



■ José Luis Jiménez Álvarez  
Gerente TCI, S.L.L.

En el siguiente artículo se repasan los parámetros críticos a controlar durante las etapas de diseño de instalaciones HVAC para zonas estériles, con especial hincapié en los sistemas de filtración y gestión de flujo de aire

## Criterios de diseño de instalaciones HVAC para zonas estériles

### Fuentes de contaminación de partículas y requerimientos de limpieza del aire

Cuando hablamos de contaminación en el entorno de una sala limpia, ésta puede ser debida a partículas, microorganismos y endotoxinas.

Podemos diferenciar dos diferentes tipos de fuentes de entrada de contaminación a la instalación: fuentes internas y fuentes externas.

Las fuentes internas son aquellas que se originan dentro de la propia instalación. Las posibles fuentes internas son las siguientes:

- El sistema HVAC
- El proceso y las operaciones de fabricación
- Los operadores (normalmente la mayor fuente de contaminación)
- La introducción de materiales y equipos
- La introducción de la materia prima y el material en proceso
- Las áreas adyacentes de menor clasificación

Las fuentes externas son debidas a la introducción de aire fresco desde el exterior de la instalación. Las concentraciones de partículas en el aire exterior varían con la ubicación geográfica de la instalación. El sistema HVAC, acompañado siempre por un adecuado mantenimiento de la instalación, es el encargado de eliminar esta fuente de contaminación. Es decir, mediante un correcto diseño de los caudales de aire y de las etapas de filtración.

En la tabla 1, se muestran los requerimientos de concentración de partículas en

|       |       | EN REPOSO                   |        | EN FUNCIONAMIENTO |             |
|-------|-------|-----------------------------|--------|-------------------|-------------|
|       |       | MAXIMO NUMERO DE PARTICULAS |        |                   |             |
| CLASE |       | 0,5μ                        | 5μ     | 0,5μ              | 5μ          |
| A     | ISO 5 | 3.520                       | 20     | 3.520             | 20          |
| B     | ISO 5 | 3.520                       | 29     | 352.000           | 2.900       |
| C     | ISO 7 | 352.000                     | 2.900  | 3.520.000         | 29.000      |
| D     | ISO 8 | 3.520.000                   | 29.000 | NO DEFINIDO       | NO DEFINIDO |

Tabla 1. Requerimientos concentración partículas en el aire

el aire para las normas EU GMP Mar. 2009 y EN ISO 14644-1.

### Parámetros críticos medioambientales

Los siguientes parámetros medioambientales, usualmente son considerados como críticos en instalaciones de fabricación estériles:

- Parámetros específicos de cada producto
- Condiciones medioambientales (tabla 1)
- Flujos unidireccionales y su velocidad en áreas críticas
- Patrones de flujo del aire adecuados
- Temperatura
- Humedad
- Presión diferencial entre locales
- Recirculaciones del aire en sala por hora
- Tiempo de recuperación de la clasificación
- Niveles de ruido excesivos

Los valores adecuados de temperatura y humedad pueden ser determinados, bien por requerimientos específicos del producto, o bien por la necesidad de aumentar el grado de confort del operario, ya que en caso contrario, esto nos puede llevar a aumentar la carga microbiológica y de partículas producida por los operarios.

### Cascadas de presiones y presión diferencial entre locales

La primera fase del proceso de diseño de la instalación es identificar las áreas críticas. Por ejemplo, estas pueden ser:

- Zonas de llenado
- Entrada de viales en salas de llenado
- Zonas de acceso a autoclaves, liofilizadores,...
- Zonas de conexión a reactores de fabricación y almacenamiento
- Zonas de conexión a filtros esterilizantes

Una vez que se han identificados estas zonas, las cascadas de presiones deben implementarse para cumplir el siguiente criterio:

ZONA CRITICA → FONDO SALA  
ESTERIL → ZONAS PRODUCCION NO  
ESTERILES → EXTERIOR

Es decir, la integridad medioambiental de los diferentes entornos, se mantiene mediante una cascada de presiones desde clasificaciones de salas más restrictivas a menos, o dicho de otra manera, el aire "sucio"



no debe contaminar el aire "más limpio".

En la industria se suelen aceptar como valores de la diferencia de presión entre salas el entorno de 10 a 15Pa. Siendo un valor óptimo de diseño 12,5Pa y pudiéndose reducir a 10Pa el valor de la diferencia de presión para salas de igual clasificación.

Es necesario contar con herramientas que nos permitan evaluar el caudal de aire que fuga desde las zonas más limpias a las áreas adyacentes. Estas fugas se producen fundamentalmente a través de las puertas entre los diferentes locales.

Para ello, aplicando la ecuación de Bernoulli entre dos salas a diferente presión, conectadas por una o varias puertas, tenemos:

$$P_0 = P_1 + \frac{1}{2} \rho v^2$$

Donde:

$P_0$ : es la presión de la sala más limpia

$P_1$ : es la presión en la sala adyacente

$\rho$ : es la densidad del aire

$v$ : es la velocidad del aire en el área de fugas

A partir de la velocidad del aire en el área de fugas,  $A$ , podemos obtener el caudal de aire de fuga,  $Q$ , a partir de la siguiente expresión:

Es decir,

$$Q = Av$$

$$Q = A \sqrt{\frac{2(P_0 - P_1)}{\rho}}$$

En la expresión anterior no hemos tenido en cuenta la disminución de la velocidad de las fugas debida a las pérdidas por fricción y por la contracción de la vena fluida a la salida. Esto se tiene en cuenta mediante los coeficientes de viscosidad  $C_v$  y de contracción  $C_c$ . Estos dos coeficientes se agrupan en el coeficiente de descarga  $C_d = C_v C_c$ , este coeficiente tiene un valor de 0,62 para salida con borde afilado, 1 para salida con borde redondeado y 0,81 para tramo corto de separación entre salas (el caso más usual). Entonces podemos expresar el caudal como:

$$Q = C_d A \sqrt{\frac{2(P_0 - P_1)}{\rho}}$$

Ecuación que nos permite obtener el caudal de aire de fuga entre salas conocida la diferencia de presión y el área por el que se

**■ LA INTEGRIDAD MEDIOAMBIENTAL DE LOS DIFERENTES ENTORNOS, SE MANTIENE MEDIANTE UNA CASCADA DE PRESIONES DESDE CLASIFICACIONES DE SALAS MÁS RESTRICTIVAS A MENOS. EL AIRE "SUCIO" NO DEBE CONTAMINAR EL AIRE "LIMPIO"**

producen las fugas. Por ejemplo, para una puerta simple de 800x2000mm de luz, con una diferencia de presiones de 15Pa, obtenemos un caudal de fuga de unos 150m<sup>3</sup>/h.

#### Etapas de filtración de aire

Es una práctica común en instalaciones de producción estériles recircular aire procedente de las salas. Se trata de una buena práctica, siempre y cuando la zonificación de los climatizadores en la instalación se realice correctamente, es decir, cuando existan climatizadores independientes para cada zona de uso, grado de limpieza y que fabriquen simultáneamente diferentes productos. Por ejemplo, no se debe incluir en el mismo climatizador la zona de llenado estéril y la zona de pesadas.

# SALAS BLANCAS

En las instalaciones HVAC para zonas estériles se recomienda instalar las siguientes etapas de filtración:

- Filtro HEPA H-14 terminal en la sala estéril
- Filtro de bolsas F-9 (opcionalmente con una etapa posterior H-10 para aumentar la vida de los filtros terminales) a la salida del climatizador
- Filtro grueso G-4 (opcionalmente con una segunda etapa F-5 para aumentar la vida del filtro de bolsas) en la entrada del aire exterior
- Opcionalmente filtro HEPA H-14 en el retorno si el producto es de alta actividad o el mismo climatizador alimenta a dos zonas estériles que fabrican productos diferentes

## Patrones de flujo de aire, cálculo de caudales de aire

El flujo de aire en una sala limpia se puede describir 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 grado A, o más limpia (por ejemplo salas de microelectrónica ISO 3) es típicamente unidireccional, en tanto que en salas limpias grado B, o menos limpias se utiliza un flujo de aire no unidireccional o mixto.

En salas estériles con flujo no unidireccional, teniendo en cuenta que es necesario que la filtración HEPA sea terminal, es muy importante ubicar correctamente las impulsiones y retornos de aire en sala, siendo imprescindible que los retornos de aire se realicen a baja cota. En la figura 1 se muestran diferentes criterios de ubicación de retornos en sala.

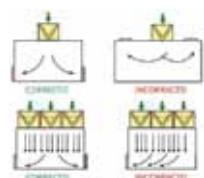


Figura 1. Criterios de ubicación de rejillas de retorno en salas estériles

En el flujo de aire unidireccional, la velocidad de éste es  $0,45\text{m/s} \pm 20\%$ ; en el no unidireccional, es necesario contar con herramientas que nos permitan calcular la cantidad de flujo de aire necesaria para obtener una clasificación determinada.

Establecida la clase de limpieza requerida, deben definirse los cambios de aire teniendo en cuenta las fuentes de contaminación.

En caso de que se conozca la proporción de contaminantes generada en la sala limpia, para aire bien mezclado y en el supuesto de que no existan infiltraciones, ya que la sala está presurizada, la concentración de partículas sigue la ecuación de conservación de la masa

$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} = (S - C)R + G \\ C(0) = C_0 \end{cases}$$

Dónde:

C: es la concentración de partículas por  $\text{m}^3$

G: es la generación de partículas por  $\text{m}^3$  y por hora

R: es el número de recirculaciones del volumen de la cámara por hora

S: es la concentración de partículas por  $\text{m}^3$  en la impulsión del aire

$C_0$ : es la concentración inicial de partículas por  $\text{m}^3$  en la cámara

Despreciando la variación de G con el tiempo la ecuación anterior se puede resolver para dar:

$$C = \left(C_0 - S - \frac{G}{R}\right)e^{-Rt} + S + \frac{G}{R}$$

Aplicando la ecuación anterior a nuestro caso (S despreciable debido al filtro HEPA), obtenemos:

$$C = \left(C_0 - \frac{G}{R}\right)e^{-Rt} + \frac{G}{R}$$

Las ecuaciones anteriores nos proporcionan por un lado el tiempo de recuperación (tiempo necesario para pasar de una clasificación a otra más limpia), y por otro la clasificación de la sala en condiciones estacionarias, es decir,

$$C = S + \frac{G}{R} \approx \frac{G}{R}$$

Las formulas anteriores se refieren a mezcla de aire perfecta, para el caso real hay que aplicar un factor corrector, que depende de la posición de las impulsiones y retornos en sala, y que varía entre 0,85 y 6.

Del desarrollo anterior, se desprende, que para conseguir una determinada clasificación en sala, es necesario recircular el aire a través de un filtro HEPA un número de veces, que será tanto mayor, cuanto más

■ **LOS VALORES ADECUADOS DE TEMPERATURA Y HUMEDAD PUEDEN SER DETERMINADOS, BIEN POR REQUERIMIENTOS ESPECÍFICOS DEL PRODUCTO, O BIEN POR LA NECESIDAD DE AUMENTAR EL GRADO DE CONFORT DEL OPERARIO, YA QUE EN CASO CONTRARIO, ESTO NOS PUEDE LLEVAR A AUMENTAR LA CARGA MICROBIOLÓGICA Y DE PARTÍCULAS PRODUCIDA POR LOS OPERARIOS**

restrictiva sea su clasificación.

A continuación se muestra la recomendación de número de recirculaciones por hora, en función del grado de limpieza de la sala.

| CLASIFICACION | R     |
|---------------|-------|
| D             | 12-20 |
| C             | 20-40 |
| B             | 40-60 |

Tabla 2. Recomendación recirculaciones/hora en sala

Mediante los valores de la tabla 2, y diseñando los caudales de tal manera que sean capaces de combatir la carga térmica en sala, podemos calcular el caudal de aire en sala mediante la siguiente expresión:

$$Q = \max \left\{ VR; \frac{q}{\rho \Delta h} \right\}$$

Dónde:

V: es el volumen de la sala

q: es la carga térmica total (sensible + latente)

$\Delta h$ : es la variación de entalpía entre las condiciones de impulsión del aire y las condiciones deseadas en sala.

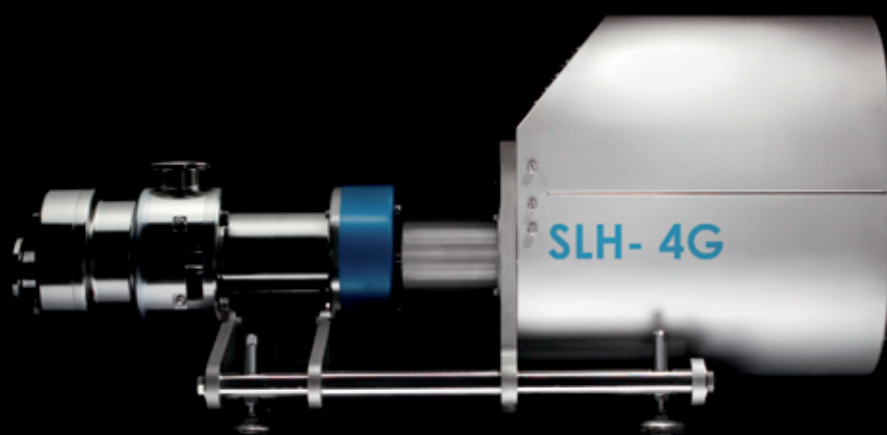
## Conclusiones

Después de esta presentación técnica, se hace evidente la importancia que tiene no sólo la utilización de materiales de muy buena calidad para la construcción salas estériles, sino la utilización de correctas herramientas de cálculo y diseño que garanticen la idoneidad de los parámetros críticos: limpieza del aire, presión, caudales de aire, tiempo de recuperación,...

## Referencias:

- EU GMP, Mar. 2009
- EN ISO 14644, May. 1999
- ISPE Baseline, Sterile Manufacturing Facilities, Ene. 1999
- ISPE GoodPractice Guide, HVAC, 2009

# BOMBAS BORNEMANN PARA ALIMENTOS, FÁRMACOS Y MÁS



## LA REFERENCIA EN BOMBAS HIGIÉNICAS

Las bombas BORNEMANN SLH de doble tornillo son de flujo único y autoaspirantes. Dos husillos de transporte sin contacto entrelazados uno dentro de otro forman cámaras cerradas con la carcasa de la bomba, que se mueven hacia el espacio de presión según el sentido de rotación. El bombeo axial permite un proceso de bombeo suave con pulsaciones bajas. De esta forma se protege el

producto bombeado y se conserva el tamaño, la apariencia y las propiedades del mismo.

El principio 2 en 1 permite bombear y limpiar con una bomba: gracias a al amplio rango de velocidades hasta un máx. de 3600 rpm, las fases de proceso así como los ciclos de limpieza y CIP, se pueden llevar a cabo con solo una bomba.



**B** **Bornemann  
Pumps**

**Joh. Heinr. Bornemann GmbH**  
Gran Vía de les Corts Catalanes 583,  
5ª planta.  
08011 - Barcelona  
Tel. 93 4451783  
Fax. 93 3063499  
[www.bornemann.com](http://www.bornemann.com)

**Joh. Heinr. Bornemann GmbH**  
Industriestraße 2  
31683 Obernkirchen  
Alemania