

# Calificación del sistema de HVAC en una planta de producción de IFA

Otto Reyes, Lissette M. Luis, Rodney Pérez, Gerardo Limia

Grupo Nacional de Validación. Calle 25 No. 222A14 e/ 222A y 230. La Giraldilla, La Lisa. Ciudad de La Habana. Cuba.

E-mail: oreyes@finlay.edu.cu

La calificación de áreas asépticas constituye uno de los requerimientos esenciales en el cumplimiento de regulaciones nacionales para la fabricación de productos estériles. Se realizó la calificación inicial (as built) de una Planta de Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) para la fabricación de vacunas contra tétanos, fiebre tifoidea y tos ferina. Las comprobaciones estuvieron basadas en normas internacionales y para ello se empleó un equipamiento que cumple con los requerimientos para la industria farmacéutica. Pudo comprobarse que el sistema de clima es capaz de garantizar los parámetros críticos de operación de las áreas limpias, aunque algunos criterios de pruebas opcionales no fueron cumplidos. Los resultados obtenidos sirven como referencia para el control de los parámetros del sistema de HVAC y para la toma de acciones correctivas.

**Palabras clave:** Calificación de áreas limpias, integridad de filtros HEPA, conteo de partículas.

## Introducción

La Planta de Producción de IFA tiene como objetivo la producción del principio activo para la elaboración de las vacunas de DPT en diferentes campañas de producción. La misma está dividida en cuatro áreas principales:

- Área viva de Producción de Toxide Tetánico
- Área de Purificación
- Área de Apoyo
- Área viva de Producción de Difteria–Pertussis

El sistema de clima de la misma está constituido por cuatro unidades manejadoras de aire (una para cada zona de trabajo, definida anteriormente), independientes una de las otras. Estas se encargan de mantener la temperatura entre 18 °C y 24 °C, respectivamente, y 2 unidades intensificadoras instaladas en los conductos de retorno, con el objetivo de vencer la resistencia al paso del aire al atravesar este los filtros HEPA de contención, ubicados en las áreas vivas de producción de toxoide tetánico, difteria y pertussis, respectivamente.

La distribución de las unidades manejadoras de aire por áreas de estudio es la siguiente:

**Unidad Manejadora de Aire 1000:** Área viva de Producción de Toxide Tetánico, dedicada a la fermentación de *Clostridium tetani* y la obtención de toxina tetánica. Posee, además, locales para el lavado y esterilización de los materiales utilizados en ella, así como un cuarto refrigerado para mantener en cuarentena los lotes liberados de los toxoides tetánico antes de pasar al cuarto de purificación.

**Unidad Manejadora de Aire 1001:** Área de Purificación, donde se realizan los procesos de purificación tanto de difteria como de tétanos después de los procesos de inactivación y la mezcla de cepas inactivadas de *Bordetella pertussis*.

**Unidad Manejadora de Aire 1002:** Área de Apoyo, dedicada a la preparación de buffer y materiales para su utilización en el área de Purificación, en ella se realiza la preparación de los medios para enviarlos a las diferentes zonas de fermentación aerobia y anaeróbica.

**Unidad Manejadora de Aire 1003:** Área de Producción de Difteria y Pertussis, dedicada a las fermentaciones aerobias de *Bordetella pertussis* y *Corynebacterium diphtheriae* y la obtención de toxina diftérica. Al igual que el área de Producción de Toxide Tetánico, posee locales destinados al lavado y esterilización de materiales utilizados en la misma.

El objetivo del estudio consistió en demostrar mediante la calificación de la operación que los criterios de diseño se mantienen de acuerdo con las especificaciones del fabricante y que estos cumplen con los requisitos planteados por las Buenas Prácticas de Manufactura cubanas y las regulaciones internacionales que rigen la producción de productos biológicos parenterales, que exigen para este tipo de producción controles más estrictos sobre el medio que rodea al producto que se está fabricando.

## Materiales y Métodos

El cronograma de pruebas que formaron parte de la calificación de las áreas limpias fue dispuesto de la siguiente manera:

1. Comprobación de la integridad de los filtros HEPA.
2. Comprobación del caudal de aire.
3. Comprobación del diferencial de presión entre locales.
4. Comprobación del nivel de limpieza del aire.
5. Prueba de recuperación del sistema.
6. Comprobación del nivel de ruido.

Todas las pruebas realizadas durante la validación del sistema de HVAC de la planta de producción fueron llevadas a cabo en condiciones de reposo. Para la realización de las mismas se utilizaron las guías de la IEST (1), el Anexo 1 de la EC (2) y las normas ISO (3) bajo la cual se realizó el análisis estadístico de la clasificación de la limpieza del aire.

Los criterios de aceptación fueron establecidos utilizando la *Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing* (cGMP) (4), las guías mencionadas anteriormente y los parámetros establecidos por diseño.

La comprobación de la integridad de los filtros HEPA terminales se realizó como parte del “Commissioning”, inyectando el aerosol (Emery 3004) de desafío emitido por el generador de aerosoles a través de los retornos de aire de cada área y escaneando el filtro según se describe en la guía IES-RP-CC006.2 *Testing Cleanrooms* (1).

La medición de la temperatura y humedad relativa y sus uniformidades se realizaron a la altura del puesto de trabajo, la recolección de datos se realizó después de haber atemperado los sensores por un tiempo de 15 min, con un intervalo de 5 min entre cada medición y por un periodo de tiempo de 1 h.

Para realizar la prueba donde se verifica el nivel de ruido en los locales, se procedió a colocar el sonómetro a una altura de 1,5 m del piso.

La verificación del nivel de limpieza del aire se realizó después de haber establecido el número de puntos de muestreo, según lo establece la ISO 14644-1, utilizando los 6 canales dispuestos por el contador de partículas, aunque el análisis estadístico se realizó utilizando las partículas de 0,5 µm.

La prueba de recuperación de la clase de limpieza se realizó en locales con clasificación de la limpieza del aire clase ISO 7.

Para el estudio se utilizaron los siguientes materiales e instrumentos de medición:

- Micromanómetro electrónico marca Shortridge Instruments, inc., modelo ADM-870, fabricado en USA, utilizado para la comprobación del flujo de aire suministrado a través de los filtros HEPA terminales, y de la presión diferencial entre los locales adyacentes.
- Generador de aerosol marca ATI (Air Techniques), modelo TDA-5B, fabricado en USA, utilizado en la comprobación de la integridad de los filtros HEPA, para lo cual se utilizó el Emery 3004 (Poli Alfa Olefina PAO).
- Fotómetro de aerosol marca ATI (Air Techniques), modelo TDA-2G, fabricado en USA, para la comprobación de la integridad de los filtros HEPA terminales.
- Sonómetro marca Testo, modelo 816, fabricado en Alemania, para la medición de los niveles de ruido.
- Termo higrómetro-registrador marca Pico Technology, modelo Enviromon EL008, fabricado en Inglaterra, para la medición de la temperatura y la humedad relativa.
- Contador de partículas marca Innovation Climet, modelo CI-500A-01, para la verificación de la clase de limpieza de acuerdo con la ISO 14644-1.

## Resultados y Discusión

La calidad del aire que rodea el producto es considerada como “impacto directo”. Los sistemas de “impacto directo” están sujetos a

prácticas de calificación que incorporan una revisión mejorada, controles y pruebas contra especificaciones y requerimientos necesarios para cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación (5).

Durante el proceso de calificación de las áreas limpias el primer estudio lo constituyó la comprobación de los caudales de aire existentes en los diferentes locales, resultados que se muestran en la Tabla 1.

Como se observa en esta Tabla, del total de locales existentes, 4 de ellos no alcanzan los valores de caudal establecidos por el diseño, siendo el transfer de entrada de personal al área de Producción de DP el de mayor déficit con un 15%, lo cual equivale a 47 m<sup>3</sup>/h; también se indican locales en los que la diferencia entre el caudal medido y el de diseño resultó cero, presentándose ambos casos en áreas en los que el total de aire de suministro excede al esperado. Tanto en el caso del área de Producción de Tétano (con dos locales con déficit de caudal de inyección), como el área de Producción de DP (con la misma cantidad que el anterior), los valores de caudales totales suministrados por las manejadoras de aire superan en un 8% al valor de los caudales esperados, por lo que la presencia de locales con caudales inferiores en ambos casos es debido a un incorrecto manejo de las válvulas de inyección de aire colocadas a la entrada de los filtros HEPA terminales.

Una vez concluida la comprobación de los caudales de aire se realizó la medición de los gradientes de presión entre los locales, la cual arrojó que el 95% de los locales cumplen con los valores de presión diferencial establecidos. El no cumplimiento de los mismos se localizó en dos locales (5% del total), como se explica a continuación:

- El diferencial de presión entre la taquilla del personal para entrar al área de purificación con clasificación ISO 7 y el transfer de personal aledaña a la misma con clasificación ISO 8 solo alcanza 6 Pa; *Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing* de la FDA (4) establece que el límite de presión entre locales con diferente clasificación entre 10– 5 Pa.
- El diferencial de presión entre el transfer de personal de entrada al área de producción de DP con clasificación ISO 8 y el pasillo exterior no clasificado solo alcanza los 10 Pa; *Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing* (4) establece que el límite de presión entre locales clasificados con no clasificados en no menos de 12,5 Pa.

La obtención de conteos de partículas que satisfagan las exigencias establecidas, en función de las actividades a realizar en cada local, está directamente relacionado con los resultados alcanzados en otros parámetros como lo son caudal de aire suministrado (incide en renovaciones de aire por h, gradientes de presión (segregación de los locales en función del nivel de limpieza establecido), integridad de los filtros HEPA, así como un correcto diseño de los locales, que permita una adecuada dilución de las partículas generadas o existentes en el ambiente.

**Tabla 1. Resultados de la determinación del caudal de aire**

Área	Descripción del Local	Caudal Medido (m <sup>3</sup> /h)	Δ (Real/Diseño) %
Tétano	Fregado	1258	-3
	Multiplicación	2367	14
	Fermentación	3330	6
	Incubación	3355	8
	Separación celular	689	9
	Semipurificación	1228	21
	Pasillo	906	2
	Taquilla	396	-2
	Transfer de materiales	158	17
	Transfer	162	20
Purificación	Transfer	180	13
	Purificación	3841	10
	Filtración	1737	7
	Air-Lock	143	90
Apoyo	Taquilla	650	0
	Fregado	976	10
	Preparación de soluciones	2328	15
	Transfer	520	7
	Taquilla	404	0
	Transfer de Materiales	445	10
DP	Pasillo	892	0
	Transfer de entrada de personal	258	-15
	Fregado	1557	13
	Fermentación	3381	7
	Multiplicación	2618	8
	Taquilla de entrada de personal a semipurificación	745	15
	Semipurificación	2695	5
	Transfer de materiales	130	-4
	Taquillas	496	52
	Pasillo	1537	5
	Muestreo	503	4
	Transfer de entrada de personal	258	-15
	Fregado	1557	13

El análisis de la limpieza del aire en las diferentes áreas fue realizado a partir de la determinación de la cantidad de partículas de 0,5 μm presentes en el ambiente (se escoge esta dimensión al constituir las mismas el vehículo ideal para el transporte de partículas viables). Del total de locales evaluados el 96% alcanzó niveles de limpieza inferiores en una clase al establecido y solo en el 4% (cuatro locales) la cantidad de partículas de 0,5 μm existentes superan al valor correspondiente a la clase inmediata inferior.

Dos de los casos encontrados pertenecen a locales con clasificación ISO 7 (352 000 p/m<sup>3</sup>) y los dos restantes a locales con clasificación ISO 8 (3 520 000), todos estos pertenecientes al área de producción de DP.

Una vez comprobado que el nivel de limpieza en las áreas es el adecuado, es preciso determinar, para las áreas con clasificación ISO 7 y las ISO 8 seleccionadas previamente, que las mismas son capaces de recuperar su estado original de limpieza al ser sometidas a niveles altos de generación de partículas, simulando una posible falla del sistema de HVAC o una emisión excesiva de partículas al ambiente que rodean los puestos de trabajo. A esta prueba se le denomina prueba de recuperación del sistema y fue llevada a cabo en 8 locales, el tiempo de recuperación estuvo en el rango comprendido entre los 6 y los 17 min, satisfaciéndose el criterio de aceptación de 20 min establecidos en la guía de la Comunidad Europea *EC Guide to Good Manufacturing Practice Revision to Annex 1*, que plantea que las condiciones particulares

dadas para el estado de reposo deben ser alcanzadas después de un período de limpieza entre 15 – 20 min (6).

Las áreas de producción deben estar suficientemente ventiladas, con controles en las facilidades de los parámetros del aire, los que incluyen temperatura, humedad y filtración, apropiadas ambos para los productos manejados. En el caso de la temperatura y la humedad relativa no deben ser incómodas debido a la calidad de la ropa que se utiliza en las áreas limpias (7). El estudio del comportamiento de estos dos parámetros fue realizado en locales donde el personal se mantiene por largos períodos de tiempo realizando labores consideradas como críticas y en locales donde se hacen tareas de apoyo (esterilización, lavado, etc.). Un total de 14 locales fueron seleccionados para comprobar si el sistema de HVAC era capaz de mantener dentro de  $22 \pm 2$  °C de temperatura y  $55 \pm 5\%$  de humedad relativa dentro de los rangos admisibles, el resultado fue el siguiente:

- El 100% de los locales (14) mantuvieron los valores de temperatura y humedad relativa promedio dentro del rango establecido como admisible.
- El 14% de los locales presento problemas con la homogeneidad de la temperatura (4 locales), mientras que el 64% (9) presentó esta misma dificultad con la humedad relativa.

Muchos elementos pueden influir pero fundamentalmente el sistema de clima, cuyo control es muy complejo, después de ser instalado. La verificación del nivel de ruido se llevó a cabo en 8 locales, en 6 se detectaron valores superiores a los 70 dbA (valor máximo admisible), producto a que el equipamiento existente en las mismas se encontraba funcionando (lavadoras de ropa, hornos de secado, fermentadores, etc.). En el caso específico del local de purificación el exceso en el nivel de ruido se localiza próximo a los ventiladores que forman parte de los módulos con flujos de aire unidireccional presentes en el área.

El ruido es con frecuencia un problema durante la calificación de las áreas asépticas. Hay muchos elementos pueden influir pero

fundamentalmente el sistema de clima cuyo control es muy complejo, después de ser instalado (8)

## Conclusiones

Con las comprobaciones realizadas se demostró que el sistema de clima es capaz de mantener en condiciones estáticas los parámetros críticos de las áreas de fabricación, como son los cambios de aire por hora, las presiones diferenciales, integridad de filtros HEPA y el nivel de limpieza.

Otros parámetros como temperatura, humedad y nivel de ruido no alcanzan los valores de diseño, por lo que se sugirieron modificaciones.

## Referencias

1. Working Group 006 of the Standards and Practices Committee of the Institute's Contamination Control Division: "IES-RP-CC006.2. Testing Clean Rooms". Institute of Environmental Sciences. United States. 1997.
2. EC Guide to Good Manufacturing Practice. Revision to Annex 1. 2003.
3. ISO.14644-1:" Cleanrooms and Associated controlled environments", Part 1: Classification of air Cleanliness , 1999.
4. United States Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing- Current Good Manufacturing Practice. 2003.
5. ISPE Pharmaceutical Engineering Guide. Commissioning and Qualification. 2001.
6. CECMED. Anexo 4: Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles, Regulación 16. 2000.
7. WHO Technical Report Series. No 902. Good Manufacturing Practices for Sterile Pharmaceutical Products. 2002.
8. Schwartz Leonard. Heating, Ventilation, and Air Conditioning Considerations for Pharmaceutical Companies. Pharmaceutical Engineering. 1994; 14(4):68-72.

## Qualification of a HVAC (Heating, Ventilating and Air Conditioning) system in a production plant of API (Active Pharmaceutical Ingredient)

### Abstract

Qualification of aseptic areas is one of the essential requirements to meet national regulations for production of sterile products. Initial qualification (as built) of a plant producing Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) for manufacturing vaccines against tetanus, typhoid fever and whooping cough, was carried out. Tests were based on international standards and they were carried out using equipment that fulfills the requirements for the pharmaceutical industry. It was proven that the climate system guarantees all operation critical parameters of clean rooms, although some approaches of optional tests were not met. Results serve as reference for controlling parameters of the HVAC system and taking corrective actions.

**Keywords:** Qualification of clean rooms/ HEPA filter leak test/ room particle count.