

# «ГИБКИЕ» ПОДХОДЫ И РЕШЕНИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

Graveson L. (Aflex Hose Limited), Кример Е.Г. (ООО «Фармсистемы»),  
Приходько А.Е. (ООО Фармсистемы), Чистов И.Н. (ООО «Фармсистемы»)

Персонал практически любого фармацевтического предприятия каждый день сталкивается с эксплуатацией и обслуживанием технологического оборудования и систем.

Очень часто соединение отдельных компонентов между собой и/или с подводными трубопроводами осуществляется с помощью так называемых гибких шлангов (flexible hoses), которые могут быть изготовлены из различных материалов и, соответственно, обладать различными свойствами. Самыми распространенными из них являются силиконовые и тефлоновые (PTFE) шланги.

В данной статье приведены сравнительные данные проведенных тестов и испытаний силиконовых и тефлоновых шлангов именно с точки зрения их использования в фармацевтической практике (герметичность, деформация, внутренняя полировка, стерилизация и пр.).

## 1. Введение

Согласно поступающим рекламациям, Заказчики нередко сталкиваются с различными проблемами при эксплуатации силиконовых шлангов, такими например, как протечки через торцевые/компрессионные фитинги или недостаточная полировка внутренней поверхности.

В свете вышеизложенного была проведена достаточно большая и кропотливая работа, результаты которой заставили по иному посмотреть и оценить возможности PTFE-шлангов в сравнении с аналогичными силиконовыми.

Отобранные для испытаний образцы PTFE-шлангов с силиконовым покрытием и условным проходным сечением 1/2" и аналогичные силиконовые шланги были подвергнуты тесту на герметичность (для этого шланги были заполнены гелием и помещены в ванну с водой), прошли проверку объемного рас-



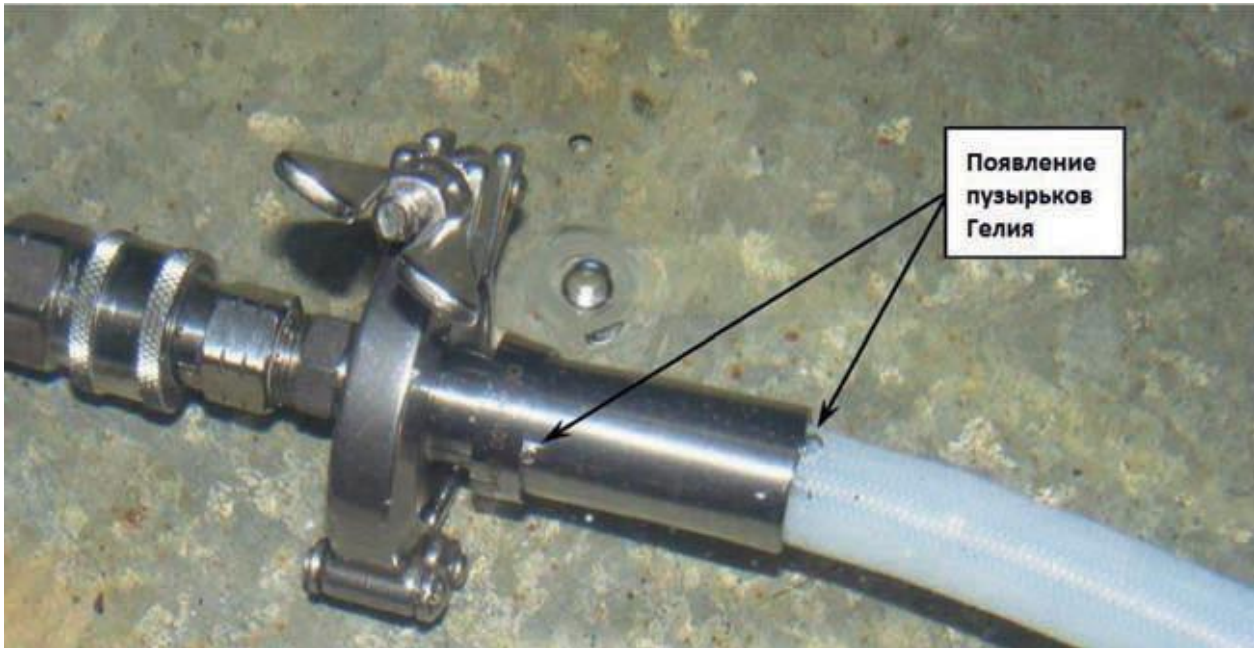


Рис. 1. Характерная утечка гелия через торцевой фитинг силиконового рукава

ширения, а внутренние поверхности образцов были исследованы с помощью оптических и сканирующих электронных микроскопов.

Поскольку PTFE-шланги являются многоразовыми, взятые образцы с условным проходным сечением 1" с прозрачным и белым силиконовым покрытием подверглись многократным циклам автоклавирования для определения степени воздействия стерилизационного процесса на силиконовую оболочку. Испытания на растяжение проводились на образцах PTFE-шлангов с силиконовой оболочкой до автоклавирования, после 25, 50 и 100 циклов автоклавирования. Гидростатические тесты на разрыв проводились над силиконовыми и PTFE-шлангами в сборе (т.е. гибкие шланги с торцевыми компрессионными фитингами – три-клэмп) до и после процедуры их автоклавирования с целью определения влияния автоклавирования на характеристики обоих типов шлангов. Кроме этого, образцы двух типов силиконовых рукавов и образец PTFE-шланга были испытаны погружением в 5%-ный раствор уксусной кислоты для определения степени абсорбции материалами шлангов данного раствора.

## 2. Тест на герметичность

Поскольку имели место рекламации, связанные с протечками через муфты торцевых фитингов, были проведены испытания на герметичность 1/2" силиконовых и PTFE-шлангов в сборе. Оба типа шлангов были присоединены торцевыми фитингами три-клэмп заводской комплектации – в случае PTFE-шлангов были использованы Relink-торцевые фитинги. Вместо воздуха, в этих тестах использовался гелий, поскольку этот газ легче фиксируется при поиске утечек.

PTFE-шланги были заполнены гелием и опрессованы до нормального тестового давления величиной 24 Бар, после чего источник газа был отключен. В

ходе проведения 15-ти минутного теста не было обнаружено ни пузырьков гелия, ни падения давления, что позволило сделать вывод о том, что PTFE-шланги абсолютно герметичны. Силиконовые шланги были испытаны аналогичным способом, при этом наблюдались пузырьки газа с тыльной стороны одного из торцевых фитингов при давлении в 3 Бара, а при достижении давления 5 Бар - и другого торцевого фитинга. Нормальное рабочее давление для данного типа шлангов в сборе составляет 8 Бар. На Рис.1 представлены характерные пузырьки гелия с тыльной стороны одного из торцевых фитингов силиконового шланга, что подтверждает недостаточную герметичность соединения торцевого фитинга с силиконовым рукавом.

Причиной отсутствия протечек PTFE-шлангов в сборе является то, что в отличие от силиконовых аналогов, они испытывают значительно меньшее объемное расширение при воздействии одним и тем же давлением. Следствием малого объемного расширения PTFE-шлангов является незначительная деформация стенки шланга, что способствует более надежному соединению с торцевым фитингом по сравнению с силиконовыми шлангами.

## 3. Тест на объемное расширение

Исследование объемного расширения проводилось на образцах 1/2" PTFE-шлангов с торцевыми фитингами три-клэмп и 1/2" силиконовых рукавов аналогичного сечения, также оснащенных торцевыми фитингами типа три-клэмп. Специальная компрессионная муфта была использована для присоединения три-клэмп фитинга к PTFE-шлангу, в то время как для присоединения торцевых фитингов три-клэмп к силиконовому шлангу была использована разборная система торцевых фитингов. Тест на объемное расширение проводился гидростатическим методом

Таблица 1  
Результаты теста на объемное расширение

Тип и размер сборки	Объемное расширение (%)	Среднее объемное расширение (%)
1/2" PTFE-шланг с три-клэмп 50,5 мм с обеих сторон	2.6	2.6
	2.6	
	2.6	
1/2" силиконовый шланг с три-клэмп 50,5 мм с обеих сторон	15.2	15.3
	15.2	
	15.4	

и методом градуированной шкалы с водой в качестве испытательной среды.

Результаты этих тестов представлены в таблице 1. Оба образца испытывались при одинаковом давлении для возможности непосредственного сравнения результатов.

Результаты показали, что объемное расширение силиконового шланга практически в шесть раз превосходило показатели аналогичного тефлонового образца. Такое поведение силиконового шланга под нагрузкой, выражающееся в значительно более высокой степени деформации, объясняет причину проблем в достижении надежного герметичного уплотнения между силиконовым шлангом и торцевым фитингом.

#### 4. Шероховатость внутренней поверхности

Наличие воздушных каверн в стенках характерно для силиконовых шлангов, поскольку это является следствием технологии их изготовления, будь то метод экструзии или ручная навивка на дорне. Зачастую эти каверны располагаются близко к внутренней поверхности и способны лопнуть или сплюснуться, приводя к серьезным последствиям для продукта и его отбраковки.

Рисунки 2, 3 и 4, полученные с оптического микроскопа, наглядно демонстрируют характерные воздушные пузырьки, образовавшиеся вблизи внутренней поверхности силиконового шланга, а также в толще стенки. Такие пузырьки наблюдались по всей

длине испытуемого образца.

Некоторые из загрязненных пузырьков были расположены в непосредственной близости к внутренней поверхности шланга. Кроме этого на внутренней поверхности выявлены микроскопические углубления, которые, на первый взгляд, создают впечатление «змеиной кожи». Причина образования этих углублений неизвестна, но весьма вероятно, она связана с технологическими процессами, применяемыми при изготовлении силиконовых шлангов. Очевидно, что эти углубления негативно отражаются на качестве обработки внутренней поверхности силиконового шланга, однако из-за эластичности силикона не представляется возможным осуществить измерение реальной степени полировки поверхности традиционными контактными методами.

Некоторые из пузырьков, наблюдаемых в стенке шланга, могут разрушиться в направлении внутрен-



Рис. 2. Сегмент шланга с пузырьками, расположенными вблизи внутренней поверхности. Отчетливо видно, что нижние пузырьки загрязнены



Рис. 3. Пузырьки с загрязнением в приповерхностном слое. Виден эффект «змеиной кожи» на внутренней поверхности

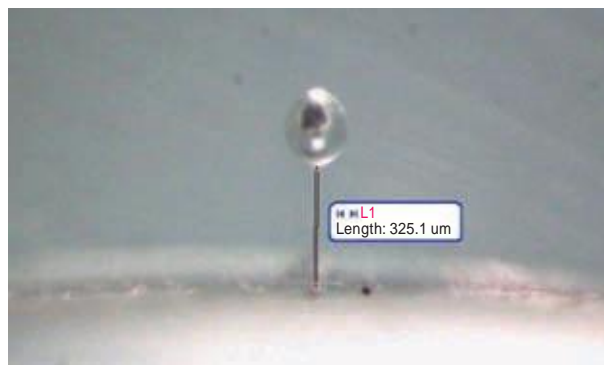


Рис. 4. Расположение пузырька с загрязнением в сечении стенки рукава. Видна частица, прилипшая к внутренней поверхности стенки шланга



Рис. 5. Схлопнувшийся приповерхностный пузырь (в круге)

ней поверхности, что приведет как к попаданию в него продукта, так и к микробиологическому загрязнению. На рисунке 5 представлено изображение со сканирующего электронного микроскопа, демонстрирующее появление небольшого схлопнувшегося пузырька во внутреннем приповерхностном слое силиконового шланга. Расположение этого пузырька совпало с одним из поверхностных углублений.

Другая проблема силиконовых шлангов заключается в их высокой адгезионной способности, проявляющейся в прилипании микроскопических частиц к внутренней поверхности, которые не удаляются даже при промывке шланга изопропиловым спиртом, применяемым при обработке чистых помещений. На рис.6 представлено изображение со сканирующего электронного микроскопа, демонстрирующее характерные частицы, которые не удаляются с внутренней поверхности силиконового шланга. Высокий коэффициент трения силикона (порядка 1,5) объясняет и это явление.

Внутренняя поверхность испытуемых PTFE-шлангов изготовлена из тефлона с высокой степенью полировки поверхности, имеющей очень низкий

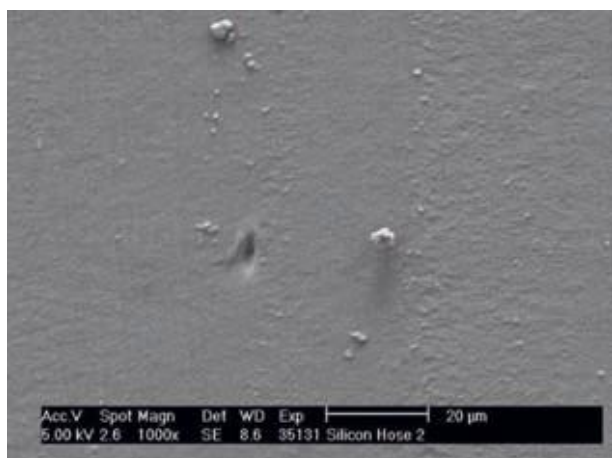


Рис. 6. Прилипшие к внутренней поверхности силиконового шланга частицы. Также видно углубление от лопнувшего воздушного пузырька

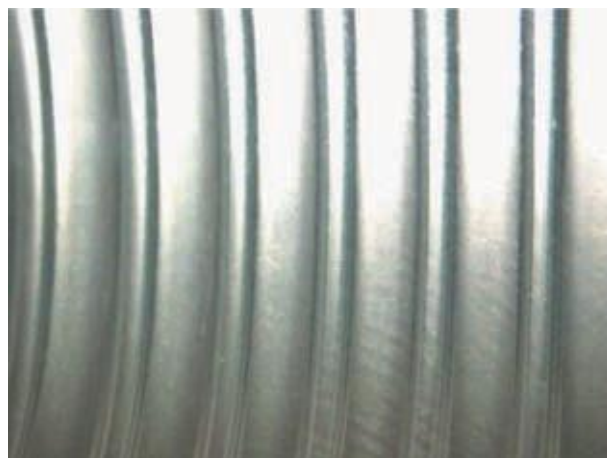


Рис. 7. «Антипригарная» внутренняя поверхность PTFE-шланга

коэффициент трения. Это приводит к эффекту «антипригарного» покрытия, позволяющего, в отличие от силиконового, с легкостью удалять любые загрязнения с внутренней поверхности. Тефлон широко известен своими низкими адгезионными характеристиками, благодаря чрезвычайно малому (<0,1) коэффициенту трения. Это является гарантией того, что никакие частицы не прилипнут к внутренней поверхности, что, в свою очередь, облегчает их очистку перед каждым использованием. Гладкая внутренняя поверхность PTFE-шланга приведена ниже на рис. 7.

## 5. Тестирование PTFE-шлангов автоклавированием

Все циклы автоклавирования, примененные в данном тесте, проводились при температуре 135°C, продолжительностью 30 минут, что соответствует предъявляемым требованиям cGMP. Показания манометра стерилизатора в течение каждого цикла находились в пределах от 2,2 до 2,4 Бар.

Следует отметить, что для обеспечения точности в сравнении, образцы оболочек до автоклавирования были взяты той же длины, что и образцы, подвергшиеся автоклавированию.

### 5.1 Результаты испытания оболочки на растяжение

Три образца для испытаний на продольное растяжение были вырезаны из каждой оболочки после 0, 25, 50 и 100 циклов автоклавирования. Усредненные по трем тестам значения разрывных усилий и относительного удлинения образцов при разрыве приведены ниже в таблице 2. Показатели текучести не отмечены на кривых, полученных в результате испытаний на растяжение. Графики 1 и 2 отражают результаты испытания на растяжение в графическом виде.

### 5.2 Обсуждение результатов

Несмотря на то, что кривые на графиках 1 и 2 отображают некоторые незначительные изменения механических свойств в зависимости от количества циклов автоклавирования, эти цифры не отражают

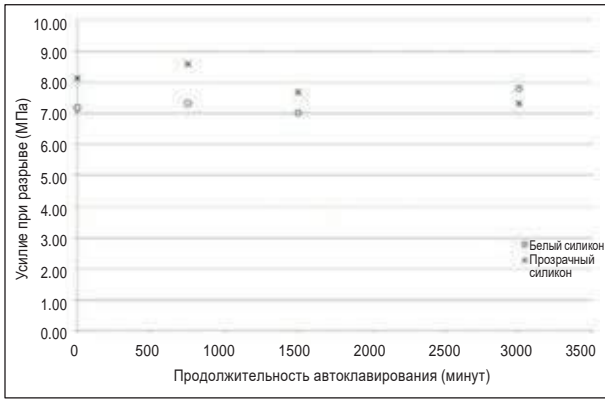


График 1. Зависимость усилия разрыва силиконовых оболочек от времени автоклавирования

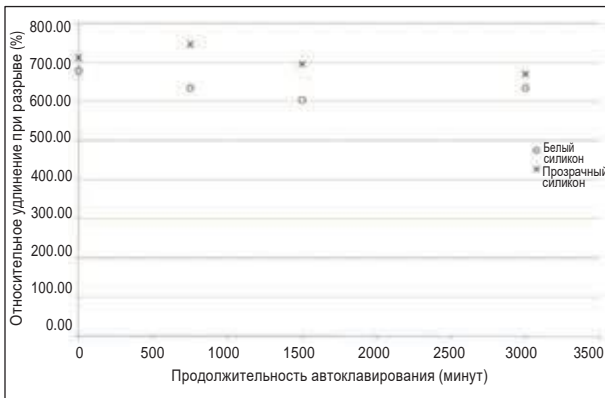


График 2. Относительное удлинение образцов силиконовых оболочек при разрыве в зависимости от времени автоклавирования

какого-либо существенного снижения механических свойств на протяжении теста вплоть до достижения 100 циклов автоклавирования. Напротив, в одном случае имело место кажущееся улучшение механических свойств, хотя это может быть следствием различия локальных свойств материала, либо погрешности эксперимента.

В ходе этих испытаний было отмечено, что образцы силиконовых оболочек тускнели по мере того, как количество циклов автоклавирования, которому они подвергались, увеличилось, но это не имело какого-

либо негативного воздействия на механические свойства оболочек. Фактически, если силиконовые оболочки аккуратно протирали, они снова становились блестящими, что свидетельствует о наличии каких-то отложений на силиконовой поверхности. Так как вода, использованная при испытаниях, была питьевого качества, наиболее вероятно, что отложения на силиконовой поверхности являются минеральными солями, растворенными в питьевой воде.

В целом, несмотря на отмечаемое незначительное изменение механических характеристик после более 100 циклов автоклавирования (вероятно ввиду различия локальных свойств материала, либо погрешности эксперимента), существенных ухудшений механических характеристик обоих типов оболочек из белого и прозрачного силикона не выявлено. Следовательно, можно с уверенностью сделать вывод о том, что оболочки шлангов, изготовленные как из белого, так и из отвержденного платиной прозрачного силикона способны выдержать более 100 циклов автоклавирования при температуре 135°C продолжительностью 30 минут каждый без существенного ухудшения эксплуатационных характеристик.

### 5.3 Влияние автоклавирования на гидростатическое давление разрыва PTFE-шлангов

Для отдельного сравнения были отобраны четыре пары 1" PTFE-шлангов в сборе (две с торцевыми фитингами со специальной компрессионной муфтой и две с торцевыми фитингами типа Relink) и два 1" силиконовых шланга в сборе (оснащенные торцевыми фитингами производителя силиконовых шлангов). Стенка силиконового шланга содержала стальную спираль. Одна пара PTFE-шлангов (со специальной компрессионной муфтой и фитингами типа Relink), а также один силиконовый шланг, были подвергнуты гидростатическому тесту на разрыв для получения исходных данных. Эти образцы разрушились при давлении 280 Бар, 80 Бар и 68 Бар соответственно. Затем оставшиеся образцы PTFE и силиконового шланга были подвергнуты 10 циклам автоклавирования. Вслед за автоклавированием эти же образцы

Таблица 2.

Результаты испытания оболочки на растяжение в зависимости от количества циклов автоклавирования

Тип оболочки	Продолжительность автоклавирования, минут	Разрывное усилие, МПа	Удлинение при разрыве, %	Комментарии
Прозрачный силикон	0	8,13	713	До автоклавирования
	750	8,59	747	25 циклов при 135°C, 30 минут
	1500	7,69	697	50 циклов при 135°C, 30 минут
	3000	7,31	671	100 циклов при 135°C, 30 минут
Белый силикон	0	7,18	680	
	750	7,32	636	25 циклов при 135°C, 30 минут
	1500	7,01	605	50 циклов при 135°C, 30 минут
	3000	7,79	635	100 циклов при 135°C, 30 минут

были также подвергнуты гидростатическому тесту на разрыв. PTFE-шланг, оснащенный специальной компрессионной муфтой, разрушился при давлении 280 Бар, а шланг с фитингами Relink - при давлении 80 Бар. Что касается силиконового шланга, то он разрушился при давлении в 21 Бар отрывом торцевого фитинга.

Эти данные отражают существенное (69%) снижение прочности силиконового шланга после 10 циклов автоклавирования. Поскольку разрушение силиконового шланга сопровождалось отрывом торцевого фитинга, это еще раз подтверждает недостатки присоединения торцевых фитингов в сравнении с торцевыми фитингами и фитингами типа Relink, которыми оснащены PTFE-образцы.

Всего лишь 10-ти циклов автоклавирования оказалось достаточно для снижения почти на 70% значения максимального номинального давления силиконового шланга, в то время как свойства PTFE-шланга оказались неизменными в тех же условиях.

## 6. Испытание силиконовых шлангов автоклавированием

Все циклы автоклавирования, использованные в данном тесте, проводились при температуре 135°C и продолжительностью 30 минут, что соответствует предъявляемым требованиям. Показания манометра автоклава в течение каждого цикла находились в пределах от 2,2 до 2,4 Бар.

### 6.1 Основное воздействие автоклавирования на силиконовые шланги

Образцы силиконовых шлангов различных производителей были подвергнуты автоклавированию одновременно с образцами PTFE-шлангов в вышеописанном тесте. Было отмечено, что все образцы силиконовых рукавов изменили цвет, заметно потемнев. Характерный образец приведен на рис. 8.

Силиконовые шланги армируются различными способами, включая полимерные монофильные оплетки большого диаметра. Один из образцов силиконового шланга, подвергшийся автоклавиро-



Рис. 8. Характерное изменение цвета силикона после многочисленных циклов автоклавирования



Рис. 9. Расслаивание силиконового рукава в результате автоклавирования



Рис. 10. Разрушение монофильной оплетки в результате автоклавирования

ванию, при сжатии издавал потрескивающие звуки. При ближайшем рассмотрении выяснилось, что внутренние и внешние слои силикона отслоились от монофильной оплетки. Кроме того, потрескивание, слышимое при сжатии шланга, было вызвано разрушением оплетки шланга на короткие сегменты (см. рисунки 9 и 10).

Это подтверждает, что автоклавирование существенно ухудшает характеристики как силиконового слоя, так и армирующей оплетки. Силикон темнеет после многократного автоклавирования, а армирующий слой становится хрупким. Процесс снижения прочности оплетки приводит к тому, что она становится столь слаба и хрупка, что даже слабое сжатие силиконового шланга после автоклавирования приводит к многочисленным разрушениям оплетки, слышимым как потрескивание.

Наибольшую обеспокоенность в связи с выявленным снижением прочности в результате автоклавирования вызвало то, что армирующий слой шланга фактически разрушился, в результате чего эксплуатационные характеристики силиконового шланга значительно снизились.

6.2 Влияние автоклавирования на давление разрыва при гидростатических испытаниях силиконового шланга в сборе

Для дальнейшего изучения воздействия автоклавирования на силиконовые шланги три силиконовых шланга в сборе от различных производителей подверглись многократному автоклавированию. 1/2" силиконовые шланги с армирующей оплеткой из полиэстера, были укомплектованы заводскими торцевыми фитингами. Циклы автоклавирования выполнялись при температуре 135°C продолжительностью по 30 минут каждый. Силиконовый шланг под условным номером 1 был подвергнут 20 циклам, шланг под номером 2 – 50 циклам, под номером 3 - 100 циклам автоклавирования. Затем все три шланга в сборе подверглись гидростатическим испытаниям до разрушения. Давления, при которых произошел разрыв приведены в таблице 3.

Таблица 3.  
Результаты испытания силиконовых шлангов на разрыв

	Количество циклов автоклавирования	Давление разрыва, (Бар)
1	20	38
2	50	17
3	100	8

Эти результаты наглядно демонстрируют, что под воздействием многочисленных циклов автоклавирования эксплуатационные характеристики силиконовых шлангов ощутимо ухудшаются, что приводит к значительному снижению давления разрыва. В итоге, армирующая оплетка становится хрупкой и более не обеспечивает необходимой прочности стенкам шланга. Эти результаты резко отличаются от результатов, изложенных в разделе 5.3, демонстрирующем отсутствие воздействия автоклавирования на давление разрыва PTFE-шлангов.

7. Абсорбция сред

Два коротких образца силиконовых шлангов различных производителей и короткий образец PTFE-шланга были тщательно взвешены для фиксации их веса при поставке. После чего все три образца выдерживались в 5%-ном растворе уксусной кислоты в течение 1 недели. Затем образцы промыли, высушили и взвесили.

Таблица 4.  
Абсорбирование уксусной кислоты образцами рукавов

	Начальный вес (гр)	Вес после недельной выдержки в 5% растворе уксусной кислоты (гр)	Увеличение веса (%)
Силиконовый шланг 1	28.82	28.99	0.6
Силиконовый шланг 2	21.99	22.12	0.6
PTFE-шланг	9.06	9.06	0.0

Результаты теста приведены ниже в таблице 4.

Этот простой тест ясно показывает, что силиконовый шланг будет абсорбировать вещества, проходящие через него, в то время как для PTFE-шланга этот результат отрицательный. Таким образом, становится ясно, что для некоторых задач силиконовые шланги могут быть использованы только однократно, поскольку последующая серия продукта может быть загрязнена примесями предыдущей серии. PTFE-шланги, напротив, не абсорбируют проходящие среды и поэтому легко очищаются, стерилизуются и могут быть многократно использованы.

8. Выводы

Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

- 1 Тест на герметичность показал, что PTFE-шланги в сборе не допускают протечек в отличие от аналогичных силиконовых образцов. Силиконовые шланги в сборе подвержены протечке с тыльной стороны торцевого фитинга вследствие эластичности силикона. Находясь под давлением, стенки силиконового шланга деформируются гораздо легче, чем стенки PTFE-шланга. Это наглядно отражает тест на объемное расширение. В результате, торцевые фитинги PTFE-шлангов существенно надежнее, чем силиконовые.
- 2 Испытания на объемное расширение показали, что коэффициент объемного расширения силиконового шланга почти в шесть раз выше, чем у эквивалентного тефлонового образца. Помимо того, что это может повлиять на надежность присоединения торцевых фитингов к силиконовому шлангу, это также может оказать отрицательное влияние в случаях, когда необходимо точное дозирование проходящего через шланг продукта. В случае, если силиконовый шланг используется для подобных задач (например, фасовка продукции), его чрезмерное объемное расширение не позволяет добиться точности дозирования при розливе.
- 3 Уровень полировки внутренней поверхности силиконовых шлангов недостаточен ввиду наличия пузырьков непосредственно в приповерхностном слое, а также мелких углублений, покрывающих внутреннюю поверхность. Некоторые из пузырьков, находящихся в приповерхностном слое, содержат загрязняющие вещества. Кроме этого, были выявлены пузырьки, прорвавшиеся в направлении внутренней поверхности. Это создает многочисленные потенциальные источники

загрязнения продукта силиконовым шлангом, например, от пузырьков, возникающих в процессе производства силиконовых шлангов, либо от пузырьков, разрушившихся в направлении внутренней поверхности шланга. Производственный процесс, применяемый при изготовлении PTFE-шлангов, гарантирует отсутствие пузырьков в производимой продукции.

Другой источник загрязнения силиконовых шлангов находится в микроскопических частицах, которые прилипают к внутренней поверхности шланга. Точно не установлено из чего состоят эти частицы, но предположительно, это стружка от нарезки шлангов, либо отходы, возникающие на более ранних стадиях технологического процесса производства. Несмотря на многократные попытки смыть, стереть или сдуть эти частицы с поверхности силиконового шланга, этого не удалось достичь. Наиболее вероятная причина этого явления кроется в чрезвычайно высоком коэффициенте трения силикона.

Внутренняя поверхность PTFE-шлангов имеет высокую степень полировки поверхности, а очень низкий коэффициент трения тефлона позволяет удалить любые загрязнения с внутренней поверхности.

4. На основании испытаний автоклавированием можно с уверенностью сделать вывод о том, что оба типа силикона, белый и отвержденный платиной прозрачный для внешнего покрытия PTFE-шлангов, способны выдержать более 100 циклов автоклавирования при температуре 135°C в течение 30 минут без ухудшения характеристик. Соответственно PTFE-шланги способны выдерживать неоднократную очистку, стерилизацию и многократное использование без каких-либо существенных признаков износа. В то же время, давление гидростатического теста, при котором

произошло разрушение силиконового шланга, снизилось почти на 70% всего лишь после 10-ти циклов стерилизации. Напротив, установлено, что PTFE-шланги обоих типов (со специальной компрессионной муфтой и с торцевыми фитингами Relink) не подвержены воздействию после прохождения такого же количества идентичных циклов, как в испытании силиконового шланга.

Силиконовые рукава, прошедшие то же количество циклов автоклавирования, что и PTFE-шланги, потемнели. Это означает, что характеристики отвержденного платиной силикона, применяемого для их производства, ухудшаются. В результате испытаний произошло существенное снижение прочности полимерной армирующей оплетки силиконовых шлангов, что приводит к существенному снижению показателей давления разрыва, и в конечном итоге – к разрыву в процессе эксплуатации.

Характеристики PTFE-шлангов не снижаются даже после многократного воздействия автоклавированием. Тефлон, равно как и нержавеющая сталь, не подвержены влиянию экстремальных условий процесса автоклавирования, и именно эти два компонента определяют высокую несущую способность PTFE-шлангов. Гипотетически, после множества циклов автоклавирования, возможно разрушение силиконового покрытия PTFE-шлангов, но даже в этом случае, он будет безопасен в использовании.

5. Тест на абсорбцию с 5%-ным раствором уксусной кислоты показал, в какой степени силиконовые шланги могут абсорбировать продукт, что делает их пригодными только для однократного использования в некоторых приложениях. PTFE-шланги не абсорбируют среды, что делает их универсальными для очистки, стерилизации и, как следствие, многократного применения.