

El criterio de diseño de una sala limpia farmacéutica

The design criteria of a pharmaceutical clean room

**Emilio Moia
Foster Wheeler**

1. Introducción

En el diseño de una planta de HVAC (“Heated and Ventilated Air Conditioned”) para una instalación farmacéutica deben considerarse varios aspectos, a saber: la protección del producto, la protección del personal y la protección del medio ambiente.

Además de estas consideraciones, otro aspecto importante a considerar son las normas, internacionales o europeas, que regulan el proceso farmacéutico.

El alcance de este trabajo es explicar el propósito de un sistema de HVAC en una instalación farmacéutica considerando las normas que lo regulan mostrando algunos esquemas funcionales.

The design of an HVAC plant for a pharmaceutical facility should take into account several aspect that are, the protection of the product, the protection of operators and the protection of the environmental.

Beside of them an important aspect to consider are the standard, international or European ones, that govern the Pharma process.

The scope of this paper is to explain the target of the HVAC plant for a pharmaceutical facility considering the governing standard and giving some functional example.

Las normas han sido actualizadas o publicadas hace dos años: las relativas a las buenas prácticas de fabricación de la Comunidad Europea (EEC-GMP) se actualizaron en el 97 y figuraban en el anexo 1, (volumen 4: *Buenas Prácticas de Fabricación*) dedicado a productos estériles. Entre los años 97 y 98, el ISPE (“International Society of Pharmaceutical Engineers”) publicó las líneas a seguir sobre instalaciones farmacéuticas, constituidas por los libros, llamados “*Baseline*”, que se indican a continuación:

“*Baseline*” Volumen 1: Productos químicos-farmacéuticos a granel (“*bulk*”) – junio de 1996.

“*Baseline*” Volumen 2: Dosificación de formas sólidas de orales – febrero de 1998.

“*Baseline*” Volumen 3: Instalaciones de fabricación estériles – enero de 1999.

Estas normas se han publicado incorporando comentarios de la FDA.

Es interesante hacer notar que el ISPE publicó inicialmente las normas para productos químicos a granel y, consecuentemente, para los sólidos de administración oral porque eran las dos tipologías de planta que carecían, en su diseño, de norma de aplicación de cualquier

clase; la última norma publicada fue la aplicable a los productos estériles para los cuales ya existían unas líneas a seguir de la FDA de fecha 1987, revisada en junio de 1991 (*Fármacos estériles producidos por procesos asépticos* de junio de 1987, reimprimadas en junio de 1991).

En el dominio internacional, el Comité de la ISO decidió redactar una norma internacional sobre salas limpias, cuya misión era establecer los criterios que debían regir las salas limpias sin hacer referencia específica a un campo particular (esto quiere decir que son igualmente válidas para la industria farmacéutica).

Los trabajos sobre las normas siguen en progreso: algunas de ellas ya están casi terminadas, preparadas para su publicación bajo la forma de proyecto final y después como norma ISO.

La relación de las normas ISO es la siguiente:

- ISO 14644-1: “*Classification of air cleanliness*” (Clasificación de la limpieza del aire). Publicada en mayo de 1999.

- ISO 14644-2: “*Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with - ISO 14644-1*” (Especificaciones de prueba y control para demostrar el continuo cum-

plimiento de la norma ISO 14644-I). Versión del proyecto final.

- ISO 14644-3: “*Metrology and test method*” (Metrología y método de prueba). Versión del proyecto del Comité.

- ISO 14644-4: “*Design, construction and start-up*” (Diseño, construcción y puesta en marcha). Versión del borrador final.

- ISO 14644-5: “*Operations*” (Operaciones). Borrador.

- ISO 14644-6: “*Terms and definitions*” (Términos y definiciones). Borrador.

- ISO 14644-7: “*Enhanced clean devices*” (Dispositivos de limpieza). Borrador.

2. Propósito de una planta de HVAC

En una instalación farmacéutica deben considerarse tres aspectos principales: la protección del producto, la protección del personal y la protección del medio ambiente.

La planta de HVAC debe ser diseñada teniendo en cuenta estos tres aspectos: a continuación se incluyen tres tablas que explican el papel que desempeña la planta de HVAC.

En todos los sistemas de acondicionamiento de aire, el sistema de filtración a seleccionar, debe prever la retención apropiada de las partículas proce-

dentos del exterior.

El riesgo de contaminación cruzada debe ser necesariamente evaluado para diseñar correctamente la planta de HVAC. En caso de no existir riesgo o de que los productos puedan tolerar este tipo de contaminación cruzada con otros productos, la planta de recirculación de aire debe diseñarse con un sistema de filtración adecuado.

Si los productos no muestran tolerancia a la contaminación cruzada con otros productos, el aire no debe retornar a estos espacios, aunque tengan filtros tipo HEPA; la planta de HVAC debe considerar un aire totalmente fresco.

El sistema HVAC deberá ser de evacuación total en caso de que en la misma sala se manipulen dos o más tipos de productos diferentes, y en distintas campañas. El sistema de evacuación total evita así la posibilidad de contaminación cruzada del producto que se está manipulando con el polvo del producto manipulado con anterioridad.

En caso de salas con distintos niveles de temperatura, por requerimientos del proceso, la planta de HVAC debe subdividirse en sistemas más pequeños.

Después de la explicación del concepto de protección del medio ambiente, es interesante describir con el mismo ejemplo lo que se entiende por “Control de la dirección del flujo de aire”, según se indica en la Tabla II titulada “Protección del operador”. A continuación se dan las cifras usadas en la Norma ISO ISO-14644-4 “Diseño, construcción y puesta en funcionamiento de instalaciones de salas limpias” al objeto de

Tabla I. Protección del producto: propósito de la planta HVAC

Contaminación de la superficie interna	Contaminación desde el exterior	Control de la contaminación debida al operador y de otras fuentes contaminantes internas	Contaminación debida al producto en el proceso (contaminación cruzada)(2)
Control de flujo de aire (evitar cualquier retroceso de caudal de aire desde el suelo al techo o por las paredes en vertical debida, p.ej., a corrientes de aire caliente de tipo convectivo)	Control de la presión de la sala	Control de la configuración del flujo de aire (1)Flujo de aire local unidireccional (LAF) a 0,45 m/s	Control del modelo de flujo de aire (1)
	Diseño del sistema de filtración (prefiltración y filtración final, HEPA)	Control de las condiciones termohigrométricas, T, % H.R. para el confort del operador	Diseño y situación del punto de aspiración
	Situación de la toma de admisión de aire, considerando la dirección del viento y el punto de evacuación	Evacuación local cuando se identifica la fuente de contaminación	Tipo de planta de HVAC (recirculada o directa)

(1) El control del modelo del flujo de aire implica la selección del difusor y su colocación con la rejilla de retorno para evitar que el aire contaminado sea devuelto a una zona de actividad crítica.

(2) Concepto de contaminación cruzada. La contaminación cruzada puede tener su origen en el entorno interno o en el exterior.

Tabla II. Protección del operador: Propósito de la planta de HVAC

Evitar cualquier concentración peligrosa de gases que pudiera causar graves problemas para la salud del operador	Contaminación debida al producto	Contaminación debida al producto (desde el punto de vista del mantenimiento)
Tipo de planta de HVAC (recirculación o directa)	Control de la dirección del flujo de aire	Prever un sistema de seguridad para cambiar los componentes del sistema HVAC
Cálculo de dilución del contaminante en la sala para mantener una concentración inferior a TLV-TWA	Control de la fuente de contaminación local posicionando la campana de aspiración conectada al sistema de evacuación de polvo.	
	Barrera física entre el operador y el lugar de trabajo: los aisladores.	

la columna de la izquierda) y las medidas apropiadas para reducir al mínimo su impacto (en la de la derecha).

2.2. Conceptos de control de la contaminación

Para seleccionar la técnica apropiada en caso de un determinado problema de control de la contaminación, las figuras 1 y 2 muestran varios conceptos distintos de control de la contaminación que deben ser considerados. La transferencia de contaminantes a una zona de protección de un proceso y/o de personal puede evitarse utilizando medidas de tipo aerodinámico.

Si es necesario, debe considerarse igualmente la evacuación de las zonas de proceso para evitar la contaminación del medio ambiente exterior.

explicar los conceptos de “Perturbación del flujo de aire unidireccional”, y “control de la contaminación”.

2.1. Perturbación del flujo de aire unidireccional

En las salas limpias con flujo de aire unidireccional, deben considerarse requisitos aerodinámicos básicos en el diseño de los obstáculos físicos, como son los equipos de proceso, los procedimientos de trabajo, movimientos del personal y manipulación de los productos, a fin de evitar serias turbu-

lencias en las proximidades de los lugares donde se desarrolla una actividad sensible a la contaminación.

La figura 1 muestra la influencia de los obstáculos físicos (en

Figura 1
Influencia del personal y de los objetos sobre el flujo de aire unidireccional

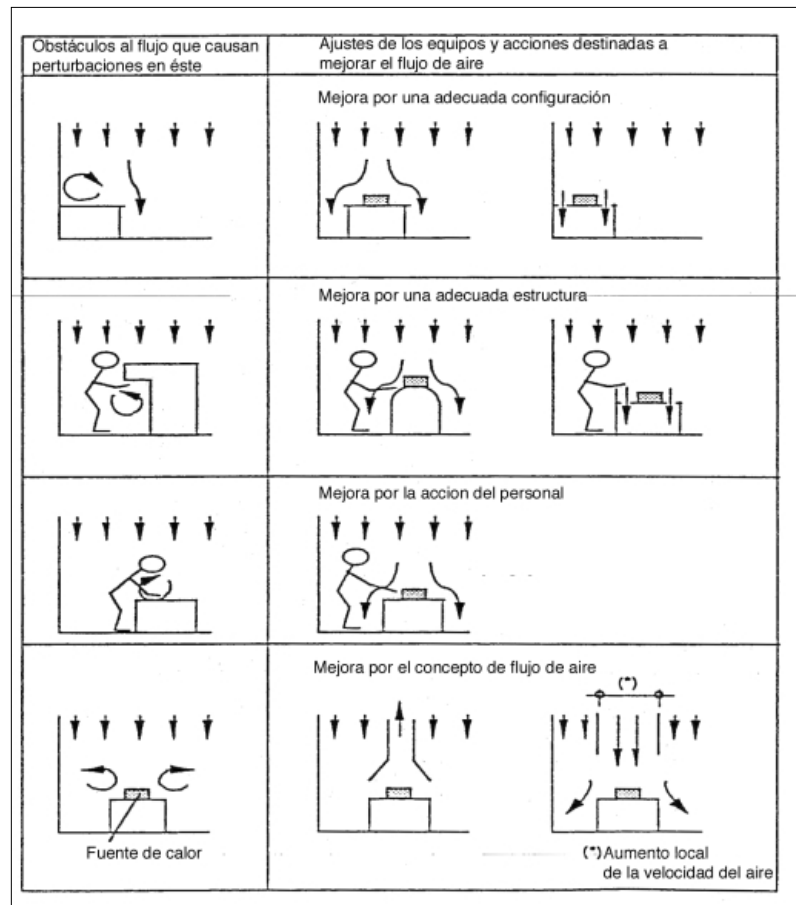


Tabla III.. Protección del medio ambiente: Propósito de la planta de HVAC

Evitar la descarga de cualquier contaminante que pudiera perjudicar el medio ambiente

Prever la adecuada eficacia del filtro del sistema de evacuación de aire

Si es necesario, prever un filtro de carbón activo

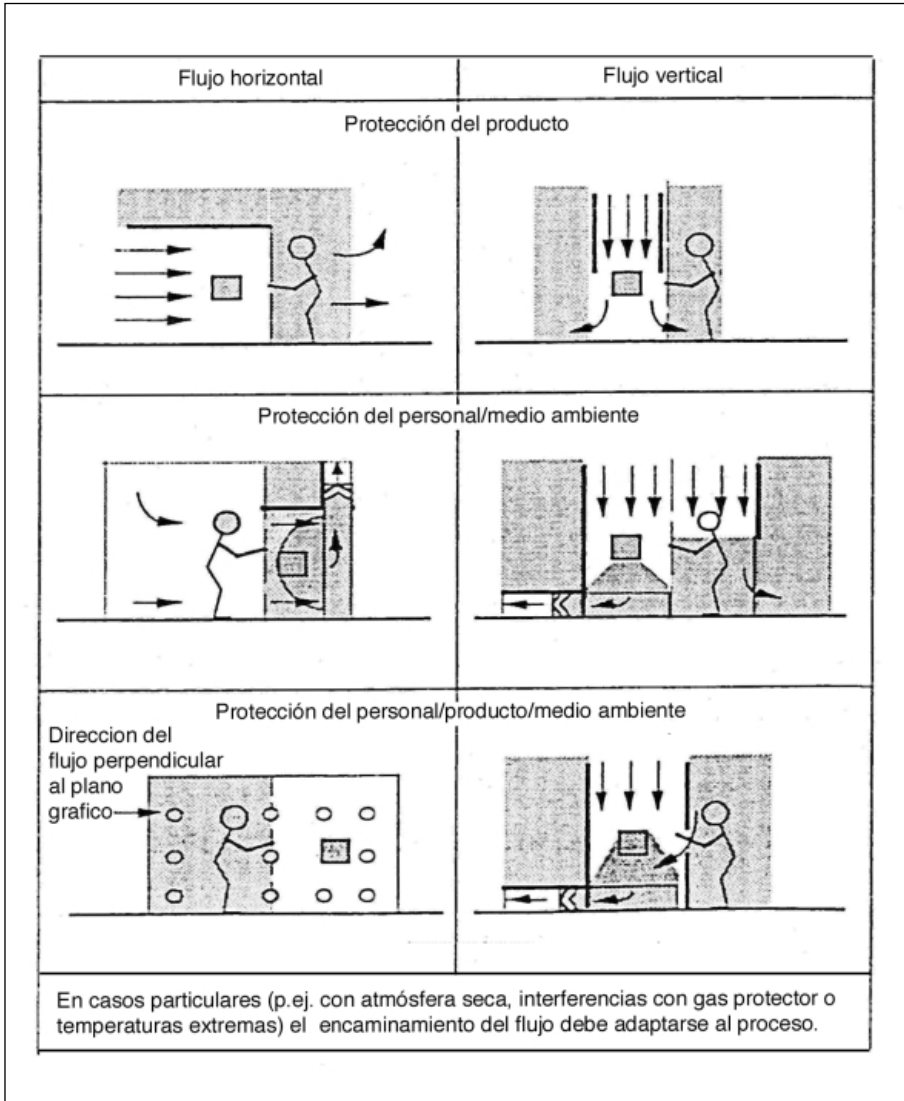


Figura 2. Conceptos de control de la contaminación utilizando medidas aerodinámicas

3. Presión en la sala

Un parámetro importante que tiene su influencia en la clase de limpieza del aire y, consecuentemente, en la calidad del producto farmacéutico, es el control de la presión estática en la sala.

Para comprender las razones por las que es tan importante controlar la presión en la sala, podemos referirnos al gráfico que se muestra a continuación en el que la presión en la sala se compara con la concentración de partículas; en el período diurno, la sobrepresión es menor (5 Pa) que durante la noche, que es, aproximadamente, 17 Pa, creando una va-

lor de partículas 1.000 veces superior ($\phi \geq 0,01 \text{ (m)}$) (experiencia presentada por Donald L. Tolliver de Motorola, en el

Simposio R3 celebrado en 1989).

En términos generales, una diferencia de presión entre una sala limpia y el aire ambiente de 15 Pa es suficiente para eliminar la migración de partículas.

Cuando hay dos espacios contiguos, el espacio que deba ser más limpio tiene que mantenerse a una diferencia de presión aproximada de 15 Pa con respecto a la zona contigua; análogos incrementos de diferencia de presión son aplicables a cada una de las salas sucesivas.

El máximo valor de presión estática debe ser 45 Pa para evitar problemas mecánicos con la estructura de obra civil (falsos techos y resistencia de las paredes divisorias).

La alta presión puede crear también ruido cuando se producen fugas de aire a alta velocidad en la sala limpia a través de muchas pequeñas aberturas.

El gradiente de presión en exceso de 25 Pa puede dificultar la apertura y cierre de las puertas.

En caso de dos salas del mismo nivel de limpieza y contiguas, la diferencia de presión podría ser 7 Pa en lugar de 15 Pa, si-

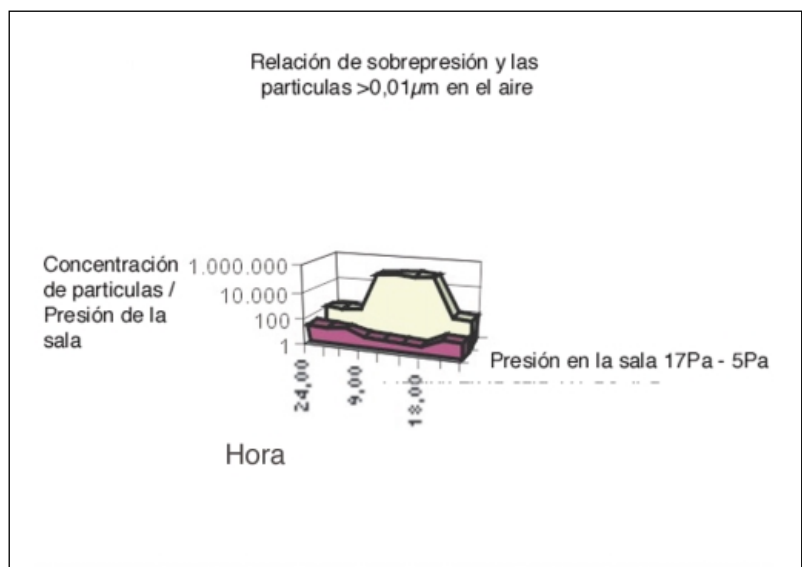


Figura 3.

Tabla IV.

PAÍS	NORMA	AÑO	Δp , Pa
EE.UU.	209 B	1973	12
	209 D	1988	---
	209 E	1992	---
	IES-RP-CC012.1	1993	12
	FDA-GMP	1987 (reimpresa en 1991)	12
REINO UNIDO	BS 5295	1989	15-25
ALEMANIA	VDI 2083: parte 2	1991	12
EUROPA	EEC-GMP	1997 Anexo 1	10(15Pa)

tuando la sala más crítica a mayor presión que la otra.

En las salas consideradas críticas, se prevé un sistema de control de presión con registros automáticos: esto es necesario cuando se instalan en la vía de evacuación filtros cerrados con la rejilla de retorno/ evacuación.

El valor de referencia del gradiente de presión ha sido asentado y reflejado en las normas para salas limpias como se indica a continuación, en la Tabla IV.

La presurización de una sala se realiza equilibrando los caudales de aire de suministro y retorno para que haya una sobrepresión o una infrapresión; la diferencia entre los caudales de aire de suministro y retorno constituye la fuga encontrada en la sala. Esta fuga tiene lugar por las puertas, escotillas u otras aberturas (la boca del túnel de esterilización, o aberturas en las cintas transportadoras); se puede estimar el caudal de fugas aplicando la siguiente fórmula:

$$Q = A \cdot a \sqrt{\Delta p}$$

siendo:

- Q: caudal de fuga, m³/s
- A: área de fuga, m²
- (p): presión diferencial, Pa

- A: coeficiente de descarga, 0,87

Como valor de referencia para la fuga de aire a través de una puerta con una diferencia de presión de 15 Pa se consideran 35 m³/h por grieta lineal de puerta.

En caso de manipular un producto tóxico, es necesario considerar un concepto de presión distinto: en lugar de un gradiente de presión desde la sala de inferior clase a las zonas circundantes; la EEC-GMP, anexo 1 dice así en el punto 29: *“Debe prestarse particular atención a la protección de la zona de mayor riesgo, es decir, al entorno ambiental inmediato al que están expuestos un producto y los componentes limpios que entran en contacto con él. Las distintas recomendaciones relativas a los suministros de aire y a las diferencias de presión pueden requerir modificación cuando se hace necesario almacenar algunos materiales, por ejemplo, materiales o productos patógenos, muy tóxicos, radiactivos, peligrosos para la salud o bacterianos”*.

4. Norma

El diseño de la planta de HVAC impone conocer la norma existente que regula una planta farmacéutica.

Cuando hablamos de norma, tenemos que segregar la norma válida para la industria farmacéutica, conocida como “Buenas Prácticas de Fabricación”, de la norma generalmente válida para cualquier tipo de sala limpia, que es la FS 209E, y la ISO 14644 para salas limpias.

Las normas existentes para instalaciones farmacéuticas se refieren casi exclusivamente al proceso de los formas estériles, en lugar de serlo para el proceso de otros productos no estériles, convirtiéndose en una prescripción importante basada en la experiencia acumulada por los tecnólogos farmacéuticos; los criterios para las formas no estériles fueron válidos hasta que el ISPE, con los comentarios de la FDA, desarrolló las líneas a seguir para instalaciones farmacéuticas no estériles, forma de dosificación de productos sólidos de administración oral. Este tipo de líneas a seguir no constituyen una norma, aunque en la primera parte de las mismas se dice que se sugiere encarecidamente seguir los criterios explicados para facilitar así la aprobación de la FDA.

Volviendo a los productos estériles, la gran diferencia entre la norma europea y la FDA es que la norma europea hace referencia a los productos estériles, en forma finalmente estéril y aséptica, mientras que la FDA se refiere sólo a la forma aséptica. Además, la norma europea considera las dos posibles condiciones de ocupación, en reposo y en trabajo, a diferencia de la FDA que considera únicamente la condición operacional.

A continuación en la Tabla V, se muestra una tabla comparativa entre las GMP's europeas y estadounidenses.

En la Tabla VI se muestra un ejemplo de las actividades farmacéuticas que se llevan a cabo en salas con distintos grados de limpieza para EEC-GMP y FDA GMP.

Tabla V. Comparación entre EEC-GMP 1997 y FDA-GMP 1987 (Rev. 1)

Grado	Parámetro	FDA-GMP 1987 (Rev. 1991)	EEC-GMP edición 1997	
			En reposo	En operación
A (EEC-GMP) Area crítica (FDA-GMP)	- calidad aceptable de las partículas	Cl. 100 a $\geq 0,5 \mu\text{m}$	3.500/m ³ a $\geq 0,5 \mu\text{m}$ ϕ a $\geq 5,0 \mu\text{m}$	3.500/m ³ a $\geq 0,5 \mu\text{m}$ ϕ a $\geq 5,0 \mu\text{m}$
	- donde	A un pie (1 ft) del lugar de trabajo aguas arriba del flujo de aire.		
	- cuando	Durante las operaciones cerradas de llenado.		
	- calidad microbiana del aire	4 cfu/m ³	< 1 cfu/m ³	
	- tipo de flujo	Laminar	Laminar	
	- velocidad del aire	0,45 m/s +/- 20%	0,45 m/s +/- 20%	
	- eficiencia del filtro - gradiente de presión	Filtros HEPA (99,97% a 0,3 μm) + 12.5 Pa	HEPA apropiados + 10-15 Pa según las salas de distintos grados	
B (EEC-GMP)	- calidad aceptable de las partículas		3.500/m ³ a $\geq 0,5 \mu\text{m}$ ϕ a $\geq 5,0 \mu\text{m}$	350.000/m ³ a $\geq 0,5 \mu\text{m}$ 2.000 a $\geq 5,0 \mu\text{m}$
	- donde			
	- cuando		Condición inatendida tras un corto período de limpieza de 15-20 minutos después de terminar las operaciones.	
	- calidad microbiana del aire - tipo de flujo		10 cfu/m ³ Para conseguir la clase de limpieza deseada, el número de renovaciones de aire debe relacionarse con el volumen de la sala y los equipos y personal presentes en ella.	
	- velocidad del aire - eficiencia del filtro - gradiente de presión		HEPA apropiados + 10-15 Pa según las salas de distintos grados	
	C (EEC-GMP) Area controlada (FDA-GMP)	- calidad aceptable de las partículas	Cl. 100.000 a $\geq 0,5 \mu\text{m}$	350.000/m ³ a $\geq 0,5 \mu\text{m}$ 2.000/m ³ a $\geq 0,5 \mu\text{m}$
- donde		En las proximidades de los artículos expuestos		
- cuando		Durante períodos de actividad.	Condición inatendida tras un corto período de limpieza de 15-20 minutos después de terminar las operaciones.	
- calidad microbiana del aire - tipo de flujo		88 cfu/ m ³ 20 vol/h como mínimo	200 cfu/m ³ Para conseguir la clase de limpieza deseada, el número de renovaciones de aire debe relacionarse con el volumen de la sala y los equipos y personal presentes en ella.	
- velocidad del aire - eficiencia del filtro - gradiente de presión		Filtros HEPA (99,97% a 0,3 mm) + 12.5 Pa	HEPA apropiados + 10-15 Pa según las salas de distintos grados	
D (EEC-GMP)		- calidad aceptable de las partículas		3.500.000/m ³ a $\geq 0,5 \mu\text{m}$ 20.000/m ³ a $\geq 0,5 \mu\text{m}$
	- donde			
	- cuando		Condición inatendida tras un corto período de limpieza de 15-20 minutos después de terminar las operaciones.	
	- calidad microbiana del aire - tipo de flujo		200 cfu/m ³ Para conseguir la clase de limpieza, el número de renovaciones de aire debe relacionarse con el volumen de la sala y los equipos y personal presentes en ella.	
	- velocidad del aire - eficiencia del filtro - gradiente de presión		No requerida + 10-15 Pa según las salas de distintos grados	

Las dos grandes novedades de que se informa en la norma europea es el concepto de aislador (“*isolator*”) y las tecnologías de llenado/cierre y soplado.

Además hay algunos cambios de los que se ha informado en la revisión de 1997 de EEC-GMP sobre la revisión previa de 1992, a saber:

- El valor fijo de 20 v/h de las renovaciones de aire por hora ha sido sustituido por una expresión más flexible: “Para alcanzar los grados de aire B, C y D, el número de renovaciones de aire debe estar relacionado con la dimensión de la sala y los equipos y personal presentes en ella; el sistema de aire debe tener filtros apropiados como los HEPA para los grados A, B y C”. El filtro HEPA no se menciona para el grado D.

Tabla VII. FDA-GMP

Áreas críticas	Operación: manipulación de materiales/productos estériles antes y durante las operaciones cerradas/de llenado.
Áreas controladas	Operación: preparación de productos no estériles, en materiales de proceso y contenedores.

- La clasificación del grado de limpieza del aire es objeto de referencia no sólo en FS209E, sino también en la nueva norma ISO 14644-1: clarificación de la limpieza del aire.

- La velocidad del aire en caso de flujo unidireccional es 0,45 m/s (20% sin distinción alguna entre flujo horizontal o vertical).

- La clase de limpieza en condiciones de reposo debe alcanzarse en un período corto de limpieza de 15 a 20 minutos.

Por lo que respecta a la norma generalmente válida para todo tipo de salas limpias, la organización ISO ha decidido preparar la norma internacional para salas limpias.

Tabla VI. EEC-GMP

Grado	Productos estériles Ejemplo de operación	Grado	Proceso aséptico Ejemplo de operación
A	Llenado del producto, en caso de riesgo accidental	A	Preparación llenado y aséptica
C	Preparación de soluciones, en caso de riesgo accidental	B	Acción de llenado
C	Llenado de productos	C	Preparación de la solución a filtrar
D	Preparación de soluciones componentes para posterior llenado	D	Manipulación de componentes después del lavado

Actualmente la ISO 14644-1 es la única ya publicada.

Está dedicada a especificar el valor límite de la posible concentración de partículas en suspensión para una determinada clase de limpieza del aire. Se corresponde con la FS209E. En la Tabla VIII se muestra una comparación entre la ISO 14644-1 y la FS209E.

que inmediatamente se aprecia es que en la norma ISO clase ISO 5 se permite un conteo de 29 partículas de 5 µm, en tanto que en la EEC-GMP se indica ∅: esto tiene sentido porque la norma ISO considera que estas partículas grandes tienden a depositarse a lo largo de la superficie interna de la tubería y, por tanto, podrían liberarse en caso de movimientos bruscos de ésta. Además, el muestreo de determinación del ∅ de las partículas requiere un período muy largo y es razonable la duda que se suscita sobre la necesidad real de hacer este esfuerzo adicional para obtener información sobre partículas tan grandes. En relación con este punto, ya ha mostrado algunas dudas la Asociación de Medicamentos Parenterales (PDA) (Anon.: Comentarios de la PDA sobre la “*Guía de la UE para la buenas prácticas de fabricación*”; Anexo sobre la fabricación de productos médicos estériles. *Journal of Pharmaceutical Science & Technology de la PDA*, 50 (1996) 3, 138-143).

Al realizar una comparación entre las dos tablas, FS209E e ISO 14644-1 y la tabla EEC-GMP, se observa que mientras la EEC-GMP prevé un conteo de ∅ de partículas de 5,0 µm en la clase 100 (M 3,5), la FS209E señala “no aplicable”, y la ISO 14644-1 prevé 29 partículas. Lo

Tabla VIII.

US FS 209E Clase de limpieza del aire	0,5 µm	5,0 µm	ISO 14644-1 Clase de limpieza del aire	0,5 µm	5,0 µm
100 M 3,5	3.530	* n.a.	ISO 5	3.520	29
10.000 M 5,5	35.300	2.470	ISO 7	352.000	2.930
100.000 M 6,5	3.530.000	24.700	ISO 8	3.520.000	29.300

* n.a. = no aplicable

5. Criterios de diseño de la planta de HVAC

En esta parte se señalan algunos aspectos prácticos para el diseño de una planta de HVAC.

5.1. Condiciones externas

Cuando se nos solicita que diseñemos una planta de HVAC para una instalación farmacéutica, tenemos necesariamente que considerar las condiciones externas, en cuanto a temperatura, H.R., viento, etc., para disponer de una planta de HVAC que pueda mantener las condiciones interiores (temperatura, H.R., presión, contaminación) cualesquiera que sean las externas.

Por lo que respecta a la temperatura y la humedad relativa., es mejor, generalmente, considerar los datos ASHRAE con las frecuencias de 1% en verano y 99% en invierno para que el nivel de riesgos sea mínimo (los porcentajes se refieren a las horas durante el invierno y el verano en que las condiciones externas son más severas que las indicadas).

La localización de los puntos de admisión y evacuación del aire tiene que diseñarse considerando la dirección del viento y la dilución de los contaminantes evacuados a fin de evitar cualquier recirculación de estos últimos.

La emisión de una mezcla de efluentes propiamente dicha con el aire atmosférico para formar un campo de concentración "C" alrededor del edificio.

La admisión de aire fresco situada en este campo aspira el aire concentrado "C", y este aire así aspirado se dice que está contaminado si "C" excede de una concentración permisible especificada.

En el capítulo "*Flujo de aire alrededor del edificio*" del manual "FUNDAMENTALS" de ASHRAE se explica un método para calcular la dispersión del contaminante, y se estima el valor C para compararlo con el permitido.

En este capítulo del manual de ASHRAE se hacen algunas sugerencias para colocar el sistema de evacuación y la admisión de aire fresco considerando el efecto del viento sobre el edificio.

Otro parámetro importante es la presión que ejerce el viento sobre el edificio; esta presión podría influir en los caudales de entrada y salida de aire y, consecuentemente, sobre la presión que ejerce en la sala si las aberturas de entrada/evacuación de la planta de HVAC no estuvieran correctamente situadas.

En la Tabla IX que sigue se dan algunas cifras para mostrar las fuerzas del viento (normalmente no se tienen en cuenta en el diseño).

Estos valores se derivan de la norma australiana AS 2252 para "*Biohazard Benches*", así como de la AS 1170 Parte 2.

5.2. Condiciones internas

La planta de HVAC se diseñará para alcanzar la temperatura y humedad relativa necesarias para asegurar la comodidad del personal, considerando que éste llevará diferentes tipos de ropa según los lugares en los que tra-

bajen (por ejemplo, en la sala limpia el operador usará ropa muy ajustada y, por tanto, deberá haber en ella una temperatura menor que en las zonas generales donde los trabajadores llevan ropa ligera).

Para el personal que realiza trabajos ligeros y lleva prendas como batas o protectores del calzado, es común una temperatura de 20° a 25°C. Cuando se requieren prendas especiales sueltas en la sala limpia, incluidas las coberturas de la cabeza y de los pies, la temperatura especificada se reduce frecuentemente a un valor entre 18° y 22°C.

Para la comodidad del personal suele ser aceptable una humedad de entre el 30% y el 55%. Los niveles de baja humedad pueden presentar riesgo de deshidratación del personal. La comodidad de éste depende del nivel de temperatura y del de trabajo sin olvidar los buenos métodos utilizados. Además, deberán seleccionarse las condiciones termohigrométricas de modo que se tengan en cuenta los requisitos del proceso; este tipo de criterio es especialmente válido para el control de la humedad. El proceso del producto podría requerir las condiciones interiores apropiadas para un proceso en seco, pero esto no puede adecuarse a la comodidad del trabajo, como la baja humedad relativa (25÷30%) para la fabricación de productos higroscópicos. Por otra parte, hay que considerar que en una sala limpia pueden proliferar rápidamente organismos perjudiciales

Tabla IX.

Velocidad media m/s	Cálculo de la presión dinámica Pa
1,3	1
5,4 brisa suave	18
10,7 brisa fresca	70
17 viento entre moderado y fuerte	176

si se permite que la humedad relativa sea superior al 55%. Una humedad insuficiente en el aire puede también ser causa de electricidad estática; normalmente, la humedad se mantiene por encima del 25% para limitar sus efectos.

5.3. Cantidad de flujo de aire

Antes de explicar el concepto implícito en la definición de cantidad de flujo de aire, de las renovaciones de aire por hora, es necesario hacer una breve introducción sobre la configuración del flujo de aire. El flujo de aire en una sala limpia se describe muy frecuentemente por el tipo de modelo empleado. La selección de una configuración de flujo de aire debe basarse en los requisitos de limpieza y en la disposición de los equipos del proceso. La configuración del flujo de aire en una sala limpia puede ser unidireccional, no unidireccional o mixta. La configuración del flujo de aire en una sala limpia clase M3.5 (Clase 100) – ISO 5 (según ISO-14644-1) o más limpia es típicamente unidireccional, en tanto que en salas limpias clase M4.5 (Clase 1000) – ISO 6 (según ISO-14644-1) o menos limpias se utiliza un flujo de aire no unidireccional y mixto.

En el flujo de aire unidireccional, la velocidad de éste es 0,45 m/s +/- 20%; en el no unidireccional, la cantidad de flujo de aire se calcula según la experiencia. El valor mínimo es 20 V/h.

Establecida la clase de limpieza requerida, deben definirse los cambios de aire teniendo en cuenta la fuente de contaminación, que son el personal y los equipos.

En caso de que se conozca la proporción de contaminantes generados en la sala limpia, y en el caso realista de que no se introduzcan contaminantes desde la planta de HVAC (debido al filtro HEPA) se utilizará la siguiente

te fórmula para calcular la cantidad de flujo de aire que mantiene bajo el límite de clase la concentración de partículas en suspensión:

La fórmula que se aplica es la siguiente:

$$C = Coe^{-Rt} + \frac{G}{VR} (1 - e^{-Rt})$$

Siendo:

- G: relación de partículas generadas: partículas/min.
- V: volumen de la sala: m³
- R: cambios de aire: V/min.
- T: tiempo : min.
- Co: concentración inicial: partículas/m³
- C: concentración final: partículas/m³

Esta fórmula proporciona dos clases de información:

- a) El tiempo de recuperación (que es el requerido por la instalación para pasar de una determinada concentración de partículas en suspensión a otra más limpia) y:
- b) El nivel de clase de la sala en condiciones constantes, después de transcurrido totalmente el tiempo de recuperación. Esta segunda información se obtiene haciendo t muy largo (infinito) con lo que la fórmula se transforma en la siguiente:

$$C = \frac{G}{VR}$$

Las fórmulas anteriores se refieren al caso de mezclas de aire perfectas, lo que no es real. Para el caso real hay que aplicar un factor corrector, que depende de la posición de los dispositivos de alimentación y retorno, y que varía entre 0,85 y 6.

Volviendo a las fórmulas, podemos ver que la limpieza depende de la generación de contaminantes en la sala, es decir, de los equipos farmacéuticos y del personal.

Las personas que se mueven por la sala limpia con prendas

como blusas o batas de laboratorio generan una media aproximada de 2×10^6 partículas de 0,5 µm/min, unas 300.000 partículas de 5,0 µm/min y aproximadamente 160 partículas transportadoras de bacterias por minuto.

Si las personas usan ropa bien diseñada (batas, botas hasta la rodilla, capuchas, etc.) hechas de tejido fuerte, la reducción de partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$, $\geq 5,0 \mu\text{m}$ y de las transportadoras de bacterias será aproximadamente del 50%, 88% y 92%, respectivamente. No es mucha la información de que se dispone sobre la generación de partículas desde los equipos utilizados en la sala limpia, pero pueden representar cientos de millones de partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$ por minuto.

6. Conclusión

En la introducción se ha dicho que la exposición se iba a orientar hacia la planta de HVAC: después de esta presentación técnica, parece evidente la importancia que tiene esta planta de HVAC. Es posible llegar a un grado de acabado muy bueno de la sala utilizando materiales excelentes, pero si el equipo de HVAC no puede mantener los parámetros críticos (presión, caudal, clase de contaminación, temperatura y humedad relativa) no se alcanzará el propósito pretendido. Para ello, es fundamental la experiencia del ingeniero y su conocimiento de la actual GMP y de las normas. Este primer aspecto es esencial si se considera que no basta el simple conocimiento si no se traslada a una solución práctica.

