

**BREVET DE TECHNICIEN SUPÉRIEUR  
BIOANALYSES ET CONTRÔLES**

**Épreuve E4**

**Sciences et technologies bio-industrielles**

**CALCULATRICE INTERDITE**

**ÉPREUVE U4****Sciences et technologies bio-industrielles****FABRICATION ET CONTRÔLES DE DEUX FORMES  
DE PRÉSENTATION DE L'ACIDE NIFLUMIQUE**

L'acide niflumique est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) dérivé de l'acide nicotinique. L'administration de ce principe actif peut se faire par la voie orale ou la voie transcutanée. Pour cela, un laboratoire pharmaceutique produit des gélules et une pommade.

Dans ces deux cas, l'efficacité du médicament implique une maîtrise absolue de la qualité de la conception à la mise sur le marché en passant par la fabrication.

**A - PRÉPARATION DES GÉLULES****1 - Matières premières destinées à la fabrication des gélules. (19 points)**

Le **document 1** présente un extrait de la composition des gélules. Certains de ces composants sont des co-produits de filières agro-alimentaires.

- 1.1 - Au regard de leur composition, les gélules sont qualifiées de monopréparation car elles contiennent un seul principe actif. Définir le terme de principe actif.
- 1.2 - Préciser le rôle du lactose dans cette formule.
- 1.3 - Citer les filières agro-alimentaires susceptibles de fournir l'industrie pharmaceutique en lactose et en gélatine.
- 1.4 - Obtention de la gélatine pharmaceutique.

Le **document 2** présente le diagramme d'obtention de la gélatine destinée à la fabrication des gélules.

- 1.4.1 - Indiquer le risque biologique qui amène les industriels à valoriser la gélatine d'origine porcine plutôt que celle d'origine bovine.
- 1.4.2 - Justifier l'étape de « découpe mécanique » en préalable à « l'acidification » en cuve et indiquer le rôle chimique de l'HCl.
- 1.4.3 - Quel rôle de l'eau dans l'étape suivant l'acidification ? Pourquoi est-elle chauffée ?
- 1.4.4 - Certaines opérations unitaires du diagramme participent à la qualité microbiologique de la gélatine : citer ces opérations, et, pour chacune d'elles, indiquer le ou les facteurs physico-chimiques mis en jeu.
- 1.4.5 - Le dernier traitement que subit la gélatine est une atomisation.
  - 1.4.5.1 - Donner le principe général de cette opération unitaire.
  - 1.4.5.2 - Annoter le **document 3**.
  - 1.4.5.3 - Indiquer les avantages de la dessiccation d'un produit.

**2 - Qualité des gélules (produits finis). (17 points)**

Le laboratoire interne est accrédité par le COFRAC pour l'ensemble de ses activités d'analyses et de contrôles.

- 2.1 - Schématiser la démarche à suivre en vue d'une accréditation et préciser un exemple courant de référentiel auquel elle se rapporte.
- 2.2 - Préciser la signification du sigle COFRAC.
- 2.3 - La qualité de fabrication d'un lot de gélules se contrôle notamment en vérifiant l'homogénéité du mélange pulvérulent qu'elles contiennent.

Présenter le principe d'une méthode permettant de contrôler l'homogénéité d'un tel mélange.

**2.4** - En fin de ligne de fabrication, le laboratoire interne poursuit le contrôle qualité en effectuant un contrôle de masse des gélules. Ce dernier est réalisé sur des lots de production comportant 5000 gélules. La valeur du NQA est fixée à 0,065 %.

**2.4.1** - Que veut dire NQA ? Expliciter sa signification.

**2.4.2** - À l'aide des tableaux fournis dans le **document 4**, établir les paramètres d'échantillonnage : « n » = effectif d'échantillonnage, « A » = critère d'acceptation et « R » = critère de refus, en expliquant les valeurs données.

**2.5** - Le laboratoire réalise la vérification de la conformité de la masse des gélules. La masse unitaire de chacune d'elles doit être de 150 +/- 0,3 mg.

Les résultats obtenus lors d'un échantillonnage d'effectif convenable sont présentés par l'histogramme du **document 5**.

L'histogramme comporte 8 classes de gélules notées de C<sub>1</sub> à C<sub>8</sub>. Une classe regroupe toutes les gélules dont la masse unitaire est comprise dans un des intervalles de pesée définis ci-dessous :

	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4	Classe 5	Classe 6	Classe 7	Classe 8
Intervalle de pesée (mg)	m < 149,7	149,7 ≤ m < 149,8	149,8 ≤ m < 149,9	149,9 ≤ m < 150,0	150,0 ≤ m < 150,1	150,1 ≤ m < 150,2	150,2 ≤ m < 150,3	m > 150,3

**2.5.1** - Indiquer la loi statistique que semblent suivre ces résultats. Justifier.

**2.5.2** - Analyser l'histogramme des fréquences des masses mesurées. Conclure par rapport aux valeurs de A et R.

## **B - CONTRÔLE QUALITÉ EN COURS DE FABRICATION D'UNE FORME GALÉNIQUE ALTERNATIVE : UNE POMMADE**

### **3 - Caractéristiques de l'émulsion. (15 points)**

Pour des raisons pharmaco-cinétiques, l'acide niflumique peut être administré par voie transcutanée au moyen d'une pommade.

**3.1** - Définir le terme pharmaco-cinétique.

**3.2** - Définir et illustrer par deux exemples différents de ceux proposés dans le sujet, ce qu'est une forme galénique.

**3.3** - Une des étapes qui conditionne la qualité d'une pommade est celle qui permet l'obtention d'une émulsion stable. Le **document 6** présente un résumé de la composition de la pommade.

**3.3.1** - Donner une définition du terme émulsion.

**3.3.2** - À partir de la composition présentée dans le **document 6**, déterminer, en le justifiant, le type d'émulsion (H/L ou L/H) attendu.

**3.3.3** - Indiquer pourquoi la préparation d'une émulsion se fait généralement à chaud.

**3.3.4** - Grâce à un schéma titré et annoté, présenter le type de molécule susceptible de stabiliser l'émulsion et expliquer comment il agit.

**3.4** - On réalise un contrôle en cours de fabrication. Une des manières de vérifier le type d'émulsion repose sur « la méthode des colorants ».

Le principe du contrôle est d'observer, à l'aide d'une préparation microscopique, la capacité des colorants à teinter l'une ou l'autre des phases de l'émulsion. Pour réaliser ce contrôle, le laboratoire dispose de l'érythrosine, du noir Soudan III et d'un microscope à fond clair.

**3.4.1** - Justifier le choix des colorants utilisés. Schématiser le champ microscopique attendu pour l'émulsion.

**3.4.2** - Une coloration simple au noir Soudan III a été réalisée sur l'émulsion en cours de fabrication. Le résultat est présenté dans le **document 7**.

Commenter et conclure sur le contrôle réalisé.

**4 - Qualité informative de l'article de conditionnement de la pommade. (9 points)**

Outre leur fonction protectrice, les articles de conditionnement sont sources d'informations essentielles pour le bon usage du médicament.

Le **document 8** présente le *fac simile* de l'emballage d'un tube de pommade.

**4.1** - Annoter, sur la copie, les éléments repérés de 1 à 8.

**4.2** - L'élément n° 2 est incontournable pour la commercialisation du médicament. Donner la signification du sigle AMM et préciser le nom de l'organisme officiel habilité à délivrer cette référence.

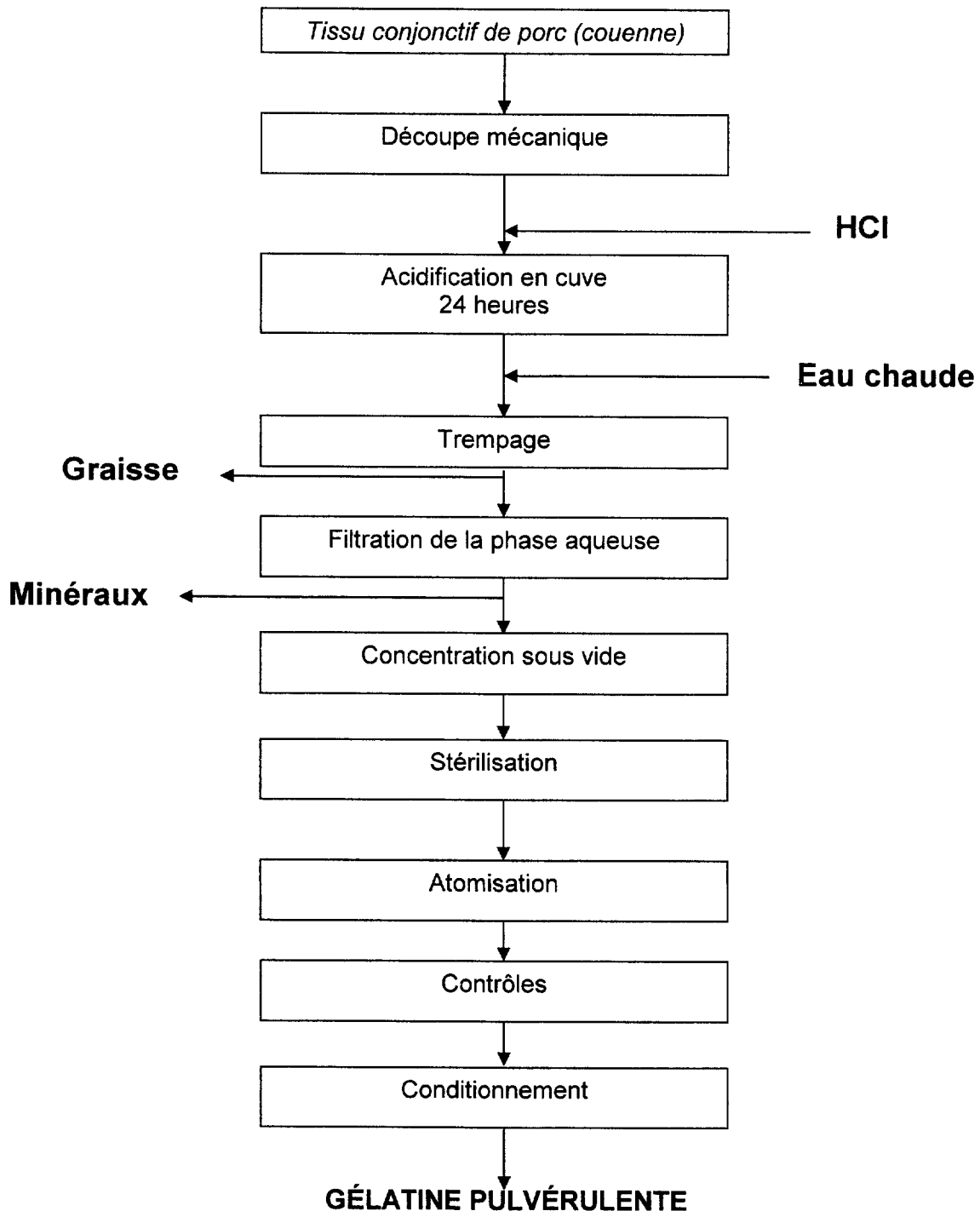
Une fois la commercialisation autorisée, le médicament entre dans la phase de pharmacovigilance.

**4.3** - Quel est le rôle de la pharmacovigilance ? Expliquer en quoi l'élément n° 7 du **document 8** peut participer à la pharmacovigilance.

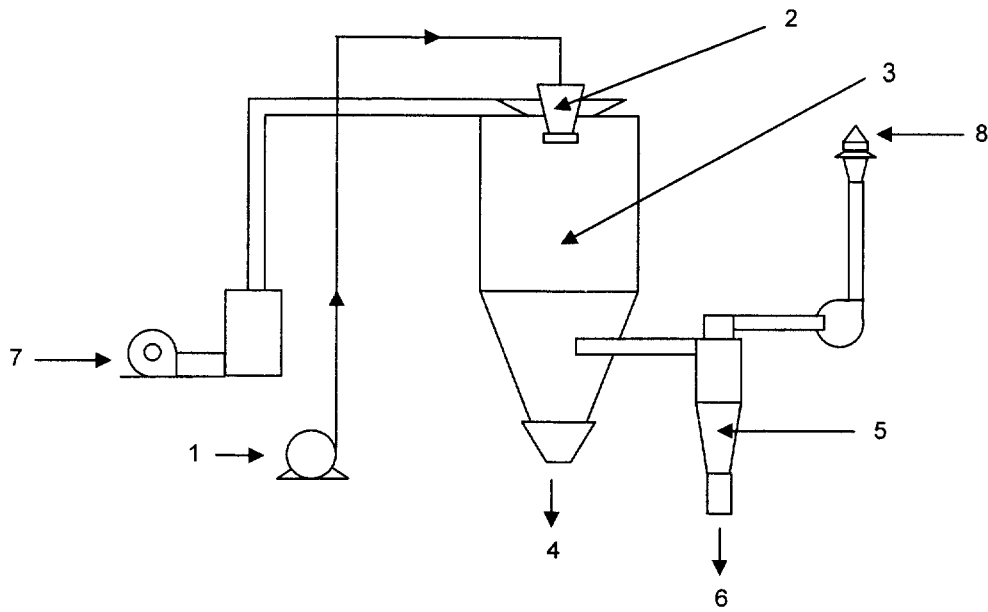
**DOCUMENT 1 : COMPOSITION RÉSUMÉE DES GÉLULES**

Composition	
<b>Matières premières</b>	Acide niflumique (poudre blanche, granulométrie : 115 µm) Lactose pulvérulent (poudre blanche, granulométrie : 120 µm) Gélatine pharmaceutique (pour gélule)
<b>Formule pour 100g</b>	Acide niflumique : 15 g +/- 0,10 g Lactose pulvérulent : 60 g +/- 0,10 g Gélatine pulvérulente (qualité pharmaceutique) : 25 g +/- 0,10 g

**DOCUMENT 2 : DIAGRAMME DE FABRICATION DE LA GÉLATINE**



**DOCUMENT 3**



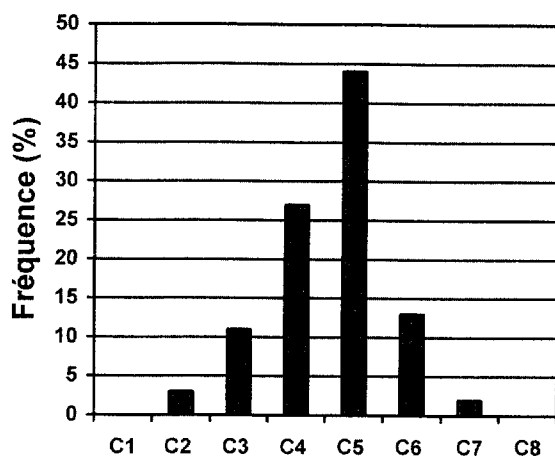
**DOCUMENT 4 : TABLES STANDARDS**

Effectif des lots	Lettre code	Effectif des échantillonnages
2 à 8	A	2
9 à 15	B	3
16 à 25	C	5
26 à 50	D	8
51 à 90	E	13
91 à 150	F	20
151 à 280	G	32
281 à 500	H	50
501 à 1200	J	80
1201 à 3200	K	125
3201 à 10000	L	200
10001 à 35000	M	315
35001 à 150000	N	500
150001 à 500000	P	800
> à 500001	Q	1250

Table standard n°1 permettant d'établir l'effectif (n) d'un échantillon en fonction de l'effectif d'un lot de produits finis.

Lettre code	n	A=0	A=1	A=2	A=3	A=5	A=7	A=10	A=14	A=21
		R=1	R=2	R=3	R=4	R=6	R=8	R=11	R=15	R=22
A	2	6,5								
B	3	4								
C	5	2,5	10							
D	8	1,5	6,5	10						
E	13	1	4	6,5	10					
F	20	0,65	2,5	4	6,5	10				
G	32	0,4	1,5	2,5	4	6,5	10			
H	50	0,25	1	1,5	2,5	4	6,5	10		
J	80	0,15	0,65	1	1,5	2,5	4	6,5	10	
K	125	0,1	0,4	0,65	1	1,5	2,5	4	6,5	10
L	200	0,065	0,25	0,4	0,65	1	1,5	2,5	4	6,5
M	315	0,04	0,15	0,25	0,4	0,65	1	1,5	2,5	4
N	500	0,025	0,1	0,15	0,25	0,4	0,65	1	1,5	2,5
P	800	0,015	0,065	0,1	0,15	0,25	0,4	0,65	1	1,5
Q	1250		0,025	0,04	0,065	0,1	0,15	0,25	0,4	0,65

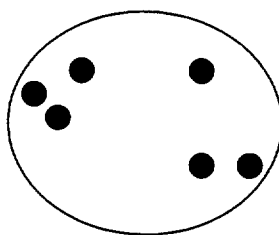
Table standard n°2 permettant d'établir les critères d'acceptation (A) et de refus (R) en fonction de la valeur du NQA.

**DOCUMENT 5 : HISTOGRAMME.**

Fréquences pour les masses des gélules  
C : Classe

**DOCUMENT 6 : COMPOSITION RÉSUMÉE DE LA POMMADE.**

Ingrédients	% (g/100g)	Rôle
Dérivés d'acides gras, glycérides, paraffine liquide	72	Base lipophile de l'émulsion
Eau	16	Base hydrophile de l'émulsion
Acide niflumique	3	Principe actif
Dérivés du palmitostéarate	3	Emulsifiant
Parfum gamma	2	Parfum
Parabens	2	Conservateurs
Mélange d'alcools	2	Agents de consistance

**DOCUMENT 7 :**

Résultat réellement obtenu  
après coloration au Sudan III.



**DOCUMENT 8 :  
FAC SIMILE DE LA BOÎTE CONTENANT LE TUBE DE POMMADE.**

