

# LE CLEAN ROOMS NELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA

**CARLO MAISANO**

Vertical Market Manager - Siemens Building Technologies - Landis & Staefa Division

**SALVATORE GALATI**

Engineering Service Manager - Zambon Group

## **1 Premessa**

In molte attività di lavoro occorre che l'aria abbia determinati requisiti per permettere la buona riuscita del ciclo di produzione, ed il mantenimento di condizioni ottimali per il benessere degli operatori. Questo può essere raggiunto attraverso un'appropriata progettazione degli ambienti di lavoro e dei relativi sistemi di climatizzazione.

Quando ciò viene realizzato si suol dire che l'impianto in generale è a "contaminazione controllata".

Molti processi produttivi eseguiti nell'industria farmaceutica devono essere necessariamente realizzati in aree a contaminazione controllata, la denominazione stessa data ad alcune zone all'interno degli insediamenti produttivi farmaceutici "Area Sterile" ci indica intuitivamente le rigorose necessità di controllo dei loro parametri ambientali.

Quali siano i contaminanti da controllare è strettamente dipendente dal processo.

Un tipico esempio a tutti noto è rappresentato dal classico sistema di condizionamento che serve solo a mantenere condizioni ottimali per il benessere del personale.

Questo viene ottenuto attraverso il controllo della temperatura e della concentrazione del "contaminante" vapor d'acqua.

Normalmente, in tali impianti vengono posizionati dei sistemi filtranti di bassa efficienza studiati, non tanto per benessere del personale, ma per un corretto funzionamento degli elementi di scambio termico.

Se invece, oltre che al benessere, l'impianto è destinato a mantenere delle condizioni interne di "accettabile polverosità" dell'aria è evidente che il sistema di filtrazione deve essere adeguatamente sviluppato.

Il termine “accettabile polverosità” non deve trarre in inganno in quanto in moltissimi campi dell’attività produttiva, di ricerca od in generale ad elevata tecnologia, può significare valori di concentrazione talmente bassi da necessitare di strumenti tipo il microscopio elettronico per la loro misura.

E’ altresì evidente che i contaminanti da controllare non possono essere rappresentati solo dal particolato aeroportato ma anche da vapori o, più in generale, da aeriformi presenti negli ambienti perché fondamentali dell’attività lavorativa (solventi nell’industria chimica e farmaceutica, gas di anestesia nelle sale operatorie, ecc.) o perché introdotti con l’aria esterna.

Normalmente una camera nella quale viene tenuto sotto controllo il particolato aeroportato viene definita con il termine “camera bianca” o, con dizione anglosassone “Clean Room”.

Sono, per esempio, delle camere bianche gli sterili della industria Farmaceutica.

Sono ormai molti anni che vengono costruiti impianti a contaminazione controllata per svariati tipi di industrie.

La molla a questo sviluppo tecnologico nel nostro paese, fu fornita fundamentalmente proprio dall’industria farmaceutica per soddisfare l’esigenza dei mercati esteri prima e nazionali dopo.

Storicamente le prime camere bianche furono realizzate negli U.S.A. dove fu scritto il primo standard relativo al controllo ed alla classificazione della pulizia dell’aria in funzione delle polveri aeroportate (F.S. 209 A).

E’ bene ricordare che l’elemento fondamentale che rese possibile la realizzazione delle prime camere bianche fu la disponibilità commerciale a costi ragionevoli dei cosiddetti filtri assoluti.

Disponibilità dovuta al massiccio uso che se ne faceva, e se ne fa, negli impianti di ventilazione dei centri nucleari.

Ma al settore nucleare la moderna impostazione degli impianti a contaminazione controllata deve anche i suoi fondamenti teorici, in particolare l’analisi dei rischi, dell’affidabilità, l’impostazione dei controlli e della manutenzione.

Difatti il passaggio dal concetto di camera bianca al concetto di impianto a contaminazione controllata implica che la camera bianca non è più un’entità a se stante in grado di fornire certe prestazioni riproducibili, ma è un componente del sistema di produzione le cui prestazioni devono essere stabilite in funzione di tutta la catena produttiva.

In pratica significa che all’insieme costituito dall’apparecchiatura di processo, dagli ambienti, dall’impianto di condizionamento, dal personale etc. va applicata l’analisi del rischio, dove con

rischio si intende la probabilità di danneggiamento del prodotto moltiplicata per la quantità di prodotto danneggiabile.

Il rischio globale accettabile del processo è normalmente fissato a priori e deve essere maggiore di quello calcolato per l'impianto produttivo.

Da questa analisi parte la definizione delle componenti tecnologiche conformi e su questa prima stesura del progetto si esegue l'analisi di affidabilità per verificare che le prestazioni siano mantenute e se eventuali malfunzionamenti, spesso non rilevabili in tempo, possono far aumentare il rischio.

Se teniamo presente che parte del pulviscolo aeroportato è costituito dalle U.F.C., ovvero particelle supportanti un microrganismo o un aggregato che può sviluppare una colonia in un terreno opportuno, si capisce come mai questi impianti siano fortemente richiesti dalle industrie farmaceutiche anche se la loro adozione comporta notevoli variazioni della prassi produttiva, della manutenzione e del management.

Riassumendo, il progetto di un impianto di ventilazione a contaminazione controllata deve tenere conto delle seguenti linee guida:

la ventilazione deve essere considerata come parte dell'impianto di processo;

la definizione delle caratteristiche funzionali deve essere fatta in funzione dell'analisi del rischio applicata all'intero processo. Quando questo non sia possibile è necessario estrapolare le soluzioni in funzione dei risultati ottenuti;

sugli impianti deve essere eseguita l'analisi di affidabilità dalla quale derivare la cadenza degli interventi di manutenzione per permettere il mantenimento nel tempo delle caratteristiche funzionali.

## **2 Aspetti Normativi**

Il processo del controllo della contaminazione parte da una analisi del rischio di contaminazione nelle varie fasi produttive, coinvolgendo dunque procedure, sistemi di misura, definizione dei parametri di allerta ed allarme, movimentazione delle persone, delle attrezzature, delle materie prime, dei prodotti finiti e dei materiali di scarto.

La necessità di tenere sotto controllo tutte le fasi produttive ha indotto sin dall'inizio a regolamentare con delle normative rigorose tutte le fasi di progettazione, realizzazione, lavoro, manutenzione e gestione delle clean rooms.

I sistemi di qualità nell'industria farmaceutica sono basati sulle norme di buona fabbricazione, GMP (Good Manufacture Practice), quali GMP-FDA per quanto riguarda gli USA, e GMP-EEC per quanto riguarda la Comunità Europea.

L'associazione che raggruppa gli ingegneri farmaceutici, ISPE, in collaborazione con l'ente normativo americano FDA, ha sviluppato delle Linee Guida che aiutano a comprendere ed interpretare correttamente le GMP FDA.

Le GMP decretano sia i requisiti per la realizzazione di ambienti per la produzione di farmaci, quali valori limite per concentrazione particellare e microbiologica, sia le indicazioni riguardanti il personale, gli indumenti, nonché le caratteristiche degli ambienti.

Essendo di conseguenza di tipo generico, si riferiscono ad altri standard più specifici per definire come ottenere i risultati in esse riportati.

Citiamo tra questi gli standards internazionali sviluppati dal comitato tecnico ISO/TC 209 "Clean rooms and Associated controlled environments" che riguardano la classificazione dell'aria, il controllo biocontaminazione, i metodi di prova e la progettazione delle clean rooms.

Nell'esposizione delle caratteristiche fondamentali che qualificano una clean room, sviluppata nei paragrafi successivi, esamineremo di volta, in volta tali normative in maniera approfondita.

## **2.1 Classi di contaminazione da particelle**

Inizialmente le clean rooms venivano suddivise in funzione della massima concentrazione di particelle presenti nell'aria all'interno di essa. Storicamente questo tipo di classificazione fu fatto negli USA a cura dello Institut of Environmental Science all'inizio degli anni '60 e riportato in una norma, il Federal Standard 209. Come elemento di classificazione fu presa la concentrazione di particelle aventi diametro equivalente maggiore o uguale a 0.5 micron, questo perché i contatori di particelle, all'epoca erano affidabili solo per questi diametri. La concentrazione viene espressa in particelle/feet<sup>3</sup>. Come ipotesi aggiuntiva fu ritenuto valido che in ogni ambiente la distribuzione dei diametri seguisse la distribuzione naturale. Se quindi noi riportiamo su una carta doppiamente logaritmica una famiglia di rette parallele aventi la pendenza naturale, ognuna di queste rette ci rappresenterà una classe in funzione della concentrazione delle particelle con diametro maggiore o uguale a 0,5 micron. I valori di concentrazione inizialmente considerati furono (FS209 A e B non emendato), 100, 10.000 e 100.000. Poi fu aggiunta la concentrazione 1.000 particelle per piede cubico. In questo modo sono state tracciate quattro parallele ognuna delle quali rappresenta la distribuzione media di quattro ipotetici ambienti che seguono la distribuzione naturale media. Vediamo in dettaglio le varie classi :

### **Classe 100**

Il conteggio delle particelle non eccede un totale di 100 per piede cubico (3,5 particelle per litro) di diametro maggiore o uguale a 0,5 micrometri con zero particelle maggiori di 5 micron.

### **Classe 1.000**

Il conteggio delle particelle non eccede un totale di 1.000 per piede cubico (35 particelle per litro) di diametro maggiore o uguale a 0,5 micrometri.

### **Classe 10.000**

Il conteggio delle particelle non eccede un totale di 10.000 per piede cubico (350 per litro) di diametro maggiore o uguale a 0,5 micrometri, o 70 particelle per piede cubico (45 per litro) di diametro maggiore o uguale a 5 micrometri.

### **Classe 100.000**

Il conteggio delle particelle non eccede un totale di 100.000 per piede cubico (3.500 particelle per litro) di diametro maggiore o uguale a 0,5 micrometri, o 700 particelle per piede cubico (25 particelle per litro) di diametro maggiore o uguale a 5,00 micrometri.

Finora abbiamo parlato di particelle in senso generale, è però da tener presente che una parte di quelle presenti nell'aria è costituita dalle così dette particelle formanti colonia (C.F.U.).

Purtroppo il rapporto tra le inerti e le totali varia enormemente da ambiente ad ambiente e di conseguenza non è possibile risalire dal conteggio totale, che può fornire un contatore, al numero di C.F.U.

E' bene ricordare, comunque, che con gli attuali campionatori biologici, è praticamente impossibile rilevare la presenza di microrganismi in flussi d'aria in uscita da filtri aventi efficienza puntuale superiore al 99,99%.

Per soddisfare le proprie esigenze di classificazione degli ambienti in funzione del contenuto microbiologico, la NASA nel 1967 emise uno standard (NHB 5340-2) nel quale le definizioni di classe di contaminazione riportate nel F.S.209 A venivano completate con l'aggiunta del contenuto massimo di C.F.U. sia dell'aria che delle superfici.

Le quantità di C.F.U. per ogni classe sono le seguenti:

#### **Classe 100**

Il conteggio delle C.F.U. non eccede 0,1 per piede cubico di aria (3,5 per mc) con valore medio di Fallout non superiore a 1.200 per piede quadrato (12.900 per mq) per settimana sulle superfici orizzontali.

#### **Classe 10.000**

Il conteggio delle C.F.U. non eccede 0,5 per piede cubico di aria (17,6 per mc) con un valore medio di Fallout non superiore a 6.000 per piede quadrato (64.600 per mq) per settimana sulle superfici orizzontali.

#### **Classe 100.000**

Il conteggio di particelle trasportanti microrganismi non eccede 2,5 per piede cubico (88,4 per mc) con un Fallout medio non superiore a 30.000 per piede quadrato (323.000 per mq) per settimana su superfici orizzontali).

Questi valori di conteggi microbiologici non vanno intesi nel senso che ogni tante particelle ve ne è un certo quantitativo “vive” ma nel senso che certe operazioni devono essere fatte con 0,1 C.F.U./piede cubico ed altre, invece, possono essere fatte, ad esempio, con 0,5 C.F.U./piede cubico.

Nell'industria farmaceutica, dove questo standard è, concettualmente, abbastanza seguito, veniva normalmente imposto per le clean rooms, destinate ad essere utilizzate come sale sterili, la classe 100 del Federal Standard 209B sui punti dove il prodotto è esposto, con l'aggiunta che il contenuto microbiologico medio dell'aria doveva essere inferiore alle 3-4 C.F.U./mc. Oggi il GMP europeo impone le stesse cose, solo che le CFU devono essere meno di 1/m<sup>3</sup>.

Nel 1988 comparve la revisione “D” del F.S. 209 secondo la quale la definizione di classe di contaminazione è riferita solo alla qualità dell'aria indipendentemente dal fatto che si tratti di una camera bianca o di una stazione di lavoro pulita all'interno di un ambiente normale. Le variazioni più significative riguardano le condizioni nelle quali si deve valutare la classe. Il 209B definiva le classi di contaminazione durante i periodi di lavoro, mentre il 209D specifica che le condizioni a cui devono essere fatti i test possono essere:

**“Camera Bianca non attrezzata” (AS BUILT):**

Camera Bianca o zone pulite pronte ad entrare in funzione con tutti i servizi connessi, ma senza equipaggiamenti di produzione personale;

**“Camera Bianca in condizioni di riposo” (AT REST):**

Camera Bianca o zona pulita completata con le sue macchine di processo ma senza personale;

**“Camera Bianca operativa” (OPERATIONAL):**

Camera Bianca o zona pulita in normale attività lavorativa con personale e macchine di processo.

Vengono aggiunte due nuove classi, classe 1 e classe 10, che sono definite in funzione del numero di particelle uguali o maggiori di 0,5 micron per piede cubico. Questo per analogia alle classi di contaminazione precedentemente definite. La concentrazione delle particelle, per la valutazione della classe, può ora essere misurata per diametri di 0,1 0,2 0,3 0,5 e 5 micron a seconda della classe da valutare. La scelta dei diametri e dei volumi da campionare è effettuata in modo da avere dei conteggi statisticamente validi.

Nel 1992 è uscita l'ultima revisione del F.S. 209, la versione “E”.

In quest'ultima revisione la definizione di classi di contaminazione non fa più riferimento alle curve di contaminazione, ma esclusivamente al seguente concetto:

“La classe di contaminazione in unità metriche è data dal logaritmo in base 10 del massimo numero ammissibile di particelle aventi diametro equivalente maggiore o uguale a 0,5 µm per metro cubo. La denominazione in unità inglesi (per gli utilizzatori U.S.A.) è data dal massimo numero di particelle per piede cubico aventi diametro maggiore o uguale a 0,5 µm”.

Per quanto riguarda il contenuto di particelle aventi diametro diverso da 0,5 µm da fede unicamente la tabella I. Come si può notare esse sono le equivalenti a quelle già a suo tempo definite nel F.S. 209 D.

Tabella I – Classe di contaminazione dell’aria secondo F.S. 209 E

I limiti di contaminazione vengono dati per ciascuna definizione di classe. I limiti designano specifiche concentrazioni (particelle per unità di volume) di particelle nell’aria con dimensioni maggiori o uguali a quelle indicate.

Class name		Class limits							
		0,1 µm		0,2 µm		0,3 µm	0,5 µm	5 µm	
		Volume units		Volume units		Volume units	Volume units	Volume units	
		(m <sup>3</sup> )	n°	(m <sup>3</sup> )	n°	(m <sup>3</sup> )	n°	(m <sup>3</sup> )	n°
M1		350		75.7		30.9		10.0	
M2		3.500		757		309		100	
M3		35.000		7.750		3.090		1.000	
M4				75.700		30.900		10.000	
M4.5								35.300	247
	(1000)							1.000 p/cf	
M6								100.000	618
M7								1.000.000	6.180
ISO 8								10.000.000	61.800
ISO 9								3.520.000	832.000
								35.200.000	8.320.000

## 2.2 Definizioni delle classi secondo ISO 14644.1

Analogamente al F.S. 209E anche questo standard definisce le classi nelle tre condizioni occupazionali già viste (as built, at rest, operational).

Anche in questo caso la classe è definita per mezzo di un numero “N”, che deve essere minore di 9, tale che il logaritmo della concentrazione di particelle aventi diametro maggiore o uguale a 0,1 µm è pari ad N. Per diametri qualsiasi la concentrazione massima ammissibile (limite superiore) è esprimibile con la formula:

$$C_n = 10 \times \frac{(0,1)^D}{D} \times N^{2,08}$$

Dove:

Cn: rappresenta la massima concentrazione ammissibile in aria (particelle/m<sup>3</sup>) di particelle aventi diametro maggiore o uguale a quello considerato.

N: è la classe ISO. Classi intermedie possono essere specificate, tenendo presente che la variazione minima di N non può essere minore di 0,1.

D: è la dimensione della particella per la quale si vuole definire la classe in  $\mu\text{m}$  compresa tra 0,1 e 5.

0,1: è una costante con le dimensioni del  $\mu\text{m}$  (diametro minimo di riferimento).

Nella tabella II sono mostrate le classi di contaminazione con i corrispondenti valori di concentrazione di particelle.

In definitiva la designazione di una classe di contaminazione da particelle per ISO 14644-1 deve includere:

- il numero di classificazione espresso come Classe ISO N
- lo stato occupazionale al quale la classifica si applica
- il diametro della particella o delle particelle considerate e le relative concentrazioni così come vengono calcolate con la formula sopra esposta
- la verifica della classe deve essere fatta per lo meno per due diametri dove il maggiore deve per lo meno essere 1,5 volte il minore.

E' possibile aggiungere dei limiti alle classi di contaminazione per quanto concerne il contenuto di particelle maggiori di 5  $\mu\text{m}$  (descrittore M) o minori di 0,1 (descrittore U).

La verifica in sito va comunque effettuata per mezzo dei metodi statistici.

Una importante differenza rispetto al F.S. 209 è rappresentata dal numero di punti di campionamento consigliati, al minimo essi devono essere pari alla radice quadrata della superficie della clean room espressa in metri quadrati. Questo può comportare notevoli differenze di classificazione tra i due standard specie per le classi più pulite.



## Tabella II

International Standard – ISO 14644-1

“Cleanrooms and associated controlled environments – part. 1”

### Classificazione Particellare

ISO classification number (N)	Maximum concentration limits (particles/m <sup>3</sup> of air) for particles equal to and larger than the considered sizes shown below (concentration limits are calculated in accordance with 3.2)					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO Class 1	10	2				
ISO Class 2	100	24	10	4		
ISO Class 3	1.000	237	102	35	8	
ISO Class 4	10.000	2.370	1.020	352	83	
ISO Class 5	100.000	23.700	10.200	3.520	832	29
ISO Class 6	1.000.000	237.000	102.000	35.200	8320	293
ISO Class 7				352.000	83200	2930
ISO Class 8				3.520.000	832.000	29.300
ISO Class 9				35.200.000	8.320.000	293.000

### 3 Fondamenti per la progettazione delle clean rooms

Diamo una definizione della clean room :

“Si definisce Clean Room un’area nella quale la concentrazione delle particelle aerotrasportate è controllata entro limiti predefiniti”, vediamo quindi come realizzare tale area.

#### 3.1 Filtrazione

I dispositivi che permettono l’eliminazione del pulviscolo aeroportato maggiormente utilizzati sono i filtri fibrosi.

Essi coprono una vastissima gamma di applicazioni che vanno dall’eliminazione delle particelle grossolane (filtri comuni) a quella del particolato fine (filtri a media efficienza) fino ai filtri assoluti o HEPA ed, ultimamente, ai filtri ULPA.

Per quanto riguarda i filtri HEPA esistono diversi metodi di misura storicamente affermatasi.

Per l’ASHRAE tale metodo è quello comunemente detto al D.O.P. “caldo”.

Per l’AFNOR (Francia) è il cosiddetto metodo all’Uranina.

Per il British Standard è il cosiddetto metodo al cloruro di sodio.

Per la normativa italiana (UNI 7833) sono utilizzabili tre metodi, quello al D.O.P. “freddo”, quello dei nuclei di condensazione ed il metodo dell’Uranina.

Esiste poi il metodo preso a riferimento dall’Eurovent che è analogo a quello B.S. ma modificato.

Il test più diffuso è quello al D.O.P. “caldo”.

Questo metodo di prova fu sviluppato negli USA sulla base di uno studio del Languimir che, in funzione della teoria della filtrazione, prediceva che il diametro delle particelle sferiche più penetranti in un filtro fibroso doveva essere di 0,3  $\mu\text{m}$  per fibre da circa 1  $\mu\text{m}$  di diametro.

Il circuito di prova è così realizzato:

L’aria in ingresso viene filtrata con un filtro di elevatissima efficienza quindi il flusso viene suddiviso in tre, una parte, riscaldata, transita in una camera all’interno della quale vi è una vasca contenente diociftalato (D.O.P.) caldo e si satura di vapori, una parte passa attraverso un riscaldatore e si miscela poi con l’aria tracciata di vapori diluendola.

L’ultima parte viene invece raffreddata e quindi miscelata alle altre due.

Il repentino raffreddamento della miscela genera una nebbia D.O.P. che costituisce l’aerosol di prova.

Variando opportunamente la temperatura e la portata delle tre correnti si riesce ad ottenere sia la concentrazione sia il diametro medio voluto per le particelle (0,3  $\mu\text{m}$ ).

L’aerosol così generato è da considerarsi monodisperso.

L’aria tracciata viene inviata sul filtro in prova alla sua portata nominale.

Prima e dopo il filtro viene campionata con sonde isocinetiche ed inviata ad un tindallometro che è uno strumento fotoelettrico che misura la luce diffusa dalle goccioline in sospensione.

Il rapporto tra la risposta dello strumento con l’aerosol prelevato a valle del filtro e quello a monte, espresso in percentuale, rappresenta la penetrazione.

Il completamento a 100 rappresenta l’efficienza.

Il tindallometro, normalmente chiamato con termine generico di fotometro, è uno strumento che dà una risposta proporzionale alla massa di aerosol presente nella camera di misura.

In funzione dell’efficienza misurata i filtri possono essere così classificati:

- alta efficienza  $E < 99,97\%$
- assoluti o HEPA  $99,97 \leq E < 99,999$

Per efficienze superiori al 99,999 questo metodo cade in difetto per via della sensibilità del tindallometro.

I filtri con efficienza superiore vengono classificati come ULPA e la loro efficienza di collezionamento viene misurata con contatori di particelle facendo riferimento a particelle di diametro di 0,12  $\mu\text{m}$ .

E’ da tener presente che la previsione di Languimir per il diametro di massima penetrazione (0,3  $\mu\text{m}$ ) si è dimostrata non corretta in quanto la teoria della filtrazione classica non tiene conto di tutti i fenomeni che intervengono all’interno di un setto fibroso, per esempio quello elettrostatico, ed inoltre le carte filtranti, generalmente in fibra di vetro, sono notevolmente migliorate per via della diminuzione del diametro medio delle fibre.

Tutti i test menzionati sono da considerarsi come test di controllo della produzione in fabbrica.

Per i test in sito esistono altre metodologie.

E' bene però evidenziare un aspetto particolare dei filtri HEPA in merito alla loro applicazione ai settori farmaceutico ed ospedaliero.

Essendo i microrganismi trasportati in aria dalle U.F.C. ed avendo queste dimensioni superiori ai batteri trasportati, i filtri assoluti, anche quelli di efficienza inferiore (99,97%) hanno nei loro confronti un potere di arresto pressochè totale.

Tenendo poi conto che le particelle formanti colonia sono una minima quantità rispetto al particolato totale, si capisce come mai questi dispositivi sono considerati dei veri e propri mezzi sterilizzanti.

In effetti, neanche con gli strumenti più perfezionati, è stato possibile dimostrare che aria appena filtrata su filtri HEPA presentasse carica batterica.

La loro azione è nettamente superiore ai classici dispositivi utilizzati quali le lampade U.V., in quanto la loro efficienza aumenta con l'intasamento e quindi con il tempo di utilizzo, ed il loro costo energetico e di installazione è decisamente competitivo.

Secondariamente la loro funzione è assoluta, non funzione dei microrganismi presenti ed infine, asportando essi fisicamente il microrganismo dell'aria, eliminano la possibilità di avere agenti pirogeni.

Torniamo agli aspetti normativi, le EEC-GMP suddividono i processi di produzione farmaceutica in quattro fasi alle quali fanno corrispondere quattro classi:

	Esempio per operazione in asepsi	Esempio per operazioni con sterilizzazione finale
Classe A	Riempimento	Riempimento, quando a rischio
Classe B	Zona attorno al riempimento	
Classe C	Preparazione delle soluzioni da filtrare	Preparazione delle soluzioni, quando a rischio – riempimento prodotto
Classe D	Manovra dei componenti dopo il lavaggio	Preparazione di soluzioni e componenti per successivo riempimento

Per quanto riguarda il grado di filtrazione dell'aria si prescrivono appropriati filtri HEPA senza specificarne l'efficienza, per la classe D non sono richiesti gli HEPA.

Indichiamo inoltre di seguito la comparazione tra le classi FS, ISO e EEC GMP  
Richiami delle EEC-GMP Europee alle FS-209 E e alle ISO TC-209

EEC-GMP “at rest” condizione	FSD209E	ISO
Classe	Classe	Classe
A	100; M 3.5	ISO 5
B	100; M 3.5	ISO 5
C	10.000; M 5.5	ISO 7
D	100.000; M 6.5	ISO 8

Una volta che l’aria è filtrata nel modo ritenuto idoneo, essa deve essere immessa negli ambienti di lavoro dove occorre mantenere le condizioni di pulizia prefissate.

#### 4 Trattamento dell'aria

Oltre alla filtrazione di norma l’aria immessa subisce trattamenti termoigrometrici che la rendono compatibile con le condizioni di benessere degli operatori o talvolta del prodotto (sali igroscopici, essiccamento di mucose, ecc.).

Se la filtrazione può rendere il grado di pulizia dell’aria accettabile per il processo, occorre poi che quest’aria sia immessa nella camera bianca in modo tale che i contaminanti generati all’interno di essa non arrechino danno.

I meccanismi di contenimento, normalmente utilizzati sono i seguenti:

**Dispersione**, quanto più omogenea possibile, dei contaminanti generati nell’aria in ciclo, immessa con moto turbolento (vedi fig.1), in modo da averne una concentrazione volumetrica pressochè costante negli ambienti. L’aria da immettere, dovrà, perciò, essere in quantità e dovrà avere caratteristiche termoigrometriche e di pulizia tali da garantire sia le condizioni di benessere che la concentrazione massima accettabile per i contaminanti.

E’ chiaro che per stabilire le quantità d’aria necessarie occorre conoscere l’ordine di grandezza della o delle sorgenti di contaminanti.

Gli ambienti dove questo sistema è realizzato vengono chiamati camere bianche convenzionali.

**Confinamento**, dei contaminanti emessi in flussi d’aria unidirezionali a bassa turbolenza preventivamente decontaminati. In questo modo la parte d’aria in ciclo contaminata si muove secondo le linee di corrente di flusso fino alle sezioni di ripresa dell’aria circondati da strati di aria pulita

Il diffondersi dei contaminanti tra i filetti fluidi in senso ortogonale alle linee di corrente è regolato principalmente dal coefficiente di diffusione, data l'assenza di macrovorticosità in moti siffatti.

Gli ambienti dove questo sistema è realizzato sono chiamati camere bianche a flusso unidirezionale che può essere sia verticale che orizzontale (figure 2 -3).

**Sistemi misti.** Per motivazioni economiche, in moltissime applicazioni sia in campo farmaceutico, ospedaliero o alimentare, si preferisce realizzare delle camere bianche di tipo convenzionale nelle quali sono installati dei flussi unidirezionali a protezione delle zone critiche. Spesso, in presenza di sorgenti localizzate di contaminanti particolarmente tossici, specie gassosi, è opportuno introdurre, indipendentemente dal tipo, delle cappe di aspirazione localizzate che allontanino immediatamente il contaminante.

Dal punto di vista realizzativo, sia per il settore farmaceutico che ospedaliero, una geometria oggi molto utilizzata è quella basata sul posizionamento di filtri assoluti nel controsoffitto utilizzati sia come ultimo elemento filtrante che come dispositivo di immissione aria.

Per questa applicazione vengono utilizzati normalmente i filtri HEPA profondi 70 mm. che alle condizioni nominali di utilizzo forniscono direttamente un flusso in uscita di dimensioni pari a quelle del filtro e con caratteristiche tali da potere essere considerato unidirezionale.

Inoltre con questa architettura si evita la ricontaminazione dell'aria nei canali di adduzione.

Raggruppando più filtri sopra le aree critiche si possono generare flussi unidirezionali sufficientemente grandi da garantire le lavorazioni.

Talvolta per migliorare le caratteristiche di uniformità ma anche a scopo di protezione, a tali filtri, o gruppi di filtri, vengono applicati degli schermi forellinati od altri dispositivi di omogeneizzazione.

Spesso, inoltre, tali flussi di aria possono essere circondati da cortine fisse o mobili.

L'impatto dei dispositivi filtranti e le necessità del contenimento fanno sì che gli impianti di ventilazione a contaminazione controllata assumano un aspetto peculiare.

Innanzitutto le quantità di aria in gioco sono notevolmente superiori rispetto a quelle necessarie per il condizionamento.

Difatti è normale parlare per le camere bianche convenzionali di un minimo di trenta ricircoli/ora, mentre per le camere a flusso unidirezionale si può salire fino a 700.

Per ricircolazioni si intende il rapporto tra la portata totale di aria entrante nel locale e il volume del locale.

Parte di questa sarà presa dall'esterno, il rapporto tra questa portata ed il volume ambiente viene indicato come numero di rinnovi/ora.

Generalmente la portata di rinnovo sarà solo una parte dell'aria totale immessa.

Si chiama rapporto di rinnovo il rapporto tra la portata di rinnovo e la portata totale.

Nel caso che l'impianto funzioni a tutta aria esterna tale rapporto varrà uno.

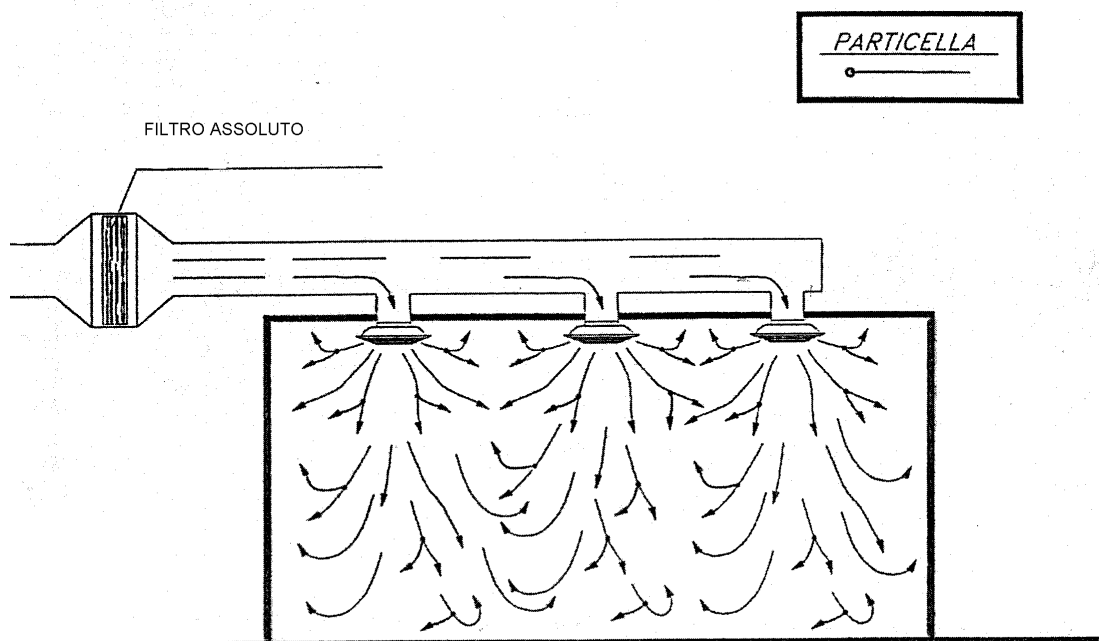
Date le grosse portate in gioco in questi impianti, si cercherà di limitare l'aria di rinnovo al minimo possibile compatibile con il personale impiegato e le lavorazioni in corso.

Se, per esempio, nella camera i contaminanti che si sviluppano sono sia aeriformi che particellari occorrerà predisporre il sistema di filtrazione dell'aria immessa per questi contaminanti.

Ciò implicherebbe l'utilizzo di filtri fibrosi e letti ad adsorbimento.

Se ciò fosse fatto, in linea teorica, la quantità di aria esterna potrebbe essere solo quella necessaria per la respirazione del personale.

Ma considerando gli inconvenienti che i filtri a carbone attivo presentano, e se non è possibile eseguire le lavorazioni in enclave chiuse, allora occorrerà che l'aria di rinnovo sia in quantità tale da mantenere il contaminante gassoso al di sotto del valore di soglia (TLV) per il personale, mentre la portata totale potrà essere maggiore in funzione delle particelle da abbattere.



**Figura 1 Aria filtrata in flusso turbolento**

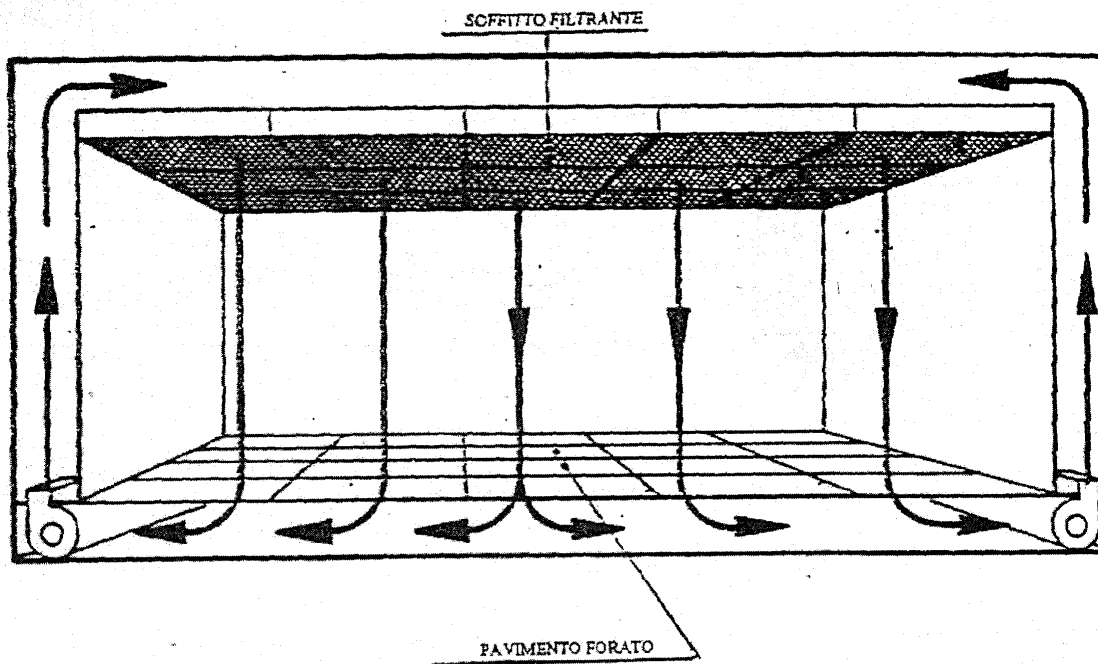


Figura 2 Flusso unidirezionale verticale

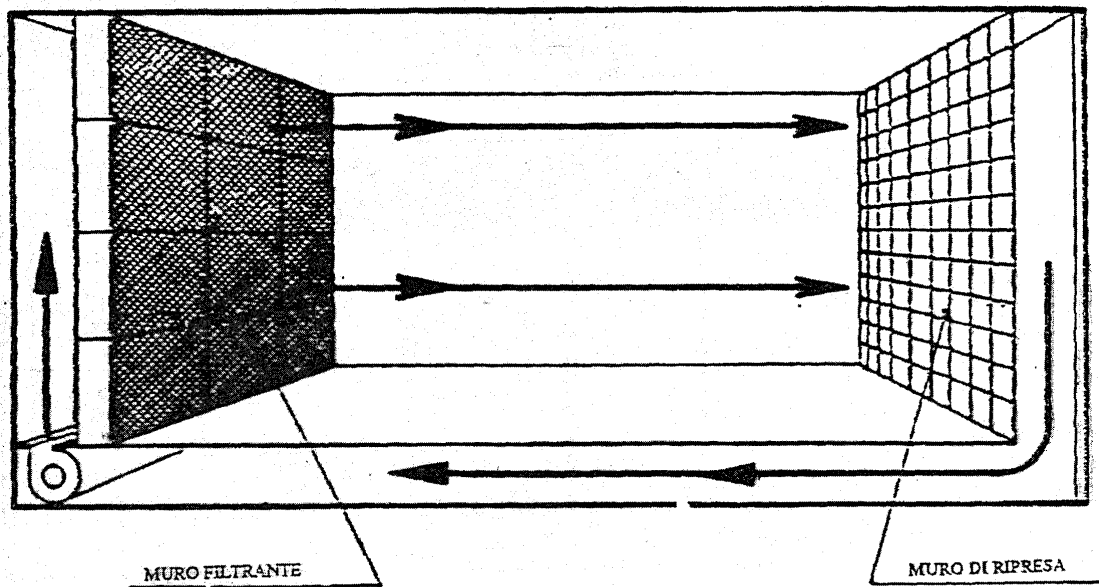


Figura 3 Flusso unidirezionale orizzontale

#### 4.1 Calcolo della portata di aria filtrata

Vediamo ora come si calcola la quantità di aria filtrata necessaria ad ottenere una clean room con la classificazione desiderata.

I dati noti o comunque necessari sono:

- Dimensioni della clean room: superficie in pianta (A) ed altezza (H)
- Classificazione richiesta
- Ricircoli R di aria filtrata in base alla classificazione richiesta

Dai dati precedenti, con questa semplice relazione si può calcolare la portata totale di aria filtrata, “W”, in metri cubi / ora:

$$W_{m^3/h} = A_{m^2} \cdot H_m \cdot R_{n^{\circ}/h}$$

Calcolata la portata, è possibile determinare il numero di filtri HEPA necessari.

Dai cataloghi dei produttori di filtri si ricavano infatti le portate del filtro HEPA in base alle sue dimensioni, come vediamo nell'esempio della seguente tabella:

DIMENSIONI mm	FILTRO	PORTATA FILTRO	ARIA m <sup>3</sup> /h
610 x 610		600	
610 x 1.219		1.200	
915 x 915		1.355	

Pertanto il numero dei filtri necessari è dato da:

$$N^{\circ} \text{ Filtri} = \frac{W_{m^3/h}}{W_{f m^3/h}}$$

Dove:  $W$  = portata totale aria filtrata totale  
 $W_f$  = portata unitaria del filtro HEPA dai cataloghi

#### 4.2 Controllo dell'umidità

Il controllo dell'umidità relativa riveste una notevole importanza nel mantenimento della purezza dell'aria, in quanto influenza il materiale in produzione e può introdurre nell'ambiente di lavoro delle impurità.

Il mantenimento di una differenza di pressione tra due locali adiacenti, per prevenire l'infiltrazione d'aria, non è una barriera sufficiente a garantire alla migrazione dell'umidità. Questa migrazione è causata dalla differente pressione parziale di vaporizzazione dell'aria e dalla resistenza opposta dalle barriere fisiche. Occorre, pertanto, una particolare cura nella costruzione delle barriere fisiche.



L'acqua utilizzata per l'umidificatore può contenere delle impurità, che verrebbero immesse nell'ambiente. La scelta dell'umidificatore deve cadere su un tipo che garantisca la purezza dell'acqua usata e del ciclo di produzione del vapore acqueo.

La grande quantità di aria di estrazione, necessaria per asportare il calore, i prodotti tossici, i fumi ed i vapori dei solventi del processo, richiede di essere compensata con aria esterna di rinnovo. Le variazioni durante la giornata dell'umidità dell'aria esterna richiede alla regolazione di rispondere rapidamente in un vasto campo di variazioni.

### 4.3 Gradienti di pressione

Per impedire le infiltrazioni di aria esterna è poi necessario che questi ambienti, specie se convenzionali o misti, siano tenuti in sovrappressione rispetto ai locali adiacenti a minor grado di pulizia.

Le EEC-GMP, le FDA Guideline e le baseline ISPE-FDA dichiarano che tra classi diverse deve esistere un gradiente di pressione positivo verso le zone meno pulite.

I valori indicati come riferimento sono:

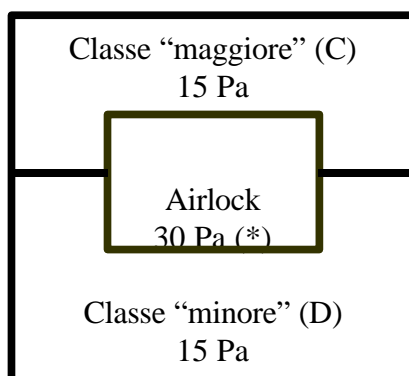
- EEC – GMP : 10-15 Pa
- FDA – GMP : 0,05 inch of water (=12.5 Pa)
- Baseline ISPE-FDA : citano come riferimento sia le EEC-GMP, che le FDA con i rispettivi valori, ma non esprimono alcuna preferenza

Oltre alle indicazioni di carattere generale, riportate dalle GMP, le ISPE-FDA baseline "Bulk Pharmaceutical Chemicals" (ISPE-FDA, BPC) entrano nel dettaglio analizzando diverse situazioni possibili:

1° Caso: Locale con prodotti di particolare pericolosità.

Le EEC-GMP e l'ISPE-FDA, BPC mettono in evidenza come locali classificati che manipolano prodotti particolarmente pericolosi debbano essere isolati dalle aree attigue per evitare possibili contaminazioni.

E' necessario quindi interporre un airlock tra i locali con pressione maggiore dei locali adiacenti:



(\*) Classe uguale o maggiore di quella più pulita

2° Caso: Locali comunicanti aventi la stessa classe.

L'ISPE-FDA BPC evidenziano come a volte ci possa essere la necessità di creare una leggera differenza di pressione tra locali aventi la stessa classe, ma dedicati a due processi diversi, di cui uno più critico dell'altro. In questo esse indicano che la differenza di pressione deve essere misurabile (0,01 inch (2,5 Pa o maggiore)).

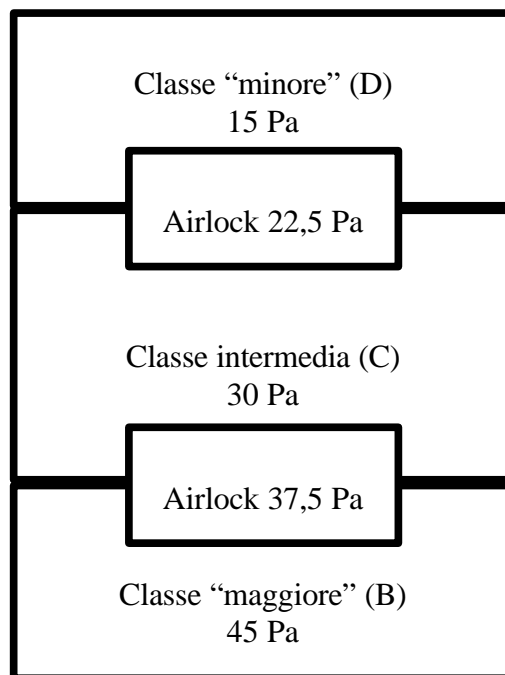
Le FDA BPC non indicano quanto debba essere leggera questa differenza di pressione. Dicano solo "maggiore di 0,01 inch" ( $\cong 2,5$  Pa).

Per cui per es. può essere creata una situazione del genere:

Classe "minore" (D) 15 Pa
Classe "maggiore" (C) 30 Pa
Classe uguale a quella adiacente ma più critica (C) 37,5 Pa

3° Caso: Locali comunicanti attraverso airlock.

Le ISPE-FDA BPC suggeriscono di utilizzare degli airlock in locali dove ci sia la necessità di mantenere una pressione la più possibile costante. Per questo scopo è necessario creare tra gli airlock e locali una leggera differenza di pressione come riportato nel seguente schema.



Per il calcolo delle sovrappressioni i concetti base sono i seguenti:

L'aria eventualmente espulsa dalla zona "Clean" per opera di macchine e aspirazioni di processo va reintegrata nella medesima quantità.

È necessario dare un ricambio igienico minimo per la presenza delle persone all'interno della Clean Room pari a 35÷50 m<sup>3</sup>/h per persona

Si deve stimare l'aria persa per sovrappressione attraverso i "buchi": questa viene generalmente calcolata in "N° di Volumi Ambiente / h" (da 0,5 a 2 nel caso di ambienti molto estesi, >100÷150 m<sup>2</sup>, da 5 a 10 nel caso di ambienti molto piccoli, >10 m<sup>2</sup>).

Nel caso si utilizzi un sistema di ventilazione a tutta aria esterna (cioè senza ricircolo), detto single pass airflow, il calcolo della sovrappressione diventa più semplice in quanto non è altro che la pressione dinamica di sbocco.

Quindi, se vogliamo avere una sovrappressione di 15 Pa (1,5 mm colonna d'acqua), dalla relazione che individua la pressione dinamica:

$$P_d = \gamma v^2 / 2g \text{ [Kg/m}^2\text{]} \text{ ovvero mm c.a. e nel caso di aria standard } p_d \cong v^2 / 16$$

Dove :             $\gamma$  è il peso specifico dell'aria [Kg/m<sup>2</sup>]  
                        $v$  è la velocità dell'aria [m/s]  
                        $g$  è l'accelerazione di gravità [9,81 m/s<sup>2</sup>]

Si ricava che:

$$P_d = 1,5 \text{ mm c.a.} = v^2/16 \text{ da cui; } v = \sqrt{16*1,5} = 4,89 \text{ m/s}$$

Che è la velocità sulla sezione di uscita della Clean Room.

Ad esempio ipotizziamo di avere una portata calcolata d'aria da immettere nella Clean Room pari a 10.000 m<sup>3</sup>/h e di voler calcolare le dimensioni della sezione di uscita dalla Clean Room tali da garantirci una soprappressione di 1,5 mm c.a.: prendendo il valore della velocità calcolata precedentemente si ottiene:

$$A = W/v*3.600 = 10.000/4,89*3600 = 0,568 \text{ m}^2$$

Dove:            A è la sezione di passaggio [m<sup>2</sup>]  
                    w è la portata d'aria [m<sup>3</sup>/h]  
                    v è la velocità dell'aria [m/s]  
                    3.600 fattore conversione [s/h]

Se ipotizziamo che la misura in verticale della sezione di uscita dell'aria sia di 200 mm possiamo ottenere la sua lunghezza:

$$l = A/h = 0,568/0,2 = 2,84 \text{ m}$$

#### 4.4 Le zone presterili

Normalmente la camera bianca necessita di locali attigui che permettano il passaggio dall'ambiente esterno, considerato sporco od area nera, nell'ambiente pulito senza che esso ne risulti contaminato.

Questi locali vengono definiti presterili o aree grigie.

Da questi locali poi si accede alla camera bianca attraverso spogliatoi puliti per il personale e bussole per il materiale.

Descriviamo di seguito un reparto sterile per infilamento di prodotti farmaceutici liofilizzati.

Il personale accede alla zona presterile con i camici da interno, entra nello spogliatoio, lascia le scarpe e il camice da interno prima della panca di passaggio, quindi mette le scarpe da interno dall'altra parte della panca, ed accede al locale vestizione sterile.

Quindi indossa la tuta sterile, le sovrascarpe, il cappuccio, la mascherina e la visiera.

Entra nell'air lock dove lava le mani con apposite soluzioni sanitizzanti ed indossa i guanti sterili.

Alla fine entra nella zona sterile.

La soluzione da ripartire viene preparata in un locale attiguo ed inviata, tramite trasporto con pressione di gas inerte e filtrazione assoluta, alla riempitrice che è il punto più pericoloso in quanto il prodotto prima di passare nelle fiale viene a contatto con l'aria dell'ambiente.

Per evitare ciò la macchina viene protetta da un flusso unidirezionale.

Le fiale o i flaconi vuoti transitando nella zona presterile raggiungono il locale sterilizzazione e quindi attraverso un'autoclave, o uno sterilizzatore a secco, a doppia porta, vengono sterilizzati, deprogenati ed introdotti nella camera bianca. L'uscita del prodotto avviene attraverso una feritoia che collega due macchine dedicate alla tappatura finale.

Le zone grigie si differenziano dalle zone bianche semplicemente perchè avranno meno ricircolazioni, ma il grado di filtrazione dell'aria sarà il medesimo: filtri assoluti terminali.

Una minor ricircolazione significherà una maggiore concentrazione di particelle nell'aria e, quindi una classe maggiore.

Come abbiamo visto precedentemente un altro elemento distintivo sarà rappresentato dalle pressioni relative degli ambienti rispetto alle zone nere confinanti, considerando zero la pressione di queste zone il presterile avrà pressione positiva per lo meno di 5 Pa, e tale pressione incrementerà di un minimo di 5 Pa a mano a mano che ci si avvicina alla bianca.

In questo modo l'aria tenderà sempre ad uscire dalla camera verso i locali più sporchi e non viceversa.

E' da notare che nel reparto pulito non vi devono essere locali per il riposo del personale, nè tantomeno bagni. Per accedere a questi servizi occorre uscire dal reparto pulito togliendosi il vestiario sterile e rimettendo il normale camice da interno.

## **5 La convalida**

Nella premessa è stato chiarito l'aspetto fondamentale che differenzia un normale impianto di climatizzazione di tipo civile da un impianto che climatizza e controlla i parametri ambientali in una clean room : "il concetto di impianto a contaminazione controllata implica che la camera bianca non è più una entità a se stante in grado di fornire certe prestazioni riproducibili, ma è un componente del sistema di produzione le cui prestazioni devono essere stabilite in funzione di tutta la catena produttiva".

Essendo un componente del sistema di produzione deve quindi avere e mantenere nel tempo tutti quei requisiti progettuali, realizzativi e prestazionali descritti nelle normative.

Come ogni altro componente la catena del processo è soggetto ad una verifica da parte degli ispettori degli Enti normativi per ottenere la loro "convalida", che consiste nella certificazione con evidenza documentata e con alto grado di assicurazione che un processo specifico produce un prodotto che incontra le predeterminate specifiche e caratteristiche di qualità.

Sia le normative di origine statunitense, le FS 209 E, che le ISO TC 209 definiscono le procedure e la relativa documentazione che devono essere rispettate per ottenere la convalida, una volta ottenuta occorre poi procedere e certificare anche la gestione e conduzione

dell'ambiente a contaminazione controllata, sempre nel rispetto delle procedure interne ed in conformità con le GMP, le linee guida aziendali e le norme di sicurezza.

Le linee guida FDA sui principi generali di convalida dei processi, recitano testualmente:

“E' necessario stabilire con evidenza documentata, determinando così un alto livello di sicurezza, che uno specifico processo fornirà costantemente un prodotto che risponde alle specifiche e alle caratteristiche qualitative per esso predeterminate”, in altre parole si deve dimostrare costantemente che il sistema installato risponde ai requisiti e funziona in modo appropriato.

Le norme stabiliscono che la validazione è sotto la responsabilità del proprietario del sistema, al quale è fatto obbligo di dimostrare che il sistema funzioni come da specifiche.

Per validare un sistema, è essenziale comprendere appieno tutti gli aspetti relativi all'operatività dello stesso. La qualità dovrebbe essere parte intrinseca del sistema, e non un'aggiunta posteriore come fosse un ripensamento. La convalida quindi deve essere continua nel corso di un progetto e non semplicemente eseguita alla fine

Fasi della convalida

Le fasi di una convalida sono le seguenti :

#### 1 - Design Qualification (DQ)

Vengono stese la specifica requisiti dell'utilizzatore, una lista di requisiti a cui il sistema deve rispondere, che dovrebbe includere una serie di deve e voglio, e la specifica funzionale (Fornitore), un documento che specifichi come il sistema risponderà ai requisiti del cliente, e i punti che non possono essere soddisfatti.

#### 2 - Specifiche strutturali/costruttive

Si compongono della specifica programma/configurazione e nella specifica hardware/collegamenti. La prima deve definire come i programmi debbano essere costruiti/scritti/configurati per rispondere alla specifica funzionale sotto l'aspetto software, la seconda definisce come deve essere costruito/installato l'hardware per rispondere alla specifica funzionale sotto l'aspetto hardware.

#### 3 - System Qualification (SQ)

I tests di qualifica sistema (SQ) devono essere condotti a fronte delle specifiche hardware e di programma per controllare che il sistema è stato correttamente programmato/ configurato / costruito e funziona nel suo insieme in modo da rispondere ai requisiti dell'utilizzatore.

Questi tests provano al fornitore che il sistema funziona correttamente. I tests devono essere eseguiti presso il fornitore

#### 4 - Factory Acceptance Tests (FAT)

Questi tests vengono eseguiti a discrezione del cliente presso la sede del fornitore.  
I tests vengono eseguiti a fronte della Specifica Funzionale.  
I tests devono provare al cliente che il sistema funziona in accordo alle richieste.  
I tests dovrebbero essere eseguiti dal cliente con l'assistenza del fornitore.

#### 5 - Installation Qualification (IQ)

Dimostrazione che le apparecchiature sono corrispondenti alle specifiche di progetto, sono identificate, sono installate correttamente e sono dotate di documentazione tecnica esauriente e rispecchiante l'installazione.

#### 6 - Operational Qualification (OQ)

Per verificare che le apparecchiature funzionino in accordo alle specifiche funzionali e risultino in grado di assicurare il controllo dei parametri operativi.

#### 7 - Performance Qualification (PQ)

Per verificare che il sistema funzioni conformemente alle specifiche in modo continuativo nelle condizioni operative

#### 8 - Revisione progetto

Al termine dei tests, il progetto deve essere revisionato per accertare la presenza di tutti i documenti e il completamento di tutti gli aspetti. Deve essere emesso un rapporto che stabilisca chiaramente se il sistema è pronto per l'uso o no, con relative motivazioni. La revisione può essere eseguita dal fornitore (non includendo la PQ), nel qual caso il documento rappresenta una formale accettazione del sistema da parte del cliente.

Se le varie fasi sopra descritte sono effettuate correttamente con la relativa documentazione, le autorità competenti validano gli impianti.

Anche la conduzione e gestione della clean room è realizzata rispettando procedure dedicate che descrivono tutte le operazioni che devono essere effettuate, la loro frequenza, i tecnici che le devono eseguire, i controlli da effettuare e le modalità con le quali devono essere documentati.

E' infatti necessario procedurizzare ogni attività e documentarla correttamente sia per una corretta gestione del sistema di qualità, sia le ispezioni che verranno effettuate dagli enti competenti. Infatti periodicamente vengono effettuate delle verifiche ispettive per controllare che le condizioni ambientali si mantengano secondo quanto definito nelle specifiche e certificato durante la prima convalida.

### **6 Sistemi di controllo**

Le procedure di validazione, così come quelle operative e gestionali devono essere costantemente documentate non solo per le varie verifiche ispettive legate ai sistemi di

certificazione della qualità, ma anche per la necessità, già sottolineata, che all'insieme costituito dall'apparecchiatura di processo, dagli ambienti, dall'impianto di condizionamento, dal personale etc. va applicata l'analisi del rischio, dove con rischio si intende la probabilità di danneggiamento del prodotto moltiplicata per la quantità di prodotto danneggiabile.

Infatti per la qualità e competitività della produzione bisogna necessariamente arrivare ad avere ridotti scarti di prodotto, minori ripetizioni dei cicli produttivi e risparmi in tempo e costi di produzione.

La possibilità di :

- Controllare e gestire i parametri ambientali con estrema precisione
- Monitorarli con un continuo flusso di informazioni
- Intervenire su di essi in real time, sia in forma automatizzata che manuale
- Registrarli su supporti informatici per svolgere accurate e sicure analisi storiche

è resa possibile dai moderni sistemi di controllo e supervisione BMS (building management system).

Essi costituiscono l'elemento centrale e caratterizzante del controllo di tutti gli impianti tecnologici dell'insediamento produttivo farmaceutico, divenendo l'unica effettiva interfaccia tra i gestori e gli impianti e determinandone di conseguenza l'efficacia operativa.

Questi sistemi svolgono fondamentalmente due classi di funzioni:

- automazione degli impianti, ovvero tutte quelle attività di controllo, regolazione e ottimizzazione che vengono svolte autonomamente, senza l'intervento dei gestori del sistema.
- funzioni di sistema informativo, a supporto delle decisioni, dedicato alla gestione operativa del comprensorio.

L'immediata disponibilità dei parametri e la conseguente conduzione ottimizzata degli impianti sono estremamente importanti per la gestione tecnologica, per questo il sistema di supervisione offre capacità spinte di report ed analisi dei dati operativi dei processi.

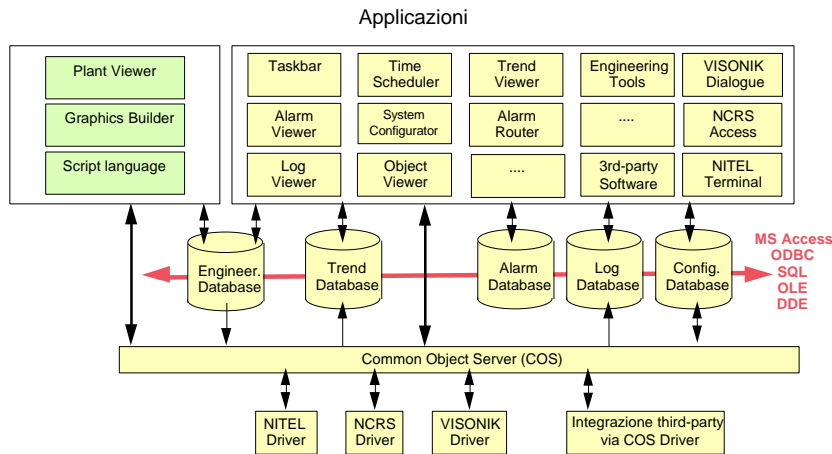
Questo sia per una corretta gestione economica delle infrastrutture impiantistiche, che richiede l'acquisizione di tutte le informazioni necessarie ad individuare le aree di potenziale risparmio energetico, sia per una continua e semplice verifica dei processi controllati.

## **6.1 Software applicativi**

Il software della/e stazione/i operativa/e di questi sistemi ha una struttura chiara e modulare. Il suo range di funzioni, e la sua facilità d'uso, riduce sensibilmente i costi gestionali, mediante dei software applicativi potenti ed estremamente semplici nell'uso, quali Plant Viewer, Trend & History Viewer, Alarm Viewer, Log Viewer, Time Scheduler and Object Viewer. Il range di funzioni è assolto con applicazioni per indirizzamento allarmi, engineering, setup del sistema, diagnostica del sistema etc. Programmi di "Third-party" possono essere integrati tramite interfaccia standard OLE, DDE, DLL, SQL, ODBC).



L'architettura del software applicativo del sistema è la seguente:

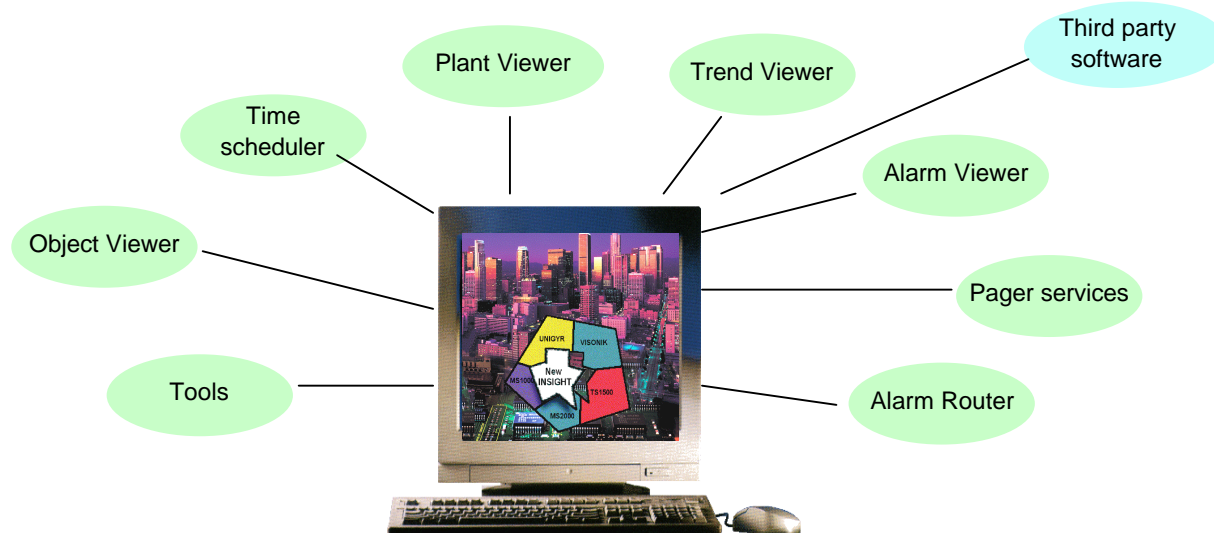


Come si può notare l'architettura del software è modulare, composta da diversi applicativi che intercomunicano e hanno accesso agli oggetti controllati (i datapoints del sistema) tramite il Server DCOM denominato Common Object Server.

La grafica denota la suddivisione logica tra gli

applicativi e la parte cosiddetta SCADA composta dall'interfaccia grafica e dal linguaggio di programmazione multi-thread disponibile a livello di WS. La figura evidenzia una struttura modulare caratteristica dell'ambiente WindowsNT dove si hanno a disposizione meccanismi altamente evoluti di comunicazione inter-task, gestione di memoria tra thread, componenti in-process (DLL) e out-process (EXE) che permettono la condivisione, o meglio l'esportazione, di interfacce di funzioni sull'intero sistema sia locale che distribuito su rete geografica.

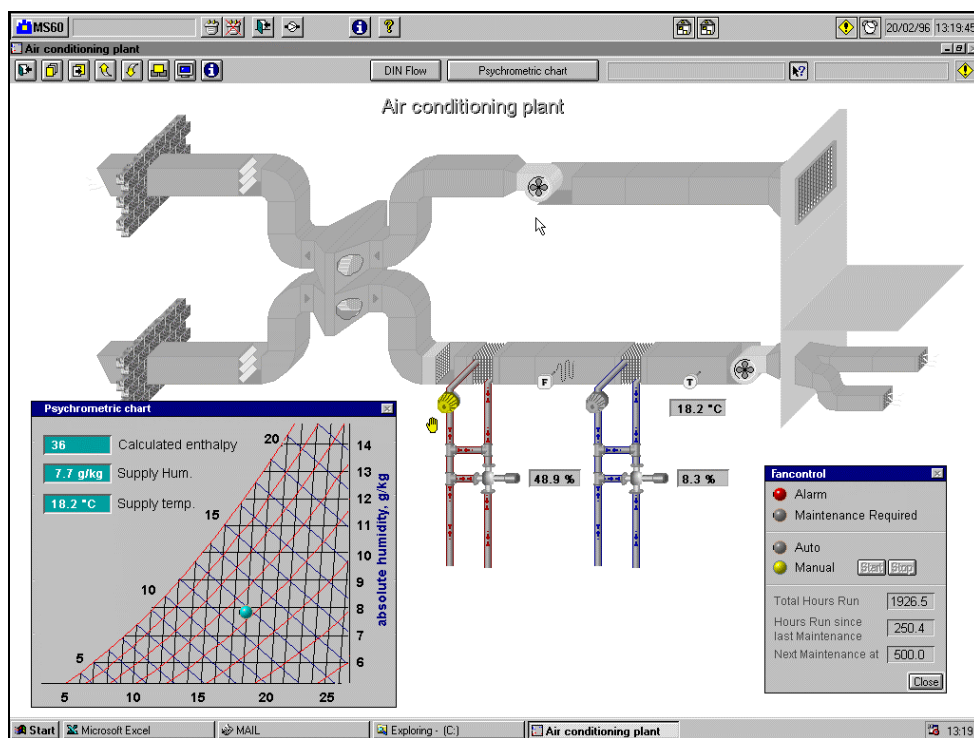
Gli applicativi messi a disposizione dal sistema di supervisione, e residenti al livello di gestione, coprono tutte le necessità operative e funzionali necessarie alla realizzazione dei compiti di gestione e manutenzione degli impianti.



## Plant Viewer

La gestione tecnologica permette una rappresentazione geografica degli impianti. L'operatore può interagire con i diagrammi per monitorare e/o controllare i dati dislocati nel comprensorio.

L'analisi di tre applicativi specifici può far comprendere quale importanza fondamentale possano rappresentare tali sistemi per una corretta strategia di verifica dei fenomeni che devono essere gestiti e monitorati nelle clean rooms :



Possono essere visualizzate, contemporaneamente, finestre multiple di diverse dimensioni. L'utilizzo di librerie 2D e 3D accelera la creazione dei diagrammi e riduce al minimo i tempi di engineering. la visualizzazione avanzata comprende la possibilità di inserire simboli dinamici quali ventilatori rotanti o fiamme modulanti di bruciatori o circolazione d'acqua.

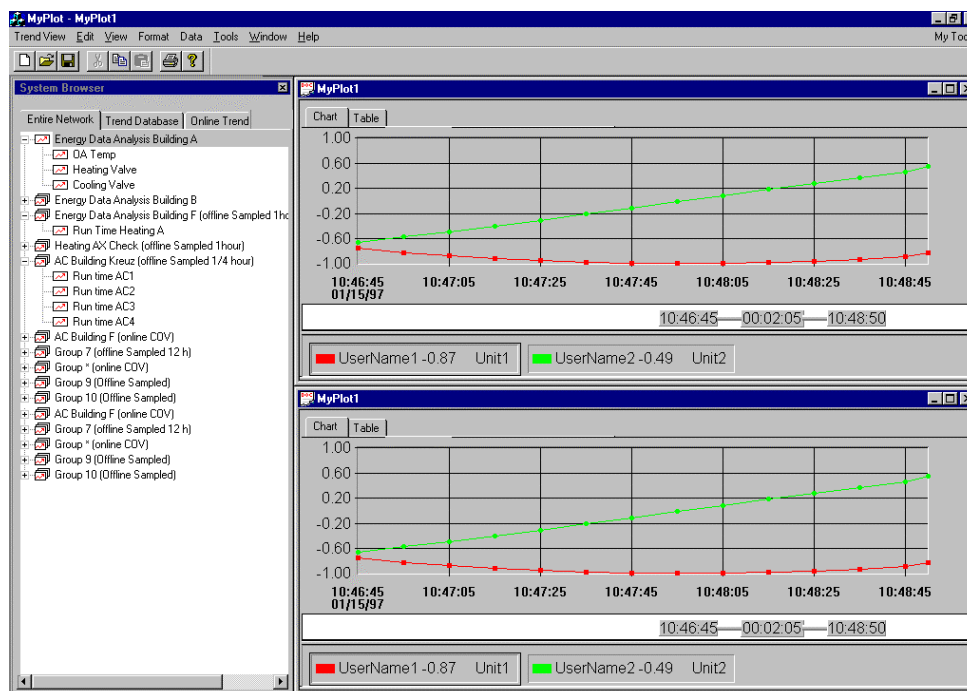
## Trend & History Viewer

Il Trend & History viewer è un applicativo per la monitorizzazione on-line e off-line, nel tempo, del processo.

Permette di ottimizzare gli impianti e ridurre i costi di esercizio. Supporta l'utente nel lavoro quotidiano ed è usato per:

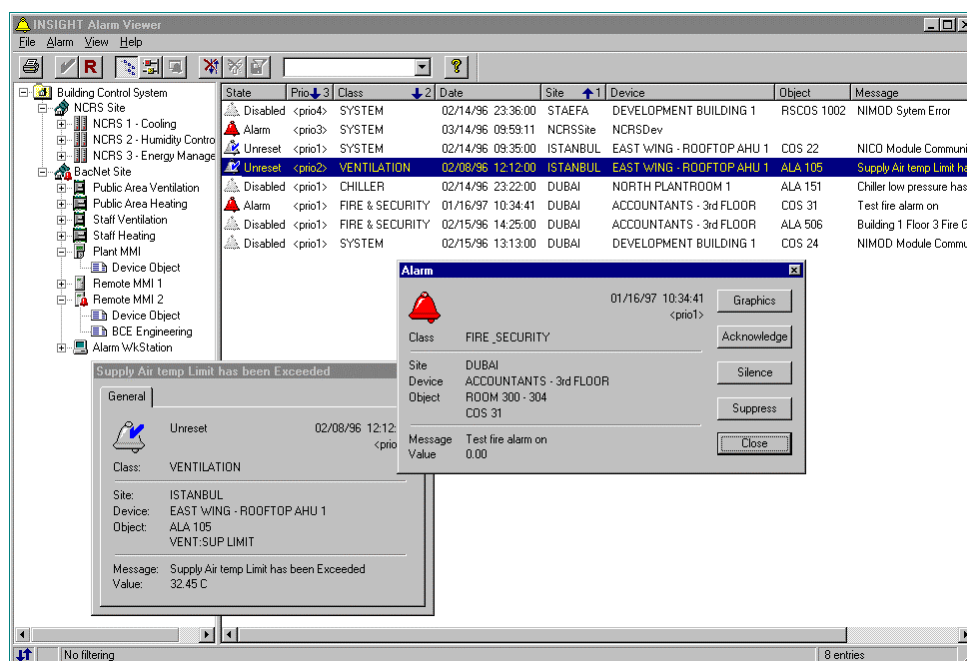
- tenere nel tempo la registrazione dei valori di processo
- registrare i consumi di energia
- monitorare le condizioni degli impianti
- ottimizzare il funzionamento degli impianti
- ricerca guasti

Possono essere visualizzati, contemporaneamente, fino a 10 processi con tecnica 2D o 3D.



## Alarm Viewer

E' l'applicativo incaricato della gestione avanzata di tutte le situazioni di allarme che intervengano nell'ambito del sistema. L'applicativo sarà in grado di memorizzare, in modo permanente su memoria di massa, utilizzando database ODBC, tutti i messaggi di allarme pervenuti, permettendo un'analisi avanzata ed efficace, secondo le più moderne modalità di ricerca, di tutto il database degli allarmi. Tale funzionalità permetterà lo scambio dati necessari alla corretta esecuzione delle attività di manutenzione gestite dal pacchetto software specifico.



Alarm Viewer mostra, di default, i seguenti dati:

- Stato di un allarme, sia come icona che come testo
- Priorità
- Data e ora del cambio di stato
- Categoria
- Locazione
- Apparecchio
- Oggetto
- Designazione utente
- Messaggio di allarme
- Valore al momento dell'intervento dell'allarme

## 6.2 Processo

Esaminati i programmi applicativi, pensiamo sia utile analizzare le modalità di controllo dei parametri ambientali, quello che viene definito livello di processo.

Questo livello è costituito da unità autonome a microprocessore, di tipo DDC, che effettuano la gestione locale di ogni impianto.

Il livello di processo permette anche un accesso ai dati di tipo locale tramite terminali operatore portatili, collegabili in un qualsiasi punto del bus che connette tutte le unità autonome a microprocessore, in modo dinamico, con la possibilità di interrogare il database di tutte le periferiche collegate.

Le unità periferiche assolvono ai compiti di controllo e regolazione degli impianti, per illustrare meglio le loro modalità operative descriviamo di seguito come avviene il controllo di uno dei parametri fondamentali : la pressione ambiente nella clean room.

### 6.2.1 Portata aria mandata

Per la descrizione che segue si fa riferimento allo schema funzionale rappresentato nella figura 4.

Il modulo programmabile mantiene costante la portata dell'aria di mandata, rilevata dalla sonda di velocità installata nel canale di immissione, al valore richiesto dal personale di conduzione, modulando l'inverter del ventilatore di mandata con segnale 4÷20 mA nel campo 7,2÷20 mA = 30÷50 Hz. I tempi delle rampe di salita e di discesa sono impostati sull'inverter. La variazione di portata è causata dall'intasamento dei filtri assoluti aria mandata.

La portata aria mandata è espressa in "vol/h" sul display del terminale operatore ambiente e nella pagina video dell'unità centrale di supervisione.

Il calcolo dei ricambi/h è il seguente:

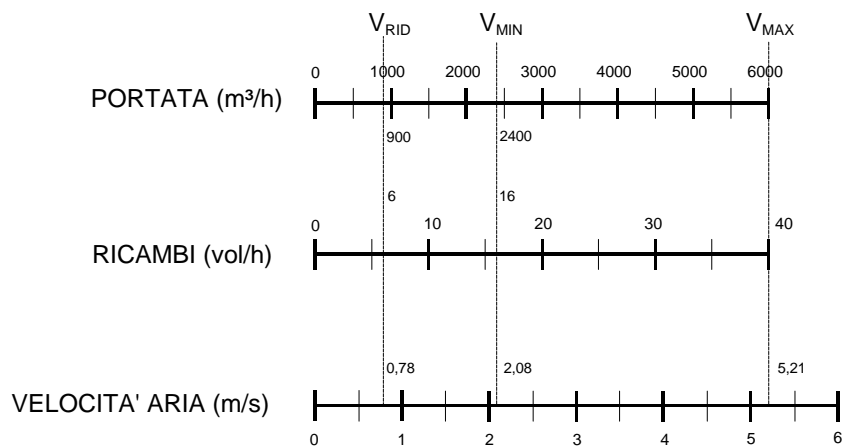
$$\text{portata nominale} = "x" \text{ vol/h} = "y" \text{ m}^3/\text{h} = V_{\text{nom}} \times A \times 3600$$

dove  $V_{\text{nom}}$  = velocità aria alla portata nominale (m/s)

$V_{\text{eff}}$  = velocità aria letta (m/s)

A = sezione del canale aria ove è installata la sonda (m<sup>2</sup>)

**ricambi = Portata / Volume dell'ambiente (vol/h).**



RICAM\_OP

**Figura 4 Ricambi ora**

Quando il valore della pressione ambiente scende sotto un valore prefissato, viene aumentato il valore minimo dei ricambi ora.

### 6.2.2 Portata aria ripresa e pressione ambiente nella clean room

Il modulo programmabile mantiene costante la pressione ambiente a 30 Pa, rilevata dalla sonda di pressione tra la sala e l'esterno, modulando l'inverter del ventilatore di ripresa con segnale

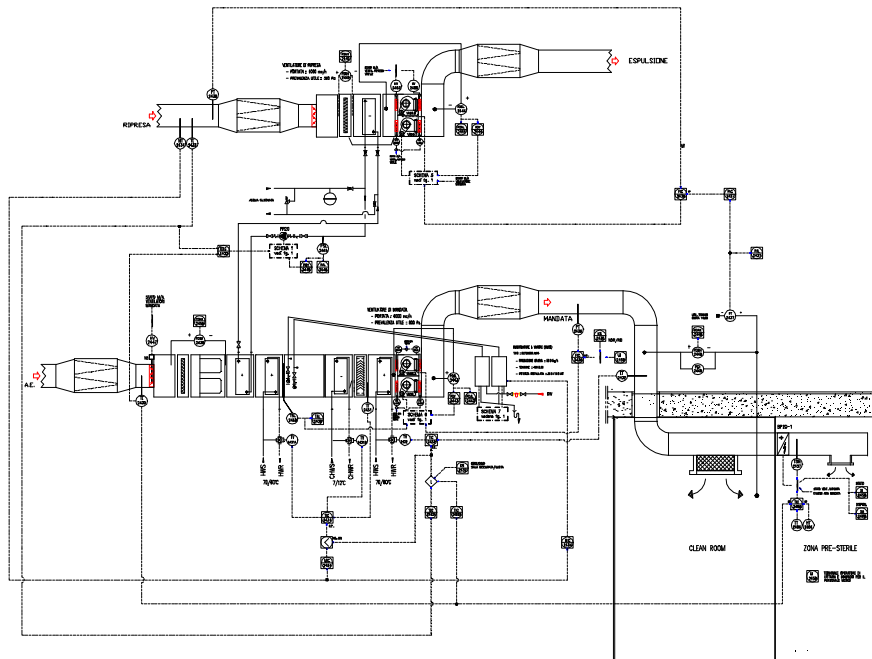
4÷20 mA nel campo 7,2÷20 mA = 30÷50 Hz. I tempi delle rampe di salita e di discesa sono impostati sull'inverter.

Viene letta la portata aria ripresa, rilevata dalla sonda installata sul canale di ripresa.

Nel modulo programmabile e sul terminale operatore palmare, installato sul fronte della periferica, la portata è fissata in m/s.

La clean room deve essere ad una pressione > 15 Pa della zona presterile.

Viene segnalato l'allarme di bassa pressione con un ritardo di 120 secondi sul pannello allarmi, quando entrambi i ventilatori di mandata sono fermi l'allarme è inibito.



**Figura 5 Schema funzionale unità trattamento aria**

## 7 Contatori di particelle

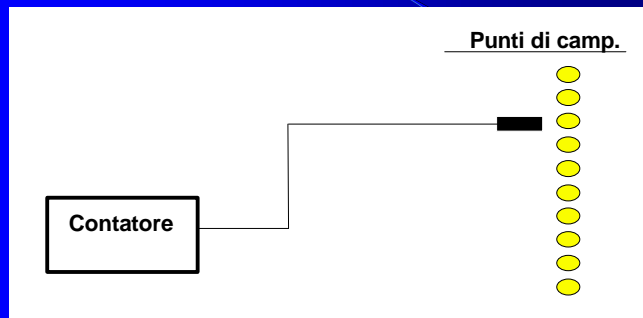
Tra gli strumenti che controllano i parametri ambientali nelle clean rooms i contatori di particelle svolgono ovviamente un ruolo di estrema importanza.

Non si intende trattare in questa sede una approfondita analisi dei contatori di particelle e delle loro caratteristiche fisiche peculiari, ma desideriamo metterne in evidenza le finalità, che sono ancora una volta la possibilità di avere informazioni in tempo reale, e di effettuare analisi storiche, reports e grafici su supporti informatici.

Fondamentalmente i contatori sono degli strumenti ottici, l'aria o il fluido passano attraverso i loro sensori che possono misurare particelle da 5 nm a 50 µ, non sono però in grado di definirne la composizione.

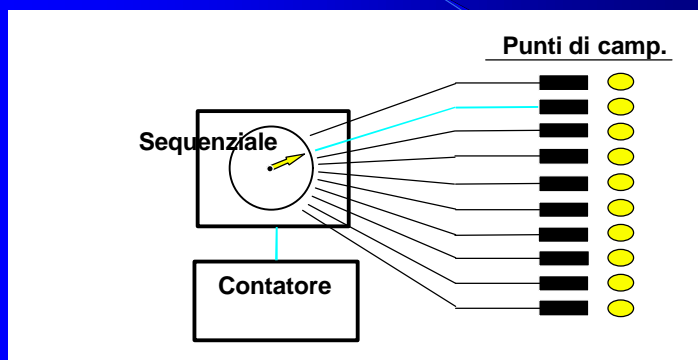
Il monitoraggio può essere di tipo manuale, sequenziale o in continuo.

## Monitoraggio manuale



Il monitoraggio manuale viene effettuato con strumento singolo di tipo portatile, è semplice ed ha un basso costo iniziale, ma inconsistente nel tempo in quanto risulta difficile posizionare manualmente la sonda, genera ovviamente interferenze con i processi produttivi e soprattutto il ritorno delle informazioni dall'operatore è generalmente difficile da gestire.

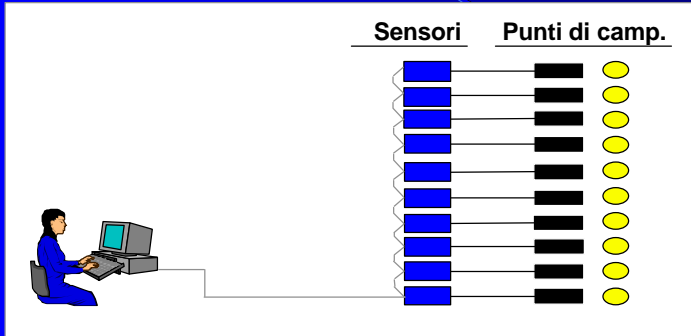
## Monitoraggio sequenziale



Questo tipo di campionamento è realizzato da punti fissi di campionamento all'interno della clean room, si possono escludere dalla sequenza di campionamento alcuni punti, e ciascun punto può essere campionato più volte ogni ora.

I vantaggi rispetto al precedente metodo sono la consistenza della posizione di prelievo, il campionamento frequente di ogni punto e la possibilità di fornire dati statistici per le analisi storiche. Di contro si ha la possibilità di perdere alcuni eventi, di perdere particelle lungo i tubi di collegamento ed ha possibilità limitate di allertare l'operatore.

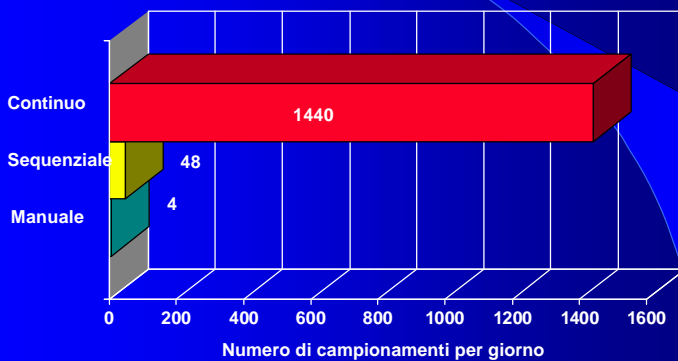
## Monitoraggio continuo



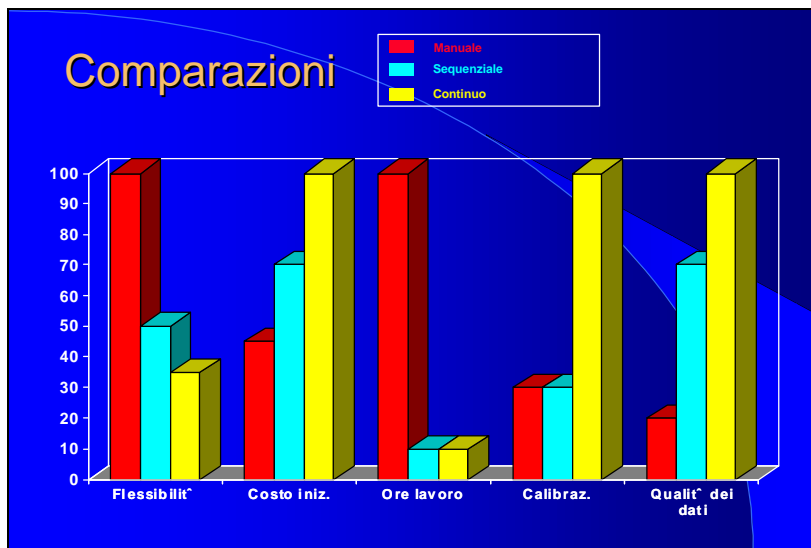
Il monitoraggio continuo con sensori remoti offre una ottima consistenza dei punti di campionamento, la possibilità di campionare simultaneamente tutti i punti, un veloce ritorno delle informazioni all'operatore, la produzione diretta di dati statistici che possono essere elaborati facilmente, in quanto forniti su supporto informatico. E' importante ricordare che è necessaria la calibrazione per ogni sensore.

I grafici che riportiamo sotto danno la comparazione delle caratteristiche prestazionali tra i tre diversi metodi, riteniamo sia superfluo commentarle.

## Comparazione: Frequenza di campionamento







Ma il vantaggio principale che deriva dai sistemi di monitoraggio continuo è sicuramente dato dalla possibilità di condivisione dei dati con il sistema BMS (building management system).

Infatti tutti i dati sono inviati, su linea seriale, al Sistema gerarchicamente superiore che gestisce l'intero insediamento produttivo, il sistema di controllo può quindi interagire direttamente con le unità di trattamento aria che climatizzano le clean rooms, ad esempio controllando la velocità dei ventilatori in correlazione ai conteggi particellari.

Negli ultimi anni il mercato dei sistemi di supervisione e controllo, soprattutto nell'ambito degli edifici intelligenti CIB (Computer Integrated Building), ha percepito numerose deficienze nelle soluzioni di tipo proprietario dei singoli produttori, in aree quali

Scalabilità

Aggiornamenti

Integrazioni

Soluzioni Back-Office

Nuove tecnologie di programmazione e nuove architetture di reti e bus che fanno uso di standards specifici per il campo di applicazione (protocolli nell'ambito della comunicazione come standard di ambiente nell'ambito del software applicativo), stanno evidenziando queste 'deficienze' e stanno dando una notevole 'spinta' alle società che sviluppano hardware e/o software nell'ambito del CIB ed anche nei sistemi di automazione industriale, nella realizzazione di sistemi e di architetture che facciano uso di standards quali LON, BACnet, Profibus, OLE, COM/DCOM, ODBC, ecc..

## 7.1 Protocolli "Open"

Nel CIB, così come in tutti i campi dell'automazione, assistiamo ad un continuo incremento della richiesta di utilizzare, all'interno di un sistema, periferiche di costruttori diversi, siano essi del settore HVAC che altri (es.: contatori di particelle, rivelazione incendi, antintrusione, controllo luci, ecc..). Gli utenti finali, di fronte alla necessità di far convivere "mondi" diversi,

vivevano, fino a qualche tempo fa, una condizione di sofferente subordinazione nei confronti di un singolo costruttore, sia per motivi tecnici, dovuti al fatto che non tutte le apparecchiature di un singolo produttore sposavano perfettamente le esigenze di ciascun settore applicativo, sia per motivi economici (affatto trascurabili) in virtù di potenziali maggiori costi di realizzazione o espansione dei Sistemi di Supervisione. Oggi, con l'introduzione di standard di comunicazione risulta evidente, ai loro occhi, quali possano essere i benefici che derivano dalla possibilità di poter integrare sottosistemi diversi in modo semplice ed immediato, con una comune interfaccia utente e funzionalità condivise.

La comunicazione non si riduce ad una semplice trasmissione di segnali, è bensì uno scambio di strutture complesse, utilizzate per rappresentare funzionalità distribuite. Tali "oggetti" non sono altro che la rappresentazione di periferiche quali controllers, canali orari, attuatori, ecc.. Queste strutture complesse di dati necessitano altresì di set di comandi altrettanto complessi (denominati servizi) utilizzati per agire su questi "oggetti".

Due periferiche che debbano comunicare ed interagire devono conoscere gli oggetti trattati ed i servizi usati da entrambe, devono necessariamente utilizzare lo stesso supporto hardware. Se così non fosse ci si troverebbe di fronte alla necessità di frapporre, fra le stesse, un ulteriore elemento hardware, denominato "gateway", il cui compito è quello di tradurre uno dei due protocolli usati in modo da renderlo compatibile (e quindi capito) dall'altro.

Normalmente, ma non è un'asserzione, periferiche diverse sviluppate dallo stesso costruttore non richiedono, per comunicare, l'utilizzo di "gateway" poiché esse utilizzano lo stesso protocollo e lo stesso supporto hardware. Viceversa, periferiche sviluppate da costruttori diversi, che debbano comunicare tra di loro, o utilizzano un "gateway" per implementare un protocollo comune ("open protocol") oppure utilizzano un protocollo standard.

Protocollo "open" sta a significare che il costruttore di una periferica deve sviluppare un driver di conversione del protocollo di un altro costruttore.

Protocollo standard significa viceversa che tutti i costruttori implementano, nelle proprie periferiche, quelle funzioni che permettono alle stesse di poter comunicare in maniera "nativa".