

→ **Exemple : Infanrix Hexa, GlaxoSmithKline Biologicals s.a. , vaccin combiné**

Anatoxine diphtérique ¹	≥30 Unités Internationales (UI)
Anatoxine tétanique ¹	≥40 Unités Internationales (UI)
Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i>	
Anatoxine pertussique (PT) ¹	25 microgrammes
Hémagglutinine filamenteuse (FHA) ¹	25 microgrammes
Pertactine (PRN) ¹	8 microgrammes
Antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs) ^{2,3}	10 microgrammes
Virus de la poliomyélite (inactivés) (IPV)	
Type 1 (souche Mahoney) ⁴	40 unités antigène D
Type 2 (souche MEF-1) ⁴	8 unités antigène D
Type 3 (souche Saukett) ⁴	32 unités antigène D
Polyoside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b (phosphate de polyribosylribitol, PRP) ³	10 microgrammes
conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice	environ 25 microgrammes

¹adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)₃) 0,5 milligrammes Al³⁺

²produit sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technique de l'ADN recombinant

³adsorbé sur phosphate d'aluminium (AlPO₄) 0,32 milligrammes Al³⁺

⁴produit sur des cellules VERO

Peut contenir des traces de formaldéhyde, néomycine et polymyxine qui ont été utilisés au cours du processus de fabrication

Liste des excipients

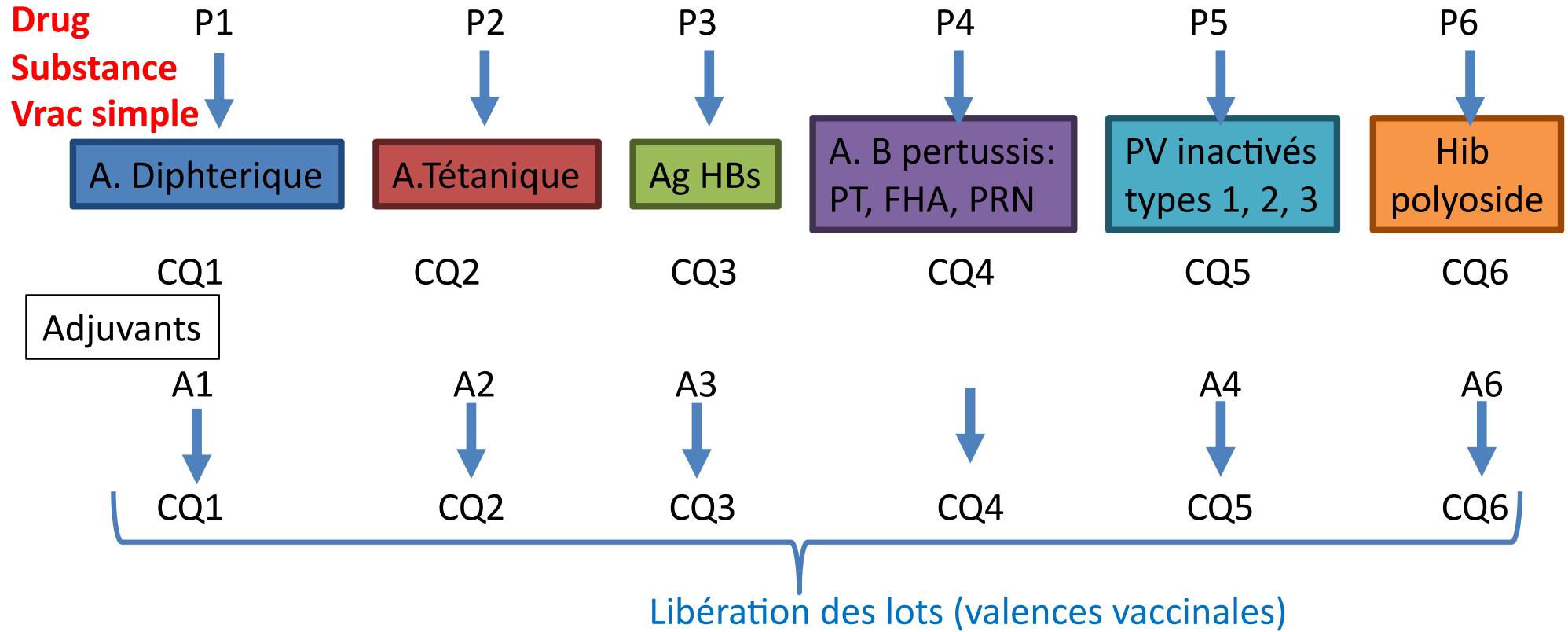
Poudre Hib : Lactose anhydre

Suspension DTCA-HepB-P :

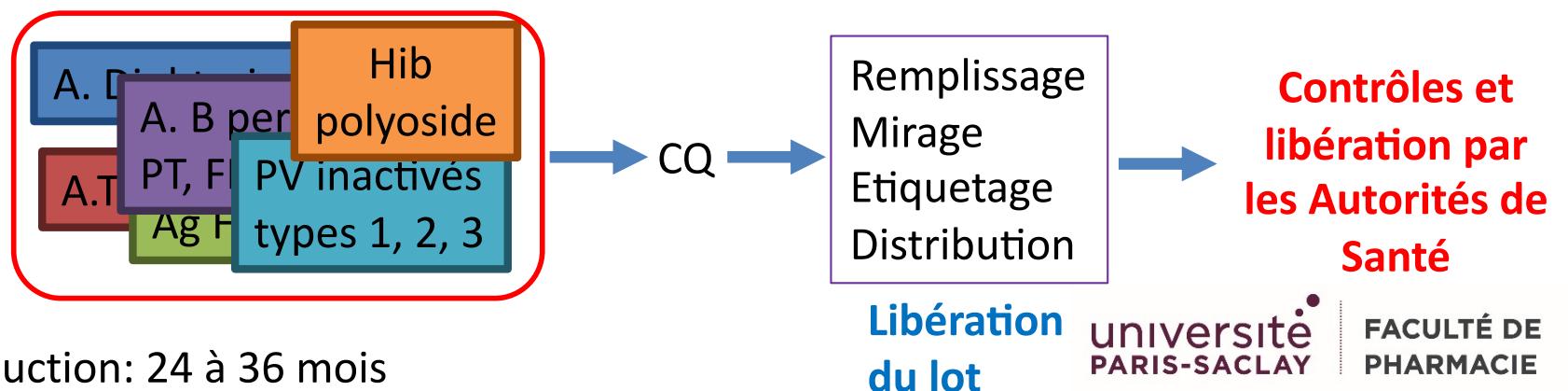
Chlorure de sodium (NaCl),

Milieu 199 contenant principalement des acides aminés, des sels minéraux, des vitamines Eau pour préparations injectables.

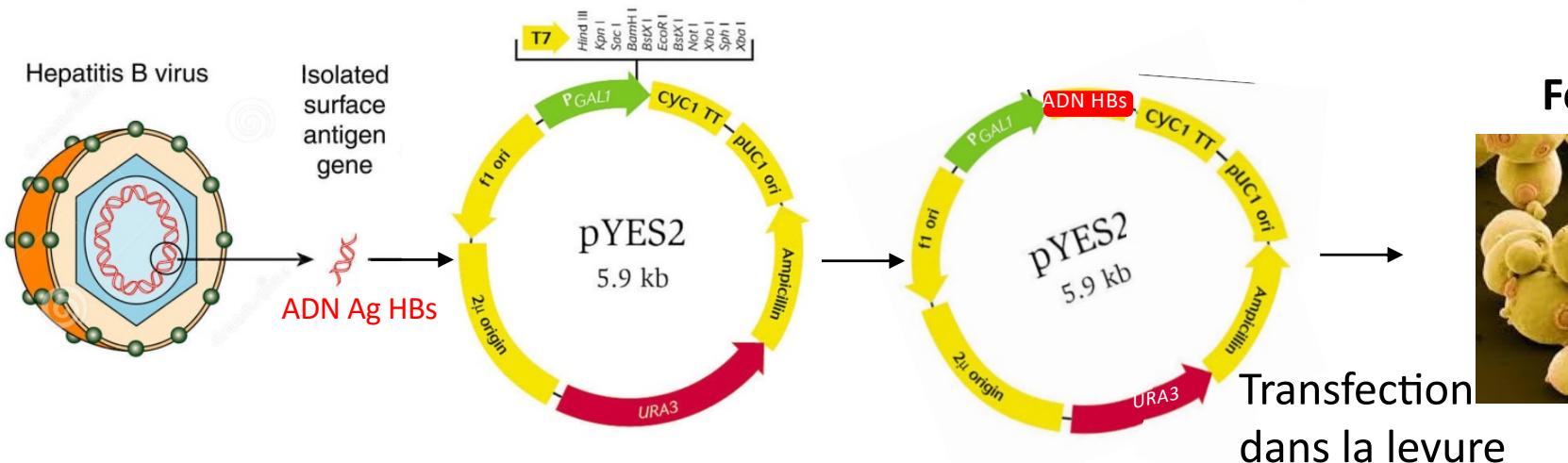
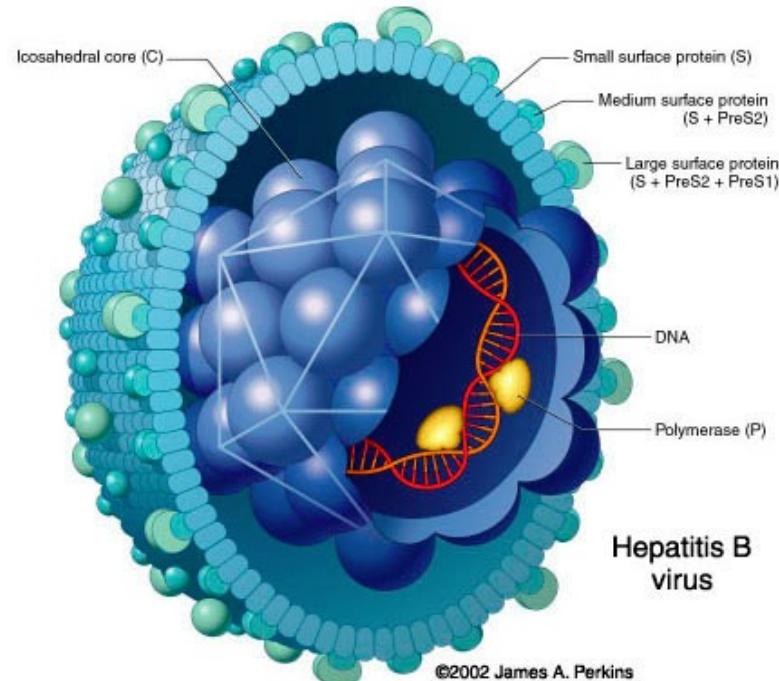
Procédés de production



Formulation: Drug Product



P3: Production de l'Antigène HBS de l'HBV



Fermentation



Transfection
dans la levure

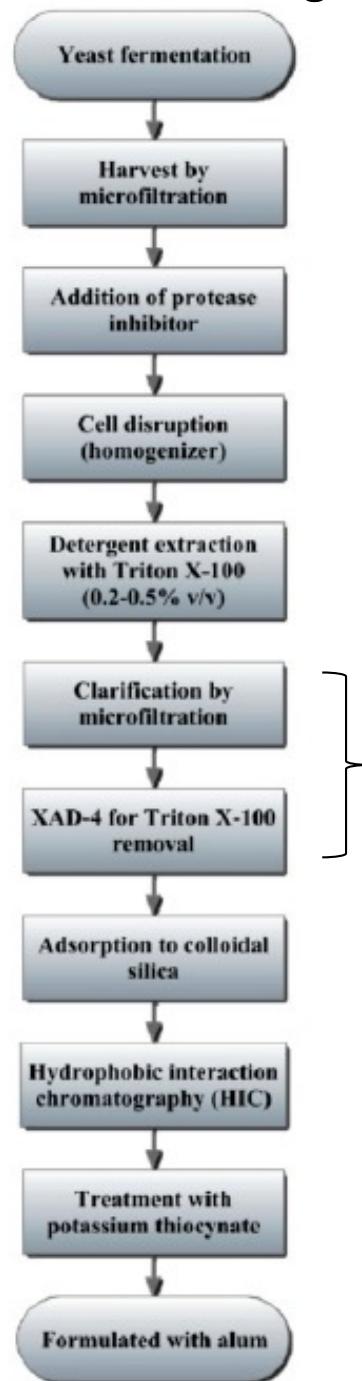
Virus Like Particles
(VLP)

université
PARIS-SACLAY



É DE
ACIE

Purification de l'Antigène HBs de l'HBV



3 étapes successives:

- (1) extraction de l'HBsAg de l'intérieur de la cellule;
- (2) enrichissement du milieu en HBsAg;
- (3) élimination substantielle de tous les contaminants du milieu.

Action de forces mécaniques

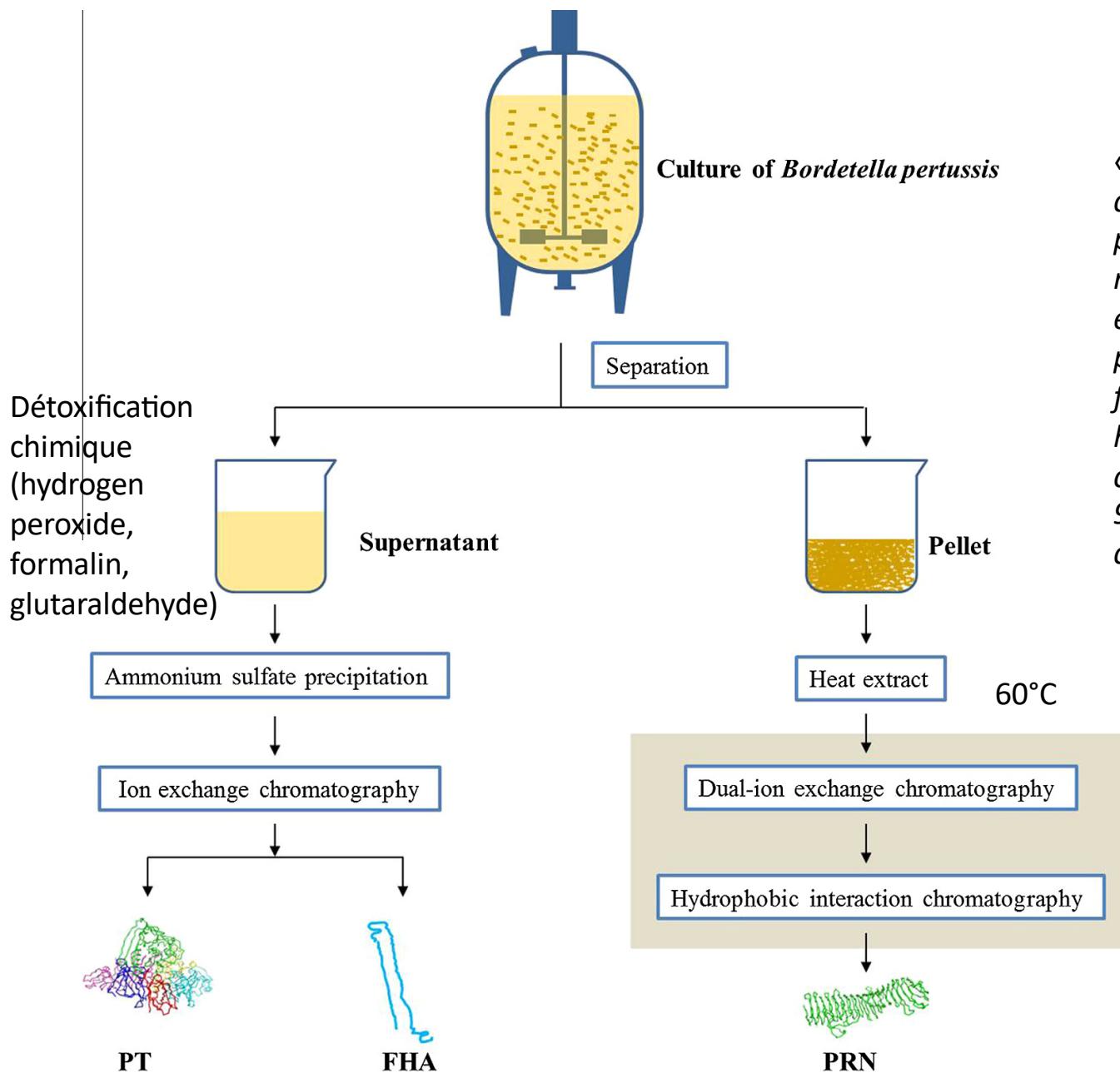
Précipitation des protéines
Séparation des lipides

Isolement d'une fraction substantiellement exempte de détergent et
contenant des micelles du mélange polypeptidique.

Adsorption sur gel de silice puis désorption à l'aide d'un tampon
désoxycholate

Précipitation avec hydroxyde d'aluminium (alum)

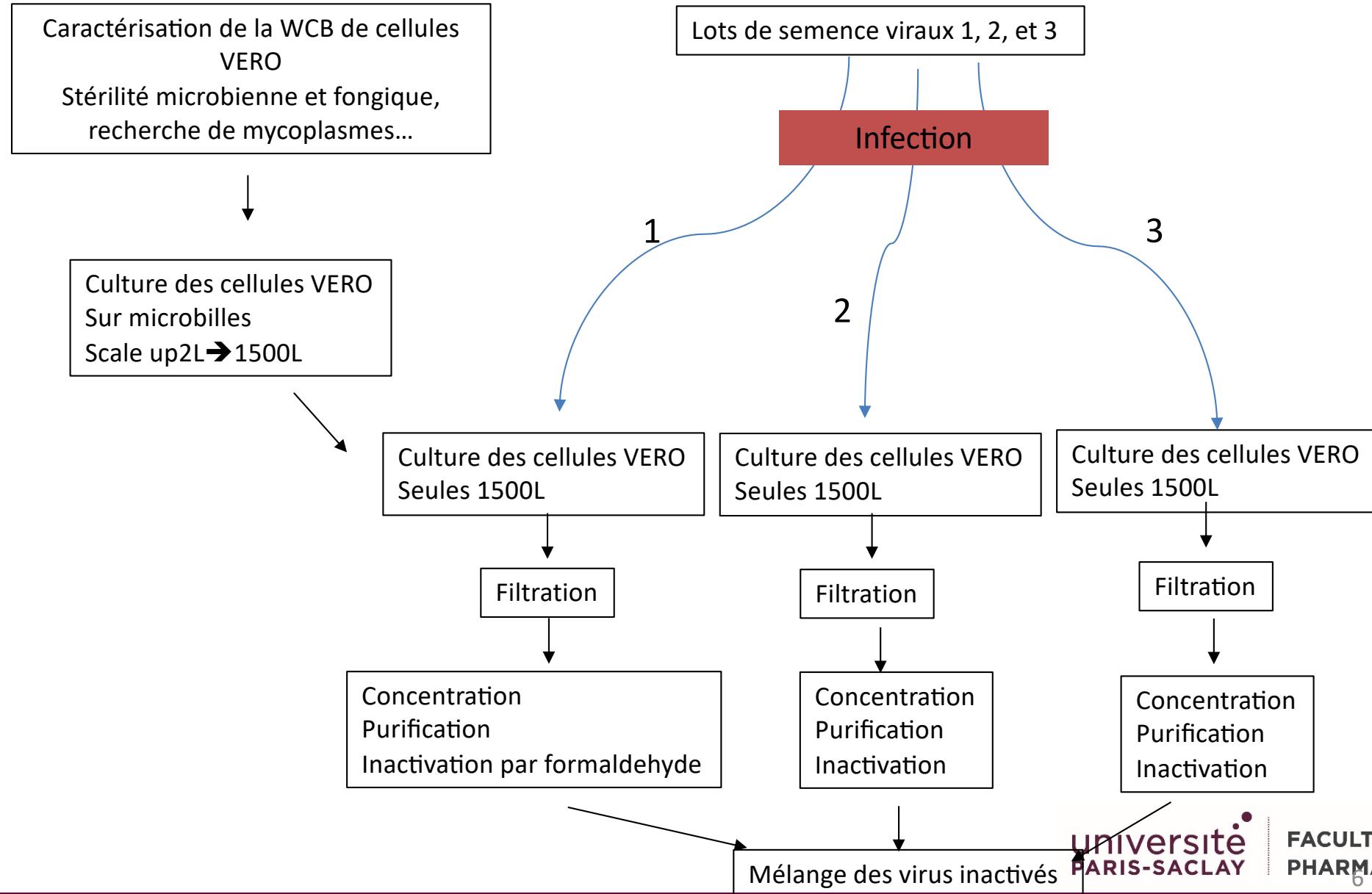
P4: Production des antigènes vaccinaux de *Bordetella pertussis*: Anatoxine pertussique (PT), HA filamenteuse (FHA) et pertactine (PRN)



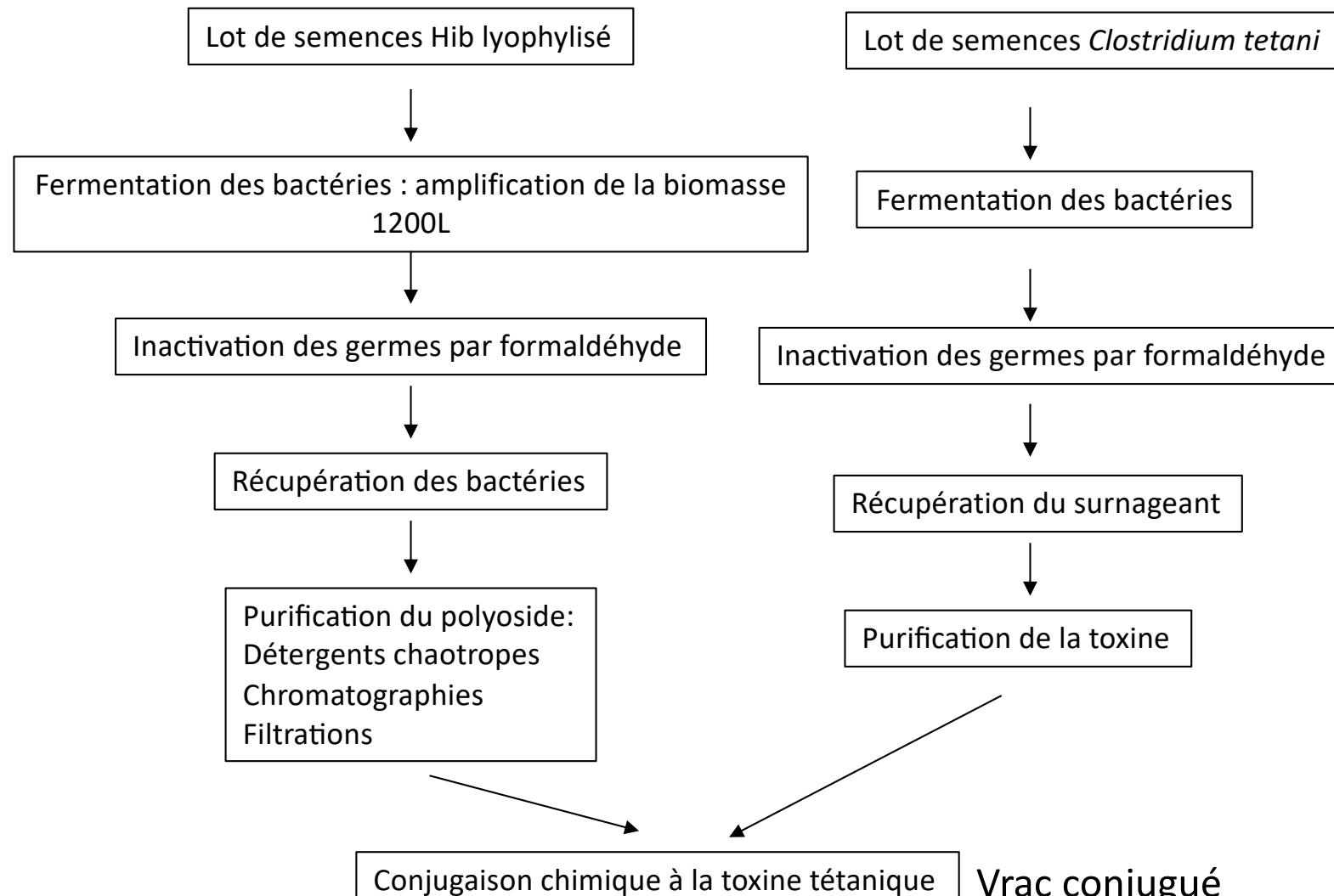
« The initial anionic exchange chromatography concentrated the product from 1.7% to 14.6%, with recovery of 80%. The second cationic exchange chromatography increased the purity to 33%, with recovery of 83%. The final purification was accomplished by hydrophobic interaction chromatography, yielding a purity of 96%. The total recovery of the three columns was 61%. »

Li et al. Vaccine 34 (2016) 4032–4039

P5: Production des valences du vaccin poliomyélite inactivé



P6: Production/Purification du polyoside de *Haemophilus influenza* type b



Autres molécules "porteuses":

Toxine tétanique

Toxine diphtérique

Protéine D de *H influenzae*

Les opérations de fabrication de ces vaccins sont souvent réalisées dans des sites géographiquement éloignés, voire des pays différents (conséquence des évolutions des compagnies pharma, mais également des considérations de market access, techniques ou de propriété intellectuelle.

Dans ce contexte la gestion des flux de matériel, des lots de produits (toutes étapes), des réactifs pour CQ, ainsi que des espaces de production devient fondamentale pour le succès de la distribution du vaccin.

Il faut en effet réunir tous les Drug substances + adjuvants pour réaliser (formuler) le Drug product (le vaccin)