

# ВЫБОР СПОСОБА САНАЦИИ СИСТЕМ ХРАНЕНИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ: ОБРАБОТКА ЧИСТЫМ ПАРОМ ИЛИ ПЕРЕГРЕТОЙ ВОДОЙ

Приходько А.Е.  
ООО «Фармсистемы»

При проектировании системы хранения и распределения воды для инъекций (ВДИ) инженеринговой компании или конечному пользователю приходится выбирать способ стерилизации/санитарной обработки (*sterilisation/sanitisation*) – с помощью чистого пара или перегретой воды. Для принятия решения необходимо более детально рассмотреть каждый из методов, определить их преимущества, недостатки и условия использования для решения поставленных задач.

В первую очередь, необходимо отметить, что правильное проектирование, эксплуатация системы хранения и распределения воды для инъекций обеспечивают самоочищаемость (*"self-sanitising"*) системы, поскольку в ней учтены все наиболее критические факторы, а именно:

- материал исполнения – нержавеющая сталь марки AISI 316L;
- условия эксплуатации – температура выше 80 °С, и положительное давление во всех точках системы;
- автоматическая орбитальная сварка трубопроводов в среде инертного защитного газа (TIG-сварка);
- шероховатость внутренней поверхности  $Ra \leq 0,63$  мкм;
- турбулентность потока в системе;
- отсутствие застойных зон;
- применение мембранных вентилях в точках потребления.

Риск микробного загрязнения таких систем достаточно низок. Однако в процессе эксплуатации система хранения и распределения воды для инъекций контактирует с внешней средой, поэтому ёмкость для хранения ВДИ обязательно оснащается стерильным фильтром с диаметром пор 0,22 мкм, требующим контроля целостности и периодической замены. Кроме того, изменение условий эксплуатации системы, например,

увеличение пиковых расходов, может привести к снижению скорости циркуляции воды в контуре распределения. Применение запорной арматуры с застойной зоной, превышающей по размеру допустимые параметры, потенциально также может увеличить риск загрязнения.

Международные стандарты не требуют, чтобы вода для инъекций антро была стерильной. Тем не менее все фармацевтические компании стараются обеспечить максимально высокое качество ВДИ, в том числе проводя периодическую стерилизацию/обработку в соответствии с внутренним регламентом (например, ежеквартально или 1 раз в полугодие), а также после модернизации ёмкостного оборудования и/или трубопроводов либо при остановках в работе.

Основная задача стерилизации/санитарной обработки – обеспечение условий, приводящих к гибели микроорганизмов в системе. Наиболее распространёнными способами санации систем хранения и распределения воды для инъекций являются:

- стерилизация/санитарная обработка чистым паром;
- стерилизация/санитарная обработка перегретой водой.

Перед термической обработкой крайне важно убедиться в том, что все единицы оборудования и компоненты (ёмкость, насос, контрольно-измерительные приборы, запорная арматура и пр.) выдерживают воздействие высоких температур (желательно до 134 °С), высокого давления (до 3 бар) и установлена запорно-предохранительная арматура.

## Стерилизация/санитарная обработка чистым паром

Общепринятый способ стерилизации/санитарной обработки систем хранения и распределения

воды для инъекций – обработка чистым паром. Для данной процедуры необходимы генератор чистого пара соответствующей производительности, а также установка конденсатоотводчиков во всех точках отбора и в нижних участках систем трубопроводов, где может скапливаться конденсат.

Процесс контролируется с помощью датчиков и/или индикаторов температуры, размещенных в критических точках системы (накопительная ёмкость, точки отбора, нижние точки систем трубопроводов и т.п.).

### **Источник чистого пара**

Практически на каждом фармацевтическом предприятии, выпускающем стерильные лекарственные средства, в качестве источника чистого пара применяются:

- либо отдельно стоящий парогенератор;
- либо дистилляционная установка с возможностью отбора чистого пара из первой колонны (альтернативное производство чистого пара вместо воды для инъекций);
- либо комбинированная установка, одновременно производящая как воду для инъекций, так и чистый пар в заданных количествах.



Генератор чистого пара серии «Стимтек» (ООО «Фармсистемы»)

### **Конденсатоотводчики**

Как правило, используются термостатические конденсатоотводчики из нержавеющей стали марки AISI 316L. Принцип их работы основывается на разнице температур конденсата (близка к температуре пара) и охлажденного конденсата.



Термостатический конденсатоотводчик для чистого пара (TLV, Япония)

### **Датчики и индикаторы температуры**

Рассчитаны на нагревание до 160–200 °С и выполнены из нержавеющей стали марки AISI 316L. Для индикации температуры применяются термометры и датчики, для передачи показаний на центральный щит управления с целью архивирования и протоколирования – датчики. Датчики и индикаторы могут напрямую контактировать с продуктом (в этом случае требуется соответствующая шероховатость поверхности) либо через защитную гильзу (например, в нижней части ёмкости хранения воды для инъекций).

Перед обработкой чистым паром ёмкости и трубопроводов ВДИ необходимо полностью слить воду из системы во избежание возникновения гидравлических ударов в местах контакта пара с водой, а также обеспечить герметичность системы (может быть выполнено как в ручном, так и в автоматическом режиме).

Подачу чистого пара от парогенератора (или дистиллятора с функцией производства пара) для более равномерного распределения можно осуществить как в ёмкость хранения воды для инъекций, так и в сам технологический трубопровод. Контрольный отсчет времени следует начинать с момента достижения необходимой температуры (121 °С) во всех точках.

После завершения процедуры (время экспозиции при 121 °С – не менее 15 минут) и остановки подачи чистого пара систему приводят к нормальным условиям (атмосферному давлению) естественным путем (остывания) либо с помощью сброса давления через фильтр дыхания.



Термометр (JUMO, EU)

Датчик температуры  
(Endress & Hauser, EU)

Во время стерилизации/санитарной обработки паром вся система герметична. Поэтому на стадии остывания, в момент перехода пара в конденсат при пограничных (близких к атмосферному) значениях давления, важно избегать образования вакуума, для чего следует открыть вентили/клапаны на фильтре дыхания.

После этих операций система хранения и распределения воды для инъекций готова к дальнейшей работе. Важный момент при первом пуске насосного оборудования после стерилизации чистым паром – проверка заполнения всасывающей линии и камер насоса водой. Без этого высока вероятность выхода из строя торцевых уплотнений.

### Стерилизация/санитарная обработка перегретой водой

В отличие от обработки системы хранения и распределения воды для инъекций чистым паром, стерилизация/санитарная обработка перегретой водой не требует установки конденсатоотводчиков и полного опорожнения системы. Циркуляционный насос работает в штатном режиме.

При использовании данного метода применяются кожухотрубные теплообменники в фармацевтическом исполнении в двойном трубном дизайне (как правило, их устанавливают в конце системы распределения с целью поддержания температуры 80–85 °С в процессе хранения ВДИ). В качестве греющего агента используется технический пар.

Для ускорения процесса стерилизации/санитарной обработки (повышения скорости нагрева до заданной температуры) ёмкость хранения воды для инъекций опорожняют до минимально допустимого уровня. После герметизации контура и начала подачи технического пара в теплообменник для нагрева в систему распределения (накопительную ёмкость ВДИ) подается сжатый воздух через фильтр дыхания. Таким образом, в результате изменения давления внутри контура вода для инъекций находится в жидком агрегатном состоянии (без закипания) при высоких температурах (121–134 °С), необходимых для термической обработки контура.

Процесс контролируется с помощью датчиков и/или индикаторов температуры, размещенных в накопительной ёмкости воды для инъекций, а также на возврате трубопроводов ВДИ в накопительную ёмкость (при необходимости возможна установка дополнительных датчиков). Здесь, как и при обработке системы чистым паром, контрольный отсчет времени необходимо начинать с момента достижения необходимой температуры (121 °С) во всех точках.

После завершения процедуры (время экспозиции при 121 °С – не менее 15 минут) систему приводят к нормальным условиям (атмосферному давлению).



Теплообменник фармацевтического исполнения с двойной трубной решеткой (Allegheny Bradford Corporation, США)

### Какой способ выбрать?

У каждого производителя или инжиниринговой компании есть свой вариант ответа на этот вопрос. В данном случае можно провести аналогию с выбором метода получения воды для инъекций (дистилляция или комбинированный метод на основе обратного осмоса/электродеионизации/ультрафильтрации) – каждый выбирает сам.

Мы остановимся на плюсах и минусах каждого способа.



## Обучение

Знания, которые помогают

- Корпоративное обучение по GMP/GDP
- Дистанционное разъяснение нормативных требований и ожиданий инспекторов
- Оценка компетентности персонала
- Диагностика источников потенциальных ошибок персонала



### Стерилизация/санитарная обработка чистым паром

Плюсы:

- высокая проникающая способность чистого пара;
- гарантия обработки всех участков и поверхностей высокой температурой;
- простота и легкость в работе, управлении, контроле и обслуживании;
- независимость от источника сжатого воздуха;
- эффект тройного воздействия (помимо температуры на микроорганизмы влияют скрытая теплота испарения и вакуум)<sup>1</sup>.

Минусы:

- сравнительно более высокие капитальные затраты на покупку оборудования и комплектующих;
- возможные трудности с удалением воздуха из системы на начальной стадии стерилизации/санитарной обработки;
- несколько более высокие эксплуатационные затраты (производство чистого пара).

### Стерилизация/санитарная обработка перегретой водой

Плюсы:

- более низкие капитальные затраты;
- несколько более низкие эксплуатационные затраты (подача технического пара и сжатого воздуха).

Минусы:

- возможность вскипания<sup>2</sup> воды для инъекций в системе при изменении физических условий в замкнутом контуре, в том числе при нештатных ситуациях (отключение электричества, подачи сжатого воздуха);
- невозможность проведения полной стерилизации/санитарной обработки фильтра дыхания;
- потребность в медленном, пошаговом охлаждении системы после проведения стерилизации/санитарной обработки с контролем давления/температуры в системе;
- меньшая проникающая способность (по сравнению с паром);
- потребность в постоянном контроле процесса и, соответственно, высококвалифицированном персонале.

Суммируя вышесказанное, следует отметить, что, на наш взгляд, традиционный метод стерилизации/санитарной обработки систем хранения и распределения воды для инъекций чистым паром обладает, несмотря на более высокие капитальные затраты, рядом неоспоримых преимуществ, особенно важных с точки зрения обеспечения и гарантии качества ВДИ по микробиологическим показателям и апиrogenности. ■

<sup>1</sup> При контакте чистого пара с поверхностями, имеющими более низкую температуру (внутренние стенки ёмкости и трубопроводов), происходит потеря энергии пара в результате передачи тепла поверхностям. Теряя определенное количество тепла, пар начинает конденсироваться, выделяя при этом порядка 540 кКал (или около 2200 кДж) энергии на 1 л образующегося конденсата. Эта энергия тоже воздействует на потенциальные микроорганизмы в системе. Кроме того, конденсирующийся пар образует вакуум, вследствие чего «стимулирует» поступление чистого пара в области конденсатообразования.

Данный режим воздействия заканчивается, когда уравнивается температура на поверхностях и прекращается конденсация.

<sup>2</sup> В случае вскипания воды для инъекций (это часто происходит в ёмкости) наблюдается характерное явление кавитации – образование пузырьков с паром внутри. При малой кавитации из жидкости выделяются небольшие пузырьки. По мере развития процесса они увеличиваются и на определенной стадии превращаются в довольно большие каверны, в которых находится газожидкостная смесь. При падении каверн в область высокого давления пузырьки пара смыкаются, при этом происходит гидравлический удар, который может вывести из строя насос распределения ВДИ (рабочие колеса, вал, элементы проточной части).