



Brinox - Высокая эффективность/ Индивидуальные решения/ Гибкость при реализации

**Комплексные технологические решения от компании Бринокс, учитывающие уникальные требования Заказчика.**

В зависимости от требований Заказчика и внутренних стандартов, индивидуальный подход Бринокс может быть реализован при интеграции в единую систему не только собственных, но и произведенных другими производителями компонентов.

# Стандартизация вспомогательных процессов и ее значение для функционирования современного фармацевтического предприятия

На примере «типового» завода по производству твёрдых лекарственных форм



■ Я. Вовк, «Brinox»



■ С. Юртаев, «Brinox»

**BRINOX**<sup>®</sup>  
process systems

Если планируется создание нового фармацевтического предприятия для производства дженериковых препаратов то, как правило, речь идёт о номенклатуре от 100 до 200 различных наименований продукции, содержащих в составе от 20 до 50 активных фармацевтических ингредиентов.

Завод по производству твёрдых лекарственных форм должен иметь системы снабжения от внешних поставщиков:

- Водой
- Электроэнергией
- Газом или нефтепродуктами.

Такие системы используются во многих отраслях промышленности и не рассматриваются в данной статье. Наша задача – сосредоточиться на составе и назначении вспомогательных специфичных систем, необходимых для нормального функционирования фармацевтического производства. В данном случае это:

1. Системы хранения и распределения органических растворителей
2. Системы очистки/мойки/сушки производственного оборудования
3. Системы производства и подачи горячей очищенной воды
4. Системы хранения и распределения моющих средств.

Чтобы лучше представлять объем потребления данных энергоносителей для фармацевтического предприятия мощностью 5 млрд. таблеток/год (см. также Приложение 1), мы предлагаем вашему вниманию средние величины потребления для этих систем:

Вспомогательная система		Средний суточный расход	Пиковый расход
Система получения и распределения очищенной воды (холодной)	Для производства	600 л	40 л/мин.
Система получения умягченной воды	Для систем очистки	40.000 л	300 л/мин.
Система подготовки горячей очищенной воды 80–90°C	Для систем очистки	25.000 л	300 л/мин.
Сжатый воздух 6/3/1,5 бар	Для пневмоприводов, Для сушки оборудования, Для систем контроля(КИП и А)	4.000 норм. м <sup>3</sup>	10 норм. м <sup>3</sup> /мин.
Азот 50 мбар	Для инертизации технологического оборудования	40 норм. м <sup>3</sup>	10 норм. м <sup>3</sup> /мин.
Органические растворители	Этанол	400 л	40 л/мин.
	Изопропанол	80 л	40 л/мин.
	Ацетон	25 л	40 л/мин.
Моющие средства	Щелочные	400 л	20 л/мин.
	Кислотные, Другие детергенты	50 л	

## Ресурсы для централизованной подачи и локального потребления

Умягченная и очищенная вода, азот и сжатый воздух традиционно производятся централизованно, а затем распределяются для локального потребления.

### Тем не менее для систем:

- мойки и очистки оборудования на месте (CIP; WIP);
  - хранения и использования моющих средств;
  - производства горячей очищенной воды;
  - хранения и подачи органических растворителей;
- организация централизованного хранения и распределения является непростой задачей.

Многим фармацевтическим предприятиям средней мощности, чрезвычайно сложно сделать выбор в пользу централизованного

хранения и распределения органических растворителей.

### Необходимо ответить на следующие вопросы:

- Действительно ли существующий годовой объем потребления требует организации централизованной системы?
- Как при таком подходе будет осуществляться контроль расхода компонентов?
- Каким образом будет обеспечиваться промышленная безопасность, в том числе пожаро- и взрывобезопасность производства?

### Другая существенная дилемма:

- применение централизованных CIP и WIP систем для мойки блоков, состоящих из нескольких единиц и типов технологического оборудования или;
- использование раздельных CIP и WIP систем поставляемых производителем в составе технологического оборудования?





Как правило, в централизованных системах и моечных машинах готовится горячая очищенная вода и операторам необходимо лишь загружать в эти устройства моющие средства.

Недостатком ручной подачи детергентов и растворителей является увеличение времени операции при относительно низкой надёжности и безопасности процесса. Операторам также приходится часто переходить из чистых помещений в технические, существенно повышается риск пролива компонентов.

Поэтому проектировщикам необходимо правильно выбрать оборудование и набор вспомогательных систем уже на стадии концепции будущего производства.

Важно понимать также перспективы роста и развития предприятия. Для небольшого завода (скажем, с объёмом менее 1 млрд. таблеток в год) системы централизованного производства и хранения, возможно, не обязательны.

Полагаем, что идеи изложенные далее в статье, также могут быть полезными при планировании развития производства.

### Хранение и распределение органических растворителей

Основным принципом хранения органических растворителей является его организация вне основного производства. При этом подача растворителей к месту потребления, как правило, осуществляется с помощью трубопроводов.

Склад растворителей должен быть расположен, насколько это возможно, ближе к производственным цехам и спроектирован в соответствии с требованиями норм.

Обычно такой склад состоит из емкостей для хранения растворителей, размещённых в отдельном помещении, на открытой площадке под навесом, либо под землей, оборудованных датчиками уровня, оснащенных системой инертизации азотом и другими системами, обеспечивающими безопасную эксплуатацию объекта, а также разделением для каждого из растворителей насосным и фильтровальным оборудованием.

Распределительные трубопроводы обычно снабжаются предохранительными клапанами для защиты от повреждений вследствие температурных изменений окружающей среды. Все предохранительные клапаны сброса давле-



Фото 1. Пример емкостей для хранения растворителей

ния должны быть сгруппированы и располагаться в соответствующих вентилируемых помещениях, либо зонах, оснащенных системами контроля и сигнализации утечек растворителя. В точках потребления, оборудованных массовыми расходомерами, имеется возможность контроля массы дозируемых компонентов в соответствии с рецептурой.

Все помещения и оборудование, где применяются и используются растворители и опасные химические вещества, должны быть спроектированы с учётом локальных требований (АТЕХ в ЕС, либо нормы, касающиеся проектирования и эксплуатации опасных производственных объектов, действующие в РФ).

Организационными и техническими решениями необходимо обеспечить безопасную эксплуатацию, минимизировать потенциальную возможность развития аварийной ситуации, и ликвидировать аварийную ситуацию в случае ее возникновения. Это обеспечивается наличием квалифицированного обученного персонала, согласованной работой технологических систем, систем противоаварийной автоматической защиты, газового анализа, вентиляции, пожаротушения, автоматики управления зданием и инженерными системами.

Каждая компания может иметь свою систему контроля расхода растворителей. На некоторых производствах бывает достаточно

простого журнала учёта, но на ряде предприятий требуется организация автоматизированных систем контроля. Хорошо зарекомендовало себя применение измерителей массового расхода жидкостей, в особенности для сверки расхода растворителя с объёмом его поступления от поставщика, с целью контроля выполнения им контрактных обязательств.

### Очистка и промывка оборудования на месте (CIP; WIP)

Для большинства технологических процессов при производстве твёрдых лекарственных форм достаточно применения систем мойки низкого давления с использованием детергентов, например, для установок влажного смешения, сушилки в псевдоожиженном слое, установок нанесения покрытий, а с недавнего времени, и таблетировочных прессов, работающих с высокоактивными фармацевтическими ингредиентами (high containment).

Соединительные элементы между смесителем-гранулятором и распылителем в псевдоожиженном слое, а также трубопроводы, имеющие контакт с производимой продукцией, также могут быть очищены указанным способом.

Однако в некоторых случаях требуется использование физических методов очистки - т.е мойки с использованием высокого давления (150 бар). Для труднорастворимых загрязнений необходимо обеспечить должное физическое воздействие моющего раствора на всей поверхности оборудования.

Изначально очень важно правильно определить тип загрязнения, затем обеспечить контроль степени очистки, и наконец создать эффективный процесс мойки с приемлемыми экономическими показателями.

### Типичные фазы очистки оборудования

#### Предварительная промывка водой

Целью данного этапа является удаление основной массы загрязнений, которые обычно растворимы в воде. Хорошо подобранный напор и расход воды также способен удалить нерастворимые в ней загрязнения, в частности, за счёт турбулентности потока.



Промывка обычно производится питьевой или умягченной водой. Возможно также повторное использование обработанной промывной воды от предыдущего цикла мойки.

Однако данный процесс не следует применять для сильнодействующих веществ – из-за риска перекрестного загрязнения.

Первая промывная вода должна направляться в систему канализации/утилизации. Контрольный параметр окончания данного этапа очистки может быть основан исключительно на заданной продолжительности операции (то есть без специального контроля результатов).

### Основной этап очистки

На данном этапе требуется смыть с поверхностей оборудования остатки готовой продукции и её компонентов. Выбор моющего раствора, концентрация детергентов и длительность операции зависит, главным образом, от свойств активного вещества продукта, который необходимо смыть.

Для данного этапа можно использовать, например:

- умягченную воду
- и растворенное в умягченной воде щелочное моющее средство

Контроль концентрации детергента может быть произведен измерением проводимости раствора.

Процесс основной очистки может быть организован в режиме рециркуляции/повторного использования моющей жидкости, либо без него, когда отработанная жидкость сливается в дренаж после первичного использования.

### Этап ополаскивания и хранения воды для повторного использования

На данном этапе поверхности оборудования и CIP-резервуара ополаскиваются водой, чтобы смыть остатки моющих средств.

Для этой цели используется та же свежая умягченная вода, что и на первом этапе.

Контроль качества данного этапа осуществляется измерением проводимости отработанной воды.

Дополнительной задачей второго этапа является сохранение использованной воды для следующей операции CIP. Несомненное преимущество данного процесса в том, что это позволяет направить отработанную воду в специальный резервуар для хранения и дальнейшего повторного использования, вместо сброса в канализацию после первого применения.

### Окончательная промывка

На этом этапе моющая жидкость направляется на повторное использование или в дренаж. Лучше использовать горячую очищенную воду, поскольку это сокращает время, необходимое для осушки оборудования.

Данный этап завершается по результатам замеров проводимости отработанной воды.

### Слив отработанной воды и завершающая сушка оборудования

Проблемой для многих компаний является правильное размещение вспомогательного оборудования и расположение трубопроводов.

Зачастую не получается организовать уклоны, достаточные для слива отработанной воды самооттеком, и необходимо производить её удаление из оборудования и трубопроводов.

Для удаления остатков воды и сушки оборудования применяется воздух с температурой 100–110°C и давлением 2,5–3,2 бар. Данная система должна быть оборудована устройством сброса давления.

### Концепция построения системы CIP

Специфические требования к процессу очистки и техническим средам определяют порядок хранения расходных материалов, а также организацию и выполнение работ.

Кроме того, важно определиться со стратегией управления процессом:

- система управления циклом CIP изначально является частью системы управления технологического оборудования или
- это отдельная установка CIP, производящая растворы и горячий воздух для циклов мойки и сушки, имеющая собственную систему управления процессом



Фото 2. Отдельная установка CIP/WIP

Собственная система управления имеет преимущество благодаря возможности:

- стандартизации контроля за циклами очистки
- стандартизации измерений проводимости отработанного раствора и параметров напора
- стандартизации параметров окончания циклов мытья и сушки.

В данном случае производители оборудования должны учитывать то, что оно будет очищаться с использованием отдельной CIP-системы, и взаимодействие между ней и системой управления оборудованием должно осуществляться на основе открытых протоколов обмена данными.

Окончательное решение о методе и параметрах очистки должно быть согласовано между конечным пользователем и производителем оборудования.

Выбор же количества независимых модулей CIP зависит от частоты, с которой происходит смена наименований производимой продукции.



Фото 3. Пример центральной станции, состоящей из нескольких модулей CIP

Состав оборудования, загрязненного одним видом продукции, как правило, включает смеситель влажного смешения, сушилка в псевдоожиженном слое; ёмкость для приготовления суспензии; циклоны; соединительные элементы; трубопроводы для подачи гранул и раствора.

Производственная линия очищается и сушится одной системой CIP в среднем за 8 часов.

Для линий покрытия таблеток циклы мойки обычно короче – 4 часа, и одна система CIP обслуживает, как правило, две такие линии.

Дальнейшее повышение уровня автоматизации, использование линейного программирования и стандартизация методов автоматической очистки также помогает в оптимизации количества модулей CIP.





### Хранение, распределение моющих средств и горячей очищенной воды

Если проанализировать использование детергентов для операций CIP и мойки отдельных компонентов, возникает потребность в оптимизации логистических процессов.

Ручная подача 400–500 л моющих средств в каждое из мест использования не всегда является практичным решением, поэтому организация централизованной системы хранения и распределения детергентов в данном случае может являться насущной необходимостью.

Вторым пунктом оптимизации может стать нагрев очищенной воды до 90°C. Пиковый расход такой воды – 300–400 л/мин. Если резервуар для хранения горячей очищенной воды будет обеспечивать 10–15 мин. пикового расхода, это значительно увеличит надёжность системы и уменьшит сечения подводящих трубопроводов.



Фото 4. Пример модуля CIP с ручной подачей детергентов

Понимание преимуществ принципов централизованного:

- хранения моющих средств,
- приготовления горячей очищенной воды и их распределения, позволяет учесть это ещё на концептуальной фазе проектирования предприятия.

#### Выводы

Внедрение стандартных решений для вспомогательных систем открывает возможности для:

- Уменьшения сечений распределительных трубопроводов

- Повышения уровня безопасности производственных процессов
- Сведения к минимуму ошибок при дозировании растворителей
- Сокращения времени, необходимого для очистки оборудования
- Стабильной повторяемости требуемых результатов очистки
- Экономии средств и энергии
- Уменьшения числа необходимых валидационных процедур

Квалифицированные инженерные компании смогут интегрировать всё необходимое вспомогательное оборудование в единую производственную линию, если об этом своевременно позаботиться на ранних этапах её проектирования.

Грамотная интеграция «артерий» производства – критичных вспомогательных систем – один из компонентов успешного функционирования фармацевтического предприятия.

### Приложение 1. Примерная номенклатура и набор оборудования для производства

Для оценки потребности в критичных вспомогательных системах мы исходим из следующих параметров мощности производства для выпуска всей производственной программы:

Стандартные серии продукции принимаются как 50, 200 и 400 кг.

Около 65% продукции будет произведено методом влажной грануляции с последующим прессованием; около 25% будет изготовлено прямым смешением и последующим прессованием; и 10% будет подвергнуто агломерации в сушилке псевдоожиженного слоя.

Мы предполагаем, что будет использоваться увлажнитель для приготовления суспензий в количестве до 10% от общей массы при влажном гранулировании и 35% при пленочном покрытии.

В половине технологических процессов в качестве растворителя используется вода. Другую половину составляют органические растворители: в 80% случаев – этанол, в 15% – изопропиловый спирт, в 5 – ацетон.

Производство нефасованного продукта должно работать в три смены, пять дней в неделю. Мойка оборудования должна производиться по окончании производства десяти производственных серий.

Также для нашего расчета мы предположим, что используется следующее основное технологическое оборудование:

Прогноз годового выпуска продукции	кг/год	Средний вес серии, кг
Саше с гранулированными препаратами	200 тыс. кг	200.000
Таблетки без покрытия	3 млрд.	960.000
Таблетки с покрытием	1,5 млрд.	480.000
Твердые желатиновые капсулы	0,5 млрд.	140.000
Итого:	5 млрд. шт. + 200 тыс. кг	1.780.000

Тип оборудования	Количество серий в год	кг/год
Линии для влажного гранулирования	5.000	1.200 тыс.
Линия сухого гранулирования	1.300	1.400 тыс.
Таблетировочные прессы	8.000	400 тыс.
Машины для наполнения капсул	1.100	140 тыс.
Оборудование для нанесения покрытий	2.300	1.700 тыс.
Контейнеры для нерасфасованного продукта (балк)	–	–
Отдельные моечные машины.	–	–

ООО «БРИНОКС РУС»  
Кутузовский пр-т, 9/2А, офис 98  
121248, г. Москва, РФ  
Тел.: +7 499 2437155  
info@brinoks.ru / www.brinoks.ru

**BRINOX**<sup>®</sup>  
process systems