Spiraскоп

№2/2019

ЧИСТЫЙ ПАР

КОГДА КАЧЕСТВО ОСОБЕННО ВАЖНО

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Уже не первый выпуск мы посвящаем теме качества пара, рассматривая ее с различных сторон. Мы много говорили о необходимости поддержания стабильной сухости пара или его фильтрации для удаления различных включений. Теперь же мы хотим обсудить отдельно области применения чистого и апирогенного пара. В частности, эта тема напрямую связана с использованием пара при производстве фармацевтических препаратов, чему посвящена статья на 12-16 страницах выпуска. В продолжение темы мы взяли интервью у представителя ООО «Герофарм», производителя биотехнологических препаратов, и поговорили об особенностях создания пароконденсатной системы инновационного фармацевтического предприятия.

В этом номере мы хотим обратить внимание на индустриальный аспект. Может показаться, что применение чистого и апирогенного пара — это необходимость только для производства лекарственных препаратов. Однако и для других отраслей существуют технологические процессы с повышенными требованиями к уровню чистоты пара. Об этом читайте подробнее в статье на странице 4.

Желаем приятного чтения!

С уважением,
Глыбин Илья Георгиевич,
Генеральный директор
ООО «Спиракс-Сарко Инжиниринг»

Содержание

Новости

Уровни качества пара и области их применения

Интервью с представителем компании ГЕРОФАРМ

Особенности применения пара в фармацевтической промышленности

Превосходя фармацевтические стандарты

Вы спрашивали – мы отвечаем

Новости

Семинар «Пар как ингредиент»

29 мая в Санкт-Петербурге состоялся семинар для предприятий пищевой промышленности на тему «Пар как ингредиент». Спикером стал Francisco Pedrosa, ведущий эксперт по вопросам использования пара в технологических процессах пищевой промышленности Spirax Sarco в Великобритании. В семинаре приняли участие менеджеры по качеству и специалисты служб ХАССП ведущих предприятий России.

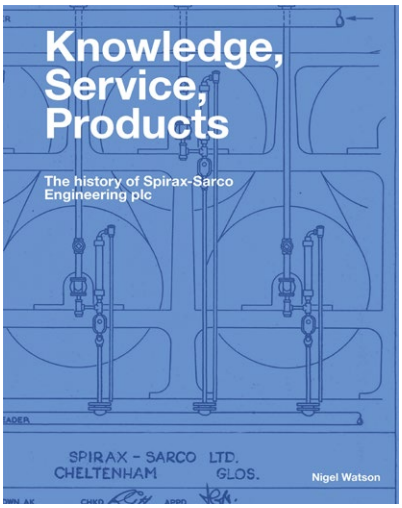
В программе были рассмотрены:

1) типы пара, применяемого в пищевой промышленности,
2) источники рисков пищевой безопасности в системах кулинарного пара,
3) лучшие практики в пароконденсатных системах пищевых предприятий и Стандарты 3-А.

Первый опыт проведения узкоспециализированого семинара прошел успешно. Мы планируем и далее уделять повышенное внимание качеству пара, помогая внедрять лучшие международные практики организации пароконденсатных систем. Для проведения семинара на вашем предприятии вы можете воспользоваться формой обратной связи:

Отправить запрос

Знания, сервис, продукция. История Spirax Sarco Engineering plc



Основанная в 1888 году и зарегистрированная на Лондонской фондовой бирже в 1959 году, сегодня компания Spirax Sarco Engineering входит в индекс FTSE 100.

Книга повествует о 130-летней истории международной группы инженерных компаний Spirax Sarco, описывает различные периоды ее становления, роста и развития с 1888 года и до настоящего времени. Вы узнаете о компаниях, входящих в структуру группы, и странах, где Spirax Sarco ведет свою деятельность.

В ней также размещены архивные фотографии первых сотрудников и производственных площадок

Книга доступна онлайн в различных форматах.

Узнайте больше об истории Spirax Sarco Engineering PLC

Уровни качества пара и области их применения

Кирилл Николаевич Сафонов,
ведущий эксперт
по инновациям и внедрению
технических решений
ООО «Спиракс-Сарко
Инжиниринг»

Терминология

Что такое чистый пар и различные градации чистого пара?

В зависимости от терминологии, принятой в отрасли, мы можем называть пар, используя разные наименования. В пищевой промышленности, как правило, общепринятый термин «чистый пар» используется для обозначения пара, контактирующего с продуктом. Но различные площадки могут иметь собственные стандарты и названия для чистого пара. Прочие используемые термины: фильтрованный пар (Filtered Steam), пар, произведенный из воды питьевого качества (Potable Steam), кулинарный пар (Culinary Steam), апирогенный пар (Pure Steam), чистый пар (Clean Steam), гигиенический пар (Hygienic Steam), базовый пар (Baseline Guide Steam).

Между тем унификация терминологии избавляет от путаницы. Давайте определимся с терминами.

Рис. 1. Уровни качества пара

Технический пар — это пар, полученный в результате работы стандартной паровой котельной.

Фильтрованный пар (Filtered steam) — это технический пар, прошедший фильтрацию с помощью фильтров тонкой очистки. Наиболее распространен в пищевой отрасли.

Чистый пар (Clean Steam) — это пар, полученный в специализированном парогенераторе из подготовленной воды питьевого качества. В основном используется в больницах, медицине, электронике и пищевой отрасли.

Апирогенный пар (Pure Steam) — пар, полученный из воды, соответствующей стандартам, принятым в фармацевтике, биотехнике и электронике. Этот пар получают только на специально сконструированных для этого генераторах апирогенного пара.

В контексте степени чистоты и возможности использовать пар при производстве продуктов питания синонимами являются термины **«фильтрованный пар»** и **«кулинарный пар»**.

Отраслевое регулирование и стандарты

В мире существует множество стандартов, определяющих требования к пару, контактирующему с продуктами питания в процессе их производства. Выдержки из некоторых мы приводим ниже:

UK/Europe: EC No. 852/2004: «Пар, используемый непосредственно в контакте с пищевыми продуктами, не должен содержать вещества, представляющие опасность для здоровья людей или способные заразить пищу».

FDA Regulation — 21CFR 173.310: «Добавки в котельную воду могут безопасно использоваться при приготовлении пара, который будет контактировать с пищевыми продуктами при следующих условиях: количество добавок не превышает того, что требуется для функционального назначения, а количество пара, контактирующего с пищевым продуктом, не превышает того, что требуется для получения предполагаемого результата в / на пищевом продукте».

[1] *ISO 22000 Food Safety Management System Global — идентичным стандартом в РФ утвержден ГОСТ Р ИСО 22000-2007 «Система менеджмента безопасности пищевой продукции».*

Также нельзя забывать о том, что существует ряд нормативных актов, определяющих и формирующих систему контроля качества и безопасности пищевых продуктов, в частности:

CODEX Alimentarius используется для разработки мировых стандартов и основных принципов и рекомендаций по пищевым добавкам и загрязняющим веществам;

ISO 22000:2005 «Система менеджмента безопасности пищевых продуктов»[1] — в этой серии стандартов рассматривается управление безопасностью пищевых продуктов, каждый стандарт посвящен отдельному аспекту безопасности.

В России используется ГОСТ Р 51705.1-2001 (Системы качества. Управление качеством пищевых продуктов на основе принципов ХАССП. Общие требования). **Система ХАССП** — организационная структура производства, состоящая из документов, производственных процессов и ресурсов, необходимых для реализации ХАССП. Эта система используется в основном предприятиями — производителями пищевой продукции. Она обеспечивает контроль в любой точке процесса производства, хранения и реализации пищевой продукции, где могут возникнуть опасные ситуации. Особое внимание уделено так называемым критическим контрольным точкам, в которых благодаря контролю можно предотвратить, устранить или снизить до приемлемого уровня все виды рисков, связанных с употреблением пищевых продуктов.

Для внедрения системы ХАССП производители обязаны не только исследовать свой собственный продукт и методы его производства, но и применять эту систему и ее требования к поставщикам сырья, вспомогательным материалам. Система ХАССП не гарантирует полной ликвидации рисков, связанных с безопасностью пищевой продукции, она предназначена **для их уменьшения**.

Система ХАССП — это эффективный инструмент управления, защищающий производственные процессы от биологических (микробиологических), химических, физических и прочих рисков загрязнения, что, в свою очередь, оберегает предприятие (торговую марку) при продвижении на рынке пищевых продуктов.

Международные организации, такие как Комиссия «Кодекс Алиментариус», одобрили применение ХАССП как наиболее эффективный способ предупреждения заболеваний, вызываемых некачественными пищевыми продуктами.

После формирования Таможенного союза с дружественными странами (Беларусь и Казахстан) техническое регулирование некоторых вопросов перешло на «Технические регламенты Таможенного союза». Среди этих регламентов есть документ, посвященный пищевой безопасности — ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции»:

Статья 12. Требования к обеспечению водой процессов производства (изготовления) пищевой продукции

1. Количество холодной и горячей воды, пара, льда должно быть достаточным для обеспечения производства (изготовления) безопасной пищевой продукции.
2. Вода в разных агрегатных состояниях, используемая в процессе производства (изготовления) пищевой продукции, должна соответствовать следующим требованиям:
   а) вода, используемая в процессе производства (изготовления) пищевой продукции и непосредственно контактирующая с продовольственным (пищевым) сырьем и материалами упаковки, должна соответствовать требованиям к питьевой воде, установленным законодательством государства — члена Таможенного союза;
   б) пар, используемый в процессе производства (изготовления) пищевой продукции и непосредственно контактирующий с продовольственным (пищевым) сырьем и материалами упаковки, не должен являться источником загрязнения пищевой продукции;
   в) используемый в производстве (изготовлении) пищевых продуктов лед должен быть изготовлен из питьевой воды, соответствующей установленным законодательством государства — члена Таможенного союза требованиям к питьевой воде.

Таким образом, и развитие технологий производства, и нормативная документальная база способствуют тому, чтобы производители продуктов питания обращали все больше внимания на качество готовых продуктов и их безопасность для потребителя.

Используя системы фильтрации или системы генерации чистого пара, мы улучшаем эти параметры.

При использовании фильтрованного пара снижается риск попадания в продукты питания грязи — физических частиц размером более 2 микрон. На фото представлен фильтрующий элемент, на поверхности которого хорошо виден осевший слой мелкодисперсной грязи. При этом химические вещества, растворенные в котловой воде и попадающие в пар, проникают через фильтрующий элемент и остаются в потоке пара.

Использование чистого пара (подготовленного в специализированном парогенераторе) дает дополнительные возможности и помогает:

- улучшить вкус продукта или удалить химикаты,
- удалить летучие вещества,
- исключить нежелательные химические реакции,
- снизить уровень эндотоксинов.

Зоны применения фильтрованного и чистого пара

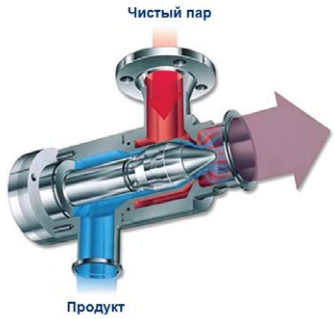
Технологические процессы, в которых пар находится в непосредственном контакте с готовым продуктом или технологическим оборудованием, контактирующим напрямую с продуктом, находятся в зоне применения фильтрованного и чистого пара. Эти процессы встречаются при производстве продуктов питания и напитков, детского питания, кормов для животных, в фармацевтической промышленности. Мы рассмотрим только несколько широко распространенных примеров из различных отраслей.

1. Увлажнение (например, при производстве хлеба)

Промышленное производство хлебопродуктов использует пар для обеспечения требуемого уровня влажности в камерах расстойки, где вкусный круассан расстаивается перед отправкой в печь, и в самой печи. Есть различные технические решения, как обеспечить нужный уровень влажности, и часть из них использует для этого пар.

2. Асептическая упаковка (например, при производстве консервов)

Все консервы для людей и животных должны проходить этап упаковки и стерилизации. Нужно добиваться, чтобы под крышкой не оставалось воздуха, который может нести в себе бактерии. Для этого используют пар, который впрыскивается в пространство между продуктом и крышкой в момент ее закрытия и запечатывания.



3. Стерилизация тары (например, кеги)

Тара, в которую наливают на заводе пенный напиток, также подвергается стерилизации чистым паром. Только в этом случае у напитка всегда будет неизменный вкус и запах.

4. Высокотемпературная пастеризация прямым впрыском пара (например, при производстве молочных продуктов или соков)

Пар впрыскивается непосредственно в продукт и находится с ним в непосредственном контакте в течение нескольких секунд, что позволяет уничтожить большинство патогенов. Молоко после такой обработки пригодно для употребления 6 месяцев и дольше, причем оно может храниться при комнатной температуре, без охлаждения.

5. Нагрев технологических поверхностей (например, при производстве сахарного сиропа)

В процессе приготовления сахарного сиропа и начинки кондитерских изделий пар кулинарного качества может использоваться для подогрева технологических поверхностей, чтобы обеспечить движение продукта по технологическому циклу и не допустить его прилипания.

Резюме

Существуют два типа пара: фильтрованный и чистый, их можно использовать в контакте с продуктами. Оба этих вида используются в технологических процессах различных типов. Использование фильтрованного пара снижает риски загрязнения пищи. Использование чистого пара исключает риски и улучшает качество продуктов.

Будьте здоровы!

Интервью с представителем компании ГЕРОФАРМ

«ГЕРОФАРМ» — национальный производитель биотехнологических препаратов, обеспечивающий лекарственную безопасность России. Компания занимается выпуском лекарственных препаратов, инвестирует в технологическое развитие и создание современной фармацевтической инфраструктуры.

«ГЕРОФАРМ» является ведущим российским производителем инсулина по принципу полного цикла и может обеспечить 30% потребности России в инсулинах.

После выхода на проектную мощность завода по производству субстанций в Санкт-Петербурге «ГЕРОФАРМ» сможет полностью обеспечить потребность России в этих социально значимых препаратах, а также будет способствовать развитию экспорта.

Представители журнала «Spiraскоп» взяли интервью у Дмитрия Колобовникова, начальника технологического отдела Департамента инвестиций «ГЕРОФАРМ», и попросили его рассказать об особенностях создания пароконденсатной системы инновационного фармацевтического предприятия.

— Дмитрий, Вы пришли работать в «ГЕРОФАРМ» сразу после окончания вуза. Расскажите, пожалуйста, как складывался Ваш путь в компании?

— После окончания Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, с рекомендациями заведующего выпускающей кафедры я устроился в «ГЕРОФАРМ» и приступил к работе в производственном отделе. Уже через 4 месяца директор по производству (он же руководитель первого проекта в Московской области[1]), предложил мне присоединиться к проектной команде (Департаменту инвестиций), чему я был крайне рад.

Благодаря этому стечению обстоятельств я уже на протяжении 10 лет участвую в реализации инвестиционных проектов компании. Начиналось все в 2009-2010 годах с проекта строительства производства полного цикла в поселке Оболенск Московской области. Далее возникла идея создания производства субстанций для собственных оригинальных препаратов и инсулинов в Санкт-Петербурге, на территории фармацевтического кластера. На тот момент деятельность команды была связана с разработкой концепта будущего завода и подготовкой исходно-разрешительной документации.

— Вы участвовали в создании инновационного производства. С какими сложностями пришлось столкнуться в ходе реализации проекта?

— Основная сложность проекта производства субстанций — это его уникальность. Знание и понимание технологического процесса, вокруг которого создается новое производство, — это ноу-хау компании.

На сегодняшний день в России для подобных производств нет готовых технических решений, нет компаний, которые могли бы их предоставить в полном объеме. Довольно сложно найти опытных специалистов, которые совмещали бы глубокие знания в области фармацевтического инжиниринга и при этом владели бы требованиями и решениями в части промышленной и пожарной безопасности РФ, экологии. Нет поставщика оборудования, к которому можно было бы обратиться за готовой технологической цепочкой, в том числе по причине уникальности и закрытости технологии.

По этим причинам многие вопросы приходилось детально изучать и прорабатывать самим, где-то искать компромиссные решения, удовлетворяющие одновременно и требованиям фармацевтической отрасли, и российским нормам и правилам безопасности.

— В каких процессах Вашего предприятия применяется пар? Как определялся тип используемого пара?

— Эти вопросы решаются на начальной стадии проектирования, и пар подбирается под конкретное производство, под конкретные задачи.

На нашем производстве можно выделить три категории пара:

- промышленный пар для косвенного нагрева технологического оборудования и воздуха, поступающего в системы вентиляции и кондиционирования;
- химически чистый пар для создания определенного микроклимата в производственных и складских зонах,
- чистый пар — пар, конденсат которого соответствует качеству воды для инъекций, такой пар или его конденсат может контактировать непосредственно с продуктом и используется при очистке и стерилизации оборудования, при стерилизации материалов первичной упаковки лекарственного средства, технологической одежды и т.д.

— Каким образом контролируется качество чистого пара? Какими нормативными стандартами при этом руководствуются?

— К фармацевтическим чистым средам (вода / пар фармацевтического качества) предъявляются требования, которые на законодательном уровне отражены в национальных Правилах надлежащей производственной практики (правила GMP) и Государственной фармакопее.

[1] *Завод «ГЕРОФАРМ», Московская область, г.о. Серпухов, р.п. Оболенск, тер. «Квартал А».*

Информация о заводе

Несмотря на то, что правила GMP гармонизируются по всему миру и наши стандарты максимально приближены к общемировым, мы также учитываем аналогичные документы стран Евросоюза и США, поскольку эти страны являются родоначальниками в разработке и актуализации требований в фармацевтической отрасли.

Также Международная ассоциация фармацевтического инжиниринга (ISPE) выпускает профильные руководства и публикации по надлежащей практике. Существуют руководства, посвященные фармацевтической воде и пару, вводу в эксплуатацию и квалификации систем фармацевтической воды и пара и т.д. Эти документы несут больше инженерной конкретики, чем стандарты GMP, и позволяют понять, как на практике реализовать технически сложные вопросы.

— **Вы упомянули, что пользуетесь как российской, так и международной документацией. Были ли Вы на зарубежных фармацевтических заводах? Какие отличия и особенности в проектировании и эксплуатации инженерных систем можете отметить?**

— Ввиду специфики работы нам с коллегами периодически удается посещать производства в Европе, России и Азии. Это, безусловно, ценный и уникальный опыт, который не всегда можно получить из-за определенной закрытости отрасли.

Что касается отличий или особенностей, я бы скорее разделил предприятия по следующему принципу:

- предприятия, существующие давно и имеющие исторически сложившуюся инфраструктуру, которая постепенно разрастается и становится все более сложной; при этом предприятия должны придерживаться современных требований, из-за чего приходится прибегать к непростым инженерным решениям, более сложному обслуживанию систем и дополнительному контролю;
- современные предприятия, которые были спроектированы и построены за последние 10–15 лет; на этих предприятиях современные требования и правила учтены еще на стадии проекта, применены наилучшие из доступных практик.

— **Какие особенности обслуживания системы чистого пара Вы могли бы выделить? На каких участках потенциальные риски максимальны?**

— Минимизация возможных отклонений в качестве чистого пара должна закладываться на стадии проекта. Наиболее надежное решение — это получение чистого пара на специальном оборудовании с использованием химически и микробиологически чистой воды. Это предотвращает потенциальный перенос остатков химических веществ и пирогенов, и полученный пар заведомо будет соответствовать требованиям качества.

[1] *Quality by Design – системный подход к разработке лекарственных препаратов, который включает понимание процесса их изготовления и стратегии контроля, основанное на надежных научных данных и оценке рисков, связанных с качеством (руководство ICHQ8 «Фармацевтическая разработка»).*

В системе распределения чистого пара мы используем трубопроводы и оборудование из нержавеющей стали марки AISI 316L, соответствующие требованиям к полировке внутренних поверхностей и способу сварки. Применяем автоматическую орбитальную сварку с особым качеством выполнения швов и последующей обработкой трубопроводов — протравливанием и пассивацией. Все это выполняется на стадии реализации проекта, чтобы в процессе эксплуатации минимизировать риски влияния системы генерации / распределения пара на качество продукта.

Один из важнейших факторов при проектировании — это правильный дизайн системы распределения пара: с уклонами, возможностью дренажа конденсата, с устройством качественной теплоизоляции для предотвращения рисков переувлажнения пара, с надлежащим редуцированием давления для исключения возникновения перегретого пара в случае резкого дросселирования.

Все решения, заложенные изначально, впоследствии способствуют эксплуатации системы с наименьшими рисками и трудозатратами.

— Является ли вышеописанное отражением концепции Quality by Design[1], о которой упомянуто на сайте компании?

— Quality by Design в фармацевтической отрасли — это определенный подход к разработке лекарственных средств, который заключается в анализе потенциальных рисков для конечных потребителей препарата. Еще во время разработки рецептуры необходимо учесть риски и минимизировать их за счет определенных решений и правильного построения и контроля технологического процесса.

Я думаю, если взглянуть на идею Quality by Design глобальнее, ее можно транслировать на любые инженерные системы в целом и пароконденсатную систему в частности.

Особенности применения пара в фармацевтической промышленности

James Heseltine,
директор по развитию бизнеса, фармацевтическая промышленность,
Spirax Sarco Ltd,

Дарья Петровна Иванова,
руководитель отдела развития бизнеса
ООО «Спиракс-Сарко Инжиниринг»

Пар в фармацевтической промышленности применяется для нагрева и увлажнения воздуха, а также для технологических процессов, и в последнем случае к качеству пара предъявляются особые требования.

Цель статьи — систематизировать виды пара, применяемого в фармацевтике, уточнить законодательные требования, предъявляемые к такому пару, и поделиться лучшими мировыми практиками.

Напомним основные определения

Так как пар имеет множество различных применений, может возникать некоторая путаница в терминологии: когда один и тот же тип пара называется по-разному специалистами из разных отраслей. Давайте рассмотрим эти особенности и разберемся, какой тип пара применяется для фармацевтической промышленности.

Терминология в фармацевтической промышленности	Терминология в пищевой промышленности	Описание типа пара
Технический пар или **промышленный пар**	**Технический пар**	**Технический пар** применяется в большинстве технологических процессов, в частности, в теплообменниках различных типов и там, где пар не вступает в контакт с продуктом.
Фильтрованный пар	**Фильтрованный пар** или **кулинарный пар**	**Пар кулинарного качества** применяется в основном в пищевой промышленности тогда, когда есть гарантия, что пар произведен из воды питьевого качества и соблюдаются требования ГОСТа 2878-82. В этих случаях пар либо впрыскивается непосредственно в продукт (например, при производстве плавленого сыра), либо используется для стерилизации тары перед упаковкой. Фильтрованный (кулинарный) пар образуется путем прохождения технического пара через фильтр тонкой очистки с ячейкой 5 мкм. Такой фильтр задерживает 95% твердых частиц величиной более 2 мкм.
Химически чистый пар (Chemical Free Steam, CFS).	**Чистый пар**	Пар производится в генераторе чистого пара, то есть на этапе водоподготовки и сепарации пара исключается возможность появления в паре твердых частиц, ионов металла и других загрязнений. Как правило, такой пар используется для увлажнения и предварительной стерилизации продукта и не используется в прямом контакте с продуктом в фармацевтике.
Апирогенный пар	Не используется	Пар производится в генераторе апирогенного пара из воды апирогенного качества. Вода апирогенного качества (WFI) — вода, не содержащая пирогенных веществ. Пирогенными называют вещества бактериального и животного происхождения, вызывающие у человека нежелательные реакции — повышение температуры, изменения в картине крови, увеличение проницаемости капилляров и др. Используется для стерилизации технологического оборудования на фармацевтических производствах, включая процессы изготовления жидких лекарственных препаратов для инъекций.

На предприятиях, производящих фармацевтические средства, как правило, используются два вида пара:

1) технический пар,
2) пар, участвующий в технологических процессах (пар без химических примесей или апирогенный пар).

Технический пар характеризуется наличием:

1) химических добавок для снижения накипи и коррозии,
2) относительно высокого давления (при наличии технической возможности в котельной).

Технический пар обычно используется для нагрева в системах отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха, а также в качестве теплоносителя в теплообменниках. Кроме того, пар можно использовать для дезинфекции оборудования, не вступающего в контакт с продуктом.

Химические добавки: заводской пар обычно производится с использованием паровых котлов, как правило, стальной конструкции. Чаще всего такие котлы снабжаются системами, которые вводят специальные добавки в питательную воду для защиты котла и парораспределительного трубопровода от накипи и коррозии. Ингибиторы образования отложений и коррозии могут включать амины и другие вещества, запрещенные к применению в фармацевтических процессах. Технический пар может быть отфильтрован для удаления твердых частиц, но фильтрация не удаляет растворенные и летучие вещества, например амины.

Перегретый пар представляет опасность для процесса стерилизации, так как такой пар не содержит влаги, которая в сочетании с температурой необходима для коагуляции клеточных стенок бактерий. Перегретый пар будет оказывать тот же стерилизующий эффект, что и горячий воздух, и процесс потребует более длительного времени выдержки при температурах, используемых в стерилизаторах.

Причина образования перегретого пара обычно заключается в больших перепадах давления между системой парораспределения и стерилизатором. Стандарт EN 285 рекомендует, чтобы коэффициент падения давления не превышал 2:1. Если стерилизация проводится при 121 градусах Цельсия (1 бар изб.), подводимое к стерилизатору давление не должно превышать 2 бар изб.

[1] *Европейская фармакопея — это руководящий документ, используемый в большинстве стран Европы при производстве фармацевтических продуктов в странах Европейского сообщества (ЕС). Фармакопея включает описания действующих и вспомогательных веществ, а также методов анализа фармацевтических продуктов.*

[2] *Государственная фармакопея Российской Федерации — основной нормативный документ, сборник стандартов и положений, определяющий показатели качества выпускаемых в РФ лекарственных субстанций и изготовленных из них препаратов.*

Контроль pH: для защиты углеродистой стали от коррозии следует использовать добавки в питательную воду котла, повышающие pH до 9,5 – 10,5.

Апирогенный пар — это пар, конденсат которого соответствует требованиям, предъявляемым к воде для инъекций, он используется в процессах термической дезинфекции или стерилизации. Особенно важным считается применение такого пара при производстве инъекционных лекарственных препаратов.

Апирогенный пар характеризуется:

- отсутствием любых химических добавок,
- отсутствием перегрева (перегретый пар нежелателен).

Как уже упоминалось, качество конденсата апирогенного пара должно соответствовать качеству воды для инъекций. Какие требования предъявляются к такой воде? Рассмотрим более подробно европейские требования (Европейская фармакопея EP 9.0 изд. 2017[1]) и российские стандарты (ФС 2.2.0020.15[2], таблица 1).

ФС 2.2.0020.15 — фармакопейная статья распространяется на нефасованную воду очищенную, получаемую из воды питьевой методами дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса, комбинацией этих методов или другим способом, и предназначенную для производства или **изготовления лекарственных средств, получения воды для инъекций, а также для проведения испытаний лекарственных средств**.

Таблица 1. Требования к апирогенной воде в Российской Федерации и Европейском Союзе

Показатели	**ФС 2.2.0020.15**	**EP 9.0 изд. 2017**
Методы получения	Дистилляция, ионный обмен, обратный осмос или другие подходящие методы	Дистилляция, ионный обмен, обратный осмос или другие подходящие методы
pH	5,0 – 7,0	
Сухой остаток	0,001%	
Диоксид углерода	Отсутствие	
Нитраты, нитриты	Отсутствие	0,2 мг/л (нитриты)
Аммиак	0,00002%	Отсутствие
Хлориды	Отсутствие	Отсутствие
Сульфаты	Отсутствие	Отсутствие
Кальций	Отсутствие	Отсутствие
Тяжелые металлы	0,00001%	0,1 мг/л
Алюминий	0,00001%	10 мкг/л (для гемодиализа)
Микробиологическая чистота	100 КОЕ в 1 мл при отсутствии кишечной палочки, золотистого стафилококка и синегнойной палочки	100 КОЕ/мл
Бактериальные эндоксины (БЭ)	0,25 ЕЭ/мл	0,25 ЕЭ/мл для гемодиализа

[1] *Активная фармацевтическая субстанция, АФС (active pharmaceutical ingredient, API): вещество или смесь веществ, которое предназначено для использования в производстве лекарственного препарата и при таком использовании становится его активным ингредиентом (действующим веществом). Такие вещества обладают фармакологическим или другим непосредственным действием; предназначенные для лечения, диагностики или профилактики заболеваний, для ухода, обработки и облегчения симптомов, оказывающие влияние на структуры или физиологические функции организма (Правила надлежащей производственной практики (GMP) Евразийского Экономического Союза).*

Теперь после того, как мы разобрались с требованиями к воде, из которой производят апирогенный пар, находящийся в прямом контакте с лекарственными средствами, рассмотрим основные процессы фармацевтической отрасли и лучшие практики применения пара.

Качество пара, используемого при стерилизации

Когда пар или образовавшийся конденсат вступают в прямой или косвенный контакт с лекарственным препаратом, их чистота должна быть эквивалентна чистоте воды, приемлемой для изготовления лекарственного препарата.

Непрерывная подача насыщенного пара в точках использования считается необходимой для эффективной стерилизации. В процессах стерилизации перегретый пар значительно менее эффективен, чем насыщенный пар.

Неконденсирующиеся газы, если они содержатся в паре, действуют как изолятор при покрытии поверхностей теплообмена и могут препятствовать достижению условий стерилизации.

Уникальное соотношение давление-температура для насыщенного пара позволяет контролировать температуру, поддерживая и измеряя давление. Кроме того, сравнивая действительную температуру с температурой для данного давления, можно проверять степень удаления воздуха из процесса.

Пар для увлажнения

При использовании пара в системах увлажнения воздуха тип пара подбирают в зависимости от того, какое помещение или зона увлажняются (таблица 2). Здесь можно выделить три группы:

1) критические технологические процессы, где возможен контакт воздуха с продуктом (например, розлив инъекционных препаратов);
2) некритические технологические процессы (например, упаковка);
3) общие зоны пользования.

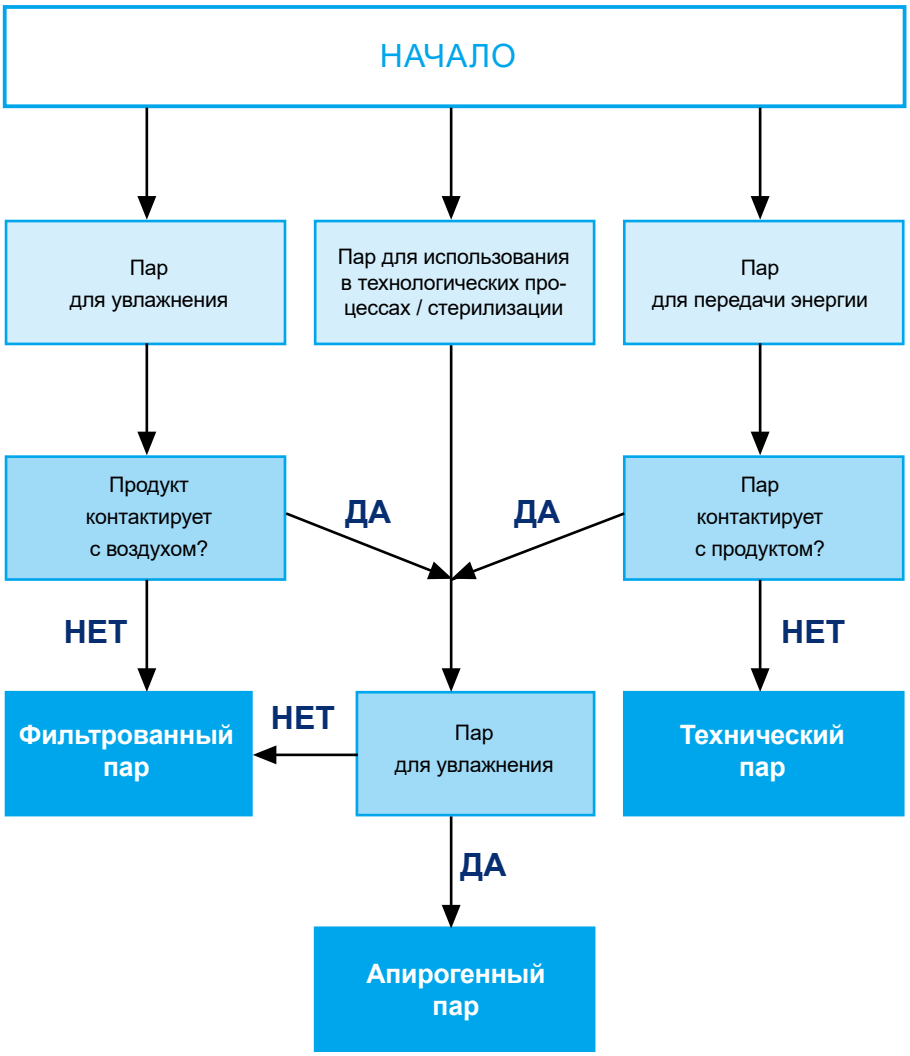
Таблица 2. Выбор типа пара в зависимости от области применения

Применение пара	Тип пара
Производственные процессы изготовления инъекционных и пероральных лекарственных препаратов, где пар находится в прямом контакте с продуктом	Апирогенный пар
Критические процессы в производстве активных фармацевтических субстанций[1], где пар находится в прямом контакте с ингредиентами	Апирогенный пар
Некритические процессы в производстве активных фармацевтических субстанций, например, промежуточная стерилизация	Апирогенный пар или чистый пар (Chemical Free Steam)
Увлажнение производственных зон, в которых происходит открытая обработка или где химические добавки могут представлять опасность для лекарственного продукта	Апирогенный пар
Увлажнение производственных помещений, в которых отсутствует прямой контакт воздуха с продуктом	Апирогенный пар или чистый пар (Chemical Free Steam)
Увлажнение чистых зон	Апирогенный пар
Нагрев технологического оборудования	Технический пар
Танки утилизации	Технический пар
Стерилизация оборудования, находящегося в прямом контакте с продуктом: технологические емкости, контейнеры и т.д.	Апирогенный пар

[1] *Источник информации — ISPE International Society for Pharmaceutical Engineering. Guide for New and Renovated Facilities. Раздел 7.1. Пар в фармацевтике*

В качестве резюме приведем дерево принятия решения о выборе типа пара на фармацевтическом предприятии в зависимости от технологических процессов завода. Данная схема предъявляет базовые требования к основным применениям пара в фармацевтической промышленности. Специфические характеристики продукта или процесс могут предъявлять более жесткие требования к качеству пара

Выбор типа пара на фармацевтических предприятиях[1]



Превосходя фармацевтические стандарты

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Компания: Pfizer

Регион: Sanford, NC, USA

Цель:
соответствие европейским стандартам паровой стерилизации

Решение:
аудит системы апирогенного пара, установка конденсатоотводчиков и блоков отвода конденсата Spirax Sarco для систем апирогенного пара, замена неисправных конденсатоотводчиков на линиях подачи пара

Результат:
полное соответствие ПКС требованиям стандарта EN 285, внедрение регулярного мониторинга работоспособности

В городе Сэнфорд, штат Северная Каролина, расположена штаб-квартира гиганта биотехнологической промышленности. Сейчас завод Wyeth в Сэнфорде является частью крупнейшей фармацевтической компании Pfizer.

Одна из наиболее жестко регулируемых областей промышленности — фармацевтическая. Производители лекарств должны не только соблюдать требования США по контролю над продуктами питания и медикаментами, но и соответствовать локальным стандартам тех стран, куда они собираются поставлять продукцию.

Термин «качество» применительно к пару означает степень сухости пара. Например, согласно стандартам EN 285 и HTM 2010 степень сухости чистого пара, используемого в фармацевтических процессах, должна быть не менее 0,9, если стерилизуются предметы из пористых материалов, и более 0,95 для металлических предметов. Стандарт EN 285 — это Европейский стандарт в области стерилизации паром. Он разработан на базе стандарта HTM 2010 и при проведении теста качества пара является решающим. Оба документа имеют название «Стерилизация. Стерилизаторы паровые крупногабаритные».

Иначе говоря, если фармацевтическая компания не может пройти EN 285, она не может поставлять продукцию в Европу. Что и произошло в Сэнфорде. Соответственно, производство было остановлено для приведения системы в соответствие требованиям стандарта.

Руководство предприятия обратилось в компанию Spirax Sarco за помощью и запросило оценку всей системы апирогенного пара. Основная цель компании состояла в том, чтобы достигнуть соответствия системы стандарту EN 285, возобновить производство и наладить поставки продукции в Европу.

Аудит системы апирогенного пара

Региональный менеджер Spirax Sarco и специалист по работе с государственными предприятиями в Северной Каролине провели два дня на объекте и выполнили аудит системы апирогенного пара. Перед ними стояли следующие задачи:

- оценить существующую систему распределения и подачи апирогенного пара в зоны разработки биовакцины (BVD) и на изолированные установки (IPP),
- оценить, протестировать и создать реестр конденсатоотводчиков, установленных в системе генерации и распределения апирогенного пара,
- представить отчет, содержащий результаты аудита и рекомендованные решения для улучшения системы.

Система распределения апирогенного пара для зон BVD и IPP начинается с генераторов апирогенного пара, подающих его по паропроводам к точке использования. Последние включают в себя теплообменники, нагревающие воду для производственных процессов, ферментеры и автоклавы. Команда Spirax Sarco провела аудит, сосредоточив внимание на способах повышения качества апирогенного пара для улучшения производственного процесса.

При проведении аудита на заводе Pfizer команда Spirax Sarco обнаружила несколько условий, не позволявших существующей в компании системе производить апирогенный пар, соответствующий требованиям EN 285.

Были выявлены две основные группы факторов, которые мешали сертификации по фармацевтическому стандарту EN 285: качество апирогенного пара и условия, в которых проводились технологические процессы с его участием.

1. Было установлено, что главными факторами, влияющими на степень сухости пара, являлись возврат конденсата в систему распределения апирогенного пара и недостаток оборудования для отвода влаги и удаления неконденсирующихся газов.

Специалистами Spirax Sarco было выявлено следующее:

- в системе распределения апирогенного пара в нижних частях трубопроводов было обнаружено 30 точек, не оборудованных блоками отвода конденсата,
- автоклавы не были оборудованы сепараторами апирогенного пара,
- было обнаружено девять неисправных конденсатоотводчиков.

2. Кроме сухости пара на технологические процессы, использующие апирогенный пар, влияли следующие факторы:
   - наличие следов коррозии (покраснения на поверхности трубопроводов указывают на оксид железа, который образуется в высокотемпературных паровых системах),
   - отсутствие стандартизации конденсатоотводчиков (зачастую конденсатоотводчики отсутствовали, были неподходящего типа или же неисправны),
   - не проводилось измерение расхода пара согласно требованиям валидации,
   - отсутствовали организованные точки для контроля сухости пара по требованиям валидации,
   - отсутствовал мониторинг работоспособности конденсатоотводчиков, который упростил бы техническое обслуживание и обеспечил надежность системы апирогенного пара.

Система возврата конденсата в системе распределения апирогенного пара требовала серьезных доработок на фармацевтическом производстве. Было запрещено использование конденсатных насосов, так как конденсат не должен возвращаться обратно в систему апирогенного пара. «Нам пришлось открыть паропровод и слить конденсат, — сказал региональный менеджер Spirax Sarco. — Конденсат не отводился от коллекторов».

Команда Spirax Sarco также отметила, что на паровых линиях, питающих четыре автоклава, не было сепараторов пара. Без сепараторов апирогенного пара необходимые значения сухости по стандарту EN 285 были практически недостижимы. Даже в идеально спроектированной системе апирогенного пара может возникнуть излишняя влажность, пар будет недостаточно сухим, что приведет к несоблюдению стандартов стерилизации, повреждению регулирующих клапанов и / или другого оборудования и, как следствие, к низкой эффективности системы.

От аудита к разработке рекомендаций

Для достижения соответствия стандарту EN 285 и улучшения работы системы апирогенного пара на производстве Pfizer специалисты Spirax Sarco дали несколько рекомендаций:

- установить сепараторы апирогенного пара на четыре автоклава для обеспечения сухости пара,
- установить конденсатоотводчики и блоки отвода конденсата апирогенного пара на теплообменники, ферментеры и линии подачи апирогенного пара для удаления конденсата из системы,
- заменить конденсатоотводчики неподходящего типа и компоненты трубопроводов на те, которые разрешено использовать в системах апирогенного пара,
- заменить неисправные конденсатоотводчики на линиях подачи апирогенного пара,
- стандартизировать конденсатоотводчики, используемые в системах как апирогенного, так и технического пара,
- внедрить программу регулярного мониторинга работоспособности конденсатоотводчиков,
- проводить периодические проверки пароконденсатной системы.

Руководство фармацевтического завода не только согласилось со всеми рекомендациями, но и предложило компании Spirax Sarco разработать, установить и утвердить проект улучшения системы апирогенного пара в компании.

Аудит паровой системы, изначально направленный на приведение процессов в соответствие с требованиями стандартов, перерос в выполнение проекта под ключ, что позволило Pfizer превзойти требования EN 285, улучшить систему апирогенного пара, возобновить производственную деятельность и наладить поставки продукции в Европу. Зачастую бывает чрезвычайно сложно соответствовать регламентам, однако решения Spirax Sarco в области апирогенного пара в фармацевтической промышленности помогают даже превосходить нормативные требования.

Вы спрашивали — мы отвечаем!

Порой в работе возникают непростые вопросы, требующие экспертного мнения. Они поступают и в нашу редакцию, и мы хотим поделиться ответами со всеми читателями «Spiraскопа».

В каждом выпуске опытные эксперты Spirax Sarco будут отвечать на самый интересный из вопросов читателей. Чтобы задать свой вопрос, Вы можете воспользоваться формой обратной связи на последней странице.

Вопрос: какие вы можете дать рекомендации по подбору конденсатоотводчиков из нержавеющей стали?

Отвечает Алексей Владимирович Дуан, директор по обучению ООО «Спиракс-Сарко Инжиниринг»:

— Системы чистого пара и обычного технического пара имеют несколько отличий, о которых необходимо помнить. В том числе они влияют и на выбор конденсатоотводчиков.

1. Выбор материала

Трубопроводы и другое оборудование, контактирующее с паром, выполненное из нержавеющей стали AISI 316 / 316L / 316Ti, неизменно применяют для противодействия коррозии, поскольку пар и конденсат в системах чистого и апирогенного пара — это очень агрессивная среда. Более низкие сорта нержавеющей стали, например, мартенситного класса AISI 420, будут быстрее чернеть и подвергаться другим формам коррозии. Для повышения коррозионной стойкости нержавеющей стали ее необходимо пассивировать с помощью процедуры, подобной описанной в ASTM380[1]. Неметаллические разрешенные материалы — EPDM и PTFE.

TD52 (мартенситная нержавеющая сталь), последствия установки в системе чистого пара

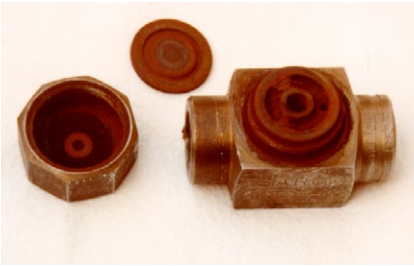


Таблица 1. Сравнительный анализ типов нержавеющей стали

МАРТЕНСИТНАЯ НЕРЖАВЕЮЩАЯ СТАЛЬ	МАРТЕНСИТНАЯ НЕРЖАВЕЮЩАЯ СТАЛЬ	АУСТЕНИТНАЯ НЕРЖАВЕЮЩАЯ СТАЛЬ
AISI 410	AISI 430	AISI 304 / 304L / 316 / 316L / 316Ti
12% - 20% Cr + C + др.	15% - 30% Cr + Углерод 0,1%	16 – 26% Cr 6 – 22% NI Низкое содержание углерода
Может быть упрочнена (закалена)	Высокое содержание хрома придает хорошую стойкость к коррозии	Молибден делает более устойчивым к точечной коррозии
Менее устойчива к воздействиям агрессивных сред, чем аустенитная	Можно использовать в средах средней агрессивности	Можно использовать в средах высокой агрессивности
Не подходит для сварки	Подходит для сварки	Подходит для сварки
Магнитная	Магнитная	Не магнитная
Не должна применяться в системах фильтрованного/ чистого/апирогенного пара	Не должна применяться в системах фильтрованного / чистого / апирогенного пара	Может применяться в системах фильтрованного / чистого / апирогенного пара

[1] *ASTM380 — стандарт американского общества по испытанию материалов (Standard Practice for Cleaning, Descaling, and Passivation of Stainless Steel Parts, Equipment and Systems).*

[1] *FDA 21, CFR — норматив для систем контроля качества.*

Также необходимо принять во внимание, что при применении разных материалов высок риск электрохимической коррозии.

Важно не допускать возникновения коррозии в системе не только из-за ее влияния на целостность и безопасность оборудования. Продукты коррозии, то есть механические или химические примеси, попадающие в чистый пар, могут потенциально вызвать заражение или загрязнение фармацевтического продукта.

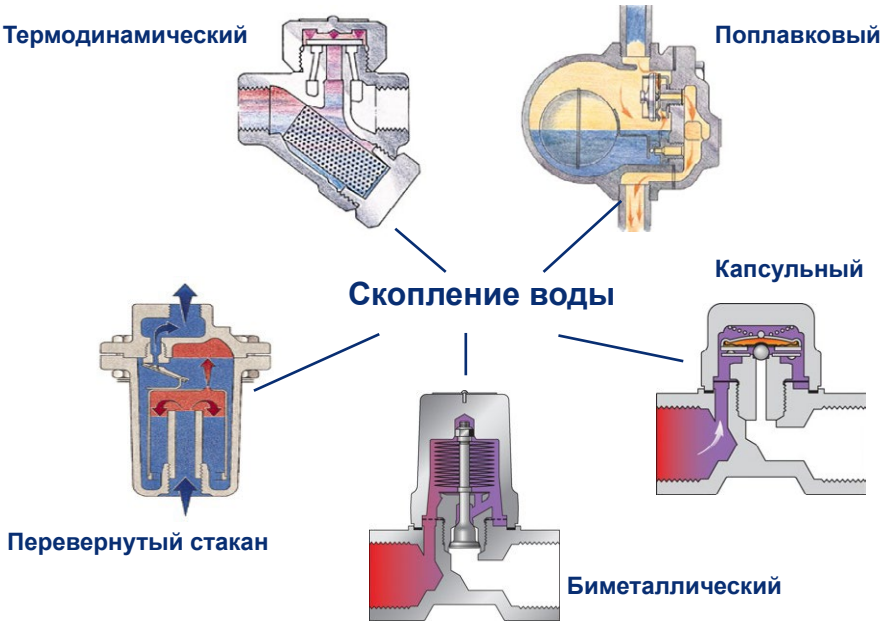
2. Соответствие конструкции изделия требованиям к поверхностям и соединениям

Оборудование, в том числе конденсатоотводчики, должно соответствовать следующим требованиям:

- быть выполнено из материалов, удовлетворяющих требованиям FDA CFR 21[1],
- не иметь зон скопления конденсата,
- иметь соединения Tri-Clamp или под приварку,
- быть свободно дренируемым,
- иметь доступ для простоты очистки загрязнений,
- не требовать дополнительного обслуживания.

3. Тип и конструкция конденсатоотводчика

В системах апирогенного пара не допускается скопление конденсата внутри трубопроводов, в ферментерах, реакторах и других частях технологического процесса. По этой причине конденсатоотводчики нижеперечисленных конструкций недопустимо использовать в системах апирогенного пара.



В данном случае необходимо использовать конденсатоотводчики, эффективно удаляющие конденсат при температуре, близкой к температуре пара. Поэтому подходят конденсатоотводчики, реагирующие на физическую разницу температур пара и конденсата, то есть термостатические.

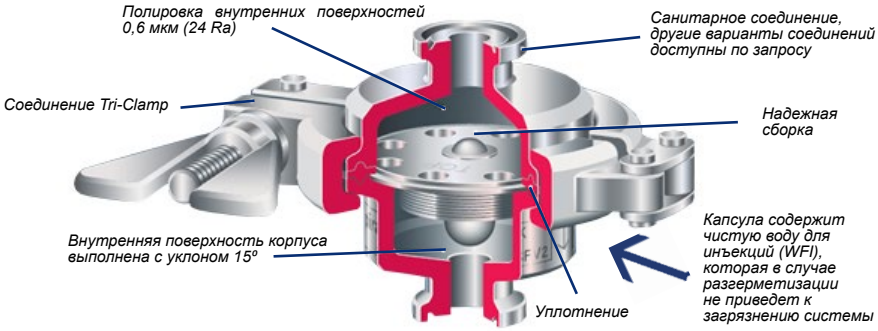
Для систем чистого пара, которые применяются, например, в пищевой промышленности, такой однозначности в выборе типа и конструкции конденсатоотводчика нет: все зависит от процесса. Для дренажей паропроводов и коллекторов можно использовать как термодинамические, так и поплавковые. На паровых (стерильных) барьерах или в системах SIP необходимо использовать термостатические конденсатоотводчики, при этом конструктивно они должны быть выполнены так, чтобы перед ними не было застоя конденсата.

1. **Термодинамические** (BTD52L) конденсатоотводчики остаются открытыми при выходе из строя. Их не следует использовать на установках SIP биореактора, но они подходят для коллекторов распределения чистого пара или в других областях, постоянно подвергающихся воздействию пара.

2. **Поплавковые** конденсатоотводчики (FTS14).

3. **Термостатические** конденсатоотводчики содержат термостатический элемент, заполненный жидкостью (водой), одобренной FDA, которая расширяется при заданной температуре, чтобы блокировать поток пара. Термостатические конденсатоотводчики остаются открытыми при выходе из строя, имеют хорошую вентиляционную способность (то есть подходят для использования на автоклавах, трубопроводах и биореакторах с целью подготовки воды для инъекций) и полностью дренируемый корпус. Все внутренние смачиваемые поверхности отполированы до 0,8 мкм (32 Ra). Данный тип конденсатоотводчиков является наиболее предпочтительным для отвода конденсата в технологических процессах.

BT6 / BT6HC



BTM7

BTS7

Суммируя вышесказанное, стоит отметить, что в системах чистого и апирогенного пара выбор конденсатоотводчика определяется технологическим процессом, но в большинстве случаев мы рекомендуем выбирать термостатические конденсатоотводчики из нержавеющей стали марки AISI 316 / 316L / 316Ti с соединением Tri-Clamp или под приварку. Также обращайте внимание, что любое другое соседнее оборудование должно быть выполнено из нержавеющей стали той же марки.

Письмо в редакцию!

По традиции мы дарим подарки читателям нашего журнала. Для этого Вам необходимо ответить на вопросы, разгадать кроссворд и отправить заполненную страницу в редакцию **до 30 августа**. Первые 10 человек получат от нас подарок.

Ф.И.О.: _____

Телефон: _____

Почтовый адрес: _____

Название предприятия: _____

1. Проголосуйте за лучшую, по Вашему мнению, статью этого номера: ☐

2. О какой теме Вы бы хотели прочесть в нашем следующем выпуске?

_____

_____

3. Если Вы хотели бы принять участие в семинаре Spirax Sarco, пожалуйста, укажите наиболее удобный для Вас город:

_____

4. Ребус

Ответ на ребус: _____

Впишите ответ в поля и отправьте нам по электронной почте, нажав на кнопку

ОТПРАВИТЬ ПО ПОЧТЕ

ООО “Спиракс-Сарко Инжиниринг”, 198188, Россия, Санкт-Петербург, ул. Возрождения, д. 20а, литер А

+7 (812) 640 90 44 spirascope@ru.spiraxsarco.com www.spiraxsarco.com/global/ru

Мы всегда рады Вашим вопросам и предложениям!
Для этого Вы можете воспользоваться контактной формой на сайте.

ПОСЛАТЬ ЗАПРОС