

### Конструкция систем CIP / SIP и их сравнение с системами COP / SOP

# Еще больше подробностей о стерильном производстве

Системы CIP / SIP (Cleaning-In-Place / Sterilization-In-Place) зачастую являются одной из составляющих установок для наполнения и упаковки, используемых в фармацевтической промышленности. Их устройство зависит не столько от конструкции элементов системы CIP / SIP, сколько от различных внешних факторов и общих условий. Именно эти факторы и условия, а также все технические средства, которые необходимо учитывать при рассмотрении конструкций и конфигураций систем CIP / SIP, изложены в данной статье. Во второй части статьи мы подробно рассмотрим преимущества и недостатки таких систем в сравнении с системами COP / SOP (Cleaning-Out-of-Place / Sterilization-Out-of-Place)

Чтобы разобраться в схеме установки системы безразборной очистки и стерилизации дозирующего аппарата и выяснить подробности его работы, сначала следует представить типичный процесс очистки и стерилизации, а также определить необходимые для его осуществления технические средства

### Схема работы системы CIP / SIP (как типичный пример для системы время / давление)

После того как система завершит производственный цикл и полностью освободится от продукта, при помощи контроллера производят ее переключение из рабочего режима в режим очистки.

Для подготовки к очистке (CIP) иглы для наполнения помещают в иглодержатель вручную или автоматически. Перед тем как впервые использовать в системе жидкое моющее средство, проводят испытание на герметичность, для чего через систему под определенным давлением пропускают стерильный воздух или азот. При этом вычисляют процент снижения давления, величина которого является суммой всех возможных утечек в системе. Таким образом, перед началом цикла очистки и стерилизации следует удостовериться в том, что система закрыта и герметична.

После успешного окончания теста на герметичность все каналы системы необходимо последовательно и интенсивно очистить, для чего раствор для очистки (как правило, вода для инъекций) подается либо непосредственно через емкость для продукта, либо по системе CIP, либо прямо из петли трубопровода. Подачу различных моющих средств для очистки осу-

ществляет система CIP. Обычно на первой стадии все остатки продукта отправляют в сток поочередно, последовательно промывая каналы.

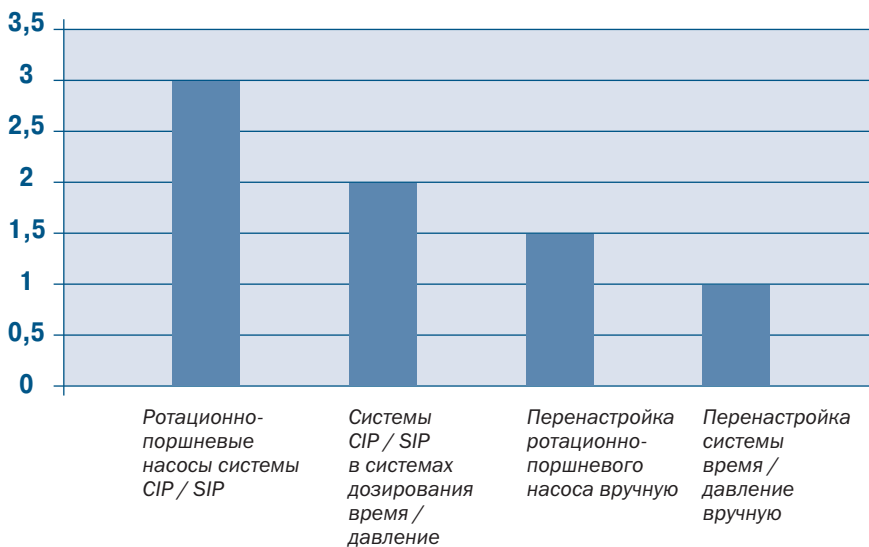
Далее фильтры продукта подготавливают к процессу стерилизации. На данной стадии рекомендуется иметь байпас для фильтрующих элементов в целях предотвращения переполнения фильтровального элемента паром во время фазы нагрева. Слишком большой перепад давления на мембранах может привести к повреждению фильтра. Если для получения следующей партии продукта необходимо использовать иглы другого типа, то на данной стадии производят замену очищенных игл для наполнения.

Затем начинается процесс стерилизации. Систему со всеми трубопроводами при помощи насыщенного пара нагревают до температуры стерилизации. Нагрев элементов системы осуществляют в определенной последовательности, один канал за другим, чтобы воздух был гарантированно вытеснен из системы и внутри не осталось его пузырьков, что может привести к возможному образованию непрогретых участков. Фазу нагрева завершают в тот

момент, когда в потенциально непрогретых участках достигается температура стерилизации (места, расположенные ниже места слива: диафрагма и устройство для отвода конденсата), после чего начинают непосредственно процесс стерилизации.

Для его осуществления необходимо в течение более 20 мин поддерживать температуру 121°C во всех точках системы. Датчики температуры в потенциально непрогретых участках непрерывно контролируют температуру стерилизации. В ходе процесса стерилизации в системе поддерживают постоянные величины температуры и давления. Это, как правило, осуществляют путем централизованной установки давления стерилизации при помощи нагруженного пружины мембранного регулятора давления, контролирующего давление стерильного пара и расположенного на внутренней поверхности каналов подачи. Учитывая, что сечения труб и особенно шлангов игл для наполнения крайне малы, необходимо обеспечить прохождение пара через всю систему и не допустить его обратного течения для предотвращения образования конденсата в дозирующем устройстве и его охлаждения.

## Время переналадки при смене продукции для системы CIP / SIP



Время при сплошном контроле в ходе использования CIP / SIP и COP / SOP систем для ротационно-поршневых насосов и устройств дозирования время / давление

После окончания стерилизации систему охлаждают и сушат стерильным воздухом. В то же время при помощи стерильного воздуха в системе создают избыточное давление в целях поддержания стерильности до запуска производственного цикла. Благодаря этому предотвращается загрязнение любого типа или попадание чего-либо в закрытую систему трубопроводов.

### Основные технические характеристики конструкции системы CIP / SIP

Как правило, при установке системы CIP / SIP необходимо придерживаться четкой и единой концепции, принимая во внимание используемые моющие растворы (питьевая вода, вода для инъекций, щелочи, кислоты), параметры (предварительно созданное давление, температура, концентрация) и критерии входного контроля (значение проводимости, общий органический углерод). Кроме того, важно установить предельные значения для процессов очистки и стерилизации, а также обработки внутренних поверхностей (совмещение очистки и дезинфекции). Помимо этого следует подобрать оптимальную конструкцию, а именно: сечения трубопроводов, расположение ответвлений

труб, технологические соединения с измерительными приборами, а также использование трехходовых клапанов и запорной арматуры.

Однако прежде всего конструкция системы CIP / SIP должна включать элементы для обеспечения безопасности на случай возникновения ошибок, допущенных в процессе эксплуатации, и поломок отдельных деталей. Для их обнаружения существуют автоматические системы мониторинга (отказоустойчивая конструкция).

При разработке систем необходимо учитывать, что параллельные потоки не должны очищаться одновременно, поскольку это может создать неконтролируемые параметры потока, вследствие чего не будет замечен «закрытый» клапан.

При разработке конструкции системы также необходимо предусмотреть, чтобы соответствующие чистящие и стерилизационные вещества хранились отдельно друг от друга.

При разработке сопряженной конструкции, особенно для продуктовых трубопроводов, должна быть обеспечена возможность для проведения интенсивной и тщательной очистки и стерилизации до достижения предельных значений чистоты и стерильности. Также следует контролировать смежные процессы очистки и сте-

## Термины и определения

**CIP** — Безразборная очистка («очистка на месте»)

Безразборная очистка — это процесс очистки, при котором моющие и дезинфицирующие средства можно вносить в систему «онлайн» без необходимости демонтажа элементов оборудования и устройств системы. Системы очистки такого типа зачастую автоматизированы, а управление их работой осуществляется при помощи специальных программ.

Растворы моющих и дезинфицирующих веществ циркулируют под действием высокого давления, создаваемого насосом для получения турбулентного потока в трубах, клапанах и небольших устройствах. Емкости большого размера очищают при более низком давлении, растворы вносят при помощи распылительных головок и вращающихся форсунок. Безразборная очистка предполагает, что в системе отсутствуют «мертвые зоны».

**SIP** — Безразборная стерилизация («стерилизация на месте»)

Процесс очистки, который производят в асептической зоне без разборки оборудования (см. CIP) с использованием дезинфицирующих средств или насыщенного пара.

Другие названия: «стерилизация паром на месте», «дезинфекция на месте».

**DIP** — Безразборная сушка («сушка на месте»)

Сушка на месте при помощи стерильного воздуха.

**COP** — Очистка с разборкой  
Очистка демонтированного оборудования вручную.

**SOP** — Стерилизация с разборкой

Осуществляется при помощи моечного оборудования и паровых автоклавов (стерилизация паром).  
Другие названия: «стерилизация паром с разборкой», «дезинфекция с разборкой».

**SOP** — Стандартная операционная процедура

Инструкции, которые определяют, как именно необходимо осуществлять конкретный процесс.

рилизации, чтобы система автоматизации могла определить возможные неисправные мембраны клапана и остановить автоматический процесс. Необходимо исключить малейшую вероятность повторного загрязнения уже очищенных и стерильных трубопроводов моющей жидкостью.

Введение в действие системы безразборной стерилизации должно быть спланировано с учетом ряда основных принципов, соблюдение которых является обязательным при разработке и проектировании. Во время проведения одновременной стерилизации параллельных потоков необходимо соблюдать такие дополнительные условия, как контроль температур, использование индикаторов положения клапанов и поочередный нагрев отдельных путей движения потоков. Для каждой нижней точки системы требуется устройство для слива конденсата или диафрагма, температуру стерилизации которых следует непрерывно контролировать.

Если стерилизацию проводят по схеме, описанной выше, без предварительного применения вакуума, то во время процесса нагревания необходимо добиться полного удаления воздуха из системы. Это осуществляют путем автоматизированного переключения клапанов в трубах в направлении движения сточных вод или конденсата во время фазы нагрева, в результате чего каждый канал прогревается отдельно до достижения температуры стерилизации.

### Два типа систем CIP

Существует технология для систем, имеющих резервуар предварительного смешивания CIP и трубопровод повторной циркуляции, а также для систем, в которых приготовление моющих растворов осуществляется непосредственно в системе («на месте»). Такие системы функционируют без использования резервуаров предварительного смешивания. Оба способа приготовления моющей жидкости – как в случае встроенной си-

Аналогичным образом в процессе сушки (DIP – Drying-in-Place, то есть сушка на месте) также следует учитывать целый ряд различных аспектов. Сушка параллельных каналов не должна осуществляться одновременно. Необходимо решить наиболее важный вопрос в отношении сушки после стерилизации: в какой последовательности следует открывать уже очищенные и стерильные участки системы для подачи стерильного воздуха во время сушки? Для осуществления данного процесса также существует большое количество теорий и разработано много систем (обычный воздушный выключатель, паровая блокировка, система стерильного конденсата и т. д.). И последнее, но не менее важное: в процессе сушки в системе должно постоянно поддерживаться избыточное относительно конденсатотводчика давление.

Что именно из вышеизложенного нужно уяснить в отношении отказоустойчивой конструкции системы CIP / SIP? Первое необходимое предварительное условие – все процессы должны быть автоматизированными и воспроизводимыми. Кроме того, в ходе цикла очистки и стерилизации необходимо непрерывно контролировать комплекс связанных с этими процессами параметров. Все величины, значения которых сняты в определяющих качестве контрольных точках, следует непрерывно регистрировать, а ошибки и неисправности – фиксировать с использованием пря-



мых или косвенных методов. Их обнаружение целесообразно обозначить сигналом и также зарегистрировать.

Некоторые параметры (например, прикладываемое давление) необходимо продолжать регистрировать не только во время, но и после очистки и стерилизации. В случае невозможности избежать одновременной очистки параллельных каналов следует принять дополнительные меры (к примеру, давление на линиях и в трубопроводах необходимо тестировать отдельно). Учитывая отказоустойчивость конструкции узлов системы CIP / SIP, следует также контролировать предельные значения для процессов очистки и стерилизации во избежание возможности любого незамеченного повторного загрязнения.

Контроль всех этих параметров позволяет управлять автоматизированным состоянием системы. Соответствующее состояние системы (очищена / не очищена; стерилизована / не стерилизована) – это одновременно механизм включения или сигнал блокировки последующих процессов.

Если в конструкцию системы CIP входит резервуар предварительного смешивания, то моющие растворы готовят заранее и в определенном смысле автономно, в результате чего данный процесс несколько дистанцирован во времени от процесса в системе CIP.

Насос для транспортировки моющей жидкости в соответствующий блок системы CIP всегда входит в состав системы повтор-

ной циркуляции, оснащенной также емкостью для нагревания. В случае использования системы CIP с жесткими трубами и резервуаром предварительного смешивания промежуточное ополаскивание водой очищенной или водой для инъекций осуществляется непосредственно из петли в ходе использования предварительно приготовленного раствора CIP.

В случае использования системы CIP, которая функционирует без резервуара предварительного смешивания, приготовление всех растворов для очистки осуществляются в режиме «онлайн». Данный процесс контролируют при помощи быстрых измерительных и регулирующих приборов, что обеспечивает оперативный доступ к системе CIP, поскольку отсутствует время ожидания, необходимое для приготовления моющих растворов CIP. Также возможна повторная циркуляция моющей жидкости при помощи технологических резервуаров или сублимационных камер.

При использовании обоих типов систем необходимо непрерывно контролировать параметры очистки: температуру, концентрацию (электропроводность) моющего раствора, давление (во

взаимосвязи с расходом) и время очистки.

### Что необходимо учитывать при разработке системы CIP / SIP?

Следует определить количество циклов очистки, необходимое для осуществления процесса, и число объектов CIP, подлежащих очистке.

При этом возникает вопрос: будет ли моющий раствор проходить через систему только один раз или циркулировать повторно? Также необходимо выбрать моющую жидкость и определить ее концентрацию и температуру, при которых она будет использоваться. Более того, при разработке конструкции системы крайне важно знать, в каких контейнерах необходимо поставлять соответствующую моющую жидкость.

Следующий вопрос: какое оборудование для очистки и приготовления раствора уже имеется на производстве заказчика? Какое расстояние необходимо будет преодолеть, чтобы соединить систему CIP с дозирующим аппаратом? Что потребуется делать с образующимися сточными водами; будут ли это обычные промышленные сточные воды или в них будут содержаться вы-

сокоактивные и / или токсичные вещества, которые необходимо обезвреживать и перерабатывать отдельно?

Как уже говорилось выше, потребуется определить точки, подходящие для установки датчиков, осуществляющих мониторинг параметров очистки, таких как температура и расход и / или давление. Кроме того, необходимо оговорить вопрос, касающийся регулирования системы CIP: следует ли эксплуатировать насос CIP при давлении системы (в зависимости от этого устанавливается величину расхода) или новое значение периодичности загрузки будет определяться насосом CIP на основании переключения направлений потоков?

Целесообразно ли производить промежуточное ополаскивание водой очищенной либо водой для инъекций или используемая впоследствии моющая жидкость будет заменять или вытеснять предыдущую? И последнее, необходимо определить критерии для окончательного ополаскивания: будет ли оно производиться до достижения необходимой величины электропроводности или момент его окончания будет функцией времени и количества, и т. д.?

## Система CIP / SIP или система COP / SOP: преимущества и недостатки

Установление отдельно автономных систем очистки и стерилизации (COP / SOP) различных частей каналов движения продуктов (промежуточные емкости для продукта, шланги для наполнения, иглы для наполнения и т.д.) осуществляется при помощи специальных моечных машин и паровых автоклавов (паровая стерилизация). В связи с этим возникает вопрос: зачем оператору выбирать одну из этих двух систем?

Как и практически всегда при разработке специального оборудования, выбор подходящей аппаратуры для очистки и стерилизации наполнительных систем является одновременно индивидуальным и комплексным решением. Несмотря на то, что системы мож-

но сравнивать по определенным критериям, общую рекомендацию относительно выбора исключительно на этом основании дать нельзя. Кроме того, необходимо соблюдать существующие правила, нормы и инструкции. И последнее, но не менее важное: фармацевтические компании самостоятельно разрабатывают определенные принципы, правила и внутренние инструкции в данной области, поэтому на окончательное решение могут также оказывать влияние имеющиеся на предприятии технические средства.

Алгоритм принятия решения в отношении выбора типа очистки и стерилизации во всех случаях базируется на основании таких факторов:

- размер и количество серий – «общее время изготовления серий»;
- свойства продукта (безвредный или токсичный) и риск перекрестной контаминации;
- подготовка и уровень знаний операторов оборудования;
- имеющееся в наличии оборудование и производственные мощности;
- бюджет и временные рамки проекта;
- возможность проведения валидации.

Необходимо более детально рассмотреть различные концепции очистки и стерилизации с учетом всех этих факторов. ■

### Системы CIP / SIP

#### Преимущества:

- оператор никак не может влиять на процессы очистки и стерилизации. Автоматизированный процесс гарантирует воспроизводимые результаты;
- загрузка продукта и стерильная фильтрация вместе с системой для наполнения выделены в единый CIP / SIP процесс. Преимущество этого заключается в том, что вся система в результате остается закрытой;
- тестирование фильтра для продукта (смачивание, тест на целостность, сушка) может быть интегрированным и автоматизированным;
- вся документация, касающаяся процесса CIP / SIP для системы наполнения и связанных с ней функций, ведется внутри системы;
- не требуется никаких асептических соединений или ручных операций. Ручная установка вызывала бы затруднения, особенно в условиях изолятора;
- остатки воды, которые задерживаются в шлангах аппаратуры изолятора, удаляются во время процесса SIP;
- при использовании системы нет необходимости производить внутрипроизводственные перемещения;
- для очистки и стерилизации не требуется дополнительное оборудование (например, моечные машины или паровые автоклавы).

#### Недостатки:

- после цикла CIP / SIP линии наполнения прерывают свою работу на более длительное время и простаивают (см. иллюстрацию). Особенно много времени требует фаза охлаждения ротационно-поршневого насоса после процесса SIP;
- необходимо устанавливать дополнительные трубопроводы и запорную арматуру в асептическое «ядро»;
- в случае повреждения шланга возможно загрязнение асептического «ядра»;
- более высокие капитальные расходы.

### Системы COP / SOP

#### Преимущества:

- для смены формата необходимо более короткое время (по сравнению с аналогичным показателем при использовании систем CIP / SIP);
- «оффлайн» очистка и стерилизация дозирующих систем происходят отдельно от производственного процесса;
- не требуются дополнительные трубопроводы в асептическом «ядре»;
- более низкие капитальные затраты.

#### Недостатки:

- процесс очистки и стерилизации проводят операторы (возможны ошибки управления);
- требуются асептические соединения и различные ручные операции;
- для очистки и стерилизации необходимо использовать дополнительное оборудование (например, отдельно стоящие моечные машины и автоклавы);
- более высокие расходы на валидацию, поскольку для всех процессов, происходящих «оффлайн», также необходимо составить описание и провести их валидацию;
- более высокие переменные расходы.

**OPTIMA**  
EXCELLENCE IN PHARMA

#### Контактная информация:

##### OPTIMA pharma GmbH

Otto-Hahn-Str. 1  
74523 Schwabisch Hall  
Germany  
Tel.: +49 791 9495-0,  
fax: +49 791 9495-2610.  
info@optima-pharma.com  
www.optima-pharma.com

##### ООО «Михаил Курако» – представитель OPTIMA pharma GmbH в СНГ

Россия, 107061, г. Москва,  
ул. Краснобогатая, 89, стр. 1,  
офис 401.  
Тел.: +7 (495) 225-74-34,  
тел./факс: +7 (495) 225-74-33.  
kurako@kurako.ru  
www.kurako.com

Украина, 01001, г. Киев,  
ул. Лютеранская, 3, офис 11.  
Тел.: +380 (44) 279-30-95 (31-04),  
факс: +380 (44) 270-56-17.  
kurako@kurako.com



**Михаил Курако**

Новейшие технические решения ведущих мировых производителей