

SESSION 2015

**CAPLP
CONCOURS EXTERNE
ET CAFEP**

**Section : BIOTECHNOLOGIES
Option : BIOCHIMIE - GÉNIE BIOLOGIQUE**

ÉPREUVE DE MISE EN SITUATION PROFESSIONNELLE

Durée : 5 heures

L'usage de tout ouvrage de référence, de tout dictionnaire et de tout matériel électronique (y compris la calculatrice) est rigoureusement interdit.

Dans le cas où un(e) candidat(e) repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il (elle) le signale très lisiblement sur sa copie, propose la correction et poursuit l'épreuve en conséquence.

De même, si cela vous conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, il vous est demandé de la (ou les) mentionner explicitement.

NB : *La copie que vous rendrez ne devra, conformément au principe d'anonymat, comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé comporte notamment la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devrez impérativement vous abstenir de signer ou de l'identifier.*

Les enzymes : des outils de production industrielle

Tous les organismes vivants, des bactéries jusqu'à l'être humain, dépendent pour leur existence de catalyseurs biologiques appelés enzymes. La capacité de ces catalyseurs d'augmenter considérablement la vitesse des réactions chimiques est utilisée dans de nombreuses applications industrielles.

Alors que certaines de ces applications extraient les enzymes à partir de cultures de microorganismes, d'autres les exploitent à partir de tissus animaux.

1- Exposer la structure des enzymes et les caractéristiques de la catalyse enzymatique.

La production d'enzymes en bioréacteur, par un procédé de fermentation, constitue une méthode relativement simple avec un rendement et une productivité élevés.

2- Décrire les différents procédés de fermentation utilisés en microbiologie industrielle. Comparer leurs productivités ainsi que leurs avantages et leurs inconvénients.

Certaines pathologies du pancréas nécessitent une prise de pancréatine sous forme de gélules contenant des granulés gastro-résistants. Cette pancréatine est constituée d'enzymes pancréatiques destinées à être libérées dans le duodéno-jéjunum afin de traiter des insuffisances pancréatiques exocrines. Le procédé de fabrication de ces gélules à partir de tissus animaux doit permettre de conserver intact l'activité de ces enzymes.

3- Présenter les principes des différentes opérations unitaires nécessaires à la fabrication des gélules de pancréatine en justifiant l'intérêt de chaque étape. Développer les étapes de la lyophilisation en les associant au fonctionnement du lyophilisateur.

ANNEXES :

Annexe 1 : **Illustrating a batch reactor and a continuous reactor.**

www.essentialchemicalindustry.org/

Annexe 2 : **Schéma de principe de fabrication de granulés de pancréatine gastro-résistants.**

Adapté du brevet US5861291

Annexe 3 : Adapté du **brevet W01991007948A1** publication du 13 Juin 1991.

Annexe 4 : **Schéma d'un appareil de lyophilisation (coupe transversale du lyophilisateur).**

Biosciences et techniques/ Aliments et boissons/ technologies et aspects réglementaires/ Elisabeth VIERLING

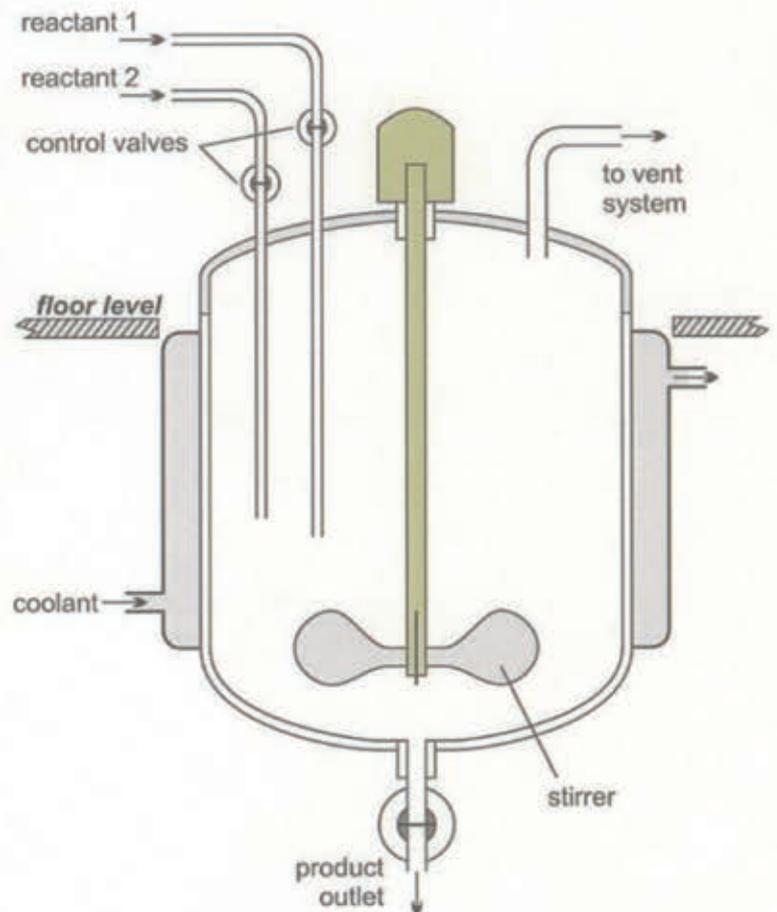
Annexe 5 : **Evolution de la température et de l'eau du produit en cours de lyophilisation.**

(Rey 1975) Biosciences et techniques/ Aliments et boissons/ technologies et aspects réglementaires/ Elisabeth VIERLING

Annexe 1 : Illustrating a batch reactor and a continuous reactor

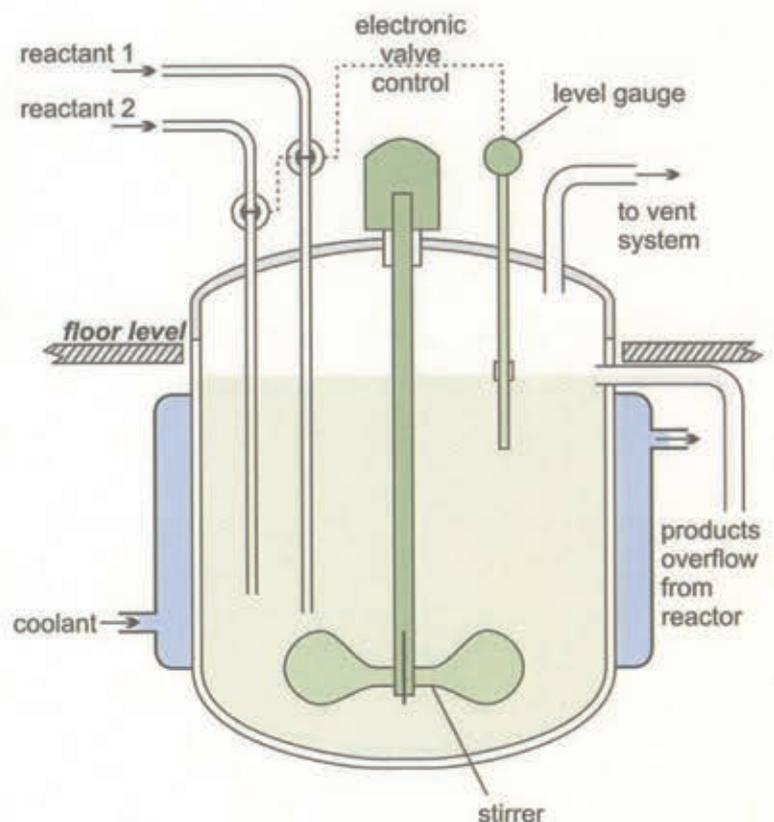
Batch reactor :

Batch reactors are used for most of the reactions carried out in a laboratory. The reactants are placed in a test-tube, flask or beaker. They are mixed together, often heated for the reaction to take place and are then cooled. The products are poured out and, if necessary, purified. This procedure is also carried out in industry, the key difference being one of size of reactor and the quantities of reactants.

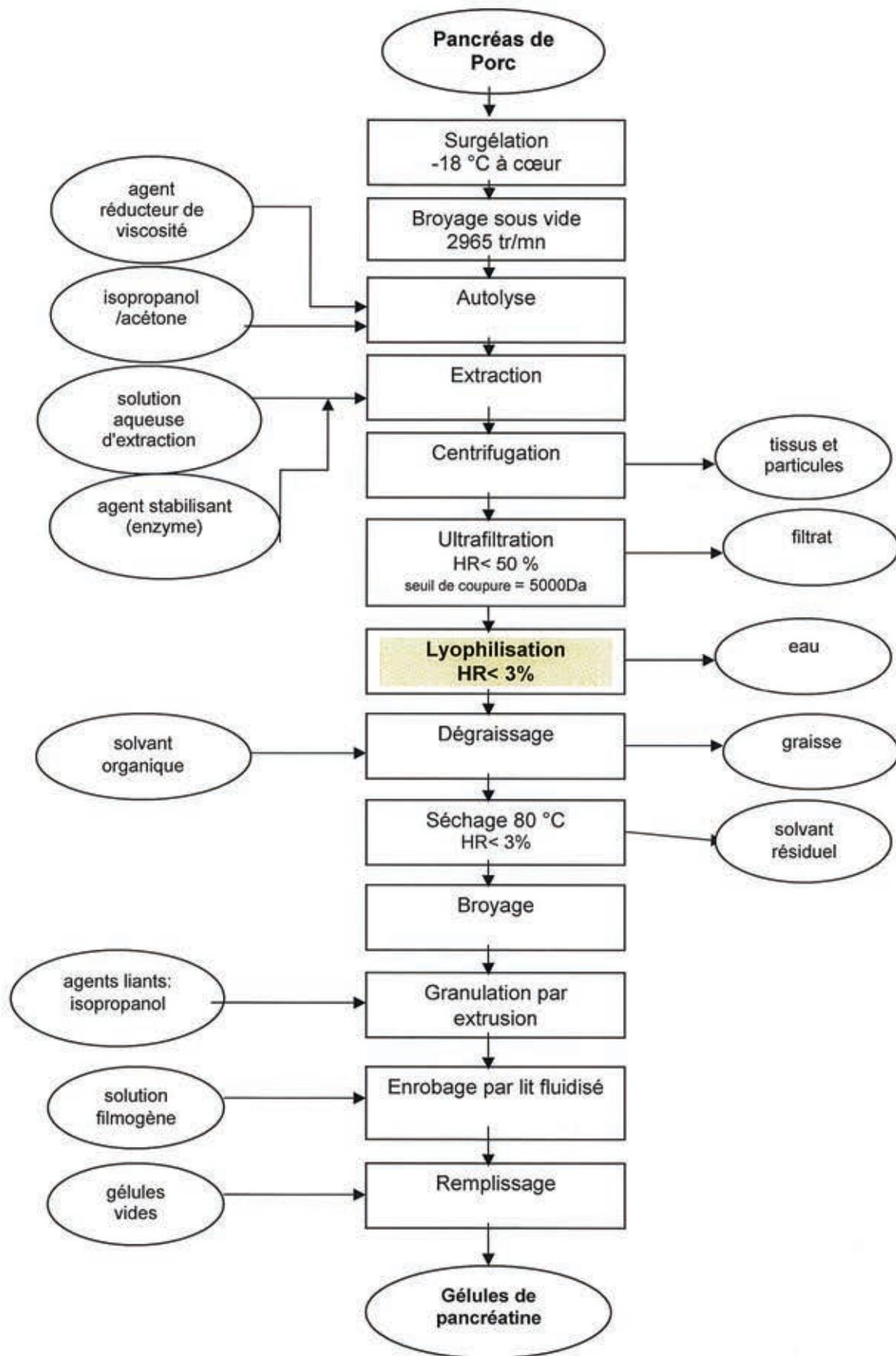


Continuous reactor :

In a continuous reactor or Continuous stirred tank reactors (CSTR), one or more reactants, for example in solution or as a slurry, are introduced into a reactor equipped with an impeller (stirrer) and the products are removed continuously. The impeller stirs the reagents vigorously to ensure good mixing so that there is a uniform composition throughout.



Annexe 2 : Schéma de principe de fabrication de granulés de pancréatine gastro-résistants



Annexe 3 : Adapté du brevet W01991007948A1 publication du 13 Juin 1991

Les formes pour administration doivent satisfaire de préférence aux critères suivants :

- Haute teneur en enzyme ;
- Résistance au suc gastrique ;
- Capacité à disperser le plus largement possible sur l'ensemble de l'estomac ;
- Libération rapide de l'activité enzymatique dans l'intestin grêle ;
- Procédé de préparation peu coûteuse effectué dans des conditions douces.

Cet idéal ne peut pas être réalisé facilement, étant donné que le nombre d'étapes de traitement nécessaires donne lieu à des coûts considérables, mais conduit également souvent à une perte substantielle de l'enzyme.

En outre, le contact avec la poussière de pancréatine nécessite des mesures de protection pour le personnel afin de contrecarrer l'effet agressif du produit sur la peau et les muqueuses, et pour éviter les allergies. L'addition d'agents liants et lubrifiants dans le produit final est parfois nécessaire. [.....]

Pour le remplissage dans des capsules, les particules doivent avoir la densité la plus élevée possible en vrac, de sorte que la dose la plus élevée possible de l'enzyme peut être administrée dans la capsule. Dans un mode de réalisation du procédé selon le brevet, des particules ayant une masse volumique apparente de plus de 0,6 g / ml, par exemple jusqu'à 0,9 g / ml peuvent être obtenues en ajoutant de l'eau avant la réduction de la taille, et puis séchage, par exemple dans un séchoir sous vide conique. [.....]

Les particules ainsi préparées présentent seulement une légère réduction de l'activité enzymatique, en dépit de leur traitement à l'eau, mais se distinguent par leur densité en vrac de plus de 0,6 g / ml, leur forme sphérique et leur surface lisse. Le produit ainsi obtenu est particulièrement approprié pour l'enrobage par film avec un revêtement gastrique résistant au suc. [.....]

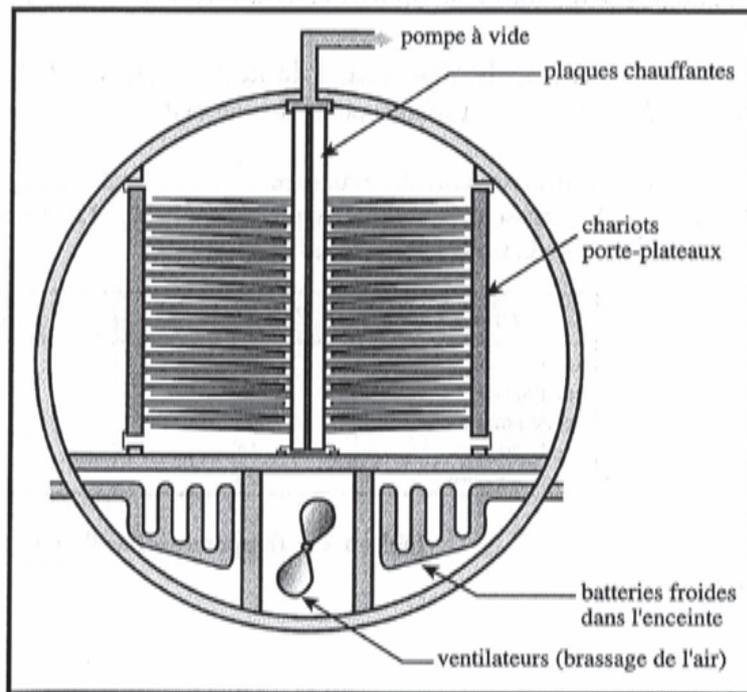
La résistance au suc gastrique des particules de pancréatine gastro-résistantes selon le brevet peut correspondre aux exigences de la Pharmacopée européenne. L'activité de l'enzyme reste complète lors d'une incubation dans de l'acide chlorhydrique à pH 1 à 37 ° C pendant 2 heures. Après avoir atteint la valeur de pH physiologique du duodénum, les enzymes sont libérées rapidement et complètement à partir des particules. [...]

Dans le document EP 0021129, on décrit un procédé dans lequel des granulés fabriqués par extrusion sont traités avec une solution de polyvinylpyrrolidone, un agent de liaison synthétique, et le polyéthylène glycol éventuellement 6,000 pour produire des pastilles lissées. Seules ces pastilles modifiées peuvent être enrobés avec une solution de la matière filmogène dans un mélange de solvants organiques. L'utilisation de solvants organiques est toutefois limitée pour des raisons écologiques.

Les nombreux procédés connus pour la production de la pancréatine impliquent généralement un traitement du pancréas par l'intermédiaire d'une autolyse, un dégraissage et une étape de séchage (Lewis, brevet US. No. 3,956,483). L'étape d'autolyse est déterminante dans la production d'une pancréatine ayant des activités enzymatiques élevées, car les enzymes présentes dans le pancréas doivent être converties de leur forme inactive à leur forme activée. [...]

Un procédé particulier de préparation d'une autolyse de pancréas est celui de Schultze (brevet US. No. 4.623.624) qui décrit l'utilisation de l'isopropanol ou de l'acétone et à cet effet l'obtention d'une préparation de pancréatine ayant une faible numération des germes en raison du traitement de l'isopropanol. Malheureusement, ce procédé comprend l'utilisation d'isopropanol en grand volume et à concentration élevée pour arrêter l'autolyse et précipiter la pancréatine.

Annexe 4 : Schéma d'un appareil de lyophilisation (coupe transversale du lyophilisateur)



Annexe 5 : Evolution de la température et de la teneur en eau du produit en cours de lyophilisation

