

Aspects galéniques des vaccins

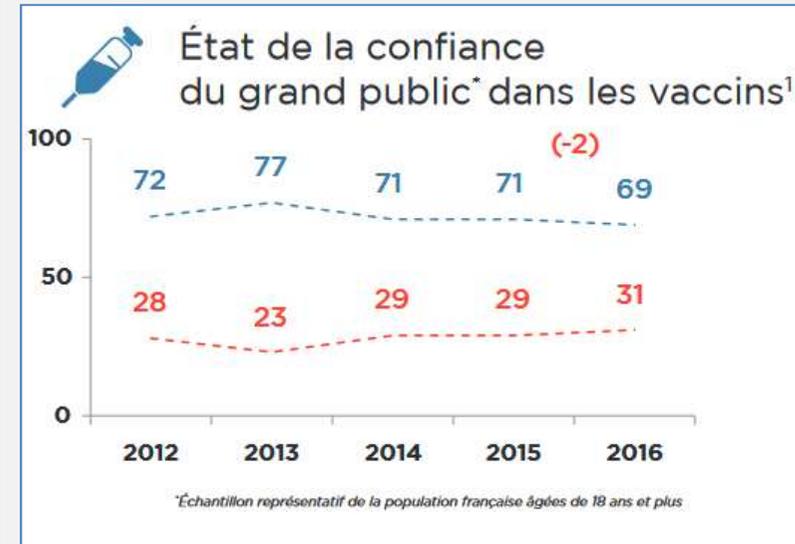
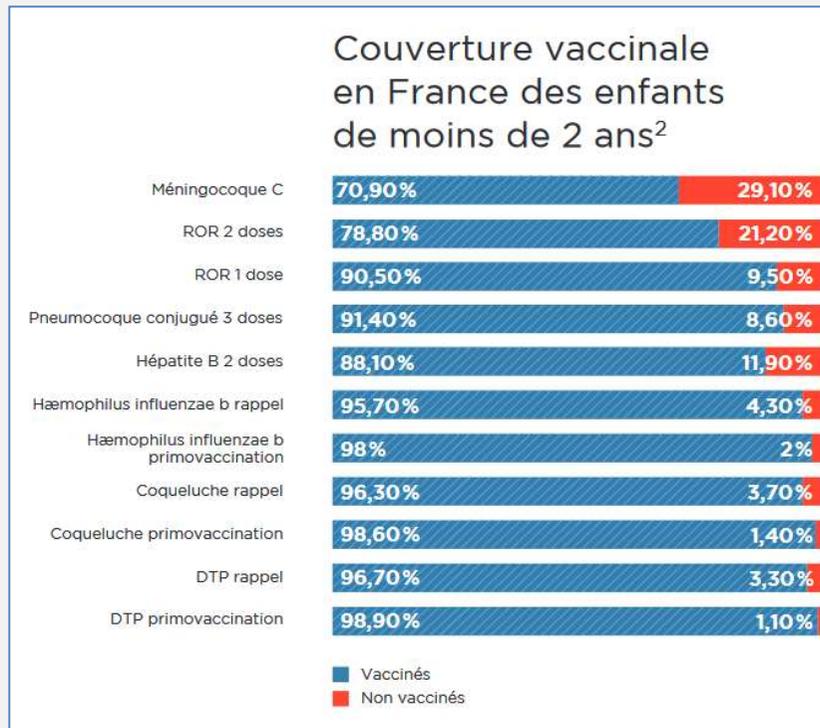
1. Formulation et présentation galénique
2. Les adjuvants
3. Exemple de vaccins récents :

Le cas des vaccins à ARNm (COVID19 - SarsCoV2)

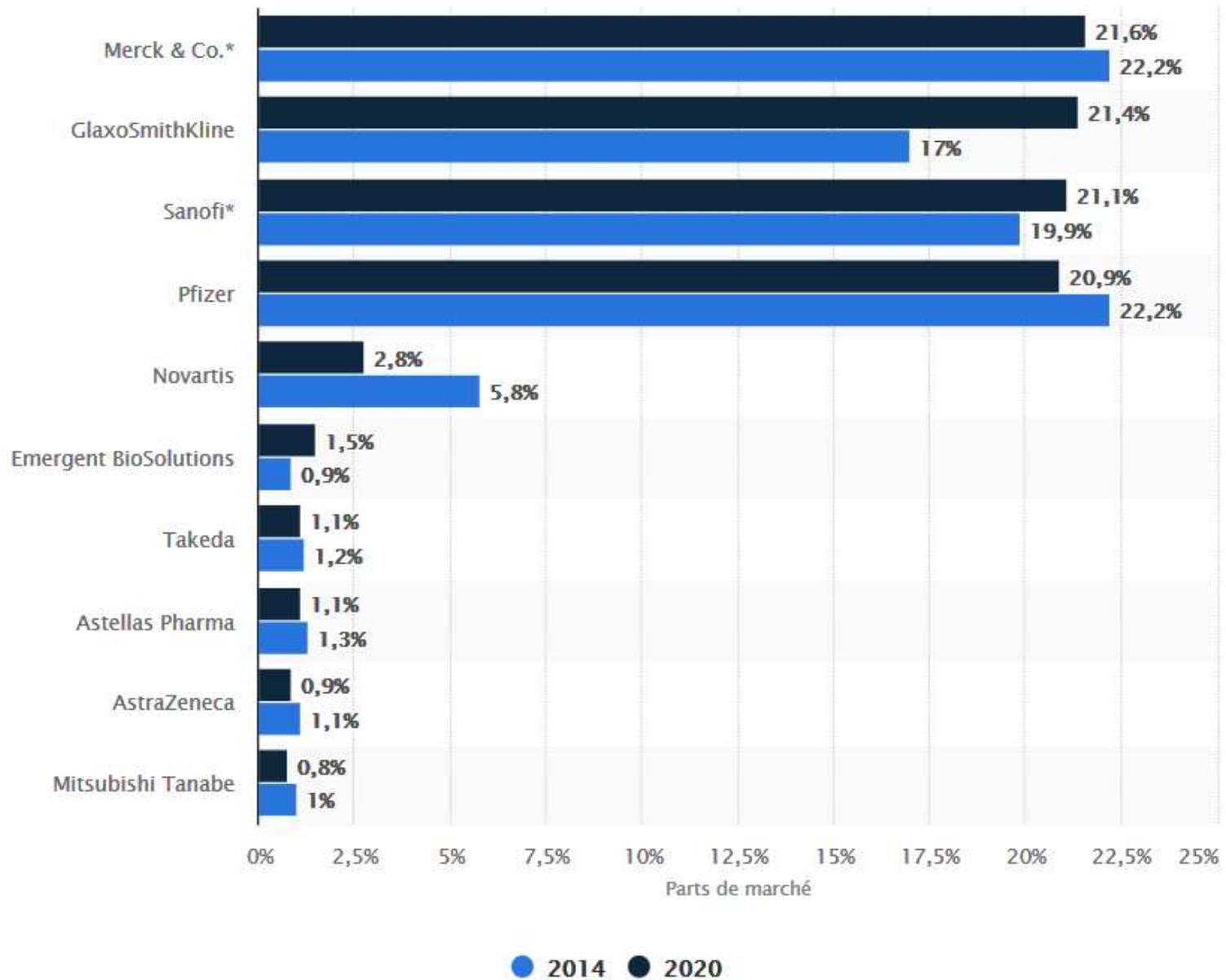




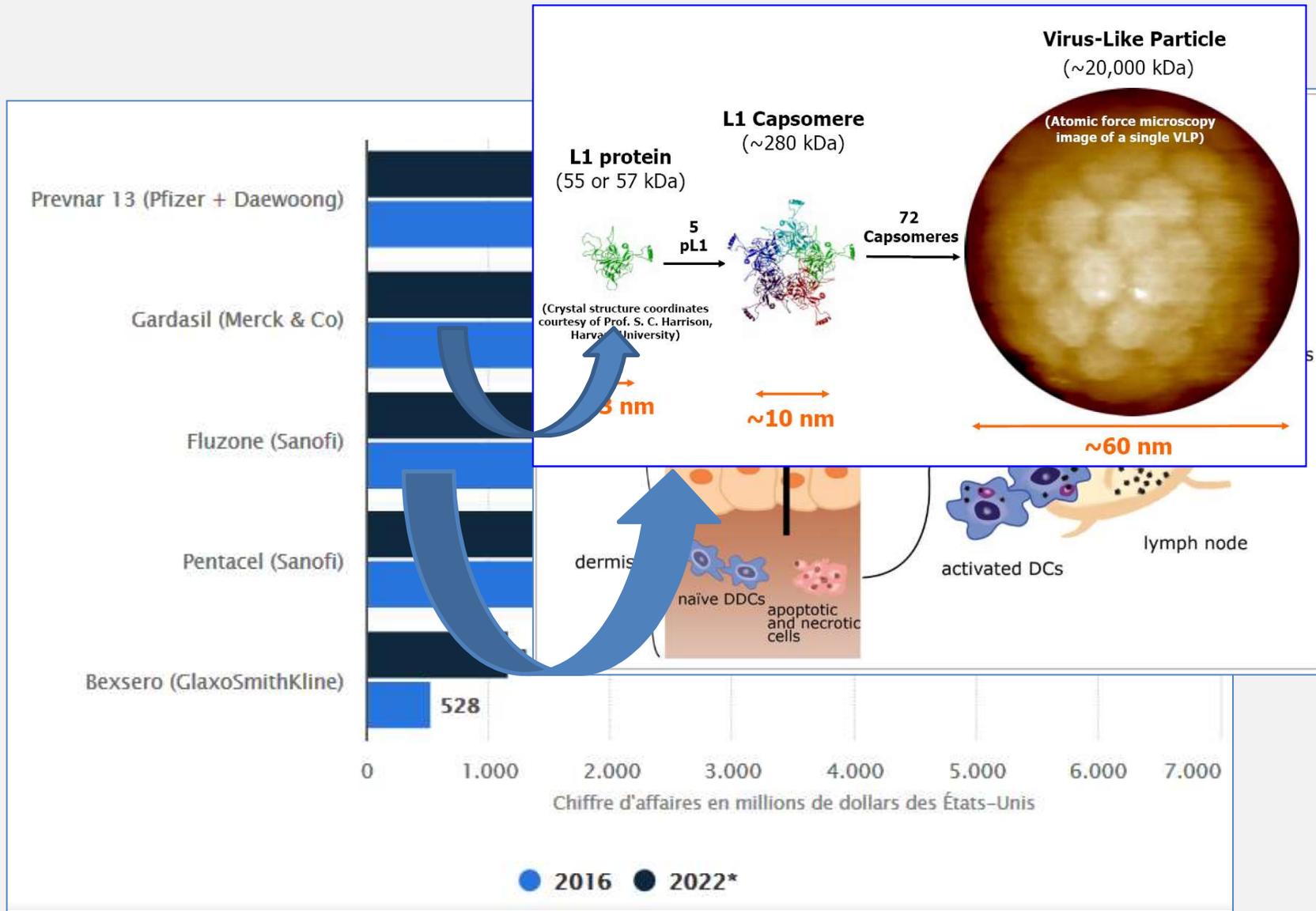
Introduction

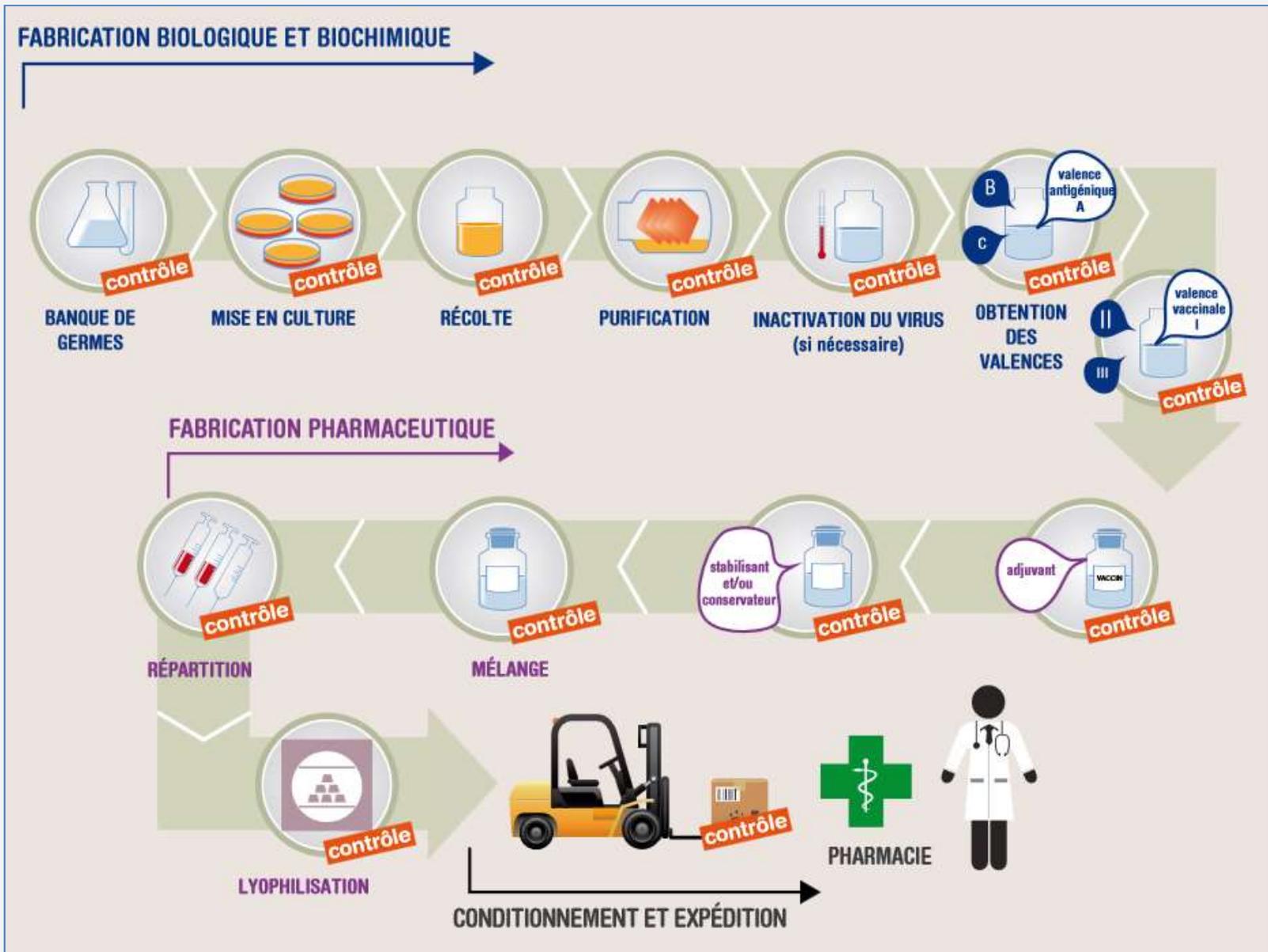


LEEM Plateforme vaccins 2018



Le secteur du vaccin





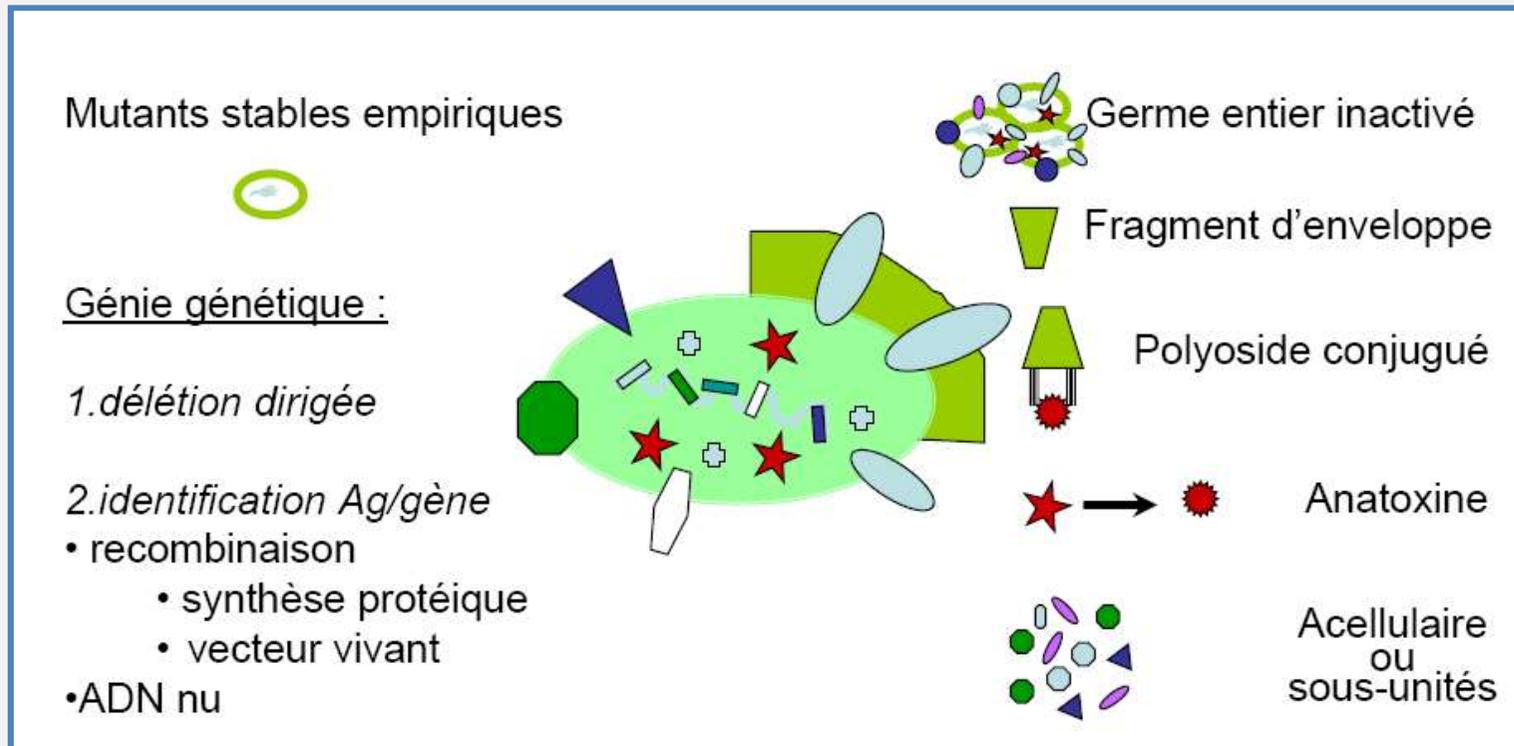
Aspects galéniques des vaccins

1. Formulation et présentation galénique
2. Les adjuvants
3. Exemple de vaccins récents :

Le cas des vaccins ARNm COVID19 - SarsCoV2



□ Les P.A. immunogènes



→ Une grande variété :

approche galénique cas par cas

problèmes très différents

proches des Pb de formulation des produits issus des Biotech



Propriétés requises :

- stabilité
- compatibilité avec le solvant et le conditionnement primaire
- pureté
- stérilisable
- monographie fonction de la nature de la souche : bact, virus, toxine,...



☐ Les excipients

- utilisation : critère de qualité selon voie d 'adm.
- critère d 'efficacité!!! NOTION D 'ADJUVANT

Selon les formes :

- solvant :
 - solution ou suspension
 - eau ppi
 - isotonisants : NaCl
- tampons : 7.35-7.4 (phosphate)
- solubilisants
- agents antimicrobiens : sels d 'ATB/ sulfate de néomycine, kanamycine
- conservateurs : si ne supporte pas la stérilisation
=> formol, 2-phénoxyéthanol, mercurothiolate de Na



Les présentations galéniques

- **état liquide** : solution ou suspension
Ex. de suspension : Comirnaty®
- utilisation d '**adjuvants** / $\text{Al}(\text{OH})_3$
- **lyophilisats** : flacon type péni + flacon de solvant
ex : Rouvax®, utilisation immédiate après reconstitution
- **vaccins associés** : permet le respect du calendrier vaccinal
ex : Pentavac®

Aspects galéniques des vaccins

1. Formulation et présentation galénique
2. Les adjuvants
3. Exemple de vaccins récents :

Le cas des vaccins COVID19 - SarsCoV2





□ Les adjuvants

Objectifs:

- Dans la plupart des cas, l'Ag lui-même est peu immunogène, l'adjuvant est nécessaire pour **augmenter cette réponse**
- **Orienter** le type de réponse (cancer, HIV, muqueuse)
- Faciliter le **ciblage et/ou la libération contrôlée** de l'Ag aux cellules présentatrices
- **Protéger** l'Ag d'une dégradation



En France, 26 vaccins sont sans adjuvant (environ 13 millions de doses par an, principalement le vaccin contre la grippe) et 30 vaccins avec adjuvants (environ 10 millions de doses par an).

INSERM

La France est devenue un des pays au monde où la défiance vaccinale est la plus forte. Ces controverses ont lieu alors même que l'obligation vaccinale qui prend effet en 2018 correspond au calendrier vaccinal actuel, qu'elle n'ajoute aucun vaccin supplémentaire et vise à faire en sorte que les enfants reçoivent effectivement les vaccins qu'ils auraient dû recevoir si le calendrier vaccinal était respecté pour tous les enfants.

□ Les adjuvants

Rationnel :

- Voies d'administration
- Mécanismes effecteurs mis en jeu
- Efficacité
- Tolérance

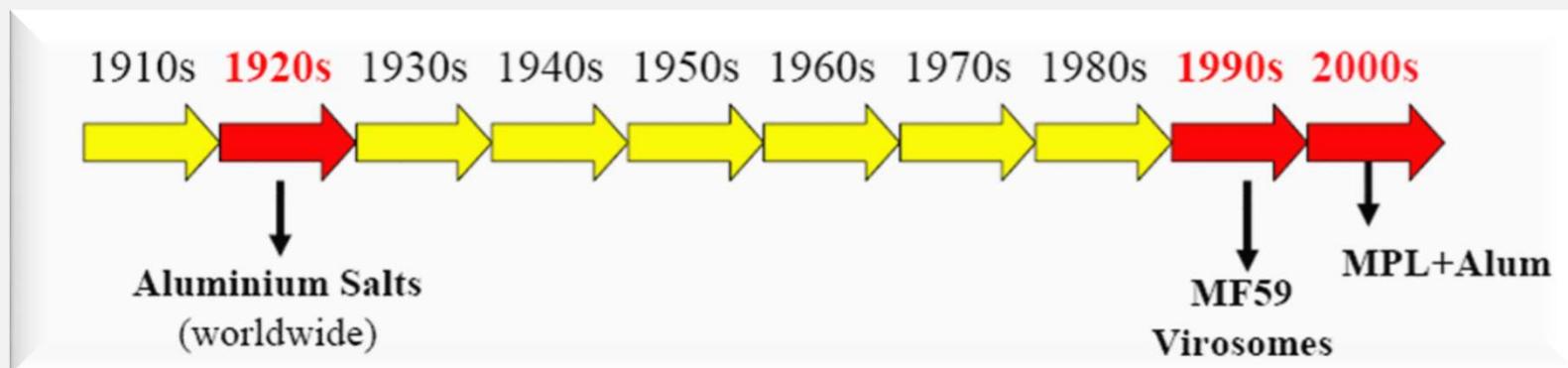
Les leçons du passé:

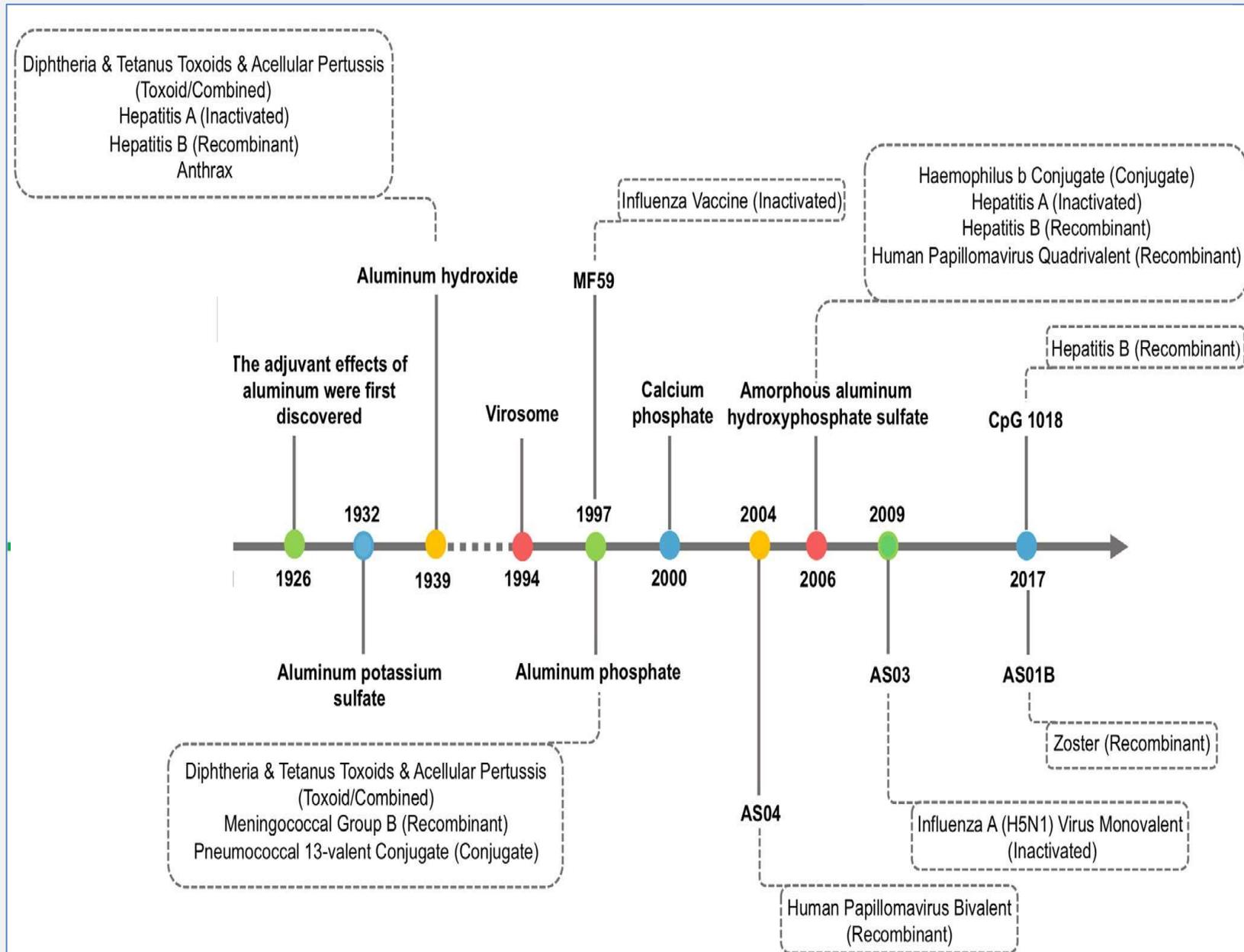
Appliquer le principe du KISS dès que possible

Keep It Simple & Stupid

et éviter la complexité inutile

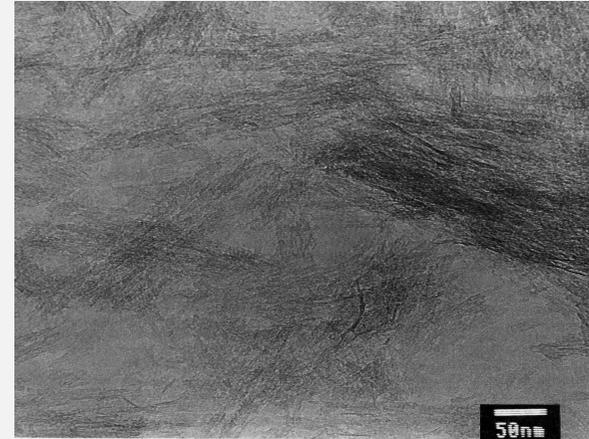
Derk T. O'Hagan, Drug Discovery To Day (décembre 2009)





- Sels d'aluminium

- la plupart de vaccins (agrée dans de très nombreux pays)
- tolérance prétendue et controversée
- adjuvant intrinsèquement relativement peu puissant
- induit une réponse prédominante Th-2



Hydroxyde d'Al : $P_i = 9.4$ et donc charge >0 à pH 7.0

Phosphate d'Al : $P_i = 4.5$ et donc charge <0 à pH 7.0

Mécanismes :

Adsorption Ag par interactions faibles



Macrophagic myofasciitis: an emerging entity

Lancet 1998; 352: 347-52

R K Gherardi, M Coquet, P Chérin, F-J Authier, P Laforêt, L Bélec, D Figarella-Branger, J-M Mussini, J-F Pellissier, M Fardeau, for the Groupe d'Études et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquisées et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM)

18 patients présentant des myalgies (12/14) , arthralgies (9/14), une faiblesse musculaire (6/14), signes généraux (6/14) : asthénie et fièvre, modifications de l'électromyogramme (4/12), élévation des CPK (6/14).

Biopsie musculaire dans le deltoïde: lésions inhabituelles nommée Myofasciite à macrophages

10 traités par ATB et corticoïdes: 8 améliorés, 2 stabilisés

Les lésions sont rattachées à la présence d'Aluminium en 2001 (Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess longterm persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. Brain 2001; 124: 1821-31)

NB: la présence de granulomes à aluminium dans les muscles où on injecte le vaccins était connue depuis 1982 (Mrak RE. Muscle granulomas following intramuscular injection. Muscle Nerve 1982; 5:637-9)



Que répondre?

- 20 ans après la publication initiale, s'il n'y a aucun doute sur le fait que la présence de granulomes à aluminium dans les muscles est bien un « tatouage vaccinal » **aucune évidence n'est apportée d'un lien entre cette constatation et une quelconque maladie**
- Retirer l'Al des vaccins reviendrait à arrêter la plupart des vaccinations
- Des alternatives existent mais
 - prendraient des années
 - Il est douteux que les firmes fabriquent des vaccins spécifiques pour la France...
 - Il n'est pas certain que des adjuvants alternatifs aient un aussi bon profil de tolérance...

*Professeur Daniel Floret,
Président du CTV
Haut Conseil de la Santé Publique,
Journée ARS/ IDF 25 avril 2013*





International Journal of Pharmaceutics 602 (2021) 120656

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

 International Journal of Pharmaceutics 

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpharm

Opinion piece 

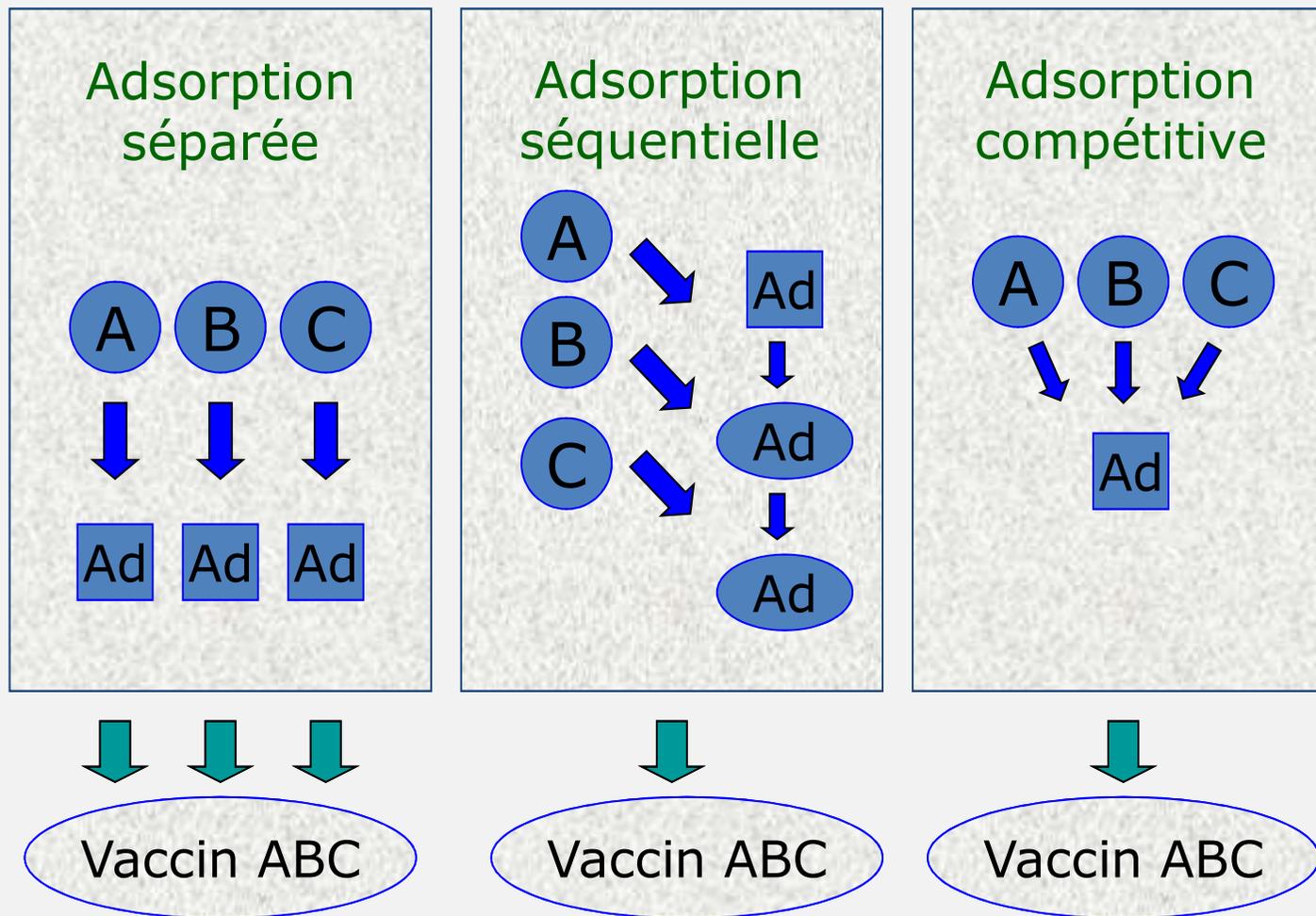
About the alleged toxicity of aluminium-based adjuvants in vaccines: All published studies should be taken into account

Jean-Pierre Goullé^{a,c,*}, Patrick Couvreur^{b,c}, Liliane Grangeot-Keros^c

^a Laboratoire de Toxicologie, UNIROUEN, UR ABTE EA 4651, UFR de Médecine et de Pharmacie, 22 boulevard Gambetta, 76183 Rouen CEDEX 1, France
^b Institut Galien Paris-Sud, CNRS UMR 8612, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 92296 Châtenay-Malabry, France
^c Académie Nationale de Pharmacie, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

Finally, until proven otherwise, if all published data are taken in account, scientific evidence does not support the claim that alum-based adjuvants in vaccines are associated with neurological damage that might question **the benefit-risk balance of vaccination**. Studies need to be continued to restore the necessary confidence of the population in vaccine, as they have saved and continue to save millions of lives throughout the world.

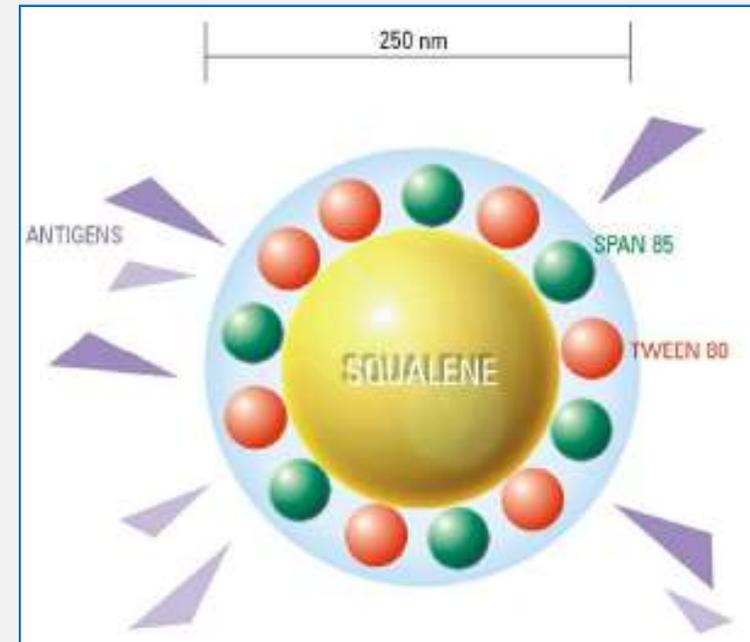
Stratégies pour la production de vaccins adsorbés



- MF59

Emulsion huile/eau
Polysorbate 80 (0,5%)
Triolate de sorbitane (0,5%)
Huile squalène (4,3%)
Tampon citrate (10 nM)
Eau

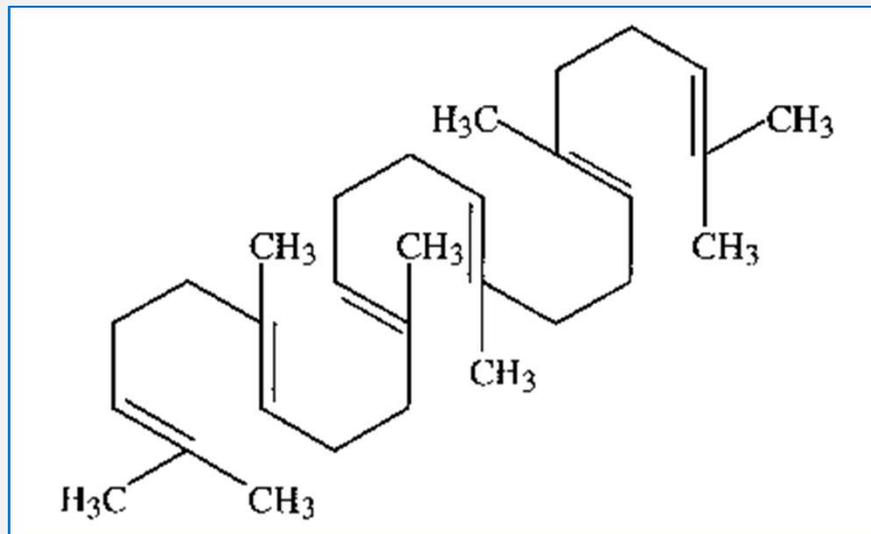
Viscosité faible



Près de 45 millions de personnes vaccinées en Europe!

Squalène

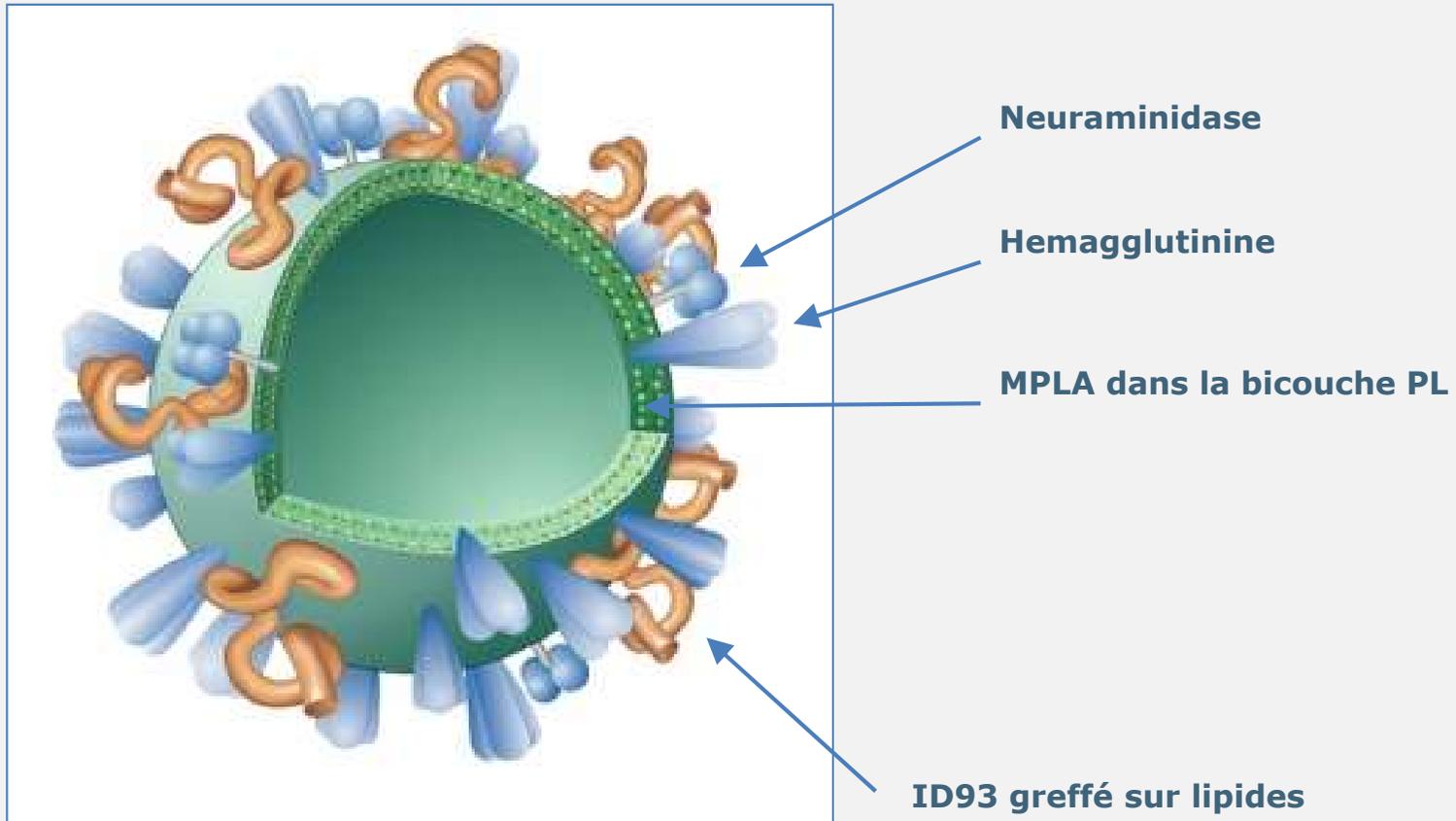
substance organique naturelle (plantes : olives, céréales, etc.) et
fabriquée par animaux et humains (synthèse cholestérol)
Composant de la peau



Triterpène isoprénoïde, précurseur cholestérol

- Virosomes : basés sur liposomes

ID93-virosome particle architecture



Nouvelle génération de vaccins

Delivery Systems
MF59, PLG
micro-nanoparticules

Immunopotentialisation
CpG, MPL, ect...

**Antigènes
Protéines
recombinantes**

Mémoire cellulaire B&T à long terme

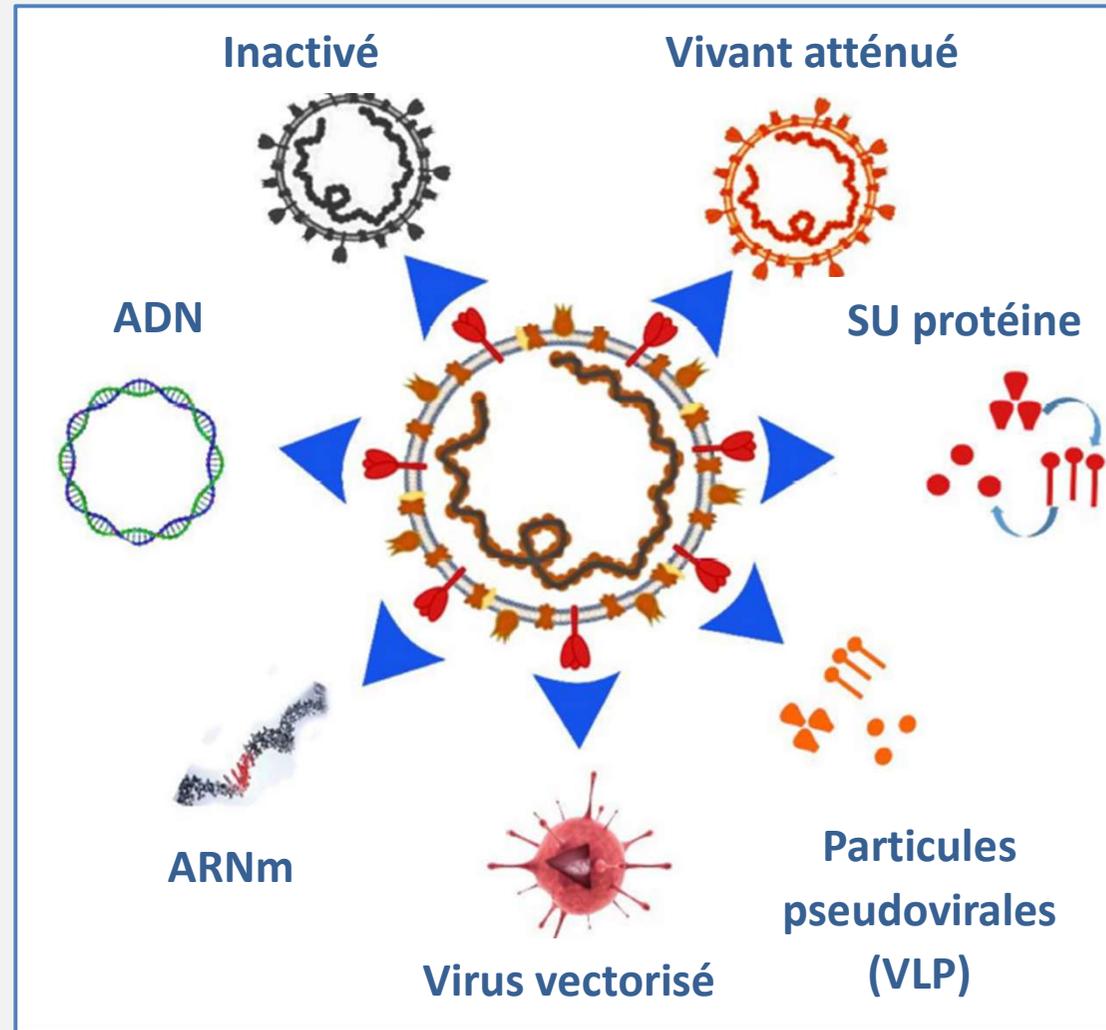
Aspects galéniques des vaccins

1. Formulation et présentation galénique
2. Les adjuvants
3. Exemple de vaccins récents :

Le cas des vaccins ARNm (COVID19 - SarsCoV2)



Les différents types de vaccins à l'étude



Pathogens **2021**, *10*, 788



The diagram illustrates the structure of the SARS-CoV-2 spike protein. It shows the whole virus, a zoomed-in view of the spike protein (S protein) with a 90-degree rotation, and detailed views of functional subunits (S1 and S2) and the Receptor Binding Domain (RBD).

La protéine spike est la cible première des principaux vaccins en développement – Structure: 3 chaînes identiques deux domaine fonctionnels: S1 et S2; RBD : domaine de liaison au récepteur





Etat des lieux en Europe



1,7 milliard

de doses livrées



83,4 %

des adultes dans l'UE sont totalement
vaccinés



Etat des lieux en Europe

BioNTech et Pfizer	ARNm	2 doses	2,4 milliards*	Autorisé
Moderna	ARNm	2 doses	460 millions	Autorisé
AstraZeneca	adénovirus	2 doses	400 millions	Autorisé
Johnson & Johnson/Janssen Pharmaceuticals	adénovirus	1 dose	400 millions	Autorisé
Sanofi-GSK	protéine	2 doses	300 millions	Évaluation en continu par l'EMA
HIPRA Human Health	protéine	1 dose	250 millions	Évaluation en continu par l'EMA
Novavax	protéine	2 doses	200 millions**	Autorisé
Valneva	vaccin à virus inactivé		1,2 million	Autorisé

		Vaccin Comirnaty® (Pfizer/BioNTech)	Vaccin Covid-19 Moderna®
Plateforme/ Composition		ARN messager codant pour la protéine S encapsulé dans des nanoparticules lipidiques	
Âge		16 ans et plus	18 ans et plus
Présentation		Flacon multidoses (6 doses) Dispersion à diluer	Flacon multidoses (10 doses) Dispersion prête à l'emploi
Conservation	Avant décongélation	Jusqu'à date de péremption entre -60°C et -90°C	Jusqu'à date de péremption entre -15°C et -25°C
	Après décongélation	5 j entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière 2 h ≤ +25°C/+30°C	30 j entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière 12 h entre +8°C et +25°C
	Avant administration	Après dilution : 6 h entre +2°C et ≤ +25°C/+30°C	Après percutio n flacon : 6 h entre +2°C et +25°C
Préparation	Dilution	1,8 mL NaCl 0,9% avec seringue 2 mL et aiguille hypodermique diamètre 8/10mm	Non concerné <i>(Suspension prête à l'emploi)</i>
	Nombre doses unitaires à prélever /flacon	5 à 6 doses unitaires de 0,3ml	10 doses unitaires de 0,5ml
Administration	Dispositifs médicaux	Seringue 1 mL- Aiguille IM à adapter en fonction de la corpulence du patient	
	Site injection	IM dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras	





Composition vaccin COMIRNATY Pfizer-BioNTech

Chaque dose de 0,3 ml du vaccin PB COVID-19 reconstitué contient :

- 30 µg d'ARN messenger
 - Lipides :
 - ALC-0315 = bis(2-hexyldécanoate) de ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyle),
 - ALC-0159 = 2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N, N-ditétradécylacétamide, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine
 - cholestérol
 - Chlorure de potassium
 - Phosphate dibasique de sodium dihydraté
 - Chlorure de sodium
 - Phosphate monobasique de potassium
 - Saccharose
- (le diluant est composé d'eau stérile et de chlorure de sodium)

Modifications des ARNm

Région non codante

Influence l'efficacité de l'initiation de la synthèse protéique par le ribosome

Région non codante

↑ Stabilité

Optimisation des codons

↑ Abondance des ARNm

↑ Traduction de la protéine

Coiffe (cap)



5' UTR

Séquence codante

3' UTR

Queue

(A)_n Poly-A



Méthylation des nucléotides

↑ Stabilité

↑ Traduction de la protéine

↓ Dégradation

↓ Immunogénicité

Modification des nucléosides

↑ Stabilité

↓ Dégradation

↓ Immunogénicité

Polyadénylation

↑ Stabilité

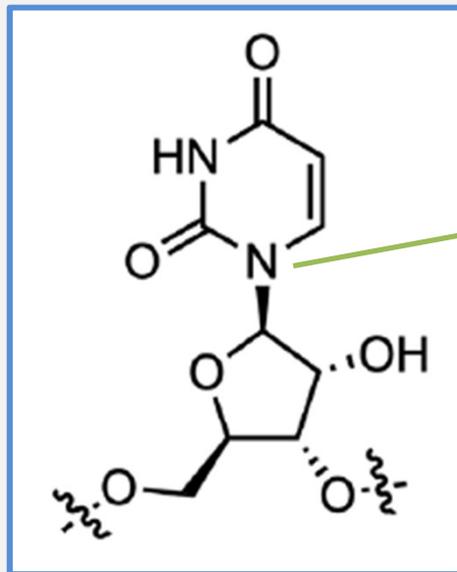
↑ Traduction de la protéine



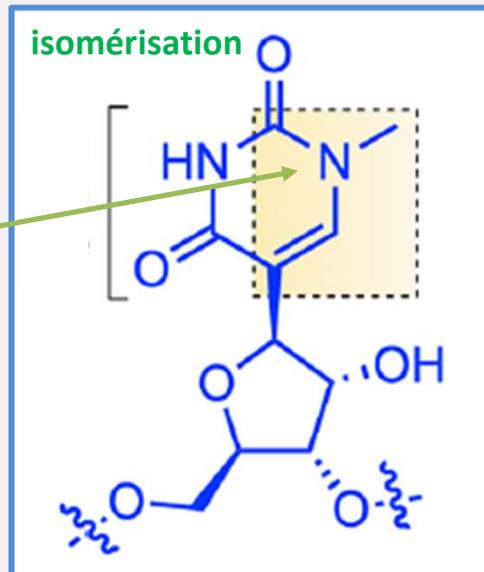
Aspect clé de la modification : m1ψ

“Each of the elements [in the COVID-19 mRNA vaccines] were highly intentional choices that in many cases *reflect decades of fundamental research in the RNA biology field*”

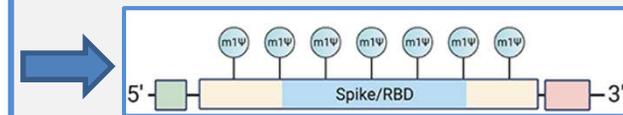
K.D. Nace & J.L. Meir, ACS Cent. Sci. 2021, 7, 748–756



Uridine
(endogène)



N1-Méthylpseudouridine (m1ψ)
(synthétique)



ARNm synthétique

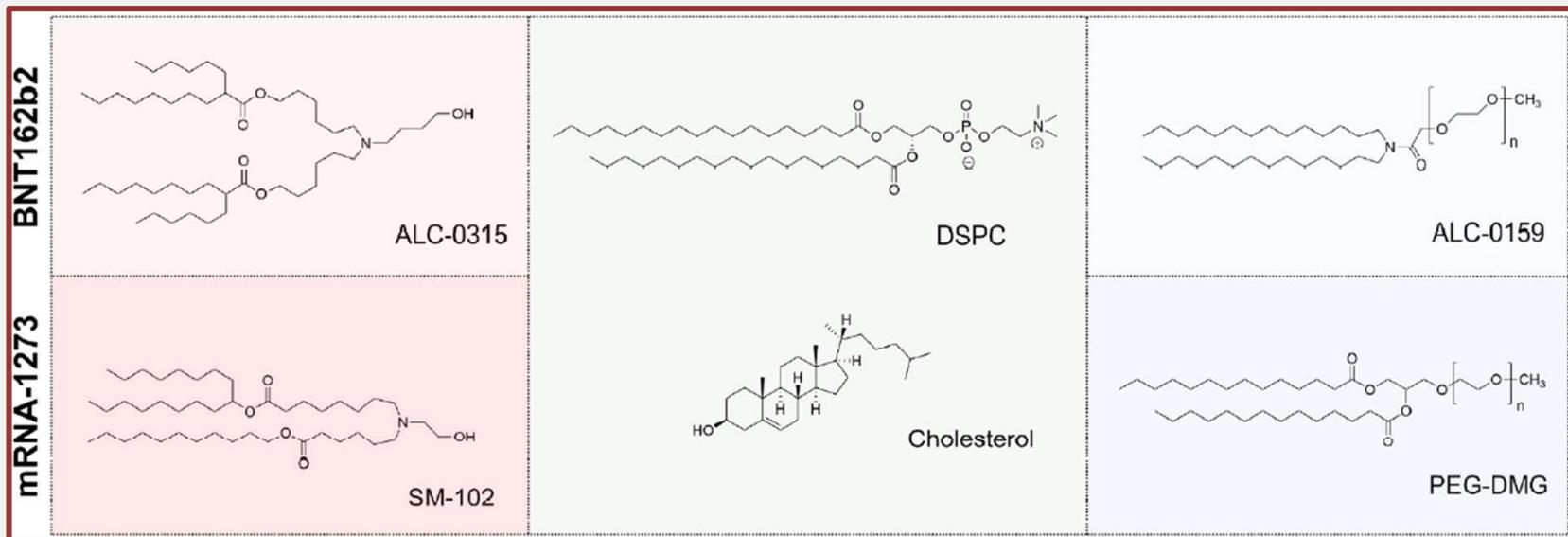


Composition en lipides

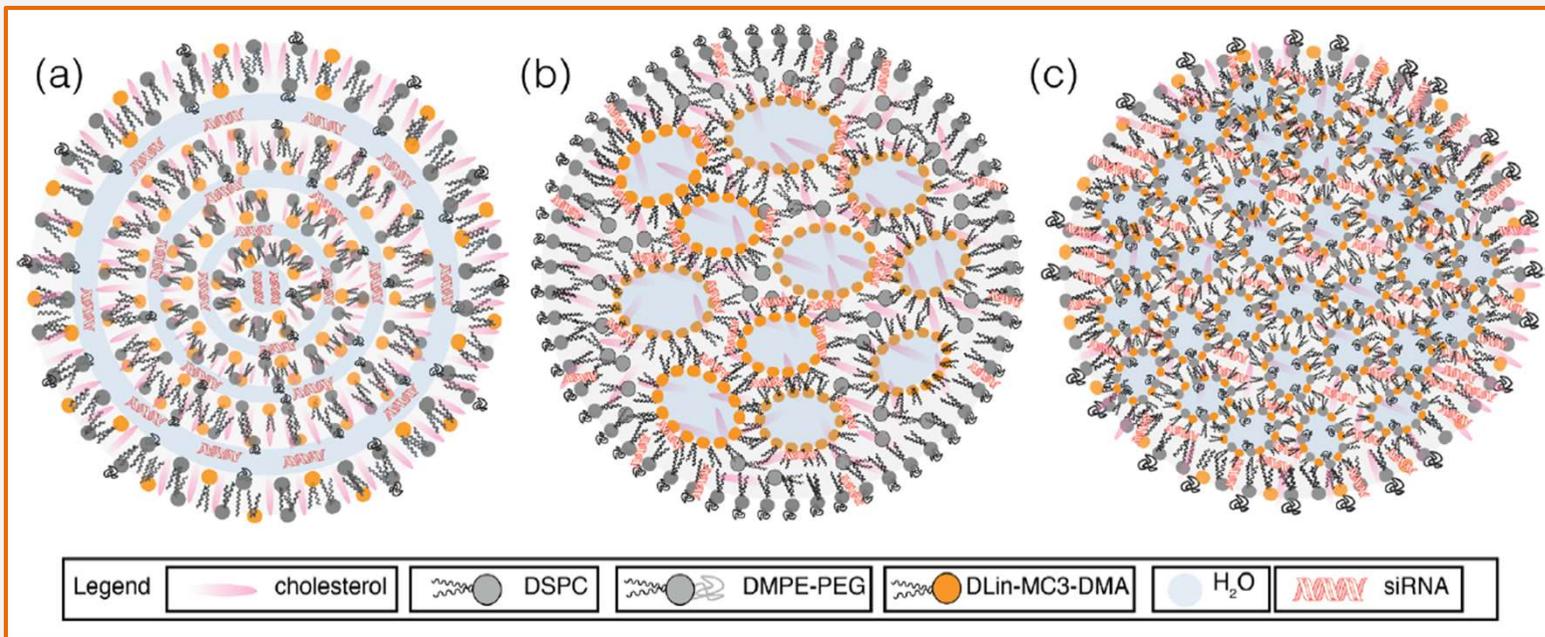
Lipides cationiques
ionisables

Lipides
« helper »

Lipides PEGylés



Représentation schématique des modèles proposés pour les nanoparticules lipidiques chargées en ARNm.

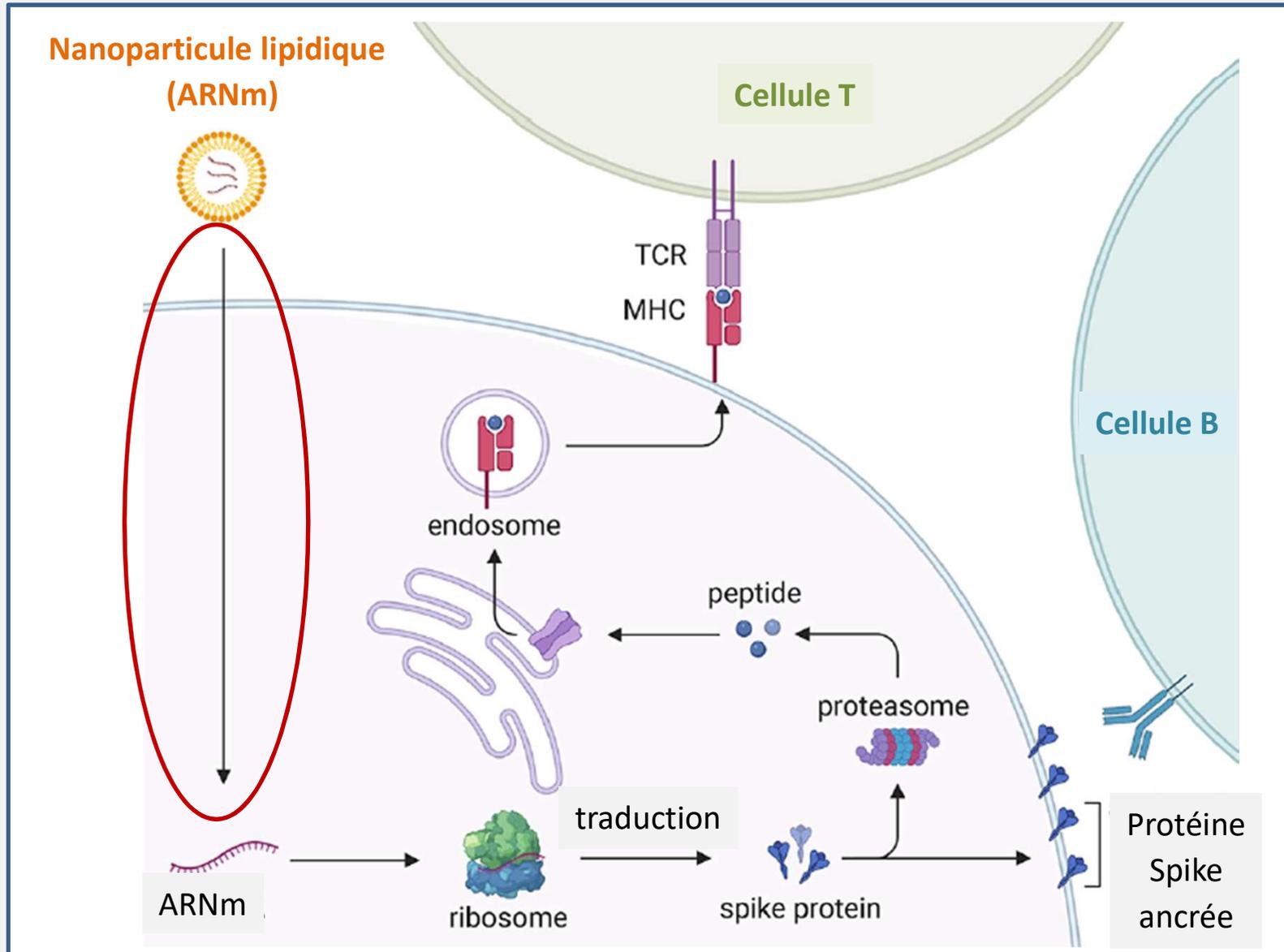


Multilamellaire

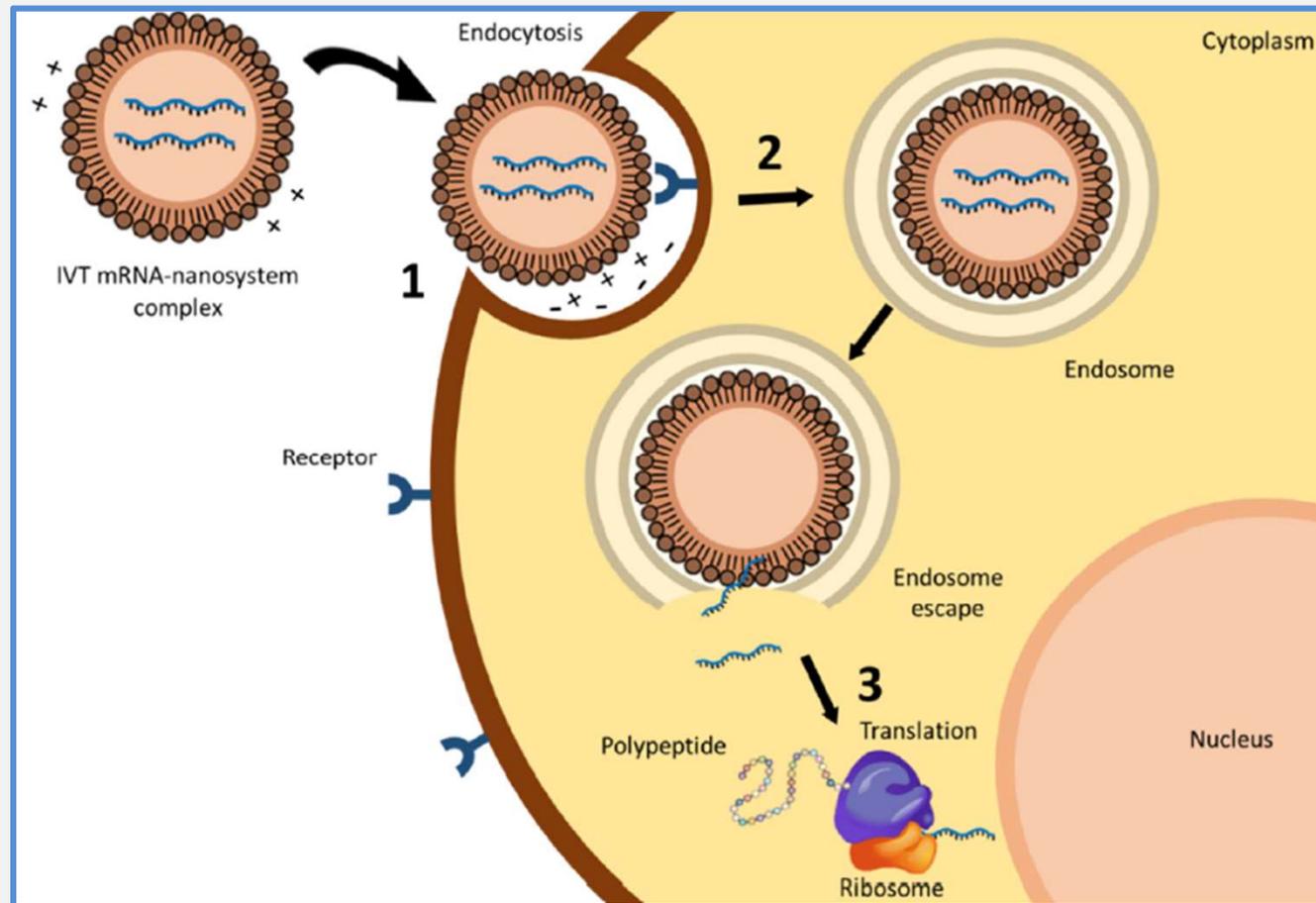
Cœur nanostructuré

Coeur homogène





Etape d'échappement endosomal



Mode d'action des vaccins à ARMm injectés par voie i.m.

