

Белинский Александр,
нач. отдела валидации
ООО
«ЛабПромИнжиниринг»
www.lpi.by

О ЧЕМ ЕЩЁ ГОВОРЯТ ИНЖЕНЕРЫ ПО ВАЛИДАЦИИ. СКОРОСТЬ ПОТОКА, УКЛОНЫ, «МЕРТВЫЕ» ЗОНЫ

Практика без теории слепа, но теория без практики мертва. Развивая тему разоблачения мифов и стереотипов в практике квалификации систем обеспечения производства, рассмотрим системы водоподготовки. Уже на стадии проектирования таких систем должна учитываться специфика их будущего применения. Причем, независимо от того, будет это вода очищенная или вода для инъекций, необходимо обеспечить среди прочих параметров соответствие показателя микробиологической чистоты установленным требованиям.

Собственно, ради этой цели – обеспечение приемлемого уровня содержания жизнеспособных микроорганизмов – эволюционировал дизайн таких систем и возникла концепция закольцованных систем с непрерывной циркуляцией. И это резонно – в постоянном турбулентном потоке микроорганизмам сложнее «зацепиться» на внутренних поверхностях трубопроводов и арматуры. По этим же соображениям уклон в системе должен обеспечивать полное ее опорожнение (англ. fully drainable) при остановке и сливе воды, например, для технического обслуживания, калибровки датчиков и т.п. Ведь если в распределительном кольце при такой ситуации возникнут «карманы», и в течение остановочного периода где-то в запотолочном участке возникнет теплое «болотце», – это будет лучшая возможность для развития микроорганизмов. По этой же причине возникла вполне резонная идея исключить «мертвые» зоны (англ. dead legs) и были установлены жесткие фармакопейные требования к показателю «микробиологическая чистота»: 100 КОЕ/мл для воды очищенной и 10 КОЕ/100 мл для воды для инъекций (Европейская Фармакопея, Государственная фармакопея Республики Беларусь, Державна фармакопея України, Фармакопея Евразийского Экономического Союза).

Турбулентность потока. В документе ВОЗ [1] (в п. 6.5.4) указано, что организация турбулентного потока – это одна из техник управления био-загрязнением. Причем именно «одна из», наряду с высокой температурой (и это логично – нужно выйти из зоны оптимума для микроорганизмов). Впрочем, никаких численных значений документ ВОЗ в этом смысле не дает. Они конкретизированы в других документах. Согласно п. 8.6.2 базового руководства ISPE [2], число Рейнольдса должно быть не меньше 4 000. Там же, в п. 8.3.5.1 [2], говорится, что подход с достижением скорости потока 1 м/с (строго говоря, там указаны цифры «0,9 м/с или 3 фута/с») является устаревшим. Нас в постсоветских вузах учили, что турбулентный режим достигается при числе Рейнольдса больше 10 000, но я сейчас покажу, что в расчетах можно задаться заведомо более высоким его значением и таким образом исключить любые сомнения касательно турбулентности потока. Ниже приведена формула расчета числа Рейнольдса:

$$Re = \frac{\rho \times v \times D}{\eta},$$

где Re – безразмерное число Рейнольдса; ρ – плотность жидкости (кг/м³); v – скорость потока в м/с; D – гидравлический диаметр трубопровода, в м; η – динамическая вязкость воды, в (Н*с)/м².

На практике перед нами стоит немного другая задача – мы нацеливаемся на определенное значение числа Рейнольдса и, исходя из него, определяем скорость потока:

$$v = \frac{Re \times \eta}{\rho \times D}.$$

Предположим, что целевое значение числа Рейнольдса – 25 000. При этом у нас кольцо воды очищенной, которая циркулирует при температуре 20 °С в системе распределения с диаметром трубопровода 28 мм, а в уравнении два пара-

метра – плотность и динамическая вязкость – зависят от температуры. При температуре 20 °C $\eta = 1,0020 \cdot 10^{-3}$ (Н*с)/м², $\rho = 0,99823 \cdot 10^3$ кг/м³. Значит,

$$v = \frac{2,5 \times 10^4 \times 1,0020 \times 10^{-3}}{0,99823 \times 10^3 \times 0,0028} = 0,896 \text{ м/с.}$$

В случае, если необходимо понимать, какой при этом расход – на системах распределения воды очищенной зачастую установлены расходомеры (рис. 1), – мы можем пересчитать его, исходя из скорости и диаметра, подставив значения в формулу:

$$F = \frac{\pi \times D^2}{4} \times v \times 3600 = 1,987 \text{ м}^3/\text{ч.}$$

На рис. 1 мы видим систему, послужившую примером для расчетов. Мгновенное значение расхода здесь составляет 3116,24 л/ч = 3,116 м³/ч. Исходя из полученных нами данных, скорость потока, а вместе с ней и частота циркуляционного насоса, могут быть заметно снижены. Ведь если «поиграть» с формулами, то можно определить, что такому расходу соответствует скорость потока, примерно 1,3 м/с и число Рейнольдса порядка 38 000. На самом деле от таких завышенных с точки зрения микробиологической чистоты значений хуже не будет, но стоимость литра воды очищенной возрастет, а срок службы циркуляционного насоса уменьшится.

Ещё более существенное значение подобные расчеты имеют для систем, где вода циркулирует при повышенной температуре. Так, в случае воды для инъекций распространённой уставкой является температура воды в кольце 85 °C. При этом плотность снизится незначительно, а вот динамическая вязкость уменьшится драматически, почти в три раза. Что это даст? При температуре 85 °C $\eta = 0,3341 \cdot 10^{-3}$ (Н*с)/м², $\rho = 0,96865 \cdot 10^3$ кг/м³. Давайте подставим эти значения при сохранении прочих параметров в наш пример. Мы получим скорость $v = 0,308$ м/с, т.е. именно такое значение скорости уже обеспечит нам турбулентный режим. Причем заметьте, число Рейнольдса везде взято с запасом – 25 000. При его значении 10 000 скорость была бы ещё ниже.

Впрочем, важно понимать, что ключевую роль будут играть именно данные микробиологического мониторинга систем получения, хранения и распределения воды. Если показатели микробиологической чистоты соответствуют указанным выше критериям приемлемости, это значит, что наша техника управления биозагрязнением состоятельна. Причинно-следственная связь именно такая.

Уклоны и «мертвые» зоны. Эти конструкционные аспекты имеет смысл рассматривать совместно. С турбулентностью потока мы ещё

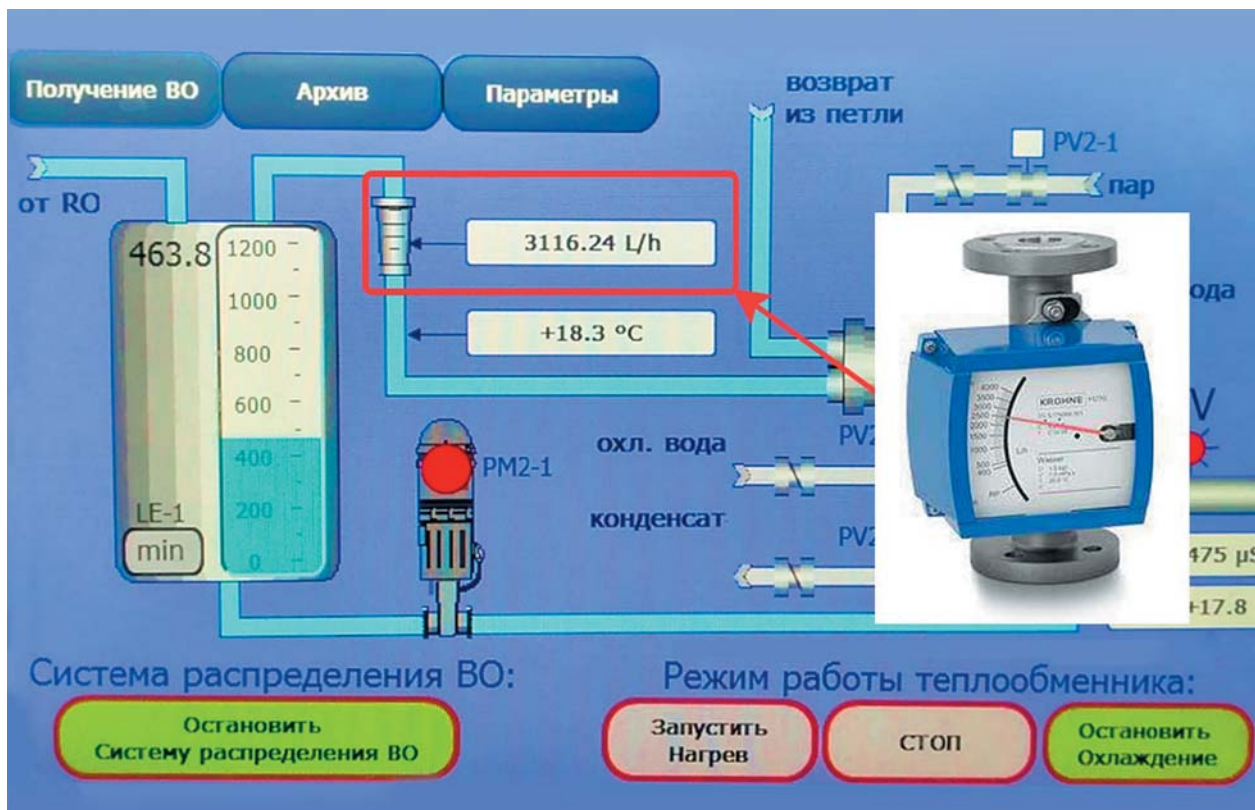


Рис. 1. Пример расходомера, установленного на возврате кольца воды очищенной

можем «поиграть» при запуске кольца в работу (если, конечно, не промахнулись совсем с подбором циркуляционного насоса). Но вопросы геометрии кольца предпочтительно решить в полном объеме уже на бумаге. Уклоны при большом желании можно «подровнять» при уже смонтированной системе (хоть и не в любой ситуации). А с «мертвыми» зонами сложнее. Если такие зоны не исключены проектом, то внесение изменений в систему станет куда более затруднительным.

Впрочем, обо всём по порядку. В отношении уклонов всё понятно из названия. Непонятным, точнее дискуссионным, остается критерий приемлемости. Если обратиться к документам ISPE [2], [3], то в них нет конкретных числовых значений – только требование полного опорожнения систем. Автор находил требование «от 1 до 2 %» (в белорусском ТКП 436-2012) – «направление мысли» в общем верное, но в таком прочтении иногда доводящее до казусов. Одна монтажная организация допустила контруклоны при монтаже системы распределения из полпипропилена. Но этот материал, в отличие от нержавеющей стали, гибкий, что проявляется уже при расстоянии 5–10 метров между различными опусками. Поэтому по традиции вышло, что «в одном месте лечим, в другом калечим». Это установила квалификация монтажа. Пришлось использовать дополнительные стяжки для выравнивания. На мой вопрос, как так вышло, представители монтажной организации отвечали, что посчитали уклон свыше 2% недопустимым (!). Вот вам и анекдот на практике. Конечно же, полное опорожнение – это и есть основная цель. При этом любой уклон – и 0,5, и 45 градусов – эту цель обеспечивает.

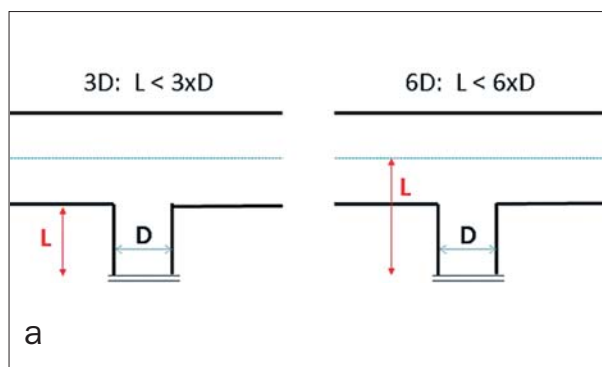


Рис. 2. Графическое отображение «мертвых» зон (а) и примеры клапанов, обеспечивающих нулевую «мертвую» зону (б), компания «Saunders»

В отношении «мертвых» зон ситуация практически такая же. В п. 8.3.5.2 руководства ISPE [2] есть требование: «*Dead legs should be minimized or eliminated where possible* («Мертвые» зоны должны быть минимизированы или исключены, где это возможно)». При этом указаны различные численные выражения этого условия – от 1,5 до 6 диаметров, причем отсчитывать можно как от центра кольца трубопровода, так и от его стенок (см. рис. 2). Впрочем, сами по себе эти расстояния ничего не гарантируют. В документе ВОЗ [1], в п. 6.5.4.2, также указаны некоторые размеры, но, опять-таки, исходя из необходимости дать какой-то практический ориентир, нежели строго регламентировать величину таких зон: «*Dead legs in the pipe work should be minimized through appropriate design, and as a guide should not significantly exceed three times the branch diameter as measured from the ID pipe wall to centre line of the point-of-use valve where significant stagnation potential exists*» («Мертвые» зоны в трубопроводах должны быть исключены соответствующим проектом и в качестве руководства не должны значительно превышать три диаметра от ответвления, отмеряя от стенки трубопровода до центральной линии клапана в точке потребления, где существует значительный потенциал стагнации»).

Впрочем, эти и подобные ограничения современная промышленность уже преодолела как минимум в части клапанов, выпустив модели с т.н. «zero dead leg» (рис. 2) – это клапаны конструкции T-block, которые освоили почти все основные производители, включая «Gemü», «Bürkert».

Таким образом, ограничения остаются только в части расположения контрольно-измеритель-



ных приборов, но вряд ли кто-то будет размещать, скажем, датчик температуры или датчик давления на значительном удалении от трубопровода – в этом просто нет практического смысла. Различного рода субкольца – это отдельная история, задача их санитизации решается отдельно, как правило, подачей инертного газа для продувки и чистого пара для стерилизации по месту (SIP).

Но в любом случае в завершение статьи ещё раз нужно подчеркнуть, что ключевой целью всех вышеперечисленных мероприятий является достижение соответствия качества воды фармацевтического использования требованиям спецификации. Даже если есть сомнения в обоснованности решений – касательно режима циркуляции или «компромиссной» схемы – результаты микробиологического мониторинга будут ответом на такие вопросы. Мониторинг следует организовать в соответствии с требованиями [1], [4], начиная от момента запуска системы, плавно переходя через интенсивные первую и вторую фазы к рутинному мониторингу (третья фаза «в первый год жизни» кольца и далее – рутинный план). По-

этому все усилия, начиная с проекта и заканчивая формулированием критериев приемлемости при проработке схем, монтаже, запуске и квалификации, направлены на достижение соответствия требованиям к показателю микробиологической чистоты. Отдельно следует отметить, что важным является недопущение образования биопленки, поскольку борьба с ней весьма затруднительна и в ряде случаев заканчивается либо просто вывариванием отдельного фрагмента (опуска), либо демонтажом всего кольца. Поэтому все упомянутые аспекты должны рассматриваться в комплексе.

Список используемой литературы:

1. WHO Technical Report Series No. 970, 2012, Annex 2, WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use.
2. ISPE Baseline Guide: Water and Steam Systems, 2nd edition, 2011.
3. ISPE Good practice guide: Approaches to Commissioning and Qualification of Pharmaceutical Water and Steam Systems, 2nd edition, 2014.
4. ISPE Good practice guide: Sampling for Pharmaceutical Water, Steam, and Process Gases, 2016. ■

CAT Clean Air Technology

- ✓ **Квалификация**
- ✓ **Валидация**
- ✓ **Консалтинг и планирование**
- ✓ **Ввод в эксплуатацию**
- ✓ **Технический анализ**
- ✓ **Системы мониторинга**



Немецкое качество теперь в России



000 CAT Clean Air Technology

109029, Москва, ул. Скотопрогонная 29/1
Тел.: +7 926 136 30 12

E-Mail: info@cat-000.com
Web: www.cat-000.com

CAT Clean Air Technology GmbH

70499, Stuttgart, Motorstrasse 51
Tel.: +49 711 365 91 99-0
Fax: +49 711 365 91 99-99

E-Mail: zentrale@catgmbh.de
Web: www.catgmbh.de