

Technologie/Process

Notions de base sur la conception d'équipements de Nettoyage En Place (NEP) utilisés dans les industries soumises aux BPF

Les industries du secteur pharmaceutique, biopharmaceutique, cosmétique et des dispositifs médicaux utilisent aujourd'hui des méthodes variées pour nettoyer leurs équipements de process. Ces méthodes de nettoyage vont de l'utilisation manuelle de lingettes et de brosses jusqu'à l'utilisation entre autre de pulvérisateurs, de bains, de laveurs et de systèmes de nettoyage-en-place (NEP). Ces méthodes diffèrent principalement par l'action mécanique appliquée sur les surfaces et l'implication du personnel.

Même si beaucoup de ces méthodes de nettoyage validées sont acceptées par les agences de réglementation des médicaments à travers le monde, un nombre important d'entreprises abandonnent leurs processus de nettoyage et se tournent vers les systèmes de NEP. Il y a trois raisons à cette conversion : les systèmes de NEP sont efficaces, constants et fiables.

Les systèmes de NEP sont utilisés dans l'industrie alimentaire depuis des décennies. Leur efficacité a été prouvée dans cette application industrielle longtemps avant qu'ils ne soient introduits dans les sociétés pharmaceutiques [1, 2]. La régularité des résultats de nettoyage est atteinte à cause de l'intervention minimale de l'opérateur réduisant toute probabilité d'erreur humaine et du contrôle constant des paramètres critiques. Pour ces raisons et bien d'autres, l'utilisation de systèmes de NEP est devenue courante, en particulier dans les installations soumises aux BPF.

L'objectif principal d'un système de NEP est de parvenir à la propreté désirée sans avoir à démonter l'équipement de process. Généralement,

le système se fait en faisant circuler des solutions de nettoyage dans les tuyaux, les pompes, les vannes et les dispositifs de pulvérisation qui distribuent le détergent sur les différentes surfaces de l'équipement. Le processus de nettoyage peut inclure des étapes telles que préparer une solution de nettoyage à une certaine concentration, puis chauffer cette solution de nettoyage puis faire recirculer des solutions lavantes et de rinçage sur toutes les surfaces de l'équipement et finalement sécher si nécessaire.

Avantages et attentes d'un système de nettoyage NEP

Les systèmes de NEP sont capables de contrôler, surveiller et indiquer les paramètres critiques utilisés dans les procédés de nettoyage automatisés. Typiquement, les paramètres tels que le temps, l'action, la concentration du détergent et la température (TACT) déterminent l'état de propreté atteint par le process. Le contrôle efficace de ces paramètres permet d'obtenir des performances de nettoyage constantes.

De plus la documentation du cycle de nettoyage qui est essentielle pour la validation du procédé de nettoyage ainsi que pour la libération des lots de fabrication est générée automatiquement dans un système de NEP.

Un autre avantage lié à l'utilisation d'un tel système est que l'optimisation des paramètres de nettoyage devient plus aisée. Un système de NEP permet à l'utilisateur de définir des paramètres TACT plus agressifs que pour des méthodes de nettoyage impliquant une intervention manuelle. Par exemple, des produits chimiques alcalins ou acides peuvent être utilisés à la place des pro-



Elizabeth Rivera
STERIS
erivera@steris.com

duits neutres qui sont plus sûrs pour les applications manuelles. Des concentrations et des températures plus élevées peuvent également être employées pour obtenir un nettoyage plus efficace.

De plus, les systèmes de NEP garantissent mieux la sécurité de l'opérateur et du process. Par exemple, le nettoyage sans démontage de l'équipement du process réduit l'exposition de l'opérateur aux résidus de médicaments actifs et de détergents dangereux. En outre, le risque d'endommager les équipements du process est minimisé car le montage et le démontage de l'équipement sont sujets à erreur humaine, ce qui est susceptible de conduire à des dysfonctionnements ou à des dommages graves pour l'équipement. Par ailleurs, ces systèmes peuvent éviter au personnel d'avoir à pénétrer à l'intérieur de la cuve pour nettoyer des pièces tranchantes comme les pales d'agitateur ou des endroits difficiles à nettoyer, ce qui réduit le risque supplémentaire de blessures corporelles.

Bien que les inconvénients des systèmes de NEP soient minimes, certaines entreprises résistent encore à l'adoption de cette technologie. Une des raisons les plus courantes est la limitation physique des équipements de process. Les équipements de fabrication ne peuvent pas tous être complètement nettoyés en place sans modifications techniques ; et même avec modifications un nettoyage hors place peut encore être nécessaire. Le temps et les coûts constituent aussi des facteurs ; les équipements de NEP doivent être validés, ce qui exige du temps et des ressources. En outre, le logiciel et le matériel requis peuvent être complexes et nécessiter une conception sur mesure pour chaque process ; il n'existe pas de solution universelle. Par conséquent, ce système demande un investissement initial pour l'acquisition, l'installation et la qualification de l'unité avant sa mise en oeuvre dans un environnement soumis aux BPF [3].

Si un établissement choisit d'investir dans un système de NEP, voici quelques lignes directrices pour sa conception qui permettront d'optimiser son fonctionnement ainsi que l'efficacité du nettoyage.

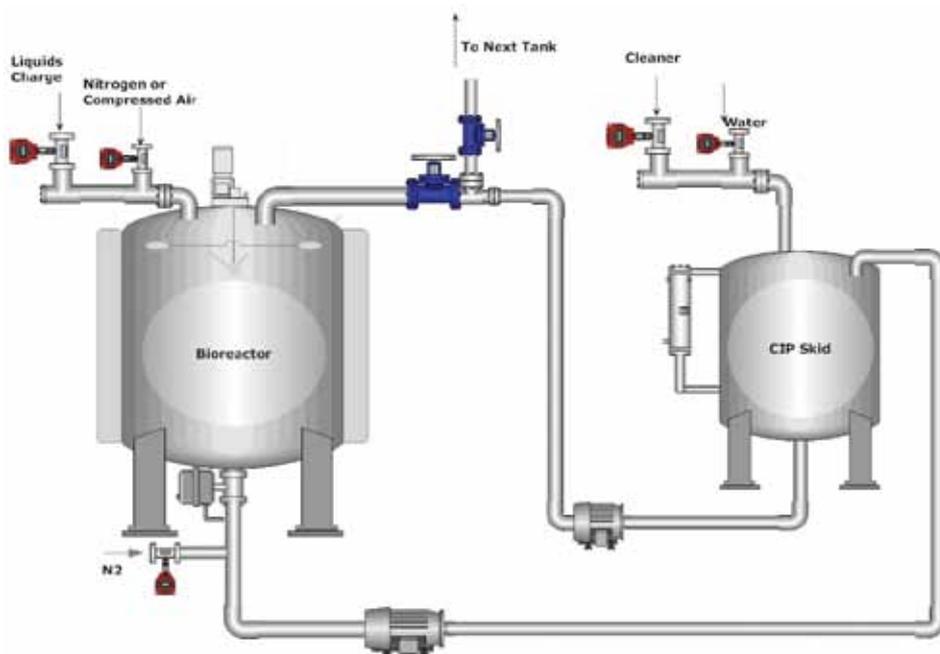


Figure 1. Schéma simplifié d'un équipement de NEP fixe relié à une cuve de fabrication.

Summary

Basic Design Concepts for Clean-in-Place-able Equipment Used in GMP Regulated Industries

In today's GMP industry a variety of methods are used to clean process equipment. The methods vary from using manual wipes and brushes to employing sprayers, baths, washers and clean-in-place (CIP) systems, among others. Even though many of these cleaning methods are accepted by drug regulatory agencies around the globe, a significant number of companies are switching from their existing cleaning processes to CIP systems. The primary reason is because CIP systems may achieve the desired cleanliness without disassembling the process equipment. In addition, CIP systems are capable of controlling, monitoring, and documenting critical parameters used in cleaning processes.

CIP cleaning is done by circulating cleaning solutions through pipes, pumps, valves, and spray devices that distribute the cleaner over the surface areas of the equipment. The cleaning process may include steps such as preparing cleaning solution to a pre-established concentration, heating the cleaning solution, circulating wash and rinse solutions through all equipment surfaces, and finally drying as needed. This article summarizes the benefits and challenges of CIP cleaning and includes key design concepts to enable clean in place of manufacturing equipment. This information is suitable for personnel involved in engineering, facilities, quality, operations and validation.

Systeme de NEP et équipement adapté

Ce système comprend un équipement et/ou des composants servant à effectuer le nettoyage-en-place. Ces systèmes peuvent être entièrement ou partiellement automatisés pour minimiser l'intervention de l'opérateur. Il peut s'agir d'installations fixes ou de systèmes mobiles utilisés pour nettoyer plusieurs pièces d'équipement sur une même chaîne de fabrication. La figure 1 présente un exemple de système de NEP fixe connecté à un équipement de fabrication. Ces systèmes peuvent également être conçus pour être intégrés dans l'équipement même. La figure 2 montre un grand réacteur avec tous les composants nécessaires pour effectuer un nettoyage sans utiliser d'unité de NEP distincte. Toutes les étapes du nettoyage, notamment la préparation et le chauffage de la solution de nettoyage, sont effectuées dans le même réacteur de process.

Choix des Matériaux

Les matériaux utilisés pour les équipements selon les BPF, doivent être faciles à nettoyer, résistants à la corrosion, et non réactifs avec les conditions de fabrication ou de nettoyage du procédé. Les surfaces doivent avoir un aspect lisse et être fabriquées de façon appropriée avec des matériaux adéquats pour ce procédé. L'équipement du procédé est principalement constitué d'acier inoxydable de qualité 304 ou 316 et avec du verre, de l'hastelloy ou de matériaux résistants de la même manière à la corrosion. Les joints et fermetures sont faits avec du plastique et des élastomères appropriés pour l'application prévue.

Pour un nettoyage optimal, les surfaces doivent être exemptes de rayures, de crevasses, de gravure et de toute irrégularité. Les surfaces polies d'une rugosité $Ra \leq 1,6 \mu m$ sont tout particulièrement destinées à l'industrie des biotechnologies afin de faciliter le nettoyage [4] ; néanmoins, des études récentes suggèrent que la nettoyabilité des surfaces est plus affectée par des défauts de surface que par la rugosité [5].

Raccords de tuyauterie et de process

Le soudage est la méthode de prédilection pour les raccords de tuyauterie utilisés pour manipuler les produits et transférer des solutions de nettoyage. Un raccord correctement soudé ne doit en principe pas présenter trop de fissures, crevasses, mauvais alignements et autres déformations de surface qui contribuent ensuite à la corrosion. Dans le cas de joints non permanents utilisés pour les reconfigurations d'entretien ou

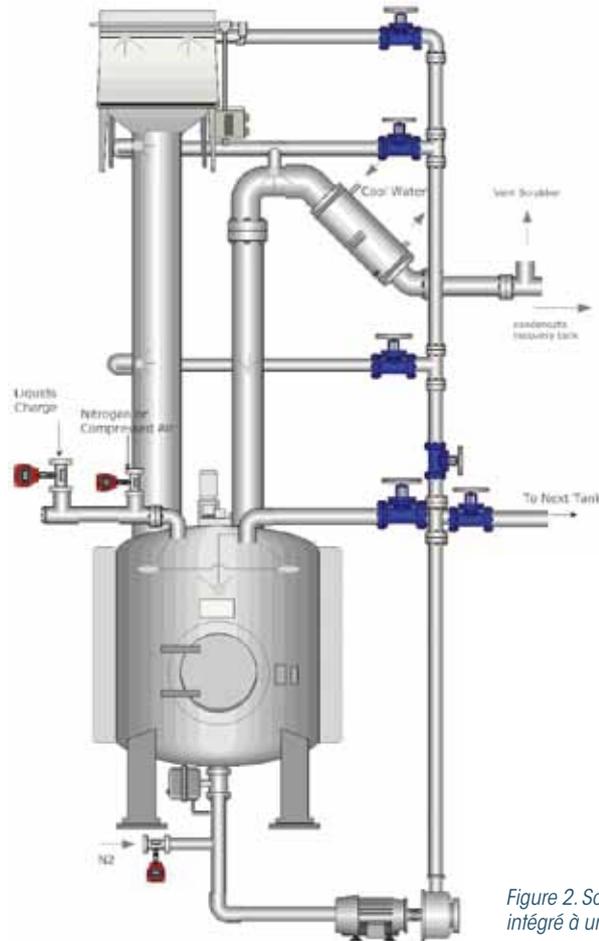


Figure 2. Schéma simplifié d'un système de NEP intégré à un réacteur de fabrication.

de maintenance, des raccords de serrage « sanitaires » type 'clamp' sont universellement acceptés pour joindre deux extrémités similaires avec un joint élastomère centré. Des variantes de ces raccords de serrage type 'clamp' ont également été développées pour les applications à haute pression. Les raccords à bride et à came doivent être évités car le matériau d'étanchéité risque de ne pas être aligné correctement et des résidus pourraient éventuellement s'accumuler dans la zone du joint.

Les vannes à membrane et à pince sont le plus souvent recommandées et sont généralement considérées comme des vannes « sanitaires ». D'autres types de vannes (vannes à bille, vannes et robinets à papillon, par exemple) comportent certains risques de contamination par l'accumulation de déchets et de débris sur les axes et les crevasses des joints, de sorte qu'ils sont difficiles à nettoyer en-place. Les valves à bille utilisées dans la fabrication des API se trouvent généralement au bas de grands réacteurs, car ils peuvent résister à des pressions élevées. Si une valve à bille est installée, des instructions spécifiques devront être incluses dans la procédure de nettoyage du process concernant le démontage

et l'inspection visuelle de la vanne à bille une fois le nettoyage en NEP terminé. D'autres étapes manuelles de nettoyage et de prélèvement d'échantillons de contrôle pourront également être nécessaires.

Bras morts, inclinaison et pompes

Les bras morts d'une tuyauterie sont les zones où le liquide ou les gaz peuvent stagner et où l'eau ne se renouvelle pas pendant le rinçage. Pour des raisons évidentes, les bras morts doivent être minimisés ou, si possible, être évités dans une tuyauterie de NEP. Les bactéries et déchets dans les bras morts et dans les crevasses sont « à l'abri » des méthodes de rinçage et de désinfection et risquent de recontaminer toute la tuyauterie. Les extrémités de tuyauterie type bras morts sont inacceptables à moins qu'il soit possible de les inspecter et d'y prélever des échantillons pour le contrôle de la propreté. Les branches et/ou les 'T' utilisés pour l'instrumentation doivent être placés horizontalement et leur longueur doit être limitée à 1,5 fois le diamètre du tuyau. La figure 3 présente l'illustration d'un bras mort dans une position recommandée.

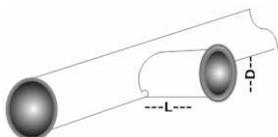


Figure 3. Orientation recommandée pour un bras mort afin de minimiser le piégeage de bulles, de déchets et de débris.

Les tuyaux peuvent être nettoyés efficacement en faisant circuler la solution de nettoyage à des débits qui induisent un écoulement turbulent. Généralement, les débits dans un système de NEP seront beaucoup plus élevés que ceux utilisés dans les procédés de fabrication. Un paramètre appelé nombre de Reynolds (Re) est utilisé pour déterminer si un flux sera laminaire ou turbulent. Ce nombre sans dimension décrit le profil de vitesse attendu pour un fluide circulant dans des conditions décrites par un certain groupe de paramètres. Pour un fluide s'écoulant dans une tuyauterie circulaire, Re peut être calculé comme suit :

$$Re = \frac{D\rho V}{\mu}$$

Où D est le diamètre du tuyau, ρ est la densité du fluide, V est la vitesse moyenne du fluide et μ est la viscosité du fluide. Des valeurs de Re supérieures à 4000 produiront des turbulences qui

créent aléatoirement tourbillons, vortex et autres instabilités d'écoulement pouvant contribuer à exercer une certaine action mécanique sur les parois des canalisations [6]. Les tourbillons aléatoires sont préférables à un écoulement lisse et constant car ils favorisent le mélange et aident à prévenir la redéposition de déchets (figure 4). La plupart des concepteurs de NEP recommandent une vitesse d'écoulement d'environ 1,5 mètres par seconde pour les solutions aqueuses afin de déplacer les gaz, de pénétrer dans les bras morts et de remplir la tuyauterie verticale descendante.

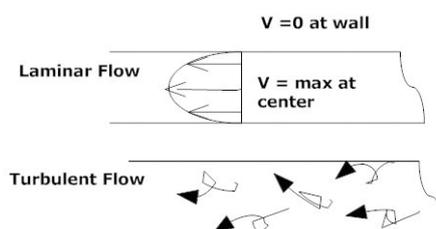


Figure 4. Profils de vitesse pour un écoulement dans une conduite tubulaire.

Les conduits horizontaux doivent être inclinés à raison de 0,5 à 1 cm par mètre de tuyauterie. L'inclinaison doit être en direction des points d'évacuation.

Les pompes doivent être nettoyées en ligne avec les circuits de tuyauterie. Quand une pompe n'a pas besoin d'être activée dans le circuit de NEP, l'écoulement peut être dévié par un by-pass. En général, les points d'hygiène d'une pompe sont donnés par les matériaux de construction de la chambre principale de la pompe et des points d'étanchéité. À de rares exceptions, les pompes comprennent généralement un mécanisme d'étanchéité sur l'arbre tournant. La plupart des pompes possèdent des mécanismes d'étanchéité à l'extérieur de la zone de contact du produit avec une exposition minimale des élastomères au produit et à la solution de nettoyage.

Cuves, composants internes et équipement auxiliaire

Les produits pharmaceutiques peuvent être traités dans une variété de réacteurs de différentes formes, tailles et configurations. Toutefois, s'ils doivent être nettoyés en place les cuves de process doivent avoir un dôme conique et un fond qui facilite le drainage. Les fonds plats, qui sont rarement utilisés dans des applications pharmaceutiques, doivent comporter des ports de drainage sur le fond ou les cotés. Lorsque des ports de drainage latéraux sont utilisés, ils doivent être situés sous l'extrémité de la paroi latérale et le

réservoir doit être incliné vers l'évacuation. Pour atteindre de bons résultats, le réacteur doit être capable d'évacuer le liquide à la même vitesse qu'il le fait entrer. Ces mêmes principes doivent également être suivis pour les réservoirs mobiles (skids) avec système NEP.

Un brise-vortex est généralement requis pour la buse de sortie de fond de cuve afin d'éviter les tourbillons (vortex) d'écoulement. Les brise-vortex de type disque ou X sont les plus couramment utilisés et sont tout deux faciles à nettoyer en-place.

La conception de la buse doit suivre les mêmes directives sanitaires que celles évoquées pour la tuyauterie. Le ratio longueur/diamètre doit être maintenu à une valeur de 1,5 et situé de préférence en haut de la cuve. Par exemple, les dispositifs de décompression, tels que les disques de rupture, sont plus faciles à nettoyer lorsqu'ils sont montés directement sur la buse plutôt que sur un tuyau prolongateur. L'isolation du réservoir peut affecter la conception de la buse et peut nécessiter une buse de forme évasée. Les ports latéraux doivent être inclinés vers le point d'évacuation.

Dispositifs de pulvérisation

Les cuves peuvent être nettoyées efficacement en pulvérisant des solutions de nettoyage. Toute une variété de dispositifs est disponible à cet effet, y compris les dispositifs statiques comme les boules de lavage, les tubes et les bulles de pulvérisation, et des dispositifs dynamiques qui peuvent tourner sur plusieurs axes. Les dispositifs de pulvérisation peuvent couvrir de grandes surfaces dans les cuves, les goulottes de charge, les conduites d'évacuation et les tuyaux de plus de 20 cm de diamètre. Dans les cuves, les dispositifs statiques de pulvérisation dirigent la solution vers le dôme supérieur d'où elle tombe en cascade comme un rideau. Les appareils de pulvérisation dynamiques, quant à eux, fonctionnent à des pressions relativement élevées et peuvent tourner à des angles différents pour couvrir toute la surface.

Tous les appareils de pulvérisation en NEP doivent contenir des ports de drainage leur permettant d'être auto-nettoyables. Il est recommandé d'effectuer des inspections périodiques pour s'assurer que les trous de pulvérisation ne sont pas bouchés par des particules et des débris pouvant avoir un impact sur la couverture et la pression de pulvérisation.

Le débit de pulvérisation nécessaire pour un bon effet de cascade a été déterminé comme étant 31,1 l/min par mètre de périmètre de la cuve pour une cuve verticale et 10,2 l/min par mètre carré de surface dans un réservoir horizontal. Des chicanes, des tubes plongeurs, des buses ou des agitateurs présents dans un réservoir rendent plus difficile le processus de nettoyage en empêchant le fluide pulvérisé de frapper la paroi la plus éloignée de la cuve.

Lorsque de tels éléments mécaniques sont présents, des dispositifs de pulvérisation supplémentaires peuvent être nécessaires pour atteindre les zones d'« ombre » ou en saillie.

De nombreux types d'agitateurs sont disponibles, qui sont sélectionnés pour des applications spécifiques pour le processus de fabrication. Les agitateurs à pales inclinées peuvent être nettoyés au moyen des dispositifs de pulvérisation de la cuve. D'autres types d'agitateurs, comme les turbines Rushton utilisées dans les procédés biopharmaceutiques, peuvent exiger des dispositifs de pulvérisation sous la turbine pour assurer un nettoyage complet. D'autres options pour le nettoyage des pales de l'agitateur peuvent inclure de les plonger dans une solution de nettoyage en ajoutant une agitation mécanique pour faciliter l'élimination des déchets.

Le moyen le plus efficace pour nettoyer les conduites d'évacuation, les condenseurs, les goulottes de charge et décharge et tout autre type d'équipement auxiliaire se fait par l'application directe d'une solution détergente au travers du système NEP à partir d'un dispositif de pulvérisation. Les pulvérisateurs à bulle raccordés à une tuyauterie de NEP permanente ou semi-permanente sont utilisés pour pulvériser vers le haut et en travers afin de former des films qui retombent et balayent les déchets.

Les panneaux de transfert jouent un rôle important dans les systèmes de NEP. Ce sont des plaques métalliques avec un réseau de buses qui peuvent se connecter à plusieurs conduits. Les panneaux de transfert sont utilisés pour fournir et modifier le débit des produits de nettoyage dans différents conduits de NEP reliés à de multiples équipements de processus au sein d'un circuit de tuyauterie. Un cavalier ou un coude permettent de briser le flux entre les différents fluides utilisés dans la fabrication, sans risque de contamination croisée.

Cycle de développement et de validation de NEP pour applications soumises aux BPF

Une fois qu'un système de NEP a été soigneusement conçu, il doit être testé. L'équipement doit être validé avec succès avant que le système de NEP soit mis en oeuvre. La qualification d'installation (IQ), la qualification opérationnelle (OQ) et qualification informatique (CQ) fournissent une bonne base pour assurer que tous les composants du NEP sont installés et fonctionnent comme prévu.

En plus de tester la mécanique du système, il est important de déterminer les phases du cycle et les produits de nettoyage qui sont les plus efficaces. Les études de pré-validation sont utiles pour établir la bonne chimie de nettoyage et les paramètres de cycle à utiliser dans un cycle de NEP. Un programme standard peut inclure :

1. Un rinçage complet en une fois jusqu'à l'évacuation pour enlever les gros déchets,
2. Un lavage alcalin en recirculation,
3. Un court rinçage à l'eau pour éliminer le détergent alcalin,
4. Un rinçage acide en recirculation,
5. Un rinçage à l'eau pour éliminer le détergent acide,
6. Un rinçage avec une eau de haute qualité pour drainer,
7. Séchage à la chaleur ou purge à l'azote.

La validation prouve que toute une série d'étapes et de paramètres produiront toujours les résultats escomptés. Un protocole examiné et approuvé en interne doit être développé pour ce test et comprendre des objectifs, une méthodologie et des critères d'acceptation. La validation doit suivre le protocole, et toutes les données développées au cours de son exécution doivent être collectées et jointes au dossier de validation finale. De nombreux livres de référence et documents de formation sont disponibles dans le commerce pour aider à l'élaboration de protocoles et de procédures de nettoyage BPF actuelles [7].

Profitez de toutes les ressources de conception de NEP

La conception efficace d'un processus de NEP dépend de l'identification correcte des composants du système et comment ces composants peuvent aider ou nuire à une configuration de nettoyage réussie. Avoir ces guides à portée de main peut simplifier la compréhension des exigences pour la conception et la mise en oeuvre d'un processus fiable et efficace de nettoyage-en-place. Elles peuvent être utilisées par le personnel technique, de production ou du service qualité souhaitant obtenir des références sur les caractéristiques à rechercher dans un bon système de NEP.

Cependant, il est important de noter que le design de systèmes de NEP est beaucoup plus complexe que les concepts évoqués ici, et nécessite généralement la participation d'experts spécialisés afin de garantir que tous les aspects du processus soient couverts. Les principes décrits ici, même lorsqu'ils s'appuient sur les références publiées, ne peuvent pas remplacer les conseils et l'expertise des fabricants et des professionnels de la conception des équipements qui peuvent fournir directement des conseils pratiques et rentables lors d'une réunion sur site. Il est sage de profiter pleinement de l'expertise disponible, ceci pouvant économiser du temps, des ressources et des problèmes sur le long terme. ■

RÉFÉRENCES :

1. Seiberling, D.A. Clean-In-Place for Biopharmaceutical Processes. Informa Healthcare USA, Inc. 2008.
2. Seiberling, D.A and J.M. Hyde. Pharmaceutical Process Design Criteria for Validatable CIP Cleaning. Cleaning Validation an Exclusive Publication by the Institute of Validation Technology. May 2005, pp 123-150.
3. PE 009-7. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (Part II). Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). September 2007, pp 1-45.
4. EN 13311-1. Biotechnology – Performance Criteria for Vessels Part 1: General Performance Criteria. March 2001, pp 1-13.
5. Riedewald, F. Bacterial Adhesion to Surfaces: Influence of Surface Roughness. PDA journal of Pharmaceutical Science and Technology. 60 (3). May-June 2006, pp 164-171.
6. Perry, R.H., D.W. Green. Perry's Chemical Engineers' Handbook. McGraw-Hill. 8th ed. 2008, Section 6, pp1-56.
7. LeBlanc, D.A. Validated Cleaning Technologies for Pharmaceutical Manufacturing. CRC Press. 2000.
8. Cerulli, G.J., J.W. Franks. Making the Case for Clean in Place. Chemical Engineering. February 2002, pp 78-82.
9. Chisti Y., M. Moo-Young. Clean-in-place for industrial bioreactors: design, validation, and operation. Journal of Industrial Microbiology. 13. 1994, pp 201-207.
10. Fletcher N. How to avoid CIP Failure: Part 1. Cleanroom Technology. October/ November 2008, pp 18-20.
11. Fletcher N. How to avoid CIP Failure: Part 2. Cleanroom Technology. December 2008/ January 2009, pp21-23.
12. Verghese G., P. Lopolito. Cleaning Engineering and Equipment Design. Cleaning and Cleaning Validation Volume I, ed. P. Pluta, published by DHI Publishing and the Parenteral Drug Association. Chapter 8. 2009, pp 123-150.