

мартенсита деформации. Возникновение дефектов является следствием коррозионных процессов в областях образования деформационного мартенсита. Вероятнее всего, коррозия проходила при конденсации воды в упаковке из-за перепада температур (температура опускалась ниже точки росы) при хранении или транспортировании.

Для подтверждения предложенного механизма появления темных пятен было решено смоделировать условия, приведшие к их образованию. Для этого образцы труб были подвергнуты дополнительной шлифовке (снималось не менее 0,05 мм), после чего образцы были подвергнуты климатическим испытаниям. Один цикл испытаний включал:

- 1) охлаждение труб до 8...10 °С;
- 2) выдержку в течение 4 ч;
- 3) нагрев до 18...20 °С;
- 4) выдержку в течение 20 ч.

Было проведено 20 циклов (непрерывно). После чего трубы исследовали визуально и на оптическом микроскопе.

На внешней поверхности всех образцов были обнаружены темные пятна, аналогичные исследо-

ванным ранее. Количество пятен и их размеры были существенно меньше аналогичных характеристик для исходных труб (в состоянии поставки). Периодичности в их расположении не обнаружено. На всех образцах заметно, что темные пятна состоят из большого числа мелких пятен (язв, питтингов), расположенных вдоль рисок, вызванных процессом шлифования, — они ориентированы по окружности перпендикулярно оси трубы.

#### Выводы

1. В результате проведенных исследований установлено, что в процессе производства аустенитных труб для теплообменного оборудования на их поверхности образуются участки деформационного мартенсита.

2. В процессе хранения и транспортировки на поверхности указанных труб возникали дефекты. Дефекты представляют собой следствие коррозионных процессов в областях образования деформационного мартенсита в приповерхностном слое металла.

УДК 620.193

## Анализ коррозионных потерь в химико-фармацевтической промышленности

К. Р. Таранцева<sup>1</sup>, В. С. Пахомов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Пензенская государственная технологическая академия

<sup>2</sup> Московский государственный университет инженерной экологии

E-mail: kr@pgta.ac.ru

Статья поступила в редакцию 16.01.2008

В статье проведен анализ коррозионных потерь в химико-фармацевтической промышленности. Показано, что основной причиной попадания металлических примесей в готовые лекарственные средства является коррозия реакционного оборудования. Обоснована необходимость разработки нового подхода к выбору коррозионно-стойких материалов для оборудования производства лекарственных средств, позволяющего снизить коррозионные потери отрасли и повысить качество лекарственных средств.

Одним из важнейших показателей качества лекарственных средств является содержание в них металлических примесей. Это обусловлено как высокой токсичностью примесей ряда металлов (кадмий, свинец, ртуть), представляющих непосредственную угрозу здоровью чело-

века, так и способностью некоторых из них (медь, цинк, железо) катализировать разложение многих лекарственных веществ и снижать их выход при производстве.

Исследования различных образцов фармацевтической продукции (субстанции, таблетки, инъекционные растворы и др.) показали наличие в них большого количества металлических примесей, ppm: железа ≤ 75,0; хрома ≤ 24,1; марганца ≤ 20,1; никеля ≤ 3,16; цинка ≤ 36,5; меди ≤ 8,8; свинца ≤ 6,31 [1–3]. При этом примеси железа встречаются в 98 % лекарственных средств, хрома — в 87 %, никеля — в 84 %, цинка — в 82 %, марганца — в 79 %, меди — в 74 %, свинца — в 38 %.

Попадание металлических примесей в готовые лекарственные формы, на наш взгляд, возможно:

- с некачественным исходным сырьем;
- на стадиях химического синтеза, ферментации, выделения и очистки, сушки (в результате коррозии реакционного и вспомогательного оборудования);
- в процессе фасовки (вследствие истирающего воздействия лекарственных средств на инструмент) и упаковки.

Вероятность попадания металлических примесей с исходным сырьем и упаковочными материалами достаточно мала, поскольку фармакопейными статьями и отраслевыми стандартами требования к сырью регламентированы. Попадание указанных примесей в этом случае возможно лишь при нарушениях технологических регламентов на производство тех или иных лекарственных средств, и проблема может быть решена на уровне конкретного предприятия.

Попадание металлических примесей в лекарственные средства на стадии таблетирования возможно вследствие истирания пуансона и матрицы штампа. Эти вопросы также достаточно легко могут быть решены на уровне конкретных предприятий путем правильного выбора материала инструмента, его химико-термической обработки [4, 5].

Очевидно, что основной причиной попадания металлических примесей в лекарственные средства является коррозия основного и вспомогательного оборудования в процессе синтеза, выделения и очистки лекарственных препаратов. Этот вывод сделан из анализа качественного и количественного состава металлических примесей в лекарственных средствах [1–3]. С учетом того, что в отрасли в основном применяется аппаратура, изготовленная из нержавеющей сталей, в ряде случаев из алюминиевых, титановых и медных сплавов, реже оцинкованная, освинцованная или футерованная аппаратура [6–7], источник попадания примесей железа, хрома, марганца, никеля, меди, цинка и свинца в лекарственные средства не вызывает сомнений.

Исследования, проведенные нами на различных стадиях технологических процессов получения антибиотиков [8–13], подтвердили, что основным источником попадания металлических примесей в готовые лекарственные формы является коррозия реакционного и вспомогательного оборудования. К этому же выводу приводят данные о коррозионной стойкости оборудования в производстве других лекарственных средств [6, 7, 14–17].

Между тем далеко не все признают этот факт и по-прежнему считают, что требования к конструкционным материалам в процессах биотехнологического синтеза во многих отношениях ниже, чем в химическом производстве [18]. Поэтому до сих пор в отрасли существует сугубо формальный под-

ход к выбору конструкционных материалов для производств лекарственных средств, заимствованный из опыта химической промышленности.

Для доказательства того, что основной причиной попадания металлических примесей в лекарственные средства является коррозия оборудования, нами был проведен анализ коррозионных потерь на предприятиях отрасли на основании ежегодных отчетов предприятий по форме № 1-кор в соответствии с ОМУ 64-74-82. Сведения о коррозионных потерях предприятий отрасли взяты на период публикации [1–3] и представляют собой среднестатистические данные за три года.

Ниже перечислены эти предприятия в соответствии с номерами на диаграммах: 1 — экспериментальный завод ВНИИА; 2 — Новосибирский завод медицинских препаратов; 3 — ПО "Минмедпрепараты"; 4 — Каунасский эндокринный завод; 5 — Московский эндокринный завод; 6 — Киевский завод медицинских препаратов; 7 — Красноярский завод медицинских препаратов; 8 — Саранский завод "Биохимик"; 9 — ПО "Мосмедпрепараты"; 10 — Курганский комбинат "Синтез"; 11 — Пензенский комбинат "Биосинтез".

Результаты исследований показали, что доля затрат на проведение текущего ремонта оборудования из-за коррозии по отношению к общим затратам на проведение ремонта составила в среднем по отрасли 3 %. Превышение средних затрат по отрасли на проведение текущего ремонта по причине коррозии имело место на Московском эндокринном заводе (4,15 %), Киевском заводе медицинских препаратов (4 %) и Пензенском комбинате "Биосинтез" (9,35 %) (рис. 1, а).

Наибольшие затраты на проведение текущего ремонта по причине коррозии в отрасли наблюдались на Саранском заводе "Биохимик" (10,32 %),

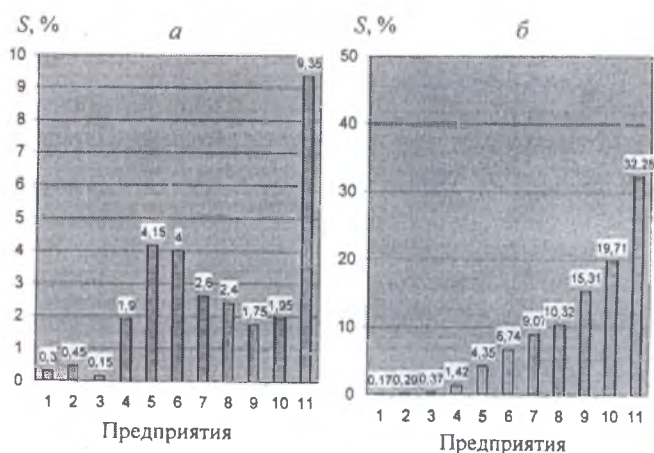


Рис. 1. Доля (S) затрат на текущий ремонт оборудования из-за коррозии на предприятиях отрасли по отношению к их общим затратам на текущий ремонт (а) и общеотраслевым затратам (б) на текущий ремонт

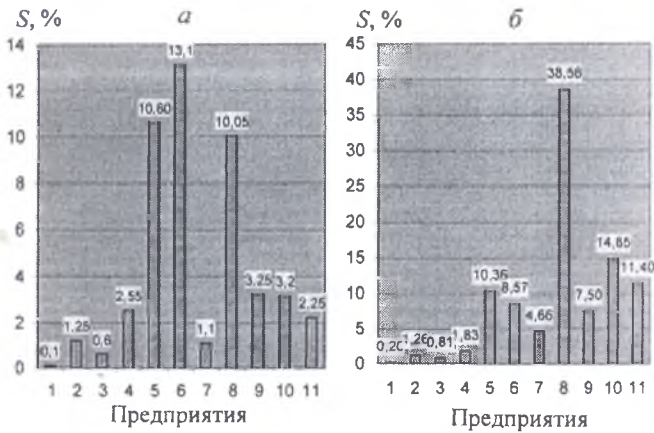


Рис. 2. Доля (S) затрат на капитальный ремонт оборудования из-за коррозии на предприятиях отрасли по отношению к их общим затратам на капитальный ремонт (а) и общеотраслевым затратам (б) на капитальный ремонт

ПО "Мосмедпрепараты" (15,31 %), Курганском комбинате "Синтез" (19,71 %) и Пензенском комбинате "Биосинтез" (32,25 %) (см. рис. 1,б).

Затраты на проведение капитального ремонта по причине коррозии по отношению к общим затратам на капитальный ремонт на предприятии превышали среднеотраслевые (4,4 %) на Московском эндокринном заводе (10,6 %), Киевском заводе медицинских препаратов (13,1 %) и Саранском комбинате "Биохимик" (10,05 %) (рис. 2,а).

Наибольшие затраты на проведение капитального ремонта по причине коррозии в отрасли наблюдались на Московском эндокринном заводе (10,36 %), Киевском заводе медицинских препаратов (8,57 %), Саранском комбинате "Биохимик" (38,56 %), Пензенском комбинате "Биосинтез" (11,46 %) и Курганском комбинате "Синтез" (14,85 %) (см. рис. 2,б).

Таким образом, доля суммарных затрат на текущий и капитальный ремонт по причине коррозии от общих затрат на эти виды ремонта составила на проблемных заводах от 11,6 до 17,1 %. При этом общая доля затрат на текущий ремонт по причине коррозии на пяти вышеуказанных проблемных заводах составила 84,4 % от общеотраслевых, а общая доля затрат на капитальный ремонт по причине коррозии — 74 % от общеотраслевых.

Недоамортизированная стоимость оборудования, выбывшего из эксплуатации вследствие коррозионных разрушений по объединению\*, составила от 7,5 до 12,1 %. Наибольший объем основных фондов, ежегодно выбывающих по причине коррозии, наблюдался на Курганском комбинате "Синтез" (29,09 %) и Пензенском комбинате "Биосинтез" (34,6 %) (рис. 3).

\* Все перечисленные в статье предприятия ранее входили в объединение "Союзантибиотики".

Основная часть потерь от коррозии наблюдалась на Саранском и Пензенском заводах, Курганском комбинате "Синтез" и составляла свыше 75 % потерь из-за коррозии по объединению (рис. 4).

Анализ коррозионной защиты основных фондов по объединению показал, что на предприятиях отрасли защита в основном осуществлялась с применением различных материалов (рис. 5). Основным способом защиты от коррозии — использование коррозионно-стойких сталей и сплавов. Доля этого метода защиты на проблемных заводах составила от 27 до 52 % (см. рис. 5).

Таким образом, из анализа коррозионных потерь на предприятиях отрасли следует, что наибольшие коррозионные потери наблюдаются на Пензенском комбинате "Биосинтез", Саранском комбинате "Биохимик" и Курганском комбинате "Синтез", что не удивительно, поскольку данные

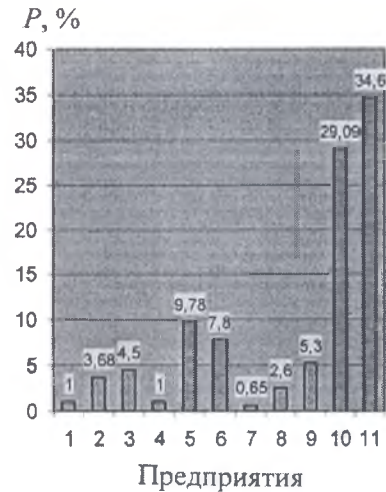


Рис. 3. Доля (P) основных фондов, ежегодно выбывающих из-за коррозии на предприятиях отрасли

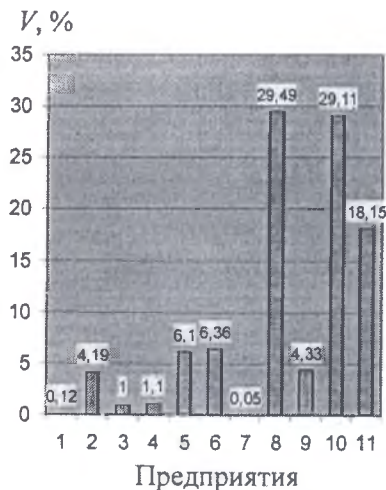


Рис. 4. Доля (V) потерь металла из-за коррозии оборудования на предприятиях по отношению к отраслевым потерям

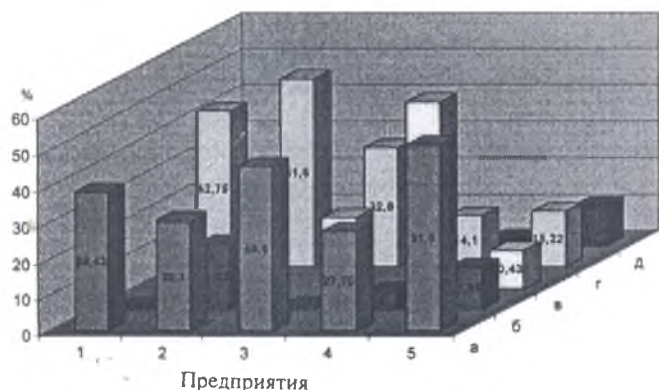


Рис. 5. Методы противокоррозионной защиты с использованием материалов:

*a* — коррозионно-стойких сталей; *б* — полимеров; *в* — футеровочных материалов; *г* — лакокрасочных покрытий; *д* — временной противокоррозионной защиты консервационными маслами и смазками на предприятиях отрасли: 1 — Новосибирский завод медпрепаратов; 2 — Киевский завод "Дарница"; 3 — Саранский комбинат "Биохимик"; 4 — ПО "Мосмедпрепараты"; 5 — Пензенский комбинат "Биосинтез"

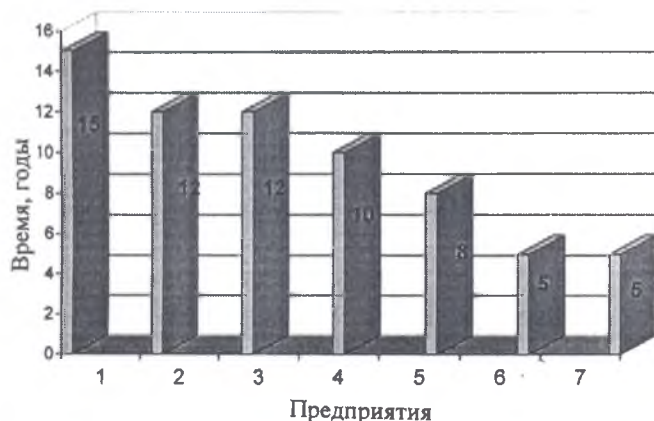


Рис. 6. Срок службы технологического оборудования в производстве антибиотиков до выхода из строя по причине коррозии: 1 — ферментационное; 2 — отстойное; 3 — экстракционное; 4 — фильтрационное; 5 — дистилляционное; 6 — осадители; 7 — кристаллизаторы

предприятия являются крупнейшими производителями лекарственных средств в отрасли.

Обследование состояния оборудования производства антибиотиков показало, что оно подвергается чаще всего питтинговой коррозии, реже щелевой и межкристаллитной. Срок службы технологического оборудования в производстве антибиотиков до выхода его из строя по причине коррозионных разрушений различен (рис. 6).

Срок службы оборудования на этапах биологического синтеза, выделения, химической очистки и химической трансформации (емкостное, экстракционно-отстойное, дистилляционное и теплообменное) составляет для оборудования из нержавеющей стали от 2 до 10 лет, для эмалированного оборудования — в ряде случаев несколько месяцев.

Выход из строя эмалированного оборудования объясняется не агрессивностью среды, а неблагоприятным температурным режимом эксплуатации. Срок службы такого оборудования ограничен из-за растрескивания и скола эмали при быстром нагревании, охлаждении и при механических воздействиях. Микротрещины, появившиеся на эмалевом покрытии, способствуют быстрому развитию коррозионных процессов и, как следствие, ухудшению качества лекарственного препарата.

Цветные металлы и сплавы в отрасли применяются ограниченно. Медь и медные сплавы используются в основном для теплообменной аппаратуры, реже для дражировочных котлов. Алюминий и его сплавы для конструктивного оформления процессов производства антибиотиков практически не применяются. Титан и его сплавы используются очень ограниченно, широкое применение их сдерживается дороговизной.

Проведенный анализ позволяет сделать вывод, что основным материалом при изготовлении биотехнологического оборудования являются нержавеющие стали, при этом они подвергаются коррозионному разрушению, что приводит к загрязнению лекарственных препаратов примесями металлов.

В связи с этим необходимо изменить существующий в отрасли подход к вопросам коррозионной защиты оборудования и учесть следующие особенности отрасли.

1) Высокие требования к чистоте конечной продукции. Металлические примеси, вполне допустимые в конечных продуктах химической промышленности, совершенно не допустимы в лекарственных средствах. Обладая высокой химической активностью, эти примеси способны вступать в различные реакции и образовывать продукты деструкции с высоким порогом токсичности, нанося огромный вред здоровью человека.

2) Широкая распространенность совмещенных схем производства, обусловленная сравнительно небольшим объемом выпуска большей части лекарственных средств. Лишь относительно небольшое число лекарственных препаратов используется для лечения разнообразных заболеваний, а потому выпускается в большом количестве. Это — сульфаниламиды, салицилаты, противотуберкулезные препараты, анальгетики, а также некоторые антибиотики. Вследствие этого, а также сравнительно быстрого обновления номенклатуры лекарственных средств, в химико-фармацевтической промышленности широкое распространение получили совмещенные схемы производства, позволяющие быстро переходить от получения одного препарата к выпуску другого на одной и той же аппаратурной схеме [19—21]. При этом состав сред, используемых в синтезе, при очистке и выделении разных лекарственных средств может существенно различаться.

3) Ограниченность способов коррозионной защиты. Для защиты технологического оборудования химических производств от коррозии применяют ингибирование, неметаллические покрытия, электрохимическую защиту, коррозионно-стойкие материалы и сплавы. Однако особенности химико-фармацевтической отрасли не позволяют в полной мере использовать все перечисленные способы. Так, опасность внесения в реакционную массу химически активных соединений, способных влиять на направление синтеза, не позволяет применять в отрасли ингибирование, ограниченно используются неметаллические покрытия. Периодичность протекающих процессов, изменения реологических свойств реакционных сред не позволяют применять электрохимическую защиту. Поэтому основным способом защиты оборудования от коррозии в отрасли является выбор коррозионно-стойких материалов.

Таким образом, к конструкционным материалам реакционного и вспомогательного оборудования химико-фармацевтических производств должны предъявляться более жесткие требования, чем в химических производствах и необходима разработка нового подхода к выбору коррозионно-стойких материалов для оборудования производств лекарственных средств, позволяющего снизить коррозионные потери отрасли и повысить качество лекарственных средств.

Разработка данного подхода крайне необходима в связи с массовым перевооружением заводов отрасли и переходом на выпуск новых лекарственных средств, характеризующимися все более жесткими условиями проведения синтеза, а следовательно, и более высокими требованиями к коррозионной стойкости оборудования.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Листов С. А., Петров Н. В., Арзамасцев А. П., Стуловский С. С. Изучение содержания примесей тяжелых металлов в лекарственных средствах // Хим.-фармацевт. журн. 1990. Т. 24. № 9. С. 75—77.
2. Петров Н. В., Листов С. А., Арзамасцев А. П., Чупшин А. В. Изучение фармакопейных тестов на примеси тяжелых металлов // Фармация. 1990. № 2. С. 51—55.
3. Листов С. А., Арзамасцев А. П. Примеси тяжелых металлов и доброкачественность лекарственных средств. // Хим.-фармацевт. журн. 1989. № 6. С. 739—745.
4. Зуев Л. Б., Лемешев Н. М., Сицова О. В. Повышение стойкости инструмента для обработки упаковочных материалов // Хим.-фармацевт. журн. 1991. № 8. С. 73—74.
5. Лемешев Н. М., Слюсман А. И. Пути повышения стойкости пресс-инструмента в фармацевтической промышленности: Процессы и аппараты химико-фармацевтических производств: Обзор. информ. М., 1990. Вып. 2.
6. Натрадзе А. Г., Аронсон Ю. П., Розен И. Ф., Розанова Ю. М. Защита химической аппаратуры от коррозии в химико-фармацевтической промышленности / Под ред. А. Г. Натрадзе. М.: Медгиз, 1958. 284 с.
7. Натрадзе А. Г., Лозовик Т. Я. Защита от коррозии в производстве химико-фармацевтических препаратов. М.: Медицина, 1971. 304 с.
8. Таранцева К. Р., Пахомов В. С. Оценка питтинговой стойкости нержавеющей стали в хлоридсодержащих средах химико-фармацевтических производств // Защита металлов. 2004. Т. 40. № 5. С. 529—536.
9. Таранцева К. Р., Пахомов В. С. Коррозионная стойкость нержавеющей стали в процессе химического синтеза сульфоксида бензилпенициллина // Коррозия: материалы, защита. 2005. № 5. С. 17—22.
10. Таранцева К. Р., Пахомов В. С. Коррозионная стойкость нержавеющей стали в процессе синтеза калиевой соли гидроксиаминоацетоуксусного эфира // Коррозия: материалы, защита. 2005. № 5. С. 9—12.
11. Таранцева К. Р., Пахомов В. С. Влияние гидродинамики среды и шероховатости поверхности оборудования на загрязнение суспензий металлическими частицами // Хим. и нефт. машиностроение. 2005. № 6. С. 42—44.
12. Таранцева К. Р., Фирсова Н. В. Влияние продуктов коррозии на токсичность промышленных стоков // Защита металлов. 2006. Т. 42. № 2. С. 204—210.
13. Таранцева К. Р. Проблемы коррозионной стойкости оборудования в химико-фармацевтической промышленности // Коррозия: материалы, защита. 2007. № 3. С. 15—20.
14. Цветков В. В., Шмелев В. А., Дудникова Л. И., Вишнякова Э. И. Коррозионная стойкость титана и сталей в средах получения пиридоксальфосфата // Хим.-фармацевт. журн. 1991. Т. 25. № 12. С. 58—59.
15. Цветков В. В., Ревчук Н. Ф., Вишнякова Э. И., Кучерова В. И. Коррозионная стойкость сталей в производстве биотина // Хим.-фармацевт. журн. 1991. Т. 25. № 8. С. 71—73.
16. Цветков В. В., Ревчук Н. Ф., Кучерова В. И. Исследования по выбору конструкционных материалов для аппаратурного оформления стадии производства  $\beta$ -иона // Хим.-фармацевт. журн. 1990. Т. 24. № 12. С. 73—74.
17. Горячев П. Т., Шамшин В. П. Выбор материала аппарата для метилирования в синтезе антипирина // Хим.-фармацевт. журн. 1985. № 3. С. 236—238.
18. Материалы, применяемые в конструкциях биотехнологического оборудования // Process Biochemistry. 1988. V. 23. P. 5—11.
19. Федосеев К. Г. Процессы и аппараты биотехнологии в химико-фармацевтической промышленности. М.: Медицина, 1969. 199 с.
20. Потапов Б. В., Воробьева В. Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977. С. 12—13.
21. Иванова А. А. Технология лекарственных форм. М.: Медицина, 1991. Т. 2. 541 с.