

## La variable renovaciones aire/hora, la gran olvidada

En este artículo, la empresa Gometrics S.L. explica la importancia de una correcta renovación de aire en las salas blancas de la industria farmacéutica. Destaca en particular la necesidad de monitorizar la variable de renovaciones aire/hora, que tiene un impacto significativo sobre la calidad de las operaciones.

**ORIO L VILA**  
DEPARTAMENTO DE CUALIFICACIONES,  
GOMETRICS S.L.

**SERGIO DE MIGUEL**  
DIRECTOR DE GOMETRICS S.L.

En la industria farmacéutica se exigen los más altos estándares de calidad, y una de las zonas sometidas a más control por las autoridades son las salas blancas. Estos espacios, sujetos a las Normas de Correcta Fabricación (NCF), deben mantener niveles específicos de partículas no viables, en función de las actividades que se desarrollen en ellas. Las partículas no viables se forman por la desintegración de materiales de gran tamaño o por la condensación de partículas o gotas de pequeño tamaño. Estas partículas pueden actuar como agentes transportadores de partículas viables y afectar a la esterilidad del producto. El presente artículo tiene como objetivo realizar una reflexión crítica sobre las renovaciones aire/hora en salas blancas, un factor crucial para garantizar la calidad y seguridad de los productos farmacéuticos.

Las salas limpias se clasifican en cuatro niveles o grados bien diferenciados. El grado "A" el más restrictivo y aplica, por ejemplo, a salas de acondicionamiento primario para inyectables. En el otro extremo se encuentra el grado "D", con límites menos exigentes, utilizado en zonas limpias para etapas menos críticas de la fabricación de productos estériles como por ejemplo en la manipulación de componentes tras su lavado.

La tasa de renovación de aire en las salas blancas es un parámetro fundamental para controlar la concentración de partículas y minimizar el riesgo de contaminación. Esta tasa se define como el número de veces que el aire total de la sala es reemplazado por aire limpio en una unidad de tiempo, generalmente expresada en renovaciones por hora (ren/h).

Además del control de partículas no viables, las Normas de Correcta Fabricación (NCF) en

MÁXIMA CONCENTRACIÓN DE PARTÍCULAS PERMITIDA SEGÚN CLASIFICACIÓN

| Grado | Límite máximo para total de partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                            | Límite máximo para total de partículas $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                                |
|-------|--|----------------------------|--|--------------------------------|
|       | En reposo  | En operación               | En reposo  | En operación                   |
| A     | 3.520  | 3.520                      | Sin especificar <sup>(a)</sup>   | Sin especificar <sup>(a)</sup> |
| B     | 3.520  | 352.000                    | Sin especificar <sup>(a)</sup>   | 2.930                          |
| C     | 352.000  | 3.520.000                  | 2.930  | 29.300                         |
| D     | 3.520.000  | Sin definir <sup>(b)</sup> | 29.300   | Sin definir <sup>(b)</sup>     |

(a) La clasificación incluyendo partículas de  $5 \mu\text{m}$  puede ser considerada como CCS o tendencia histórica.

(b) Para el grado D, los límites en operación no están definidos. El fabricante debería establecer los límites en operación basándose en la evaluación del riesgo y los datos de rutina donde sea necesario.

la industria farmacéutica establecen requisitos específicos para la direccionalidad del aire y los gradientes de presión. Estos parámetros son fundamentales para garantizar la calidad y seguridad de los productos farmacéuticos, minimizando el riesgo de contaminación.

Las Normas de Correcta Fabricación establecen gradientes de presión mínimos entre salas blancas adyacentes cuando se cambia de un grado a otro. Por ejemplo, al pasar de un grado "C" a un grado "D", se debe establecer un gradiente de presión que impida el flujo de aire desde la sala de menor clasificación hacia la de mayor clasificación. En el caso de salas blancas del mismo grado, como por ejemplo entre dos salas de grado "B", los requerimientos de direccionalidad pueden ser menos estrictos, pero aun así deben estar definidos en función de la aplicación específica de cada sala.

La presión y depresión se debe controlar y monitorizar en tiempo real. Esto permite evitar la contaminación de salas, ya sea por fugas de aire desde el exterior o por el cruce de aire de un sistema a otro. Gracias a ello, se dispone de una trazabilidad de la direccionalidad del aire.

Para garantizar un control preciso, se utilizan sistemas de monitorización que registran continuamente los datos de presión en cada sala. Esta información se traza y analiza para detec-

tar cualquier anomalía que pueda comprometer la integridad del ambiente controlado.

Las partículas no viables deben monitorizarse de forma constante, y los puntos de monitorización deben basarse en el estudio formal de análisis de riesgo. En zonas limpias con clasificación grado "A" y "B", las partículas se monitorizan continuamente cuando se está trabajando en procesos críticos. La monitorización de las partículas en zonas con límites de grado "C" y "D", dependerá de la frecuencia de monitorización en funcionamiento dependiendo de la naturaleza de las operaciones realizadas, pero siempre debe alcanzarse el periodo de limpieza o tiempo de recuperación recomendado que ronda en torno a los 15-20 minutos.

Además de las presiones y las partículas no viables, cabe mencionar el control microbiológico ambiental, donde de forma periódica se realizan muestreos. Existen dos tipos de métodos de validación, uno es el conocido como "muestreo volumétrico del aire" y el otro es el "método de placas de sedimentación", el cual se utiliza cuando se realizan operaciones asépticas. Este último, aun siendo un proceso más largo, requiere destinar menos horas de personal técnico para su realización y es igual de válido que el muestreo volumétrico.

Otras variables a monitorizar son las condiciones ambientales. Por un lado, la temperatu-

ra, que por lo general debe estar comprendida entre los 15 y 25 °C y, por otro lado, la humedad relativa siendo en muchos procesos una variable crítica para la calidad del producto dado que puede crear condensados indeseados.

## ¿Qué sucede con la variable de renovaciones aire/hora?

En la guía de Normas de Correcta Fabricación (NCF) no se definen valores exactos de renovaciones de aire. Se requiere que sean las necesarias para cumplir la norma en cuanto a número de partículas y para asegurarse que el tiempo de recuperación de la calidad de aire en la zona limpia sea inferior a 20 minutos. Además de la cascada de filtros, la cantidad de aire impulsado en la sala (renovaciones aire/hora) está directamente relacionado con la calidad del ambiente de ésta. A mayor renovación menor cantidad de partículas presentes en el ambiente y menor tiempo de recuperación.

Dicho esto, se establecerán unos mínimos de renovaciones aire/hora que nos aseguren cumplir con los requisitos del grado que corresponda y que se comprobarán y documentarán semestralmente en el caso de salas A y B, y anualmente en el de las salas C y D.

Respecto al periodo entre recualificaciones, ¿existe algún método para obtener información precisa sobre el caudal de aire real que se está impulsando dentro de la sala blanca?

Sí, siempre se dispone de la información que recibimos de los sensores del climatizador, (habitualmente transmisores que miden la presión diferencial en los ventiladores de éste), y podemos saber con más o menos precisión el aire que impulsa en todo momento. Sin embargo, esto no asegura que el aire que sale del climatizador sea el disponible en las salas. En

el caso de algunas salas con requerimientos especiales, por la naturaleza de las actividades a realizar, se instala un climatizador exclusivo para la sala en cuestión y se reduce así la posibilidad de que el aire impulsado en el climatizador no sea el mismo que llega a la sala (para cumplir con el grado requerido). Un caso habitual, por ejemplo, es cuando se quiere evitar a toda costa el cruce de aire con otras salas, o cuando se presentan aplicaciones ATEX.

Pero, este no es el caso más habitual, en la mayoría de instalaciones un mismo climatizador da servicio a más de una sala, entonces ¿cómo aseguramos?, ¿cómo sabemos que el aire impulsado en cada sala es siempre el deseado, el necesario, el que se disponía durante la cualificación, el suficiente para cumplir con el grado que aplica?

Existen muchas situaciones que pueden llevar a un desajuste del caudal impulsado con respecto al caudal de diseño. Una evidente es la que se produce por la colmatación de los filtros terminales (en sala). Otra situación de riesgo es el atasco de la compuerta de impulsión de aire en sala. En casos más extremos, la conexión del conducto con el cajón del difusor o filtro se puede desprender. En esta situación, el climatizador seguirá impulsando el aire, sin que nos percatemos del fallo.

Es cierto que algunas de las diferentes caústicas comentadas, se pueden detectar con la monitorización de la presión en la sala, pero no disponemos de la certeza del aire impulsado.

Hace tiempo que, en instalaciones nuevas, las compuertas que se instalan para regular el caudal de impulsión llevan implícitos sensores para la medición (por sondas pitot, por hilo caliente, entre otras). Sin embargo, en muchas ocasiones no se establecen como variable a

monitorear, o visualizar en el sistema de control SCADA.

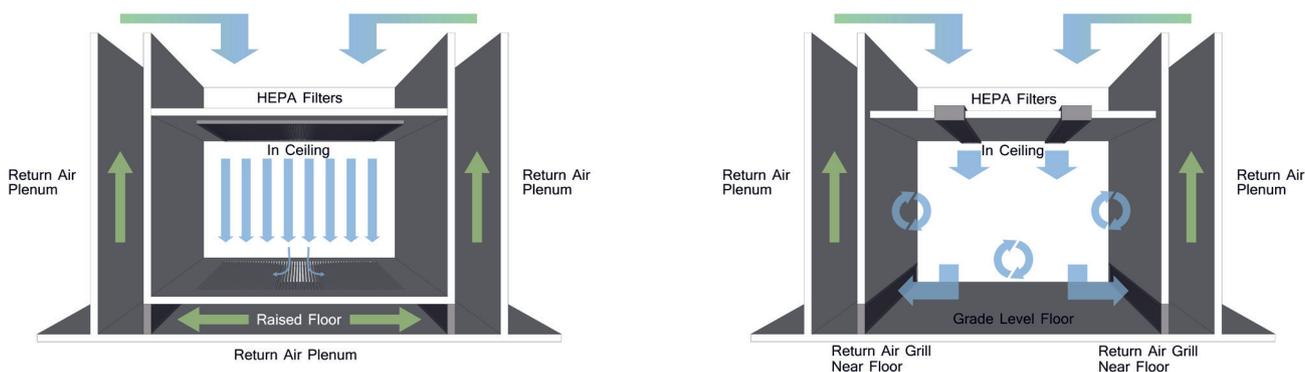
## ¿Qué pasa con las instalaciones existentes? ¿Con instalaciones con 15, 20 o 30 años de antigüedad?

Implementar la automatización de regulación de caudal en sala, requiere unas modificaciones relativamente importantes que, además del coste de la instalación, implican la recualificación de las salas tras realizar modificaciones.

Existen varias soluciones relativamente simples, para poder implementar el registro, la monitorización, en definitiva, para disponer con fiabilidad y certeza que el aire que llega a la sala es el deseado.

Más interesante es aún en salas blancas con flujos de aire unidireccionales, también conocidos como flujos laminares, son un tipo de flujo de aire que se caracteriza por mover el aire en una sola dirección a velocidad constante y con líneas de corriente paralelas para que no se generen turbulencias. Este tipo de flujo se utiliza en entornos controlados donde se requiere un alto nivel estéril, por ejemplo, en cabinas de seguridad biológica o flujos laminares donde se monitoriza la velocidad impulsada. ¿Por qué no implementar la regulación de caudal en salas unidireccionales?

En la industria farmacéutica, la obtención de un producto final de calidad es el objetivo primordial de todo proceso de producción. En este contexto, las estrategias de renovación de aire, el caudal impulsado y la velocidad de impulsión se convierten en elementos cruciales para garantizar un ambiente controlado y óptimo en las salas blancas. De hecho, la calidad del aire en estas instalaciones es un factor determinante para alcanzar la máxima calidad del producto farmacéutico ●



Flujo de aire unidireccional