

CHOIX D'UNE SOLUTION DE REPARTITION POUR UN VACCIN EN REPARTITION ASEPTIQUE SANS FILTRATION

N.Robineau

INSTITUT PASTEUR DE DAKAR
UNITE DE VACCINS FIEVRE JAUNE

1. CONTEXTE

Dans le cadre de la construction d'une nouvelle unité de production de vaccins multipliant la capacité de production par 6, l'Institut Pasteur de Dakar est amené à réfléchir sur le design de la ligne de répartition depuis la cuve de mélange du vrac jusqu'aux injecteurs de la future remplisseuse.

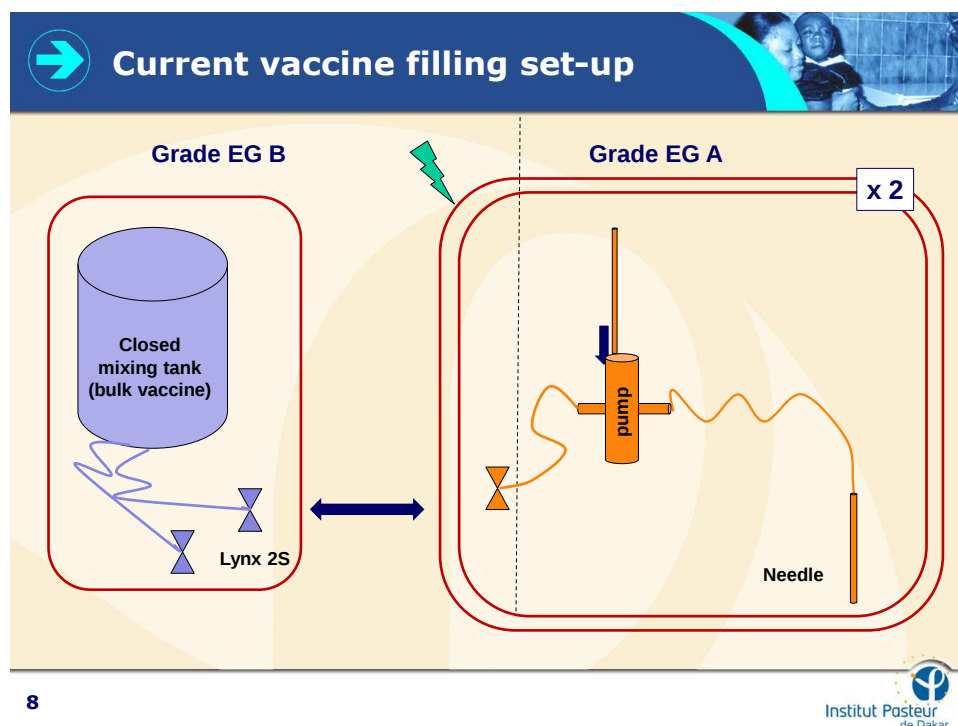
1.1. Les choix à réaliser

Les choix à faire sont basés sur la comparaison de la répartition existante en mettant en avant les avantages et inconvénients de la solution actuellement en place et validée.

1.1.1. L'existant

Le vaccin est présentement réparti sur une remplisseuse aseptique avec une seule aiguille alimentée par une pompe volumétrique depuis une cuve de vrac. Un montage aseptique, validé par Media Fill Test est réalisé sur la ligne en début de chaque lot.

Figure 1 : montage de l'existant



La cuve de mélange est stérilisée avec 2 montages en aval permettant deux connexions aseptiques mâles en classe B.

La ligne de répartition comprenant le connecteur aseptique femelle, la pompe volumétrique et l'aiguille est préassemblée et autoclavée en double sac.

Pour chaque lot, 2 montages sont stérilisés afin de remplacer l'ensemble en cas de problème au niveau de la pompe ou au niveau de l'aiguille.

1.1.2. Les options à envisager

La ligne de remplissage commandée pour la nouvelle unité est une ligne à 6 postes de remplissage laissant supposer que les efforts en termes de pratiques aseptiques, validation, gestion des composants etc. seront à multiplier par 6.

Ainsi, une réflexion a été menée sur la technologie à mettre en œuvre dans la future usine tant au niveau de la technologie de remplissage qu'au niveau des composants de la ligne.

Choix 1 : Pompe volumétrique ou pompe péristaltique

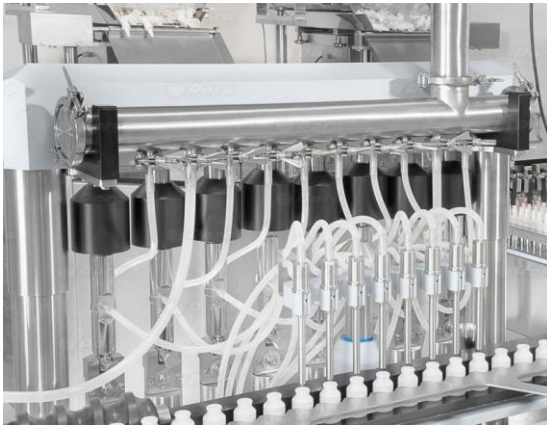


Figure 1 – Clarinette et pompes à piston

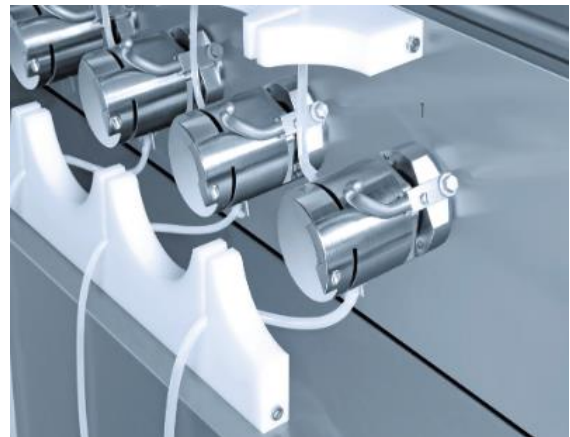


Figure 2 – Pompes péristaltiques

NB : Le choix d'une technologie de remplissage temps/pression n'a pas été étudié du fait de la très petite taille de lot (< 10 litres) ne permettant pas l'installation sur la ligne d'une cuve tampon.

Choix 2 : Système classique ou système à usage unique (SUU)

La solution de remplisseuse classique intégrant un NEP/SEP n'a pas été étudiée car le surcoût sur le budget du projet serait relativement important du fait de :

- 1) l'intégration de la technologie NEP/SEP sur la ligne
- 2) la nécessité de revoir les cahiers des charges des boucles d'EPPI et de vapeur
- 3) l'obligation identique en termes d'efforts de validation des nettoyages et stérilisation
- 4) l'obligation du fait des autres process de fabrication de mettre en place une cabine de lavage et un autoclave

2. COMPARAISON ENTRE LES DEUX OPTIONS

La comparaison menée est celle d'un système à usage unique depuis la cuve de vrac jusqu'aux aiguilles de remplissage par pompe péristaltique versus une option de système depuis une cuve de vrac en inox d'où le vaccin est réparti par pompes volumétriques également en inox.

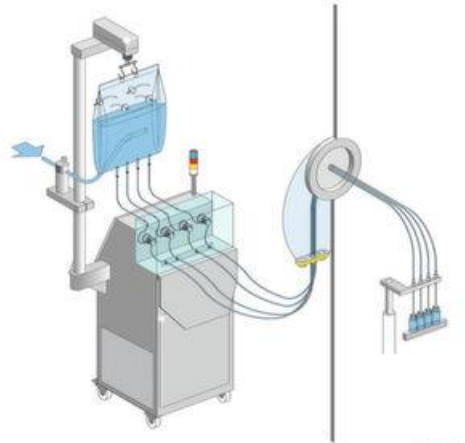


Figure 3 – Exemple de système à usage unique

2.1. Avantages / inconvénients

La comparaison a été menée à plusieurs niveaux de façon à poser les bonnes questions sur les différents risques.

Tout d'abord, l'équipe a réfléchi sur la manutention et le montage pour les 2 options. L'impact du changement sur la qualité du vaccin a ensuite été évalué, en particulier au niveau de l'activité puisque les impacts sur la stérilité font partie de la réflexion sur le montage aseptique (risque de contamination de la ligne de répartition au moment des montages).

Enfin, une réflexion a été menée sur les efforts de validation à fournir.

Pompe péristaltique		Pompe volumétrique	
Avantages	Inconvénients	Avantages	Inconvénients
Risques en classe A			
Système clos = moins de risque de contamination		Peut être préparé et monté avec connecteurs aseptiques comme système clos	
Pas de démontage			Démontage à faire, lavage et autoclavage
			Fragilité et risque casse
Pompes à l'extérieur du RABS changement de pompe en classe B sans risque			Pompes à l'intérieur du RABS = risque turbulences flux
Mouvements de la pompe ne peuvent pas générer d'alarmes comptage particulière			Mouvements et/ou fuites de pompes peuvent générer des alarmes de comptage particulière
Moins d'encombrement dans le RABS et donc moins de risques de turbulences sous le flux			Changement de pompe ou d'aiguille à valider en MFT + risque aseptique à chaque fois
Emballage sous vide = vérification intégrité facile			Si pas emballage sous vide, comment vérifier l'intégrité de l'emballage
Système tuyaux et aiguilles peut être introduit sous RABS sans ouvrir les portes			Taille des montages autoclavés nécessitera ouverture portes du RABS

Tableau 1 – Comparaison sur les risques aseptiques

Il est clair que la solution de pompes péristaltiques sans contact avec le produit et positionnées en classe B répond bien plus précisément à la ligne directrice 1 des BPF et autres réglementations ou recommandations en termes de procédés aseptiques.

Pompe péristaltique		Pompe volumétrique	
Avantages	Inconvénients	Avantages	Inconvénients
Connaissance de l'impact sur le vaccin (activité)			
	Validation du non impact de la pompe sur l'activité du bulk à faire	Compatibilité pompe avec bulk connue et validée	Risque de fuites
	Précision volume (1,5%)	Précision volume (1 à 1,2%)	

Tableau 2 – Comparaison des impacts possibles sur le vaccin

Le vaccin est actuellement réparti avec une technologie de pompes à piston très précise. L'impact de l'écrasement du produit par la pompe péristaltique est donc un risque à prendre en compte qu'il faudra anticiper si le choix se porte sur des pompes péristaltiques. En effet, le virus du vaccin est un virus vivant atténué très sensible et il est important que les opérations de répartition n'impactent pas l'activité virale du produit fini.

Pompe péristaltique		Pompe volumétrique	
Avantages	Inconvénients	Avantages	Inconvénients
Validations			
Pas de validation de nettoyage : connecteurs, tuyaux et aiguilles à usage unique	Compatibilité du vaccin avec poche de vrac à usage unique à valider		Validation de nettoyage de la clarinette, des pompes et des aiguilles (tuyaux et connecteurs à usage unique)
Pas de validation de la stérilisation du SUU = gamma-sté fournisseur (avec rapports de validation fournis)			Validation de l'autoclavage des différents ensemble (définition de sous ensemble complexes)
Durée de péremption après stérilisation validée et fournie par fournisseur (y compris rapports de validation)			Validation des holding time entre fin répartition et lavage puis entre lavage et stérilisation puis durée stockage assemblage stérilisé

Tableau 3 – Comparaison des efforts de validation

Une technologie à usage unique (SUU = système à usage unique) depuis la cuve de vrac jusqu'aux aiguilles présente des avantages importants. En effet, aucune validation, ni revalidation périodique de nettoyage, ni de stérilisation ne sera nécessaire. Il ne sera pas non plus demandé de valider la durée de stérilité après autoclavage ou la vérification de l'intégrité du système monté puisque la gamma-stérilisation est faite sous-vide et la durée de stérilité validée.

Par contre, il faudra sous-traiter chez le fournisseur du SUU la compatibilité entre la poche de vrac à usage unique et le produit.

2.2. Coûts

Pompe péristaltique		Pompe volumétrique	
Avantages	Inconvénients	Avantages	Inconvénients
Coûts directs			
	Coût du SUU à chaque lot (plus cher en OPEX)		Coûts de fonctionnement (MO, énergie, utilités)
	Pompes plus chères en CAPEX	Pompes moins chères en CAPEX	
Maintenance pompe plus facile (remplacement des galets)			Maintenance pompe plus complexe (à renvoyer pour réusinage)
Un seul article à gérer en stock = SUU			Plusieurs articles à gérer en stock : tuyaux, connecteurs, pompes, aiguilles

4 – Comparaison des coûts directs (Capex et opex)

En termes d'investissement de départ, les pompes péristaltiques sont plus chères que les pompes à piston mais la technologie étant plus simple et les pompes moins fragiles, la maintenance pourra se faire sur site alors qu'il sera nécessaire de renvoyer à une fréquence définie les pompes à piston pour les réusiner (chaque pompe une fois tous les 2 ans, soit environ 5 k€ par an avec expéditions par avion).

En termes d'opex, sur une base de 80 lots par an, le SUU coutera autour de 260 k€ par an.

Pour une solution classique, l'opex par lot est constitué des tuyaux et connecteurs aseptiques (il faudra pour chaque lot environ 10 m de tuyaux et 6 connecteurs mâles + 6 connecteurs femelles) et représente environ 4,5 k€ par an. Chaque lot sera suivi par le lavage et l'autoclavage des différents composants estimés en termes de main d'œuvre et d'énergies à 64 k€ par an.

Il faut ajouter à ce coût les efforts de validation et revalidation périodique en considérant une revalidation annuelle pour le lavage et bisannuelle pour l'autoclavage. Cet effort de validation est estimé à 17,5 k€ par an.

Les 260 k€ pour la solution SUU sont donc à comparer à la somme de l'ensemble des coûts de fonctionnement pour l'autre solution qui s'élève à un peu plus de 90 k€ par an. Les temps opérateur pour le montage et le démontage n'ont pas été considérés mais sont estimés à 2 heures par lot.

A première vue, il est plus économique d'utiliser une solution classique avec nettoyage et stérilisation hors ligne.

Néanmoins, avec les risques aseptiques plus élevés et les risques de fuite des différents montages, il faut considérer que le taux de rejet des lots sera plus élevé. Le manque à gagner sur seulement deux lots non vendus est supérieur à la différence entre les coûts des 2 solutions.

3. RECOMMANDATIONS

A la suite de cette étude, il est donc recommandé à l'équipe d'anticiper les essais pour vérifier que la technologie de pompe péristaltique n'affecte pas l'activité du vaccin et de lancer au plus tôt l'étude de compatibilité de la poche avec le vrac liquide.

4. REFERENCES

N/A