine va	poliomyélite
	69007 Lyon - FRANCE	Excipients: Hydroxyde d'oluminium, phénoxyéthonol, solution de formatdétyce à 3.5 pour cent, acide acétique ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH entre 6,8 et 7,0, milieu 199 Hanks contenant notamment des acides aminés, des sets minéraux, des vitamines et de l'eau pour préparations injectobles.	nachi		8.
es e	*n èsirotus Inemosibé''.	QTSA×8E	ue i	- 8	
	352 599 6		élitic	oîle de Cet ₁	<u>8</u>
1	032 333 0	12.00 12.00 12.00 13.00 10.00 10.00 10.00 10.00 10.00 10.00 10.00 10.00 10.00 10.00 10.00 10.00 10.00 10.00 10.00 10.00 10.00 10.00 10.00	em y	ո! - Bs + 2°, +	ntlison
1		2 2 U.I. 2 20 U.I. 4 0 UD* 8 UD* 32 UD*	e S	(0,5 r lentre	vant _u
	•		REVAXIS Vaccin diphterique, tetanique et poliomyélitique inactiv	Suspension injectable en seringue préremplie (0,5 ml) - Boîle de 1 Voie intramusculaire A conserver ou réfrigérateur (entire + 2°C et + 8°C) Ne pos congeler. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.	Lire attentivement la notice avant utilisation.
		ype 3	REVAXIS accin diphterique, tetanique e	e prén éfrigé f	ou o
ž I		888	tet	sctable en seringue Jaire A conserver au ré Ne pas congeler. Tenir hors de la p	emen
ļ i		Mient :	E e	e en s nserve os co hors (offentiv
	EXP: 03-2008	ml con shring con shring con shring con elitique elitique elitique elitique elitique elitique e D	hier	ectabl ulaire A co Ne p	Lire o
	EXP: 03-2888	e (0,5 tine dir dine fet diomy oliomy oliomy antigèn	S ig	amusc //w	
	o 61	Une dose (0.5 ml) contient: - Anatoxine diphlérique - Anatoxine élarique - Virus poliomyélitique inactivé de type 1 - Virus poliomyélitique inactive de type 2 - Virus poliomyélitique inactive de type 2 - Virus poliomyélitique inactive de type 3 * unité antigène D	accii	Suspension injectabl Voie inframusculaire A co	
1				~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~	
		8		/ \	
	REVAXIS®			21	
	DEAY A; C®			* .	
	HALE HERMAN I CANADA MENDA AND AND AND AND AND AND AND AND AND				

SESSION 2010 Durée : 2 H

Page: 5/7 Coefficient: 3

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



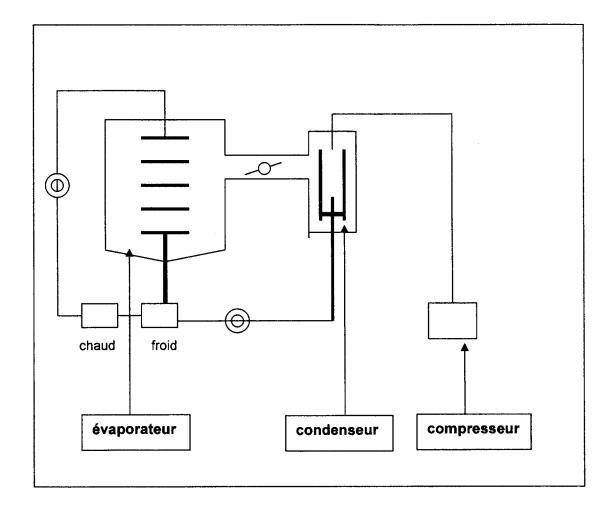
Durée

: 2 H

Page : 6/7

Coefficient: 3

DOCUMENT 4 SCHÉMA D'UN LYOPHILISATEUR



Repère: BAE4STB

Durée : 2 H

Page: 7/7

Coefficient: 3

DOCUMENT 5

COURBES D'ENREGISTREMENT D'UN CYCLE DE LYOPHILISATION

