

POLITECNICO DI MILANO

Scuola di Ingegneria Industriale e dell'Informazione

Corso di Laurea Magistrale in

Ingegneria Energetica



PROGETTAZIONE DI UN IMPIANTO HVAC PER LA PRODUZIONE DI FARMACI STERILI CON PROBLEMI DI CONTENIMENTO POLVERI

Relatore: Prof. Cesare Maria JOPPOLO

Tutor Aziendale: Ing. Barbara BAGATTA

Tesi di Laurea di:

Giovanni Franco PATRINI

Matricola 783982

Anno Accademico 2012 – 2013

Indice Generale

Capitolo 1: Cleanroom – Concetti Base e Normative di Riferimento	1
1.1 La normativa ISO 14644-1	2
1.2 Le linee guida Ec-GMP	6
1.3 Filtrazione dell'aria	9
1.3.1 Meccanismi di Filtrazione	10
1.3.2 Classificazione e tipologie dei filtri	12
1.4 Meccanismi di diffusione dell'aria in ambiente	21
1.4.1 Flusso Unidirezionale.....	21
1.4.2 Miscelazione	23
1.4.3 Flusso Unidirezionale Parziale.....	24
1.5 Il ruolo della pressione nei locali a contaminazione controllata	25
1.5.1 Air-lock – Bussole di separazione.....	28
1.5.2 Il controllo della pressione	30
Capitolo 2: Contenimento Polveri	33
2.1 La scala degli interventi.....	34
2.2 L'API – Active Pharmaceutical Ingredient	37
2.2.1 Pericolosità per la salute umana.....	38
2.3 Contenimento Primario.....	40
2.3.1 ISOLATORI.....	41
2.3.2 SBVs – SPLIT BUTTERFLY VALVES	43
2.3.3 HIGH CONTAINMENT SPLIT VALVES	44
2.4 Contenimento Secondario	45

Capitolo 3: Il Progetto	49
3.1 Il processo produttivo.....	50
3.1.1 Layout di impianto e flussi dei materiali	50
3.1.2 Classificazione dei locali e flussi del personale	59
3.2 Il Prodotto	67
3.2.1 Classificazione dell'API	67
3.2.1 Contenimento Primario – Isolatori & SBVs.....	69
3.2.2 Contenimento Secondario – Ricambi & Salti di Pressione	71
Capitolo 4: L'Impianto HVAC	73
4.1 Condizioni esterne ed interne di progetto & zoning	74
4.2.1 Struttura e componenti di impianto	83
4.3 Controllo della Contaminazione e Contenimento	86
4.3.1 I ricambi orari	86
4.3.2 Gli stadi di filtrazione	87
4.3.3 I salti di pressione	88
4.4 Valutazione dei carichi termici	90
4.5 Valutazione delle portate	93
4.5.1 Portata di ventilazione	93
4.5.2 Portata per abbattere i carichi termici.....	94
4.5.3 Considerazioni sull'importanza dei carichi termici nella valutazione delle portate.....	95
Capitolo 5: La Progettazione di un Contenimento Secondario	97
5.1 Le pressioni nei locali	97
5.2 Caratteristiche dell'impianto HVAC	106
5.3 La filtrazione per contenere	114
5.4 Logiche di controllo.....	119
5.5 Trasformazioni dell'aria.....	121

Capitolo 6: Conclusioni.....	127
BIBLIOGRAFIA.....	129
APPENDICE A – Scelta della Strategia di Contenimento.....	131
APPENDICE B – Il CLTD Method.....	139
B.1 Introduzione al calcolo del COOLING LOAD	139
B.2 Procedura generale per il calcolo del COOLING LOAD	142
B.3 Il CLTD Method.....	143
B.2.1 Assunzioni e principi del CLTD Method.....	143
B.2.2 Componenti dello Space Cooling Load	146
APPENDICE C – L’RTS Method	155
C.1 RTS Method	155
C.2 Assunzioni e principi del Metodo.....	156
C.3 Panoramica del metodo	157
C.4 La procedura RTS.....	159
C.4.1 Guadagni attraverso superfici esterne	160
C.4.2 Guadagni “conduttivi”	161
C.4.3 Guadagni attraverso superfici interne	163
C.4.4 Pavimenti.....	164
C.4.5 Il calcolo del Cooling Load.....	164

Elenco delle Figure

Figura 1. 1 – Illustrazione dei diversi metodi di filtrazione: a) Effetto Setaccio; b) Impatto Inerziale; c) Intercettazione; d) Intercettazione con moto di diffusione.	11
Figura 1. 2 – Esempio di Curva di Massima Penetrazione delle particelle, di diverso diametro, nel media filtrante.	19
Figura 1. 3 – Curva dell’efficienza dei filtri in funzione delle dimensioni delle particelle.	20
Figura 1. 4 – Esempi di cleanroom a flusso a flusso unidirezionale verticale (a sinistra) e a flusso unidirezionale orizzontale (a destra).	23
Figura 1. 5 – Esempio di una cleanroom convenzionale con filtri HEPA sui diffusori.	24
Figura 1. 6 – Esempio di una cleanroom a flusso unidirezionale parziale.	25
Figura 1. 7 – Esempio di differenza di pressione tra locali a classificazione di pulizia differenti e direzione delle esfiltrazioni dal locale in sovrappressione.	26
Figura 1. 8 – Esempio di air-lock di tipo “BOLLA”	29
Figura 1. 9 – Esempio di air-lock di tipo “POZZO”.	29
Figura 2. 1 – Scala degli Interventi.	36
Figura 2. 2 – Esempio di ISOLATORE “classico” per produzioni sterili (a sinistra) e di un ISOLATORE per contenimento (a destra).	42
Figura 2. 3 – Particolare di una SBV in azione. Sono evidenziati i componenti principali.	43
Figura 2. 4 – Esempio di sequenza di scarico attraverso una connessione tra contenitore e tank di tipo SBVs.	44
Figura 2. 5 – Sequenza operativa di scarico mediante una connessione con SBV ad “alto contenimento”.	45
Figura 3. 1 – Rappresentazione in pianta del sito di produzione. In rosso è evidenziato il fabbricato preso in considerazione da questo elaborato di tesi.	49
Figura 3. 2 – Layout dell’impianto farmaceutico. Piano terra dell’edificio di produzione. Vengono evidenziati Flussi dei Materiali che attraversano l’impianto. In rosso è evidenziata la	55
Figura 3. 3 – Layout dell’impianto farmaceutico. Primo piano dell’edificio di produzione. In rosso è evidenziata la scala interna classificata che collega piano terra a e primo piano.	57
Figura 3. 4 – Layout dei Flussi del Personale e Classificazione dei locali dell’impianto produttivo in funzione del grado di pulizia voluto. Primo piano dell’edificio di produzione.	63
Figura 3. 5 – Layout dei Flussi del Personale e Classificazione dei locali dell’impianto produttivo in funzione del grado di pulizia. Piano terra dell’edificio di produzione.	65

Figura 4. 1 – Zoning: locali dell’impianto asserviti ai sistemi dell’impianto HVAC. Piano terra dell’edificio di produzione.	79
Figura 4. 2 – Zoning: locali dell’impianto asserviti ai sistemi dell’impianto HVAC. Primo piano dell’edificio di produzione.	81
Figura 4. 3 – Schemi degli Exhaust Fan presenti nell’impianto HVAC.	84
Figura 4. 4 – Particolare del P&ID del SISTEMA 69 in cui è presente un Booster Fan.	85
Figura 4. 5 – Step di filtrazione dell’aria per l’immissione in locali classificati.	87
Figura 5. 1 – Particolare del Layout delle Pressioni di un’area di COMPOUNDING, nel quale vengono evidenziati i diversi livelli di pressione e classificazione dei locali oltre che ai flussi dei materiali e del personale.	98
Figura 5. 2 – Grafico dei livelli di pressione nei locali della zona DISPENSING.	99
Figura 5. 3 – Particolare del Layout delle Pressioni di un’area di COMPOUNDING, nel quale vengono evidenziati i diversi livelli di pressione e classificazione dei locali oltre che ai flussi dei materiali e del personale.	101
Figura 5. 4 – Grafico dei livelli di pressione nei locali della zona COMPOUNDING.	102
Figura 5. 5 – P&ID semplificato del SISTEMA 65 dell’area COMPOUNDING.	109
Figura 5. 6 – P&ID semplificato del SISTEMA 67 dell’area DISPENSING.	111
Figura 5. 7 – Particolare dell’Exhaust Fan del SISTEMA 65 (gemello dell’EF-6701).	113
Figura 5. 8 – Sequenza completa della filtrazione dell’aria nei locali in cui avviene il contenimento della polvere attiva.	115
Figura 5. 9 – Esempio di un sistema CANISTER.	116
Figura 5. 10 – Sequenza illustrata del procedimento di sostituzione di un filtro in un sistema CANISTER.	118
Figura 5. 11 – Trasformazioni dell’aria umida da immettere nei locali dell’area COMPOUNDING. Funzionamento Estivo.	123
Figura 5. 12 – Trasformazioni dell’aria umida da immettere nei locali dell’area COMPOUNDING. Funzionamento Invernale.	125
Figura A. 1 – Flowchart per la definizione della Strategia di Controllo.	131
Figura A. 2 – Riassunto dei passaggi per la definizione della Strategia di Contenimento (o di Controllo).	135
Figura C. 1 – Panoramica dell’RTS method.	158

Elenco delle Tabelle

Tabella 1. 1 – Tabella di classificazione della pulizia dell’aria in funzione della concentrazione di particelle secondo ISO 14644-1, 2001	5
Tabella 1. 2 – Tabella di classificazione della pulizia dell’aria in funzione della concentrazione di particelle – Ec-GMP, Annex 1, 2008.	7
Tabella 1. 3 – Tabella di corrispondenza tra classi di pulizia definiti nella ISO 14644-1 ed i gradi di pulizia definiti nella Ec-GMP, Annex 1,2008.....	7
Tabella 1. 4 – Tabella dei gradi di pulizia per la contaminazione microbiologica secondo Ec-GMP, Annex 1, 2008.....	8
Tabella 1. 5 – Prospetto V della norma UNI 10339 del 1995: classificazione dei filtri.....	14
Tabella 1. 6 – Tabella riassuntiva della classificazione dei filtri secondo la norma UNI 779, del 2012.	17
Tabella 1. 7 – Tabella di classificazione dei filtri secondo norma UNI EN 1822 del 2010, confrontata con la revisione precedente del 2002.	20
Tabella 3. 1 – Legenda del Layout dei Flussi di Materiale.....	54
Tabella 3. 2 – Legenda del Layout dei Flussi del Personale.....	62
Tabella 3. 3 – Legenda dei layout di classificazione dei locali in base al grado di pulizia voluto.	62
Tabella 3. 4 – Riassuntivo delle caratteristiche dell’API.....	69
Tabella 4. 1 – Condizioni Esterne di Progetto per la località del sito di produzione	74
Tabella 4. 2 – Condizioni Interne di Progetto	75
Tabella 4. 3 – Legenda della suddivisione in sistemi dell’impianto HVAC.....	78
Tabella 4. 4 – Ricambi orari per la ventilazione dei locali dell’impianto produttivo.	86
Tabella 5. 1 – Risultati dei calcoli delle portate per le aree di COMPOUNDING e DISPENSING.	103
Tabella 5. 2 – Legenda del P&ID del SISTEMA 65 e 67	107
Tabella 5. 3 – Procedimento di sostituzione di un filtro in un sistema CANISTER.....	117
Tabella A. 1 – Classificazione della banda di pericolosità della sostanza manipolata in funzione della Frase R o del valore di OEL.	133
Tabella A. 2 – Valutazione della classe di polverosità della sostanza manipolato.	133
Tabella A. 3 – Scala delle operazioni tipo.	134

Tabella A. 4 – Esempio di Matrice decisionale per la definizione della Strategia di Controllo.	
.....	136
Tabella A. 5 – Esempi di Strategia di Controllo (CS).	137

Sommario

Negli impianti farmaceutici si ha spesso la necessità di utilizzare, per la produzione di farmaci, delle sostanze altamente attive, dette *Active Pharmaceutical Ingredients (API)*, che possono essere potenzialmente pericolose per gli operatori che sono tenuti a manipolarle. Per l'utilizzo sicuro di quest'ultime si adottano particolari tecniche impiantistiche e logiche di progettazione per il loro contenimento: sia per evitare il mutuo contatto tra le suddette sostanze e gli operatori mediante opportune apparecchiature (*Contenimento Primario*), sia per contenere degli eventuali ed accidentali rilasci degli *API* nel locale di produzione, la *Cleanroom (CR)*. Questo viene effettuato tramite opportuni salti di pressione tra locali adiacenti, logiche di funzionamento e particolari accorgimenti impiantistici nella progettazione del sistema di ventilazione (*Contenimento Secondario*), per fronteggiare situazioni di emergenza. La seguente tesi si propone di affrontare i vari aspetti legati alla progettazione di un *impianto HVAC (Heating Ventilation & Air Conditioning)* farmaceutico, il quale deve far fronte a problematiche di contenimento polveri. Dapprima verranno analizzati gli aspetti generali di tali impianti e le normative di riferimento in materia; successivamente si introdurranno le problematiche e le tecniche del contenimento polveri. In seguito verrà presa in considerazione l'area di produzione dell'impianto farmaceutico che risulta essere più critica per il contenimento delle polveri. Per quest'area verranno analizzate in dettaglio la scelta della tipologia di *Contenimento Primario* e le scelte progettuali per il dimensionamento dell'*impianto HVAC* per il *Contenimento Secondario*.

Parole Chiave: *Active Pharmaceutical Ingredients, Clean Room, Polveri, Contenimento Primario, Contenimento Secondario, HVAC.*

Abstract

In the pharmaceutical plants is often required the use, for the production of drugs, highly-active substances, thus dangerous for the operators which have to handle them, called *Active Pharmaceutical Ingredients (API)*. For a safe use of them, particular plant engineering techniques and design logics are used for the containment: and to avoid the mutual contact between the said substances and operators by means of appropriate equipment (*Primary Containment*), both to contain any accidental releases of the API in the local production, the *Cleanroom (CR)*. This is made through appropriate pressure jumps between adjacent spaces, logical operation and special precautions in the ventilation system design (*Secondary Containment*), to cope with emergency situations. The following thesis aims to address the various aspects related to the design of a pharmaceutical *HVAC system (Heating Ventilation & Air Conditioning)*, which has problems of dust containment.

First it will be analysed the general aspects of such systems and the reference standards in this area, then it will be introduced the issues and the techniques of powder containment. Here it will be considered the production area, which results the critical one for the dust containment. For this area, it will be analysed in detail the choice of the type of *Primary Containment* and the design choices made for the sizing of the *HVAC* system for *Secondary Containment*.

Key Words: *Active Pharmaceutical Ingredients, Clean Room, Powders, Primary Containment, Secondary Containment, HVAC.*

Capitolo 1: Cleanroom – Concetti Base e Normative di Riferimento

La “Camera Bianca” (o Cleanroom in inglese), nella normativa di riferimento, viene definita come:

“camera nella quale la concentrazione delle particelle aerotrasportate è controllata ed è costruita ed utilizzata in modo tale da minimizzare l'immissione, generazione e ritenzione di particelle al suo interno, ed in cui altri parametri di rilievo (come temperatura, umidità e pressione) sono controllati a seconda delle necessità”.[UNI EN ISO 14644-1, 2001]

Le Cleanroom, assieme agli ambienti controllati ad esse associati, permettono il controllo della contaminazione dell'aria o delle superfici entro appropriati livelli per l'adempimento di attività sensibili alla contaminazione particellare. Di questo controllo della contaminazione beneficiano quei processi e quei prodotti appartenenti ad aree produttive quali l'industria aerospaziale, microelettronica, *farmaceutica*, alimentare e la fabbricazione di articoli sanitari. In suddette applicazioni, è importante definire adeguatamente il livello di pulizia voluto nell'ambiente produttivo ed i relativi metodi per la sua misurazione e verifica.

In funzione delle particolari esigenze del processo produttivo, si stabiliscono le classi di pulizia dell'aria che possono essere riferite a standard differenti, quali sono le normative internazionali ISO 14644 e le linee guida “di buona pratica” che sono recepite ed emesse da ogni paese in base al settore produttivo a cui si riferiscono: un esempio tipico sono le Ec-GMP (*Good Manufacturing Practices*) linee guida europee per il settore farmaceutico. Le normativa ISO 14644

definiscono le caratteristiche generali di una cleanroom senza introdurre alcuna specifica, mentre le linee guida Ec-GMP riportano i gradi di pulizia richiesti, per gli ambienti nei quali vengono svolte attività di produzione o controllo dei farmaci per uso umano e veterinario. Tali classificazioni si riferiscono agli ambienti e comportano una valutazione, sia biologica che particellare dello stato di contaminazione dell'aria, delle superfici degli ambienti e degli operatori.

Le principali differenze da notare sono:

- ◆ La UNI EN ISO 14644 è riferita solo al contenuto particellare dell'aria ed è una norma sempre applicabile;
- ◆ L'Eu GMP è una linea guida, edita dall'EMA (European Medicine Agency) applicabile solo nei paesi dove essa è riconosciuta (EUROPA);

1.1 La normativa ISO 14644-1

La prima parte di questa normativa, la ISO 14644-1 – *“Camere bianche ed ambienti associati controllati – Classificazione della pulizia dell'aria”* del 2011, specifica le classi di pulizia ISO in termini di concentrazione delle particelle aerotrasportate nel volume d'aria e le metodologie standard di test per determinare la classificazione delle cleanroom, includendo la scelta dei punti di campionamento e l'estrapolazione della classe di pulizia dai dati raccolti. A tal fine vengono prese in considerazione solamente le distribuzioni cumulative di particelle aventi dimensioni soglia (limite inferiore) comprese tra gli 0,1 μm e i 5 μm . L'utilizzo di contatori discreti di particelle areo-portate e l'utilizzo di strumenti in grado di misurare le dimensioni di tali particelle, nei punti di campionamento designati, stanno alla base della determinazione della

concentrazione dei contaminanti, suddivisi in bande dimensionali: aventi cioè la propria dimensione caratteristica maggiore o uguale ad un valore soglia.

La norma definisce la “Classe di Pulizia” come:

“livello di pulizia dell’aria attraverso la concentrazione di particelle applicabile ad una cleanroom o una zona pulita, espressa in termini di una Classe ISO N, la quale rappresenta la massima concentrazione accettabile espressa in particelle al metro cubo [part/m³], per particelle maggiori o uguali ad una data dimensione”. [UNI EN ISO 14644-1, 2001]

E definisce la “Particella” come:

“piccolo pezzo di materia avente una definita frontiera fisica”. [UNI EN ISO 14644-1, 2001]

La UNI 14644-1 afferma che la classe di pulizia può essere misurate in tre tipiche condizioni occupazionali ed operative dei locali:

- ◆ **“AS BUILT”** – effettuata a stanza spoglia senza equipaggiamenti, né personale;
- ◆ **“AT REST”** – effettuata con gli equipaggiamenti nella stanza funzionanti (pronti a partire) ma senza la presenza del personale;
- ◆ **“IN OPERATION”** – effettuata nelle normali condizioni di produzione con il processo attivo e personale presente;

La ISO 14644-1, quindi individua la classe di pulizia per mezzo di un numero “N”, compreso tra 1 e 9, in funzione del diametro la concentrazione massima ammissibile (limite superiore) ed è valutabile tramite la formula:

$$C_n = 10^N \left(\frac{0,1}{D} \right)^{2,08} \quad (1.1)$$

dove:

- C_n = rappresenta la massima concentrazione ammissibile [part/m³] con 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 [µm] compresa tra 0,1 e 5 µm;
- 0,1 = è una costante (diametro minimo di riferimento) con le dimensioni del µm;

In definitiva la designazione di una classe di pulizia dell’aria, in funzione della concentrazione di particelle, deve includere:

- a) Il numero di classificazione espresso come Classe ISO N;
- b) Lo stato occupazionale al quale la classificazione si applica;
- c) Il diametro della o delle particelle considerate con le relative concentrazioni così come vengono calcolate con la formula sopra esposta;
- d) Se la verifica della Classe è fatta per due diametri, il maggiore deve per lo meno essere 1,5 volte il minore;

In Tabella 1. 1 sono mostrate le Classi di Contaminazione con i corrispondenti valori di concentrazione di particelle, come riportate nella normativa stessa.

Tabella 1.1 – Tabella di classificazione della pulizia dell'aria in funzione della concentrazione di particelle secondo ISO 14644-1, 2001

ISO classification number (<i>N</i>)	Maximum allowable concentrations (particles/m ³) for particles equal to and greater than the considered sizes shown below ^a					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO Class 1	10 ^b	d	d	d	d	e
ISO Class 2	100	24 ^b	10 ^b	d	d	e
ISO Class 3	1 000	237	102	35 ^b	d	e
ISO Class 4	10 000	2 370	1 020	352	83 ^b	e
ISO Class 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	e
ISO Class 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO Class 7	c	c	c	352 000	83 200	2 930
ISO Class 8	c	c	c	3 520 000	832 000	29 300
ISO Class 9	c	c	c	35 200 000	8 320 000	293 000

^a All concentrations in the table are cumulative, e.g. for ISO Class 5, the 10 200 particles shown at 0,3 µm include all particles equal to and greater than this size.

^b These concentrations will lead to large air sample volumes for classification. Sequential sampling procedure may be applied; see Annex D.

^c Concentration limits are not applicable in this region of the table due to very high particle concentration.

^d Sampling and statistical limitations for particles in low concentrations make classification inappropriate.

^e Sample collection limitations for both particles in low concentrations and sizes greater than 1 µm make classification inappropriate, due to potential particle losses in the sampling system.

1.2 Le linee guida Ec-GMP

Le linee guida Ec-GMP – Annex 1 “*Manufacturing of Sterile Medicinal Product*”, prescrive i gradi di pulizia della cleanroom in funzione della tipologia dell’attività svolta. Tali classificazioni si riferiscono agli ambienti e comportano una valutazione, sia biologica che particellare dello stato di contaminazione dell’aria, delle superfici degli ambienti e degli operatori.

Le classificazioni dei locali fanno riferimento, in analogia alla ISO, a due stati occupazionali:

- Condizioni di riposto (“AT REST”)
- Condizioni operative (“IN OPERATION”).

Le linee guida, inoltre, distinguono quattro “Gradi” di pulizia delle aree:

- ◆ “**GRADO A**” : Per zone o ambienti dedicati ad operazioni ad alto rischio quali la manipolazione di prodotti e componenti asettici e di prodotti che possono favorire la crescita microbica.
- ◆ “**GRADO B**”: Per le zone circostanti (*background*) alle zone di Grado A dedicate alle ripartizione e preparazioni asettiche (*aseptic preparation & filling*).
- ◆ “**GRADO C e D**”: Aree pulite per eseguire fasi critiche nella manipolazione di preparazioni sterili.

Per la valutazione del grado di pulizia occorre usare le metodologie definite nella UNI EN ISO 14644-1, sia per quanto riguarda il numero di punti, che il volume di campionamento.

In Tabella 1. 2 sono riportati i gradi di pulizia per le Ec-GMP in funzione della concentrazione volumetrica delle particelle aerotrasportate.

In Tabella 1. 3 sono riportate, invece, le corrispondenze tra le classi di pulizia definite dalle linee guida europee e dalle norme ISO.

Tabella 1. 2 – Tabella di classificazione della pulizia dell'aria in funzione della concentrazione di particelle – Ec-GMP, Annex 1, 2008.

Grade	Maximum permitted number of particles per m ³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
	0.5 µm	5.0µm	0.5 µm	5.0µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Not defined	Not defined

Tabella 1. 3 – Tabella di corrispondenza tra classi di pulizia definiti nella ISO 14644-1 ed i gradi di pulizia definiti nella Ec-GMP, Annex 1,2008

	At Rest	Operational
Grado Eu GMP	ISO	
A	4,8	4,8
B	5	7
C	7	8
D	8	-

A differenza della ISO 14644-1, le linee guida Ec-GMP consiglia di monitorare la pulizia delle aree classificate anche in funzione della contaminazione

microbiologica mediante campionamento con piastre di Petri, sulle quali far crescere le colonie batteriche presenti nel volume d'aria campionato. In Tabella 1. 4 sono riportati i limiti per la classificazione microbiologica dei locali durante le operazioni. Limiti misurati in cfu/m^3 (*Colony Forming Units*), unità formanti colonia per metro cubo di aria campionata.

Tabella 1. 4 – Tabella dei gradi di pulizia per la contaminazione microbiologica secondo Ec-GMP, Annex 1, 2008.

Grade	Recommended limits for microbial contamination (a)			
	air sample cfu/m^3	settle plates (diameter 90 mm) $cfu/4$ hours (b)	contact plates (diameter 55 mm) $cfu/plate$	glove print 5 fingers $cfu/glove$
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

1.3 Filtrazione dell'aria

La filtrazione dell'aria svolge un ruolo essenziale nel controllo della contaminazione, in quanto è proprio attraverso i filtri che si riesce ad abbattere e controllare il quantitativo di contaminante (particellare e microbiologica) presente nell'aria che viene immessa nei locali classificati. Le particelle di polvere, fibre, altri materiali e goccioline di liquido sono sospese nell'aria e possono contaminare il prodotto. Queste particelle aeroportate possono contenere, o non, organismi viventi (batteri, muffe, lieviti, spore, virus, ecc.), la cui diffusione avviene tramite il trasporto di questi micro-organismi su particelle o goccioline di liquido sospese nel flusso d'aria (eccezion fatta per le spore). Quanto più elevata è la concentrazione di particelle nell'aria che circonda il prodotto, tanto più elevata è la probabilità che il prodotto venga contaminato da queste bio-particelle. I filtri, dunque, sono l'unico mezzo per ottenere una rimozione spinta del particolato, il quale viene catturato e trattenuto dalle fibre che costituiscono il mezzo (media) filtrante mentre l'aria fluisce al suo interno. Generalmente nelle cleanroom vengono utilizzati filtri ad alta efficienza denominati filtri *HEPA – High Efficiency Particulate Air Filter*. Questi sono composti da sottili fogli filtranti pieghettati di materiale microfibroso (generalmente in borosilicato) assemblati, in più strati, su di un telaio di acciaio inox. Tali fogli filtranti in microfibra hanno il compito di bloccare le particelle solide inquinanti presenti nella corrente fluida da trattare. Queste possono essere infatti nocive per la salute oppure possono pregiudicare la qualità del prodotto finale che si desidera ottenere. I filtri HEPA fanno parte della categoria dei cosiddetti “filtri assoluti”, regolamentata dalla norma UNI EN 1822, alla quale appartengono anche i filtri *ULPA – Ultra Low Penetration Airfilter*. Il termine “filtro assoluto” è giustificato dal fatto che i filtri HEPA (ed ULPA) hanno un'elevata efficienza di filtrazione: tra l'85% e il 99,995% (H14) per i filtri

HEPA, mentre tra il 99,99995% e il 99,999995% per i filtri ULPA. Di seguito in questo paragrafo verranno descritti brevemente i meccanismi fisici che avvengono durante la filtrazione ed introdotte sommariamente le varie normative di riferimento che regolamentano la filtrazione dell'aria e la classificazione degli apparati filtranti.

1.3.1 Meccanismi di Filtrazione

La filtrazione (meccanica) dell'aria si basa su diversi meccanismi fisici che possono avvenire singolarmente o accoppiati tra loro, a seconda delle dimensioni e trama delle fibre del media filtrante ed i diametri delle particelle aero-portate. Per meglio identificare e spiegare i meccanismi sfruttati dai vari sistemi di filtrazione, si assume che le particelle siano di forma sferica e che il contatto della particella con la fibra del filtro provochi l'attrazione e l'arresto della particella stessa a causa delle forze di Van der Waals.

I principali meccanismi di filtrazione meccanica sono:

- ◆ *Effetto setaccio*: le particelle con diametro maggiore del passaggio libero tra le due fibre contigue non passano tra queste, quindi vengono arrestate e lì trattenute (Figura 1. 1 a).

- ◆ *Impatto inerziale*: le particelle abbastanza grandi che non vengono arrestate dall'effetto precedente, e che presentano un'inerzia significativa, non sono in grado di seguire il flusso intorno alle fibre del filtro; esse infatti impattano su di queste, dove vengono catturate ed inglobate. Questo meccanismo di filtrazione è in grado di operare solo se la particella è abbastanza massiccia (in modo da avere un'inerzia significante) e se la velocità dell'aria che attraversa il filtro è elevata (Figura 1. 1b).

- ◆ *Intercettazione*: le particelle di piccolo diametro riescono invece a seguire le linee di flusso del fluido, ma passando nelle vicinanze di una fibra ne vengono attratte, legandosi ad essa tramite forze elettromagnetiche elementari (Figura 1. 1 c).
- ◆ *Intercettazione con moto di diffusione (Browniano)*: le particelle con diametro minore di $1\mu\text{m}$ non seguono le linee di flusso ma si muovono nella corrente fluida a causa di moti diffusivi di tipo Browniano. Incontrando le fibre del filtro ne vengono attratte ed ivi rimangono fissate grazie a forze elettriche elementari. Il moto della particella è quasi indipendente dalla velocità dell'aria che va a impattare le fibre, questo accade tipicamente per particelle di piccolo diametro che risentono poco dell'effetto di trascinamento della portata d'aria. Questi moti a loro volta sono influenzati da altri importanti fattori quali Velocità di Attraversamento del media filtrante, Diametro delle Particelle, Diametro e Densità delle Fibre (Figura 1. 1 d).

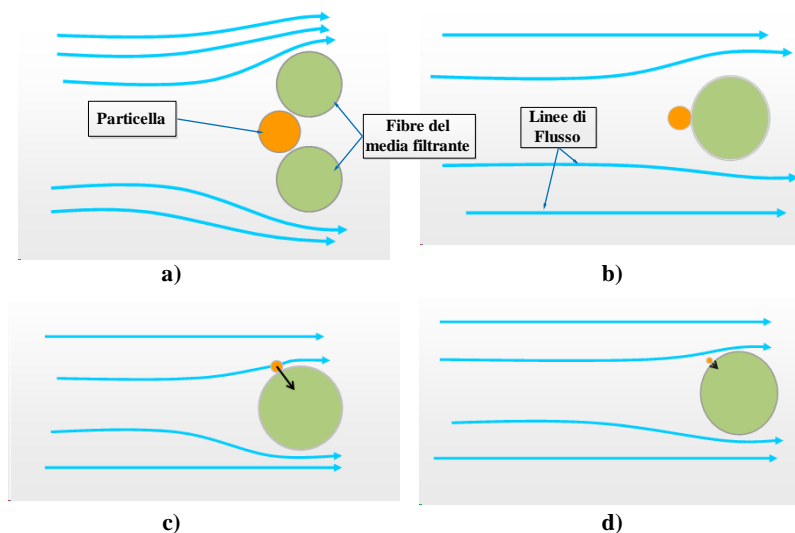


Figura 1. 1 – Illustrazione dei diversi metodi di filtrazione: a) Effetto Setaccio; b) Impatto Inerziale; c) Intercettazione; d) Intercettazione con moto di diffusione.

1.3.2 Classificazione e tipologie dei filtri

E' oggi regolata da più normative (UNI EN 10339, EN 779, UNI EN 1822) le quali permettono di definire con precisione le caratteristiche del filtro in relazione alla propria classe di efficienza ed impiego. La conoscenza di queste norme è necessaria per il progettista e l'installatore al fine di poter proporre in modo consapevole il tipo di filtro che meglio risponde ai requisiti del progetto. I filtri d'aria contemplati dalle norme sono suddivisibili in tre fondamentali macro-categorie:

◆ **GROSSOLANI (G1-G4):** detti "prefiltri" o filtri grossolani;

◆ **FINI (M5-F9):** detti filtri a media/alta efficienza o filtri fini;

◆ **AD ALTA ED ALTISSIMA EFFICIENZA (E10-U17);**

I filtri sono classificati dalle varie normative in base alla loro *EFFICIENZA*, ossia la misura della capacità del filtro a rimuovere le particelle della corrente d'aria che l'attraversa. Si esprime in percentuale e rappresenta un indice della qualità del filtro.

Si passano ora in rassegna le principali normative in materia.

UNI 10339 (1995)

La UNI 10339 – *"Impianti aeraulici a fini di benessere. Generalità, classificazione e requisiti"* fornisce, oltre alla classificazione degli impianti, la definizione dei requisiti minimi di quest'ultimi, i requisiti delle richieste e presentazioni d'offerta e di altra documentazione, una classificazione dei filtri in base all'efficienza:

- Filtri **M**: a media efficienza (classi 1-4);
- Filtri **A**: ad alta efficienza (classi 5-9);
- Filtri **AS**: ad altissima efficienza (classi 10-14);

La UNI 10339 prescrive anche che la filtrazione debba essere effettuata sia sull'aria esterna che sull'aria ricircolata e che particolare cura deve essere posta nell'individuare la posizione dei filtri sul circuito aeraulico, che deve essere tale da non compromettere la qualità dell'aria raggiunta con eventuali sorgenti di polvere a valle dei filtri. La norma impone, inoltre, che ogni filtro avente una data efficienza di filtrazione, debba essere preceduto da un altro filtro avente efficienza compresa nella categoria precedente. Si possono dunque avere tre sequenze di filtrazione:

M

M + A

M + A + AS

Nella seguente Tabella 1. 5 è riportata la classificazione e le efficienze dei filtri secondo UNI 10339, assieme al metodo di prova prescritto dalla norma stessa.

Tabella 1.5 – Prospetto V della norma UNI 10339 del 1995: classificazione dei filtri.

Classe	Efficienza del Filtro	Campo di Efficienza [%]	Metodo di Prova
1	M	$E < 65$	ponderale
2	M	$65 \leq E < 80$	ponderale
3	M	$80 \leq E < 90$	ponderale
4	M	$90 \leq E$	ponderale
5	A	$40 \leq E < 60$	atmosferico
6	A	$60 \leq E < 80$	atmosferico
7	A	$80 \leq E < 90$	atmosferico
8	A	$90 \leq E < 95$	atmosferico
9	A	$95 \leq E$	atmosferico
10	AS	$95 \leq E < 99,9$	fiamma sodio
11	AS	$99,9 \leq E < 99,97$	fiamma sodio
12	AS	$99,97 \leq E < 99,99$	fiamma sodio
13	AS	$99,99 \leq E < 99,999$	fiamma sodio
14	AS	$99,999 \leq E$	fiamma sodio

UNI EN 779 (2012) – filtri G1-F9

Di recente revisionata, la UNI 779 – “*Filtri d’aria antipolvere per ventilazione generale – determinazione della prestazione di filtrazione*”, contiene i requisiti che devono essere soddisfatti dai filtri antipolvere, ossia dai “grossolani” ai “fini” : G1-F9. Questa descrive anche i metodi ed i banchi di prova per misurare le prestazioni di un filtro. La presente normativa europea si applica ai filtri d’aria con un’efficacia iniziale $< 98\%$ rispetto a particelle di $0,4 \mu\text{m}$. Questi devono essere sottoposti a prova con una portata d’aria compresa tra $0,24 \text{ m}^3/\text{s}$ ($850 \text{ m}^3/\text{h}$) e $1,5 \text{ m}^3/\text{s}$ ($5400 \text{ m}^3/\text{h}$). La nuova revisione introduce inoltre alcune novità rispetto alla precedente emissione: la prima è una *minima efficienza* di filtrazione per i filtri F7-F9, la quale deve essere valutata in due modi:

1. Valutata da un punto di vista *locale* come minima efficienza per particelle di $d = 0,4\mu\text{m}$;
2. Valutata come *efficienza media*, misurata in condizioni di prova che simulano la vita del filtro, da nuovo (pulito) a completamente sporco (stato corrispondente a delle perdite di carico si fine vita, prefissare ΔP_{fin} [Pa]);

La UNI 779 del 2012, prescrive che i filtri delle vecchie classi F5 e F6 (fini) vengano rinominati M5 e M6 (medi) e che questi vengano classificati in funzione dell'efficienza media. Inoltre prescrive una *perdita di carico finale* ΔP_{fin} , in corrispondenza della quale si ha il termine della vita utile del filtro e che quindi dovrà essere sostituito.

Il metodo di prova prescritto, è valido per effettuare un confronto tra prodotti simili ed i risultati delle prove possono essere ben diversi dalle reali prestazioni del filtro in ambiente. Il metodo di test, previsto dalla norma, comprende diverse modalità di prova in base alla categoria del filtro in esame:

1. Per i filtri “G”, si misura l'*EFFICIENZA IN MASSA MEDIA* A_m . Tale grandezza è rilevata attraverso step di carico, successivi, del filtro.
2. Per i filtri “F”, si misura l'*EFFICIENZA IN NUMERO MEDIA* E_m . Tale grandezza è rilevata attraverso step di carico del filtro. Dal 2012 per le classi F7, F8 e F9 è necessario rispettare dei valori di efficienza minima.
3. Per i filtri “M”, vale sempre e solo l'*EFFICIENZA IN NUMERO MEDIA* valutata tra le situazioni di filtro nuovo e filtro intasato.

L'*EFFICIENZA IN MASSA MEDIA* A_m [%] (vecchio termine “arrestanza”) è definita come rapporto tra la massa di polvere sintetica trattenuta dal filtro e

quella della polvere di test nella portata campionata. Tale efficienza viene valutata in una prova condotta dalla condizione iniziale fino al raggiungimento della perdita di carico finale ΔP_{fin} ($\Delta P_{fin} = 250$ Pa, alla portata Nominale) mediante una polvere sintetica che simula quella naturale (polvere inorganica, 72%, nero fumo, 23%, e filamenti di cotone 5%).

L'EFFICIENZA IN NUMERO MEDIA $E_{m,i}$ [%] viene determinata con riferimento a particelle di un aerosol liquido (*DEHS – Di-Ethyl-Hexyl-Sebacat*) con diametro $d = 0,4 \mu m$. È la media delle efficienze riscontrate a diversi step di intasamento del filtro, rispetto al carico di polvere sintetica contenuta nella portata di test, fino ad una perdita di carico finale di $\Delta P_{fin} = 450$ Pa, alla portata nominale;. È misurata mediante un contatore ottico di particelle (*OPC – Optical Particle Counter*) il quale ne valuta le concentrazioni [$part/m^3$] nella portata a monte e a valle del filtro.

La seguente Tabella 1. 6 sintetizza la classificazione dei filtri secondo la norma appena introdotta, evidenziando le efficienze delle varie categorie di filtri e la perdita di carico a fine vita delle varie categorie di filtri.

Tabella 1. 6 – Tabella riassuntiva della classificazione dei filtri secondo la norma UNI 779, del 2012.

Gruppo	Classe EN 779	Arrestanza	Efficienza	Minima	Perdita di Carico Finale
		Media di polvere sintetica	Media per particelle di 0,4µm	Efficienza per particelle di 0,4µm	
		A _m [%]	E _m [%]	[%]	ΔP _{fin} [Pa]
GROSSOLANI (G)	G1	50 ≤ A _m ≤ 65			250
	G2	65 ≤ A _m ≤ 80			250
	G3	80 ≤ A _m ≤ 90			250
	G4	90 ≤ A _m			250
MEDI (M)	M5		40 ≤ E _m ≤ 60		450
	M6		60 ≤ E _m ≤ 80		450
FINI (F)	F7		80 ≤ E _m ≤ 90	35	450
	F8		90 ≤ E _m ≤ 95	55	450
	F9		95 ≤ E _m	70	450

UNI EN 1822-1 (2010) – filtri E10-U17

La normativa UNI EN 1822-1 – “Filtri per aria ad alta efficienza (EPA, HEPA, ULPA) – Parte 1: classificazione, prove di prestazione, marcatura” si applica ai filtri per l’aria ad alta ed altissima efficienza e a bassissima penetrazione (EPA, HEPA, ULPA) utilizzati nel campo della ventilazione e del condizionamento dell’aria, come pure i processi tecnologici quali la tecnologia delle camere bianche o dell’industria farmaceutica. Essa stabilisce un procedimento per la determinazione dell’efficienza sulla base di un metodo di conteggio delle particelle di un aerosol liquido (o in alternativa solido) di prova, per mezzo di un OPC e permette di classificare questi filtri, in modo normalizzato, in funzione della loro efficienza. La norma classifica i filtri “assoluti” suddividendoli in 3 sottogruppi caratterizzati da efficienza crescente:

- Filtri *EPA* – *Efficiency Particulate Airfilters* (E10-E12);
- Filtri *HEPA* – *High Efficiency Particulate Airfilters* (H13-H14);
- Filtri *ULPA* – *Ultra Low Penetration Airfilters* (U15-U17);

La UNI EN 1822 definisce, per questi filtri, l'*Efficienza in Numero Locale e Globale* in riferimento alla particella che ha il *DIAMETRO DI MASSIMA PENETRAZIONE* (o "*MPPS*" – *Most Penetrating Particle Size*) per il dato filtro. Tutte e tre le classificazioni fanno riferimento all'efficienza minima rilevata, per tale particella di massima penetrazione, la quale viene valutata nella prima fase di test del media filtrante. Il fornitore del filtro deve essere in grado di definire la curva massima penetrazione (vedasi un esempio in Figura 1. 2) per una gamma di dimensioni di particelle, alla velocità dell'aria nominale sul mezzo filtrante, da cui misurare il valore di MPPS. Tale valore diviene quindi il parametro di input a cui riferirsi per tutte le prove successive cui il filtro dovrà essere sottoposto per la valutazione di dell'efficienza in funzione del sottogruppo di appartenenza.

I materiali filtranti in microfibra di vetro hanno in genere un MPPS compreso tra i 0,12 μm ed i 0,25 μm , mentre i materiali di nuova generazione in PTEF (Poli-Tetra-Fluoro-Etilene) hanno un MPPS minore, attorno agli 0,08 μm . In Figura 1. 3 viene riportato un esempio di curva di efficienza globale di filtrazione di un filtro HEPA, viene inoltre evidenziato l'MPPS ed i vari meccanismi di filtrazione, introdotti in precedenza, al variare del diametro delle particelle e dei range di diametri in cui vengono impiegate le varie categorie di filtri.

I filtri ad alta efficienza sono caratterizzati da perdite di carico che dipendono solo dalla velocità (linearmente) e dalla viscosità del mezzo che li attraversa e crescono all'aumentare dell'intasamento degli stessi. La loro efficienza aumenta con l'aumentare dell'Intasamento, fino ad un limite massimo di perdite di carico ΔP_{fin} per il quale si può avere un danneggiamento delle microfibre del media

filtrante. Per questo è importante non superare mai i limiti delle differenze di pressione suggerite dai costruttori ed operare una sostituzione dei filtri in corrispondenza di tale ΔP_{fin} . Come precedentemente accennato i filtri HEPA/ULPA hanno un potere di arresto quasi totale per i contaminanti microbiologici. Essi agiscono infatti, come veri e propri mezzi sterilizzanti la cui funzione non dipende dalla natura dei micro-organismi presenti, in quanto quest'ultimi si diffondono solo se supportati da un mezzo solido (o liquido). L'efficacia dei filtri HEPA/ULPA è superiore ai classici dispositivi di abbattimento della contaminazione microbiologica, quali lampade UV, in quanto aumenta con l'aumentare dell'intasamento (utilizzo). Inoltre anche da un punto di vista economico/energetico risultano competitivi.

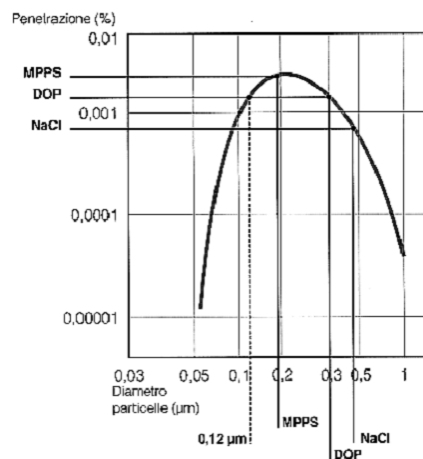


Figura 1. 2 – Esempio di Curva di Massima Penetrazione delle particelle, di diverso diametro, nel media filtrante.

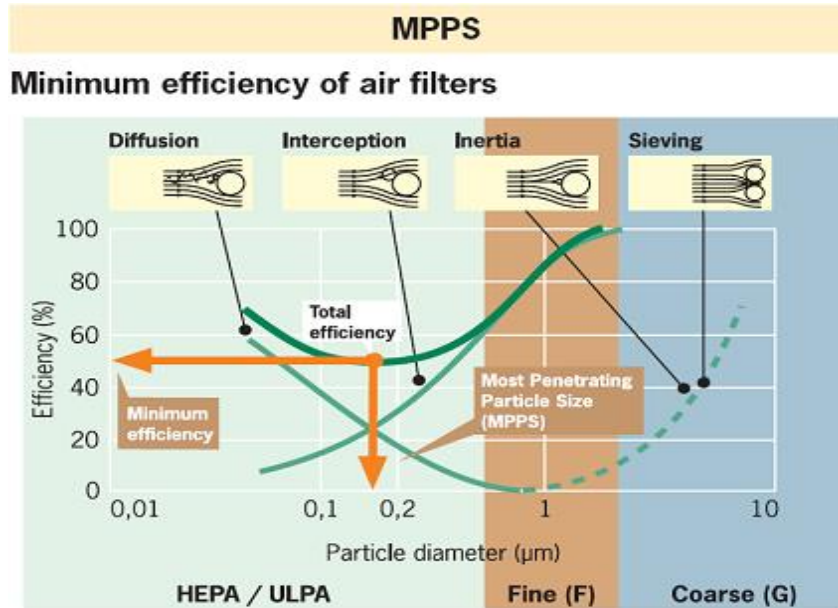


Figura 1. 3 – Curva dell’efficienza dei filtri in funzione delle dimensioni delle particelle.

In Tabella 1. 7 è riportata la classificazione dei filtri secondo le ultime due revisione della UNI EN 1822 assieme alle efficienze globali e locali.

Tabella 1. 7 – Tabella di classificazione dei filtri secondo norma UNI EN 1822 del 2010, confrontata con la revisione precedente del 2002.

Classe EN 1822 (2002)	Classe EN 1822 (2010)	Efficienza Globale MPPS	Efficienza Locale MPPS
		E_G [%]	E_L [%]
HEPA H10	EPA E10	≥ 85	-
HEPA H11	EPA E11	≥ 95	-
HEPA H12	EPA E12	$\geq 99,5$	-
HEPA H13	HEPA H13	$\geq 99,95$	$\geq 99,75$
HEPA H14	HEPA H14	$\geq 99,995$	$\geq 99,975$
ULPA U15	ULPA U15	$\geq 99,9995$	$\geq 99,9975$
ULPA U16	ULPA U16	$\geq 99,99995$	$\geq 99,99975$
ULPA U17	ULPA U17	$\geq 99,999995$	$\geq 99,9999$

1.4 Meccanismi di diffusione dell'aria in ambiente

Lo studio di diffusione dell'aria in ambiente è essenziale per garantire un corretto lavaggio dell'ambiente e garantire le corrette condizioni ambientali per il generale benessere delle persone e la loro produttività. Negli ambienti classificati quindi assume anche una maggiore rilevanza in quanto serve per garantire un'efficace rimozione dei contaminanti ed un controllo della loro concentrazione nelle zone maggiormente critiche. Se la filtrazione può rendere il grado di pulizia dell'aria di immissione accettabile per il processo produttivo, occorre poi che quest'aria pulita venga immessa ed aspirata dalla camera bianca in modo tale che i contaminanti generati al suo interno vengano allontanati e/o diluiti in maniera rapida ed efficiente affinché non arrechino danno al prodotto. Nel settore degli ambienti a contaminazione controllata ci sono tre metodologie principali di diffusione dell'aria a cui corrispondono diverse capacità di "lavare" l'ambiente ed ottenere delle prestazioni in termini di pulizia e controllo della contaminazione differenti.

Queste tre tipologie, che identificano anche delle tipologie di cleanroom sono:

- *FLUSSO UNIDIREZIONALE*
- *MISCELAZIONE*
- *FLUSSO MISTO*

1.4.1 Flusso Unidirezionale

È impropriamente detto anche *LAF – Laminar Air Flow*, il che presuppone che questa tecnica di immissione di aria in ambiente riesca a creare un flusso in cui le singole particelle si muovano in moto rettilineo (in modo laminare quindi),

seguendo appunto delle linee di flusso parallele tra loro dalla mandata alla ripresa. Tale flusso, in realtà, non è laminare, ma appena dopo l'immissione in ambiente si instaurano dei micro vortici (a bassa turbolenza) che accrescono le loro dimensioni lungo il tragitto (tra la mandata e ripresa), che risulta, da un punto di vista macroscopico, avere un'unica direzione e che va a "spazzare" l'intero volume dell'ambiente. Se le aree "critiche" da proteggere sono sufficientemente vicine alla sezione di immissione i vortici suddetti risultano essere di piccole dimensioni tali da non generare problematiche di controllo (zone di ristagno). Adeguate verifiche in campo sono comunque necessarie per verificare che l'aria, che è stata a contatto delle zone critiche, non circoli più di una volta nei punti delle aree critiche che di principio sono quelle in cui il prodotto è a contatto con l'ambiente. Questi flussi unidirezionali possono essere di due tipi: Orizzontale (H-LAF), a parete filtrante, o Verticale (V-LAF), a soffitto filtrante, come raffigurati in Figura 1. 4.

Il diffondersi dei contaminanti tra i filetti fluidi, in senso ortogonale alle linee di flusso, è limitato (è regolato principalmente dal fenomeno della diffusione), data l'assenza di correnti trasversali in questi moti. Questa tecnica si basa sull'immissione di aria in ambiente per mezzo di filtri ad alta (o altissima efficienza) HEPA (o ULPA) ad una velocità uniforme di 0,45 m/s ($\pm 20\%$) su tutta la sezione di immissione, che spesso coincide con l'intero soffitto (o parete). Questo comporta che la classe di pulizia dell'aria dipende esclusivamente dall'efficienza di filtrazione dei filtri terminali ambiente. La contaminazione prodotta viene quindi immediatamente allontanata dal punto di produzione con la stessa velocità del flusso (circa 0,45 m/s) la quale evita la sedimentazione del particolato. Velocità elevate di immissione dell'aria comportano ricambi orari assai elevati (anche migliaia di m³/h). Va in oltre considerata anche la differenza di temperatura tra aria di immissione e aria ambiente, che va mantenuta ridotta in modo da limitare gli effetti convettivi

sulla distribuzione dell'aria in ambiente (eccetto che in prossimità di rilevanti sorgenti termiche localizzate).

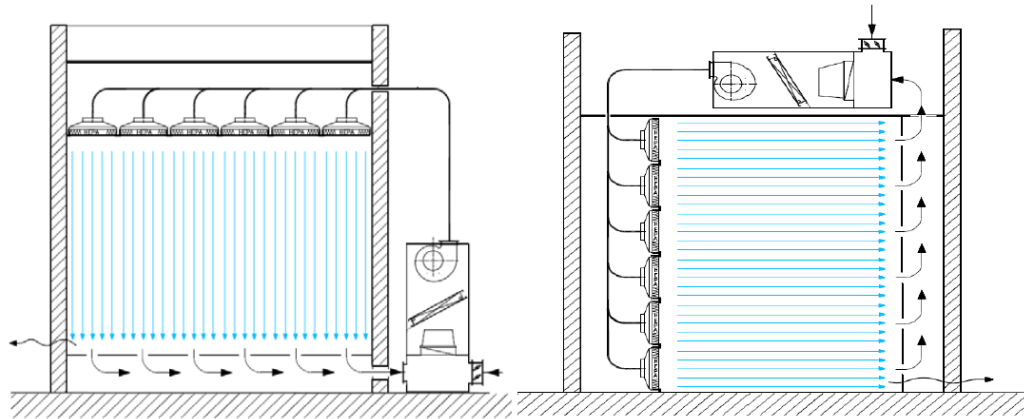


Figura 1. 4 – Esempi di cleanroom a flusso a flusso unidirezionale verticale (a sinistra) e a flusso unidirezionale orizzontale (a destra).

1.4.2 Miscelazione

Questa tecnica punta alla dispersione, quanto più omogenea possibile, dei contaminanti generati in ambiente, in modo da averne una concentrazione volumetrica pressoché costante. L'aria di immissione dovrà, dunque, essere in quantità, pulizia, temperatura ed umidità adeguate per garantire sia le condizioni di benessere degli occupanti che la concentrazione limite accettabile per i contaminanti. È chiaro che per conoscere il quantitativo di aria da immettere occorre conoscere l'ordine di grandezza delle sorgenti dei contaminanti. Per avere un'efficace diluizione dei contaminanti non occorre solo immettere la giusta portata d'aria, ma occorre diffondere l'aria adeguatamente, ossia con un'elevata turbolenza: ciò avviene per mezzo di diffusori ad alta induzione, il che comporta prevedere anemostati smontabili per la pulizia programmata. In questa tecnica di diffusione le velocità di lancio dell'aria sono elevate. Tuttavia

in ambiente la velocità dell'aria risulta bassa, per via dell'elevata induzione dei diffusori, quindi si avranno bassi ricambi orari (dalle 10 alle 100 volte inferiori al flusso unidirezionale). Le cleanrooms dove viene utilizzata questa tecnica di diffusione dell'aria vengono comunemente chiamate "camere bianche convenzionali" ed un esempio è raffigurato in Figura 1. 5.

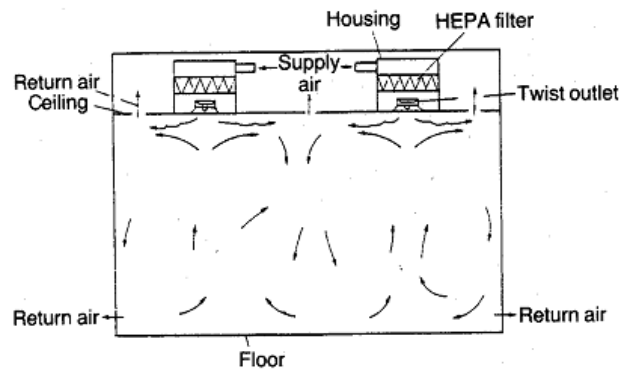


Figura 1. 5 – Esempio di una cleanroom convenzionale con filtri HEPA sui diffusori.

1.4.3 Flusso Unidirezionale Parziale

Questo modello è uno dei più utilizzati nelle cleanrooms di tipo farmaceutico e nelle sale operatorie. Questa tecnica di diffusione dell'aria unisce le caratteristiche principali delle due sopra descritte: presenta infatti una regione (generalmente quella più critica e che richiede una maggiore protezione dalla contaminazione) soggetta a flusso unidirezionale e da zone, soggette a turbolenza e vortici di ristagno, a ridosso della zona "pulita".

Questa configurazione ha destato sin dai primi utilizzi molto interesse in quanto permette di limitare di molto le portate che un LAF tradizionale richiederebbe, rendendo possibile dei sostanziali risparmi nei costi di installazione ed esercizio dell'impianto senza rinunciare alla qualità dell'aria, nelle zone critiche, che il

flusso unidirezionale tradizionale è un grado di garantire. L'immissione di aria viene effettuata mediante terminali filtranti ad alta efficienza (filtri HEPA come nel caso dei LAF unidirezionali) a soffitto, distribuiti al di sopra dell'area più sensibile. Questa tecnica di diffusione dell'aria viene utilizzata in applicazioni che non richiedono livelli di pulizia dell'aria molto spinta, quale può essere la realizzazione di circuiti e microprocessori per l'industria elettronica. Un esempio di configurazione a flusso unidirezionale parziale è riportato in Figura 1. 6.

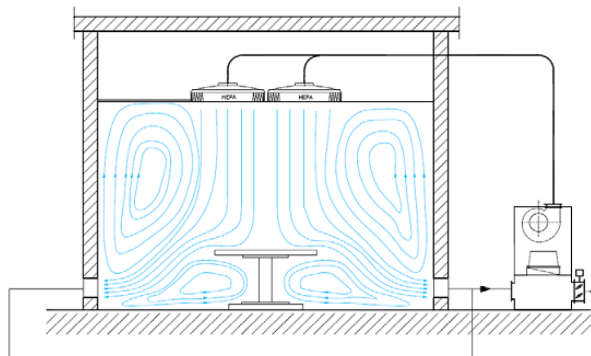


Figura 1. 6 – Esempio di una cleanroom a flusso unidirezionale parziale.

1.5 Il ruolo della pressione nei locali a contaminazione controllata

La pressione, nei locali classificati, è un parametro molto importante in quanto svolge la funzione di vero e proprio isolamento dalla contaminazione aeroportata. Un'adeguata e ponderata scelta delle pressioni evita che l'aria "sporca" passi da ambienti contaminati ad ambienti più puliti o che sostanze potenzialmente pericolose passino da locali dove devono essere confinate ad altri. Tipicamente, e come suggerito dalla UNI 14644 e dalle Ec-GMP, i locali

nei quali si vuole mantenere un certo livello di pulizia dell'aria saranno in sovrappressione rispetto ai locali adiacenti, ritenuti sporchi, onde evitare infiltrazioni, da quest'ultimi, di aria contaminata. Viceversa, in locali in cui sono utilizzate delle sostanze che non si vogliono disperdere in altri locali, si avrà una depressione rispetto alle stanze adiacenti. In Figura 1. 7 è rappresentato in modo schematico il salto di pressione che è intercorre tra due locali a diversa classe di pulizia.

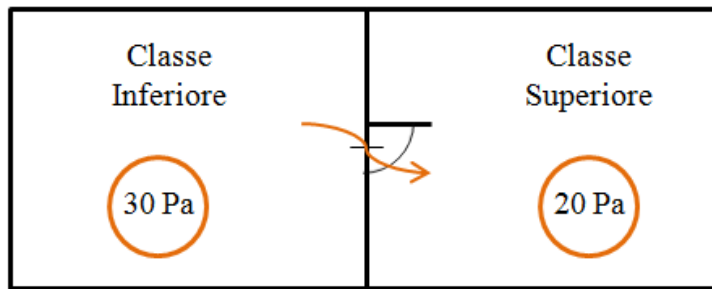


Figura 1. 7 – Esempio di differenza di pressione tra locali a classificazione di pulizia differenti e direzione delle esfiltrazioni dal locale in sovrappressione.

La sovrappressione, in un locale, si ottiene regolando la portata d'aria in mandata ed in ripresa, in modo tale da avere un quantitativo di aria in immissione maggiore rispetto allo stesso in espulsione: tale differenza è la portata d'aria di esfiltrazione dal locale attraverso le porte, fori, serramenti... Il mantenimento delle pressioni nei locali è quindi strettamente connesso alla qualità dell'involucro del locale, ossia alla quantità di aria che trafile all'esterno dell'ambiente. Per stimare la portata d'aria che passa attraverso un'apertura si può utilizzare la seguente formula:

$$Q = A \cdot a \cdot \sqrt{\Delta P} \quad (1.2)$$

dove:

- Q = portata d'aria [m^3/s];
- A = area di passaggio [m^2];
- ΔP = pressione differenziale [Pa];
- a = coefficiente pari a 0,87 (per sicurezza in genere si prende pari a 1);

Le linee guida Ec-GMP prescrivono che il salto di pressione, tra due ambienti a differente classificazione, deve essere compreso tra i 10 e 15 Pa.

Nel caso in cui i due ambienti siano collegati per mezzo di una porta, all'apertura di quest'ultima si andrebbe a contaminare l'ambiente più pulito in quanto, a porta aperta, le pressioni nei due locali si eguaglierebbero istantaneamente, consentendo così il passaggio di aria contaminata tra un locale e l'altro. Onde evitare ciò è opportuno, in fase di progettazione, inserire delle bussole di collegamento tra suddetti ambienti (a grado di pulizia diverso). Per mantenere un adeguato salto di pressione, risulta evidente che le porte delle bussole non possono essere mai aperte contemporaneamente, ma esse devono essere gestite in modo che se una di queste risultasse aperta, l'altra debba necessariamente essere chiusa. Per impedire eventi accidentali di questo tipo, vengono installati sulle porte delle bussole dispositivi di interblocco completi di segnalazioni luminose. Se poi, tali bussole di collegamento sono ventilate con aria avente lo stesso grado di pulizia dell'ambiente più pulito, e se si ha l'accortezza di attendere un certo periodo di tempo, tra la chiusura e l'apertura delle porte, tale da far scendere la contaminazione aero-portata nella bussola scenderà ad un livello paragonabile a quello dell'ambiente più pulito, riducendo al minimo il problema sopra esposto. Tale periodo di tempo è detto "*Recovery Time*" ed è definito come il tempo necessario affinché la concentrazione di contaminante presente nell'aria si riduca di un fattore 100, o che la

concentrazione scenda sotto o sia pari al valore di concentrazione minimo accettabile dalla classe di pulizia dell'ambiente più pulito.

Queste bussole prendono il nome di *Bussole di Isolamento* o *Air-lock* in terminologia inglese.

I layout degli impianti a contaminazione controllata tengono normalmente conto di ciò collegando i vari ambienti per mezzo di bussole dedicate, sia all'ingresso/uscita del personale (*PAL – Personnel Air-Lock*), sia all'ingresso/uscita dei materiali (*MAL – Material Air-Lock*).

1.5.1 Air-lock – Bussole di separazione

Sono sistemi di sicurezza che vengono utilizzati come barriere fisiche per impedire il contatto diretto tra due locali a differente classificazione. Sono progettate con una classe pari a quella del locale più pulito ed hanno in genere porte interbloccate per evitare il contatto tra i locali, onde evitare la perdita del controllo della contaminazione. Per ridurre al minimo il *Recovery Time*, abitualmente, si preferisce dare un numero superiore di ricambi ora agli air-lock in modo tale da velocizzare il recupero della classe e, conseguentemente, i flussi di persone e/o materiali che devono transitare tra i locali a diversa classificazione. Le tipologie di air-lock sono due: “*BOLLE*”, air-lock in sovrappressione e “*POZZI*”, air-lock in depressione.

Le “*BOLLE*” (vedasi Figura 1. 8) sono degli air-lock che hanno un livello di pressione maggiore dei due locali che mettono in contatto in modo tale che la contaminazione sia “respinta” e rimanga nel locale “sporco”, salvaguardando quello con grado di pulizia maggiore.

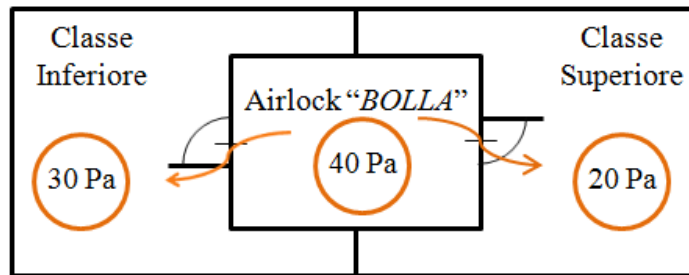


Figura 1. 8 – Esempio di air-lock di tipo "BOLLA"

I "POZZI" (vedasi Figura 1. 9) sono degli air-lock che hanno un livello di pressione minore dei due locali che mettono in contatto in modo tale che la contaminazione presente nel locale "sporco" non contaminino quello "pulito" e che eventuali sostanze pericolose utilizzate nel locale a classificazione più stringente non vengano dispersi negli altri locali adiacenti. Infatti se in una cleanroom si lavorano materiali tossici, o comunque pericolosi per la salute, allora è ammesso, anzi raccomandato dalle stesse Ec-GMP, che il confinamento di queste sostanze all'interno di tale locale si ottiene depressurizzando quest'ultimo rispetto agli altri locali adiacenti, ossia la cleanroom può essere messa ad una pressione inferiore rispetto agli ambienti circostanti anche se "sporchi". In questo caso sarà opportuno aiutarsi nei salti di pressione con air-lock di tipo "pozzo" aventi la stessa classe di pulizia dell'ambiente considerato.

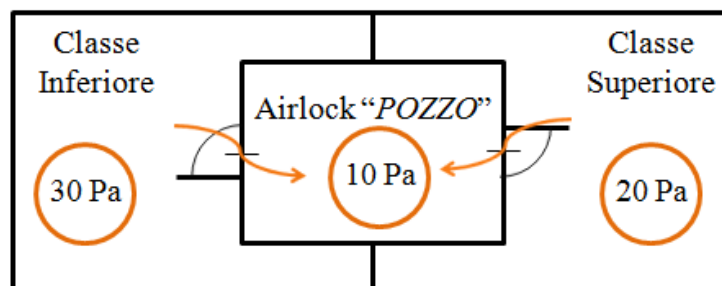


Figura 1. 9 – Esempio di air-lock di tipo "POZZO".

1.5.2 Il controllo della pressione

Il controllo della pressione nel locale può avvenire secondo due modalità: *Controllo Statico* o *Controllo Dinamico*. Nel *Controllo Statico* la pressione voluta in ambiente si raggiunge regolando le serrande manuali, preferibilmente (ma non solo) posizionate sul canale di espulsione, ed una volta raggiunto il valore di pressione voluto si blocca la serranda manuale nella posizione raggiunta. Questo tipo di regolazione risulta di facile installazione e buona affidabilità, in quanto legata all'affidabilità stessa delle serrande manuali (componenti statici). Risulta una soluzione poco costosa, in quanto il costo delle serrande manuali è basso rispetto a quelle motorizzate. È però possibile che si verifichi uno sbilanciamento della portata in espulsione, con conseguente variazione della pressione ambiente, per via dell'intasamento progressivo di eventuali filtri collocati sulla ripresa. Tale scompensamento della pressione di portata (e quindi di pressione), deve essere compensato dalla variazione della portata in immissione al locale, operazione non sempre possibile (richiede infatti che i ventilatori in macchina siano provvisti di inverter) e comunque non risulta di facile attuazione.

Nel *Controllo Dinamico* la pressione ambiente, invece, è controllata in continuo attraverso una serranda automatica posizionata preferibilmente su un canale di espulsione. Tale serranda automatica è azionata da un "loop di regolazione" della pressione che misurando in continuo la pressione ne legge immediatamente qualsiasi variazione e, agendo sull'attuatore della serranda, ne riporta il valore al set point. L'installazione risulta essere più complessa e costosa della precedente soluzione statica, e l'affidabilità di tale regolazione è legata all' *MTBF – Mean Time Between Failure* dei componenti. Un altro vantaggio di questa soluzione è l'automatica compensazione della variazione della portata di espulsione per via dell'intasamento di eventuali filtri sulla ripresa. Comporta dei costi di investimento maggiori ed una gestione più

complessa (retroazione), ma la precisione della regolazione è di gran lunga maggiore. Occorre quindi effettuare un trade-off tra i pro ed i contro delle due soluzioni, in base alla necessità di controllo della pressione.

Capitolo 2: Contenimento Polveri

Perché il contenimento?

Il contenimento è richiesto per evitare la dispersione del prodotto nell'area di lavoro e garantire la protezione degli operatori e dell'ambiente dall'esposizione a sostanze potenzialmente tossiche.

La richiesta di sistemi a contenimento è in costante crescita da parte delle aziende farmaceutiche visto l'impiego sempre più frequente di miscele ad alta concentrazione di principio attivo, quindi più potenti e tossiche, per l'operatore che lavora nella stanza di produzione.

La presenza di sostanze pericolose all'interno di un processo produttivo impone che si creino delle condizioni di lavoro in sicurezza. Si ha la necessità, quindi, di creare un “*ambiente confinato*” che sia:

- Intrinsecamente sicuro
- Monitorabile e Controllabile
- Allarmabile

La creazione dell'ambiente di lavoro più “idoneo” dipende in gran parte dal processo produttivo utilizzato nella realizzazione del farmaco. Di fronte ad una nuova situazione si può seguire una “*scala di interventi*” per arrivare a definire la miglior scelta tecnologica ed impiantistica possibile.

Parlare di “ambiente confinato” significa in altri termini parlare di CONTENIMENTO, ossia: “*se complessivamente una facility produttiva consta di tre componenti, materiali farmaceutici, personale, ambiente circostante, il contenimento consiste nell'isolare il primo di questi componenti dagli altri due.*” [ISPE Baseline Guide, Volume 1, 2007].

In altri termini:

- Il personale dovrebbe essere protetto dall'esposizione (*CONTENIMENTO PRIMARIO*);
- L'ambiente esterno dovrebbe essere protetto dal rilascio di materiale (*CONTENIMENTO SECONDARIO*);
- Il prodotto dovrebbe essere protetto contro la contaminazione;

L'ambiente produttivo che si vuole ottenere dovrà combinare tutti e tre gli aspetti precedenti, in particolare:

- ◆ Il *CONTENIMENTO PRIMARIO* può essere definito come un sistema che consente di mantenere la concentrazione di una sostanza manipolata al di sotto di limiti accettabili;
- ◆ Il *CONTENIMENTO SECONDARIO* può essere definito come un sistema in grado di contenere il rilascio di materiale attivo entro i confini del locale in cui il rilascio avviene;

2.1 La scala degli interventi

Come primo approccio alla problematica del contenimento di sostanze altamente attive si analizza accuratamente la cosiddetta “*Scala degli Interventi*”, ossia una sequenza di azioni atte alla minimizzazione del rischio. Questi interventi sono da valutare uno in successione all'altro: ossia, qualora la prima azione di riduzione del rischio considerata non sia applicabile, si deve passare alla successiva. Ciò comporta una diminuzione del rischio decrescente man mano

che si scartano le prime opzioni e si valutano quelle successive. In generale la *Scala degli Interventi* consta di sei azioni: la prima è l'*eliminazione* della sostanza pericolosa dal processo produttivo, come si può facilmente comprendere questo intervento non è applicabile nella quasi totalità dei casi. La seconda opzione presa in considerazione è la *sostituzione* della sostanza attiva pericolosa con un'altra, avente il medesimo effetto (benefico) nel farmaco, ma con meno rischi (o del tutto atossica) per la salute degli operatori durante la realizzazione del prodotto. Il più delle volte anche questa soluzione non è di facile attuazione o non possibile del tutto. Il terzo intervento consiste nella modifica del processo produttivo del farmaco in maniera tale da ridurre le operazioni che coinvolgono l'API concentrato e i lavoratori. Questi interventi (compatibilmente con fattibilità economica degli stessi) sono in genere di più facile attuazione in quanto esse mitigano il rischio connesso all'utilizzo della sostanza attiva e non eliminano la stessa dal processo produttivo, come i precedenti due.

Il quarto intervento della scala degli interventi è il *contenimento*, ovvero l'adozione di strategie e macchinari appositi per segregare il più possibile in ambienti confinati e non accessibili direttamente dagli operatori, le sostanze pericolose (es. isolatori, RABS, SBVs). La quinta azione è l'impiego di un impianto di ventilazione appositamente progettato per contenere la sostanza attiva nel locale di produzione e mantenere la sua concentrazione al di sotto di limiti tollerabili. Il sesto ed ultimo intervento della scala è l'adozione di *Dispositivi di Produzione Individuali (DPI o PPE – Personal Protection Equipment)* per proteggere gli operatori dal contatto diretto con la sostanza attiva manipolata. Analizzando attentamente gli interventi proposti (illustrati in Figura 2. 1) i punti 1 e 2 non sono pressoché mai praticabili in quanto la sostanza da manipolare non è né eliminabile, né sostituibile nella realizzazione del farmaco, e similmente il punto 3 è altrettanto difficilmente praticabile, in quanto i processi produttivi sono registrati ed approvati dalle autorità regolatorie

e non è quindi pensabile, se non per casi particolarmente gravi, apportare modifiche. Il punto 6 (Adozione di DPI) si applica, come misura di protezione aggiuntiva, quando la strategia di controllo individuata non rispetta le condizioni iniziali. Dunque le vie da percorrere rimangono solo il punto 4, *Contenimento Primario* ed il punto 5, *Contenimento Secondario*, il quale è un indispensabile coadiuvante, ma da solo spesso non è sufficiente a contenere adeguatamente la sostanza manipolata: occorre quindi definire una adeguata *Strategia di Controllo*. A tal proposito si rimanda all'APPENDICE A per un'analisi più approfondita del processo di scelta della *Strategia di Controllo*.



Figura 2. 1 – Scala degli Interventi.

2.2 L'API – Active Pharmaceutical Ingredient

L'API ,“Ingrediente Farmaceutico Attivo”, secondo l'*ISPE – International Society for Pharmaceutical Engineering*, è:

“una qualsiasi sostanza o miscela di sostanze che è utilizzata nella realizzazione di un prodotto farmaceutico, la quale diventa ingrediente attivo quando viene impiegata nella produzione del farmaco. Queste sostanze sono destinate a fornire attività farmaceutica nel diretto effetto nella diagnosi, cura, mitigazione, trattamento o prevenzione della malattia o dell'effetto sulla struttura e funzionamento del corpo.” [ISPE Baseline Guide, Volume 1, 2007]

In genere il potere del principio attivo, di un farmaco, viene mitigato realizzando delle miscele (composti – “*compounds*”) con appositi eccipienti per fare in modo che il farmaco abbia un effetto curativo e che sia assorbito dall'organismo umano solamente attraverso la modalità voluta. Nella formulazione e quantità finale presente il farmaco commercializzato, l'API non risulta essere così pericoloso, per la salute umana, come quando esso si trova in forma concentrata negli step di produzione antecedenti alla sua “miscelazione”. Il principio attivo del farmaco può essere presente in diversi stati di aggregazione: gassoso, solido (polvere), liquido, liquido semi-solido (gel). In questo elaborato di tesi si tratterà la problematica del contenimento di un API sotto forma di polvere, analizzando la sua pericolosità per la salute umana, i processi in cui viene utilizzato, la sua polverosità e le quantità manipolate.

2.2.1 Pericolosità per la salute umana

Il “limite accettabile” di concentrazione di *API* presente nell’aria ambiente, per il quale non si hanno effetti evidenti sulla salute umana, viene indicato mediante un parametro definito:

OEL = Operational Exposure Limit

Questo rappresenta il valore massimo della concentrazione di prodotto, in $\mu\text{g}/\text{m}^3$, per la quale non si presuppongono rischi per la salute dell’operatore esposto qualora esso venga esposto secondo un orario di lavoro di 8 ore al giorno, per 5 giorni alla settimana. In genere gli *OEL* si basano sul presupposto che un lavoratore subisca un’esposizione a una determinata sostanza nel corso di una vita lavorativa di 40 anni, per un totale di 200 giorni lavorativi all’anno.

Questi limiti detti anche “*Limiti di Esposizione Professionale*” (*LEP*), definiti dall’*Agenzia Europea per la Sicurezza e la Salute sul Lavoro*, contribuiscono a tenere sotto controllo l’esposizione a sostanze pericolose sul luogo di lavoro, poiché definiscono il valore massimo di concentrazione (aerea) di una sostanza perché non diventi nociva.

Valori limite sono fissati in tutto il territorio dell’UE, ma ogni Stato membro è libero di stabilire i propri *OEL* a livello nazionale, spesso con criteri più rigorosi di quelli previsti dalle normative europee. Gli *OEL* sono stabiliti dalle autorità nazionali competenti e da altre istituzioni pertinenti. Pur non riferendosi a ogni singola sostanza utilizzata nell’UE, gli *OEL* rappresentano un importante strumento per la valutazione e la gestione dei rischi e forniscono informazioni preziose per la sicurezza professionale e la salute dei lavoratori che maneggiano sostanze pericolose. I datori di lavoro devono garantire che l’esposizione dei lavoratori non superi i limiti imposti a livello nazionale. In genere gli *OEL* obbligatori per legge si basano sull’esposizione di soggetti adulti in buona salute,

pur mirando talvolta a proteggere anche i cosiddetti "gruppi sensibili". I limiti di esposizione non si applicano, per esempio, nel caso di donne in gravidanza o di madri che allattano, per le quali si richiedono, se del caso, interventi mirati di protezione. I valori limite delle sostanze pericolose rappresentano uno strumento importante per la valutazione della gestione dei rischi e forniscono inoltre informazioni valide per le attività inerenti alla sicurezza ed alla salute sul lavoro in presenza di sostanze pericolose. I limiti di esposizione si possono applicare sia ai prodotti commercializzati, sia ai rifiuti ed ai sottoprodotti dei processi produttivi. I valori limite pongono un limite, appunto, a tutela della salute, ma non affrontano le questioni legate alla sicurezza, come la concentrazione di materiale infiammabile.

2.3 Contenimento Primario

Il contenimento primario, secondo la ISPE Baseline Guide, Volume 1 del 2007, è la metodologia con cui “*il personale*”, operante nei locali di produzione del farmaco, “*viene protetto dall’esposizione di agenti e/o solventi pericolosi*”. In genere l’adempimento di questo obiettivo è correlato con gli equipment di processo, ossia:

◆ *RABS – Restricted Access Barrier System*

- *Open RABS*
 - *Passive RABS* (sistema di ventilazione integrato con quello della stanza)
 - *Active RABS* (sistema di ventilazione dedicato)
 - Air exhausted into the production room
 - Aseptic application
- *Closed RABS*
 - Air recirculated and exhausted outside
 - Containment application

◆ *ISOLATORI*

◆ *CONNETTORI PER IL CONTENIMENTO*

- *Split Butterfly Valves*
- *High Containment Split Butterfly Valves*
- *Rapid Transfer Ports*
- *Liner*

In questa trattazione si farà riferimento solo a due delle soluzioni tra le tipologie sopracitate, per le quali viene qui di seguito fatta una breve introduzione. Queste sono gli *ISOLATORI* e le *SBVs – Split Butterfly Valves*.

2.3.1 ISOLATORI

È un sistema caratterizzato da un involucro, a tenuta, il quale racchiude un piccolo spazio classificato (Ec-GMP grado A), al quale gli operatori accedono tramite guanti appositamente installati nell'involucro dell'isolatore. L'isolatore essendo a tenuta è in grado di operare il *contenimento* di sostanze pericolose, mantenendo in depressione lo spazio che delimita (-40/75 Pa in genere), rispetto al resto della stanza. È un sistema indipendente, ossia è dotato di un sistema di ventilazione dedicato, che provvede a filtrare l'aria sia in immissione che in estrazione mediante filtri HEPA. Il sistema di estrazione dell'aria deve essere in grado di incrementare la velocità dei ventilatori in caso di foratura di un guanto (la velocità di sicurezza attraverso il foro del guanto deve essere di 0,7 m/s).

È dotato di portelle di accesso dei materiali interbloccate durante la fase di produzione. I lavoratori adoperano i guanti connessi all'involucro per svolgere le operazioni necessarie durante la produzione all'interno dell'isolatore. È in grado di garantire il trasferimento asettico dei materiali. Si ha la possibilità di effettuare una pulizia sul posto (WIP – Washing In Place).

Il trasferimento di materiali in e da l'isolatore può avvenire attraverso due modalità: continua (attraverso dei “*Mouse Hole*” con una protezione locale) oppure in maniera discontinua a lotti, o “*batch*”, (attraverso RTP, SBVs, Air-lock, Liner,...).

Le caratteristiche principali che un Isolatore deve soddisfare sono:

1. non deve scambiare aria con l'ambiente circostante, se non attraverso un filtro capace di trattenere le sostanze trattate;
2. tutte le operazioni e la movimentazione dei materiali all'interno dell'area dell'isolatore devono essere eseguite “da remoto”: nessun operatore può accedere direttamente all'isolatore;

3. tutti i materiali presenti nell'isolatore devono essere puliti o isolati in modo che nessuna sostanza pericolosa possa essere rilasciata nell'ambiente circostante.;
4. deve poter essere pulito in maniera riproducibile e quantificabile;
5. deve essere munito di indicatore di pressione;
6. deve essere munito di allarmi di funzionamento;

Successivamente vengono riportate, in Figura 2. 2, degli schemi esemplificativi di varie tipologie di ISOLATORI.

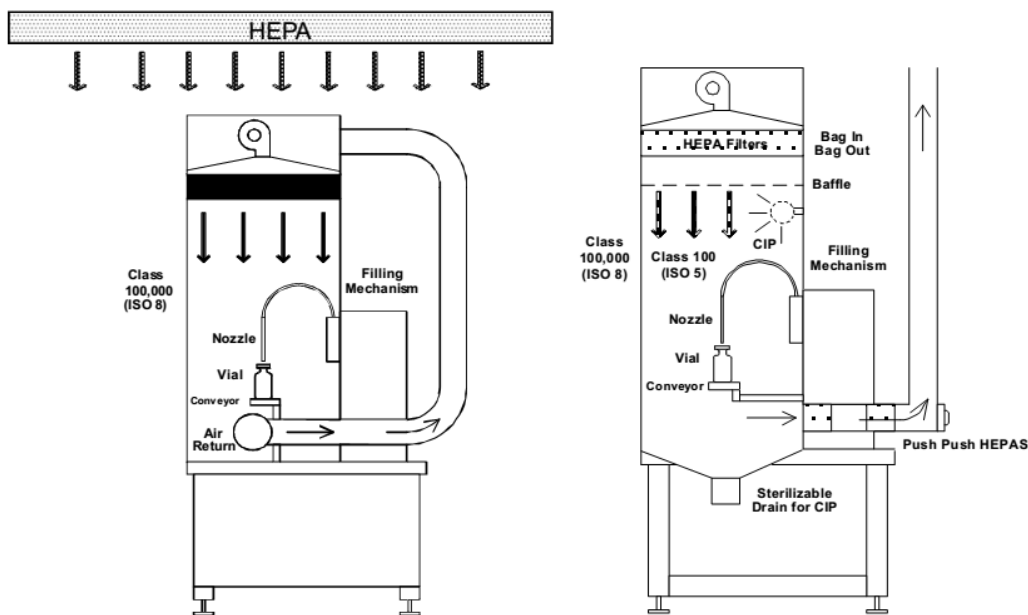


Figura 2. 2 – Esempio di ISOLATORE “classico” per produzioni sterili (a sinistra) e di un ISOLATORE per contenimento (a destra).

2.3.2 SBVs - SPLIT BUTTERFLY VALVES

Sono costituite da due parti:

- una parte "attiva" sigillata sull'attrezzatura di processo;
- una parte "passiva" sigillata sul recipiente;

Si basano su un semplice principio di funzionamento: una volta innestate, le due parti operano quindi come un solo disco e possono essere aperte assieme per permettere il trasferimento del prodotto, funzionando come normale una valvola a farfalla. Nella seguente Figura 2. 3 viene rappresentata una sezione di una SBV in cui vengono evidenziati i componenti della connessione.

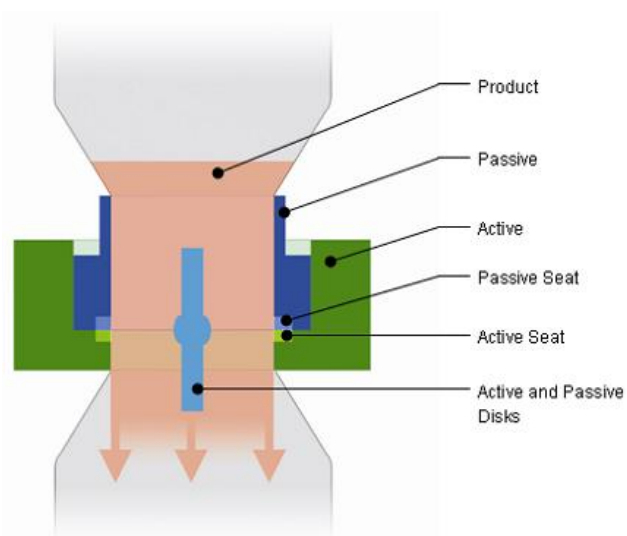


Figura 2. 3 – Particolare di una SBV in azione. Sono evidenziati i componenti principali.

Nella seguente Figura 2. 4, viene riportata la sequenza di scarico attraverso una connessione mediante SBV. Dall'accoppiamento (1), serraggio della parte attiva e passiva (2), apertura e scarico (3), chiusura e distacco (4).

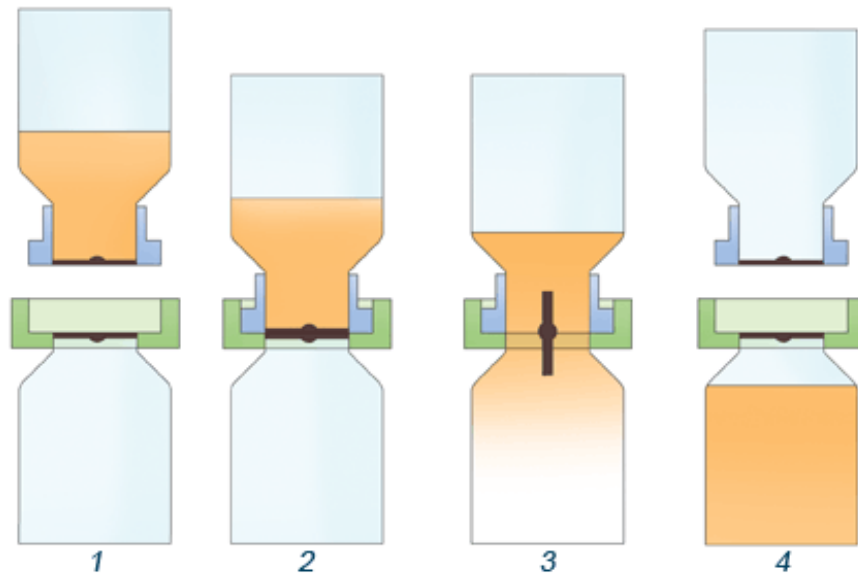


Figura 2. 4 – Esempio di sequenza di scarico attraverso una connessione tra contenitore e tank di tipo SBVs.

2.3.3 HIGH CONTAINMENT SPLIT VALVES

Il principio di funzionamento è analogo alle Split Butterfly Valves tradizionali, ma con accorgimenti appositamente studiati (guarnizioni gonfiabili, vuoto,...) che garantiscono elevati livelli di contenimento del prodotto. Sono inoltre capaci di mantenere un'elevata pulizia grazie a sistemi di pulizia ad aria compressa e *CIP – Cleaning In Place* integrati. Sono un ottimo bilanciamento tra le richieste di pulizia (delle Ec-GMP) e di sicurezza (*HSE – Healt Securuty & Envirnoment*).

Nella seguente Figura 2. 5 vengono rappresentate le sequenze operative tipiche di una connessione di questo tipo: dalla sterilizzazione in loco, mediante vapore, della parte “attiva” della connessione (1), accoppiamento e sterilizzazione della parte “passiva” , sempre mediante vapore, (2), apertura della valvola e trasferimento del prodotto (3), chiusura e distacco (4).

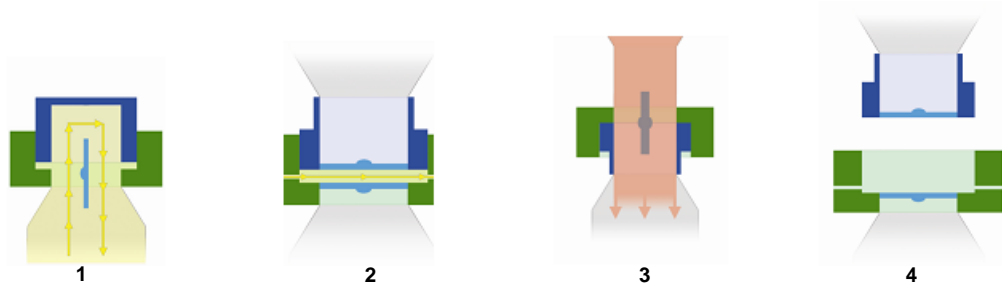


Figura 2.5 – Sequenza operativa di scarico mediante una connessione con SBV ad “alto contenimento”.

2.4 Contenimento Secondario

Il contenimento secondario, secondo la ISPE Baseline Guide, Volume 1, del 2007, è la “*protezione dell’ambiente contro il rilascio di sostanze o solventi pericolosi*”. In genere ciò è connesso con la stanza o l’area a contenimento assieme ai servizi dell’edificio, sistema HVAC, ed aree di supporto. Il contenimento secondario deve essere quindi in grado di contenere il rilascio di materiale attivo (API) entro i confini del locale entro cui il rilascio avviene, e decontaminare lo stesso, in breve tempo. In sostanza il contenimento secondario coincide con l’impianto di ventilazione, o impianto HVAC, appositamente progettato e deve quindi garantire:

- ◆ la segregazione dell’area di processo per contenere il possibile rilascio di sostanze pericolose mediante gradienti di pressione;
- ◆ l’estrazione delle sostanze attive rilasciate in ambiente in modo efficace e veloce per mantenere la concentrazione di quest’ultime al di sotto dei relativi OEL;

il tutto mediante l’utilizzo di:

- sequenze di air-lock per garantire la “*cascata delle pressioni*” tra locali a diversa classificazione;

- filtri HEPA con sistema Bag IN/Bag OUT in espulsione;
- sistemi di monitoraggio e allarme per segnalare un malfunzionamento dell'impianto ed intervenire tempestivamente;
- logiche e sequenze di funzionamento particolari per gestire eventuali emergenze che possono occorrere durante il normale ciclo produttivo o le manutenzioni, sia programmate che straordinarie;

Al fine del contenimento (secondario) i *gradienti di pressione* associati a dei *layout* adeguati, sono due elementi estremamente importanti e critici per contenere all'interno dei locali di produzione l'eventuale rilascio di una sostanza altamente attiva, mediante le due tipologie di air-lock precedentemente introdotte: “*pozzi*” e “*bolle*”. È sempre necessario prevedere dei requisiti aggiuntivi perché, anche se il processo è particolarmente chiuso, può avvenire il rilascio accidentale di materiale pericoloso durante:

- la normale manutenzione degli strumenti/sistemi;
- sostituzione dei filtri/interventi specifici sull'isolatore;
- pulizia degli strumenti/sistemi prima dell'inizio di una nuova produzione;
- errori nel “modus operandi”;
- incidenti;

Un impianto HVAC riesce dunque a svolgere la funzione di *contenimento secondario* solo se adeguatamente progettato. Ciò implica considerare in fase di design tutti i possibili rischi che possono esserci nel processo produttivo che adoperano sostanze altamente attive ed adottando soluzioni impiantistiche volte a minimizzare blocchi di funzionamento (ridondanze, backup degli elementi più sensibili dell'impianto HVAC), emergenze o accidentali rilasci in ambiente di sostanze pericolose (monitoraggio continuo delle condizioni nei locali, allarmi

automatici e manuali) preservando la salute degli operatori all'interno dei locali di produzione e nei locali attigui e segregando ed abbattendo tali sostanze.

Si ricorda, inoltre, che per minimizzare i rischi connessi all'utilizzo di API particolarmente attivi, nella produzione di farmaci, è necessario provvedere ad una corretta formazione degli operatori che devono maneggiare le suddette sostanze durante la produzione.

In conclusione, i passaggi fondamentali per progettare impianti che utilizzando sostanze altamente attive sono:

- ◆ definire l'*OEL* relativo all'API utilizzato;
- ◆ definire la *Control Strategy* più adeguata (*contenimento primario*) mediante il procedimento generale sopra esposto;
- ◆ effettuare uno studio di base per definire il modello di impianto HVAC (*contenimento secondario*);
- ◆ dettagliare il progetto dell'impianto, tenendo sempre in considerazione la tipologia di contenimento primario scelta e le scelte progettuali fatte nel contenimento secondario;

Capitolo 3: Il Progetto

Il progetto, alla base di questo lavoro di tesi, riguarda il design di un impianto farmaceutico per la produzione di farmaci inalabili sterili. In particolare tratta della realizzazione di un nuovo building in un sito contenente già altre strutture produttive (vedasi Figura 3. 1). Il fabbricato si articola su due piani: al piano terra è situata la vera e propria produzione del farmaco, con i locali di pesatura, dosatura, produzione, riempimento (*filling*) ed imballaggio (*packaging*), ai quali si accede dal piano primo, il quale ospita, oltre agli spogliatoi del personale, anche uffici e vani tecnici dove installare i macchinari del sistema di ventilazione.

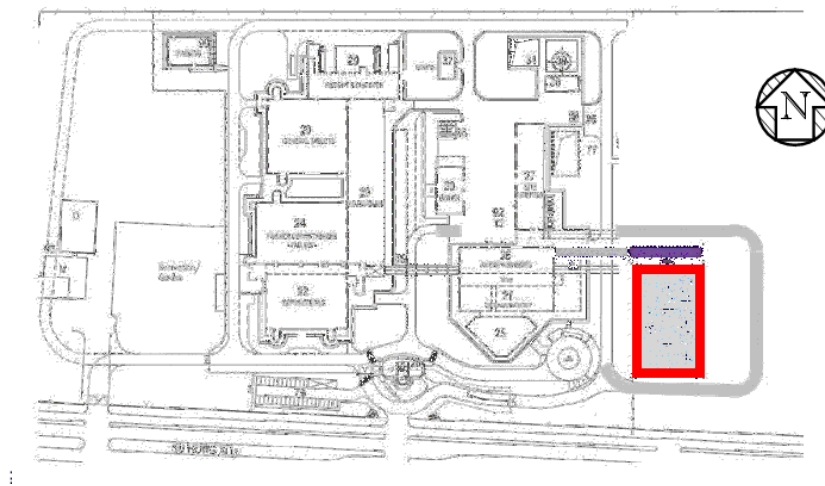


Figura 3. 1 – Rappresentazione in pianta del sito di produzione. In rosso è evidenziato il fabbricato preso in considerazione da questo elaborato di tesi.

3.1 Il processo produttivo

L'impianto farmaceutico, in oggetto, realizza il farmaco miscelando, in un apposito vessel, il principio con gli eccipienti e gli ingredienti che la formulazione prevede. Dopodiché provvede al confezionamento del prodotto in nebule di polietilene (PE) termoformate, soffiate e termo-sigillate da un macchinario, che esegue tutte e tre le operazioni, denominato *BFS – Blow Fill & Seal*. Dopo il passaggio in questo macchinario le nebule vengono imballate da un macchinario apposito, il quale le inscatola e provvede alla loro organizzazione in pallet per il trasporto. L'impianto quindi non produce internamente l'API utilizzato, ma esso arriva, sotto forma di polvere, all'impianto stesso da un altro stabilimento, sempre di proprietà del committente, che è adibito alla sola produzione del principio attivo.

3.1.1 Layout di impianto e flussi dei materiali

Facendo riferimento alla Figura 3. 2, alla Figura 3. 3 ed alla relativa legenda in tabella Tabella 3. 1, si analizza brevemente la struttura ed il funzionamento dell'impianto evidenziando i principali locali di produzione ed i flussi di materiali all'interno dell'edificio stesso. Al primo piano Figura 3. 2, come si può notare, è presente la vera e propria area di produzione del farmaco: i materiali (API ed eccipienti) entrano nell'edificio dalla RECEIVING AREA sotto forma di pallet, i quali transitando in un "Passbox" accedono all'area di PACKAGING. In quest'area i flussi si dividono: gli eccipienti vengono direttamente stoccati, mentre l'API viene in parte stoccato (ciò è permesso poiché la polvere attiva viene consegnata all'impianto in recipienti a tenuta) ed in parte viene inviata all'area di SAMPLING, in cui viene analizzato e controllata la qualità del lotto

ricevuto. È da sottolineare che la quantità di principio attivo che viene analizzata, è molto minore della mole si API stoccata e conservata (quarantena) fino alla verifica della qualità. Si tratta di una quantità di polvere attiva dell'ordine dei grammi, consegnata in contenitori rigidi a tenuta separati dal resto del lotto, che vengono poi inviati al controllo qualità, attraversando una serie di MAL a diversa pressione appositamente studiati per il controllo della pulizia dei locali ed il contenimento della polvere attiva.

Una volta certificata la qualità dell'API, quest'ultimo e gli eccipienti vengono prelevati, dai locali di stoccaggio dell'area di PACKAGING, per essere inviati ai locali di DISPENSING dove vengono pesati e dosati in appositi contenitori (a tenuta per quanto riguarda il principio attivo) contenenti le esatte dosi per una composizione corretta di un lotto (*batch*) del prodotto.

Dal DISPENSING gli ingredienti del farmaco vengono movimentati, attraverso un corridoio, fino all'area di COMPOUNDING nella quale avviene la vera e propria formulazione del prodotto. In questo locale gli ingredienti vengono inseriti nel vessel di miscelamento tramite apposite connessioni assieme ad acqua purificata (*PW – Purified Water*) ad una ben determinata temperatura per ottenere la soluzione farmacologica voluta.

Successivamente gli ingredienti vengono inseriti in un apposito vessel di formulazione e miscelati con acqua purificata. Si ottiene così il prodotto finale, il quale altro non è che una miscela liquida. Successivamente il farmaco viene filtrato da una prima sezione filtrante per ottenere una soluzione sterile e movimentato, tramite azoto (N₂) in pressione, nei vessel di stoccaggio della zona di HOLDING. Il procedimento di formulazione del prodotto consiste in una rigida sequenza operativa:

1. Operazioni di pulizia (CIP – “*Cleaning In Place*”) e sterilizzazione (SIP – “*Sterilization in Place*”) mediante acqua e vapore (PW – “*Purified Water*”) e







- PS –“*Purified Steam*”) ed asciugatura mediante un flusso di azoto (N₂) pressurizzato che garantirà la sterilità del vessel mantenendolo in pressione;
2. Aggiunta di tutti gli ingredienti previsti (acqua, eccipienti ed API) nelle modalità e quantità tipiche dal processo di formulazione e successiva miscelazione, termostata, per ottenere il farmaco con le caratteristiche volute;
 3. Diluizione della miscela per ottenere la concentrazione di principio attivo voluta nel prodotto;
 4. Filtrazione e movimentazione della soluzione, tramite azoto in pressione, verso i vessel di stoccaggio;

Molto importanti sono i tempi di residenza del farmaco nei vessel sia di miscelazione che di stoccaggio. Infatti, affinché il farmaco sia validato come sterile, devono passare al massimo 12 ore dal termine della formulazione alla prima filtrazione ed il prodotto non può stazionare più di 7 giorni nei vessel di stoccaggio. Se questi vincoli temporali non risultano soddisfatti l'intero lotto non può essere commercializzato va scartato.

Successivamente, dal locale di HOLDING, il farmaco viene filtrato attraverso due sezioni filtranti e movimentato, sempre tramite azoto, ai macchinari BFS, per il riempimento delle nebule, dei locali di FILLING dove viene confezionato nelle nebule. Da ciascuno di questi macchinari esce una linea continua di nebule che passa nel locale di PACKAGING dove avviene la sbavatura del polietilene in eccesso e la suddivisione delle nebule in “strips” da cinque unità ciascuna. Successivamente tali semilavorati vengono stoccati e poi inviate al macchinario di imballaggio che provvede a formare il contenitore secondario in cartone (la confezione di vendita), a riempirlo con il numero di “strips” prescelto ed a organizzarli in pallet per il trasporto. Da questo macchinario i prodotti finiti vengono stoccati (sempre nell'area di PACKAGING) per poi arrivare , passando da un altro “Passbox”, al locale di DISPATCHING ed essere spedito.

In Figura 3. 3 è riportato il layout del primo piano dell'edificio di produzione il quale è quasi interamente occupato dall'area tecnica (TECHNICAL AREA) ospitante i macchinari dell'impianto di ventilazione. Sono presenti inoltre i CHANGING ROOM (spogliatoi) del personale, degli uffici ed un'area denominata (MICRO SAMPLING) in cui si analizzano dei campioni di prodotto finito per verificarne la sterilità. In questo layout non sono presenti flussi significanti di materiali inerenti alla produzione del farmaco; si sono omessi i flussi dei campioni di prodotto finito che per pericolosità e quantità sono di scarso interesse.

Tabella 3. 1 – Legenda del Layout dei Flussi di Materiale.

	Materia prima (API)
	Materia prima dosata (API)
	Materia prima (eccipienti)
	Materia prima dosata (eccipienti)
	Prodotti intermedi (“strips” semilavorate del farmaco)
	Prodotti finiti (confezioni del prodotto “pallettizzate”)

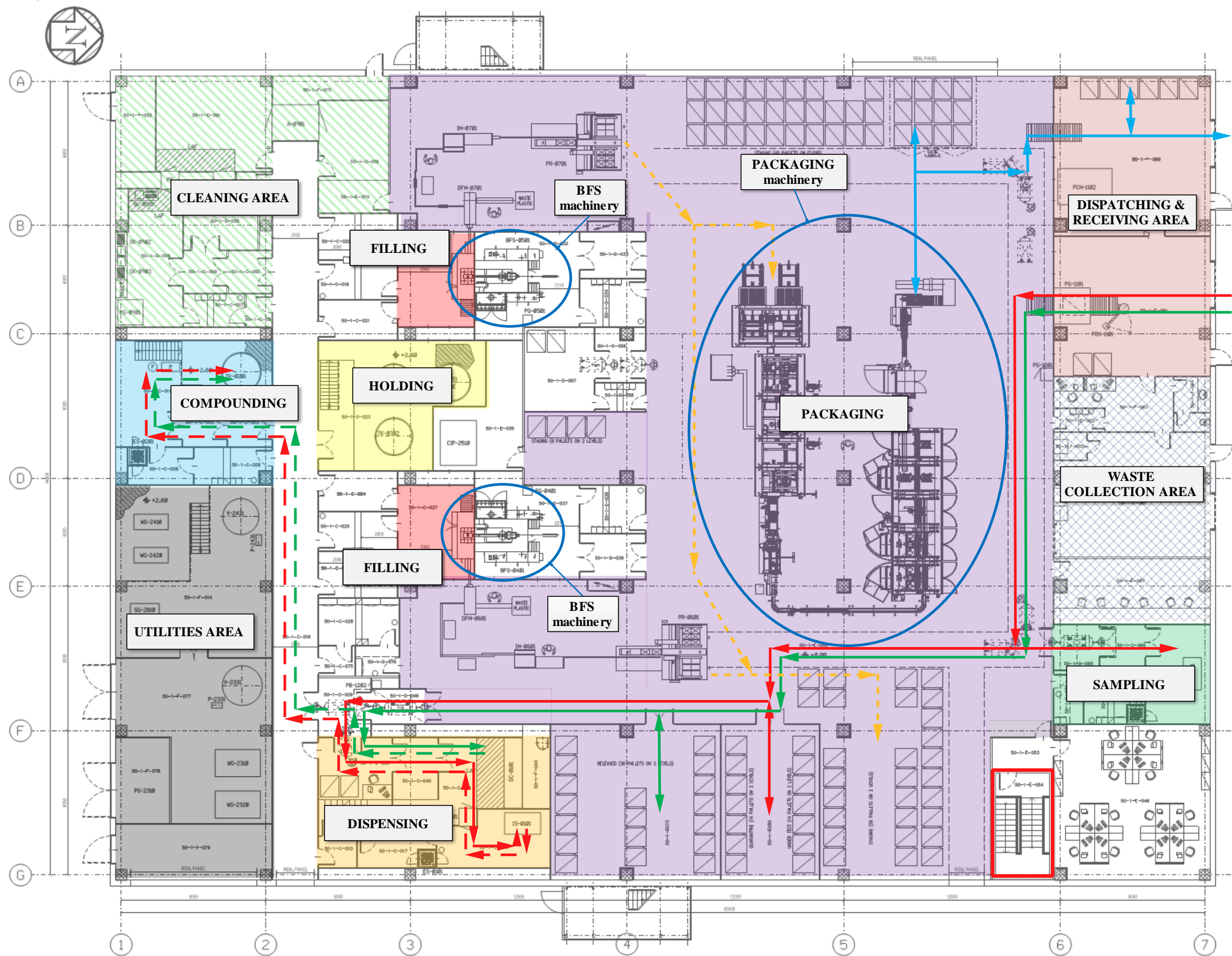


Figura 3. 2 – Layout dell’impianto farmaceutico. Piano terra dell’edificio di produzione. Vengono evidenziati Flussi dei Materiali che attraversano l’impianto. In rosso è evidenziata la scala interna classificata che collega piano terra a e primo piano.

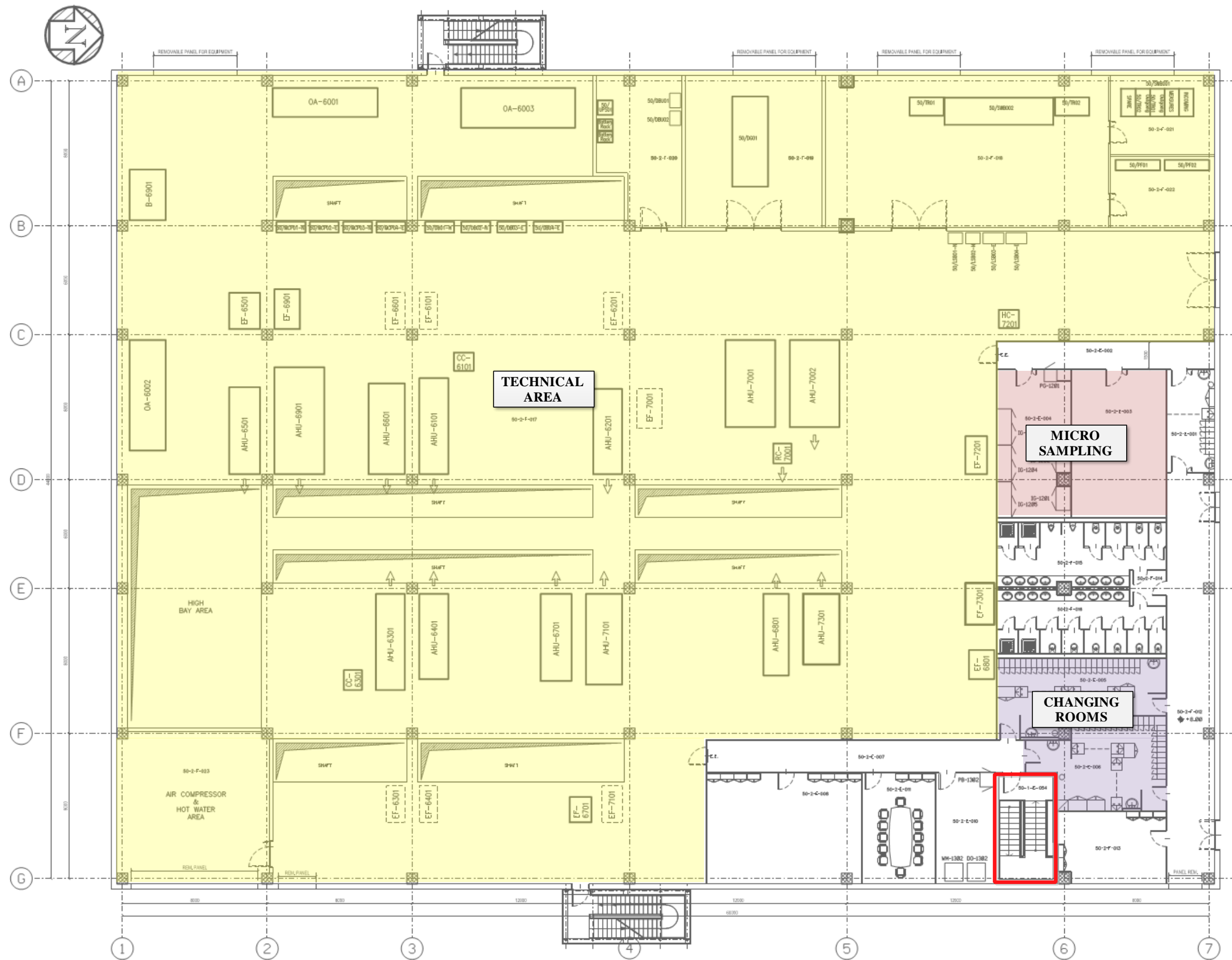


Figura 3. 3 – Layout dell’impianto farmaceutico. Primo piano dell’edificio di produzione. In rosso è evidenziata la scala interna classificata che collega piano terra e primo piano.

3.1.2 Classificazione dei locali e flussi del personale

Dopo aver compreso il funzionamento dell'impianto si è proceduto alla Classificazione delle Aree in base ai gradi di pulizia descritti nelle Ec-GMP (gradi A, B, C, D) ed i relativi ricambi orari minimi per garantire l'effettiva classe di pulizia.

Locali veri e propri di *grado A* ed il *grado B* non sono previsti in questo impianto, ma, sono previste due zone confinate di *grado A* negli isolatori situati nei locali di SAMPLING e DISPENSING.

Per le aree produttive vere e proprie, è stato scelto una classificazione di *grado C*, mentre per i relativi locali di supporto ai precedenti si è scelto di considerarli *grado D*.

Per il confezionamento, le aree tecniche, aree di ricevimento e spedizione merci ed uffici sono state alcune considerate *CNC – Clean but Not Classified*, ossia aree in cui i ricambi e la pressione sono tali da garantire una certa pulizia dell'aria ma non tale da ricadere nelle classificazioni precedenti, ed altre *NC – Not Classified*, ossia aree non classificate. I layout in cui sono evidenziate le classi di pulizia dei vari locali sono riportate in Figura 3. 4 e Figura 3. 5 e le relative legende in Tabella 3. 2 e Tabella 3. 3.

Partendo dalla precedente classificazione si è proceduto all'analisi dei flussi del personale ed i relativi cambi di uniforme al passaggio tra due locali a diversa classificazione.

L'analisi dei movimenti del personale parte in questo caso dal primo piano, Figura 3. 4, in quanto è da quest'ultimo che il personale accede al piano terra dove è situata la produzione. Come premessa si annota che gli operatori accedono al primo piano tramite una "spina di collegamento" situata sul lato nord dello stabile (non mostrata in figura), la quale tra i diversi edifici compresi nell'ampliamento del sito. Questa non è altro che un corridoio (chiuso) di collegamento non classificato. Da questo per passare da locali *NC* a locali *CNC*

(locali di produzione o i laboratori di MICROSAMPLING al primo piano) il personale deve effettuare un primo cambio di uniforme da “*street clothes*” a “*pharma uniform*” o “*lab uniform*” (e viceversa). Gli operatori che accedono al piano di produzione lo fanno tramite la scala classificata evidenziata ed accedono all’area di PACKAGING. Per passare quest’ultima alle aree tecniche di supporto ai macchinari BFS il personale deve effettuare un ulteriore cambio di uniforme da “*pharma unifrom*” a “*grade D uniform*” (e viceversa). Allo stesso modo per accedere al SAMPLING un operatore deve effettuare un cambio, da “*pharma uniform*” a “*grade C uniform*”. Lo stesso deve fare il personale che deve accedere alle aree di DISPENSING e COMPOUNDING, con l’unica differenza che per accedere a quest’ultimo locale il personale deve indossare, sopra l’uniforme di classe C, un grembiule. Dal corridoio che collega queste ultime due aree il personale può accedere sia alle aree di FILLING ed HOLDING, classificate come grado C, che ad un’area di grado D situata accanto all’area di COMPOUNDING. Quest’ultima zona ospita i locali di lavaggio delle uniformi e degli strumenti utilizzati nei processi produttivi, sono quindi locali “sporchi” ed infatti, per accedervi, il personale deve effettuare un cambio di uniforme da “*grade C uniform*” a “*grade D uniform*” (e viceversa).

Un discorso a parte va fatto per le zone di FILLING in quanto zone “ad alto rischio”: infatti in esse la soluzione farmacologica sterile, viene in contatto con l’atmosfera del locale quando viene iniettata nelle nebuli. Per questo motivo il personale che dal corridoio passa nei locali di FILLING deve effettuare un cambio di uniforme da “*grade D uniform*” a “*sterile uniform*” (e viceversa) per garantire la sterilità del prodotto finale.

Per ultimare l’analisi dei movimenti si osserva che il personale per accedere alla TECHNICAL AREA al primo piano ed ai locali della RECEIVING & DISPATCHING AREA e l’area che ospita le utenze ancillari (nell’angolo sud-ovest dell’edificio) al primo piano, deve indossare una “*mechanical unifrom*”. Infine si annota ad ogni “*stop point*” si ha un MAL che collega due locali a

diversa classificazione. In corrispondenza di questo l'operatore che sta movimentando il materiale deve lasciarlo nel MAL, il quale abatterà la contaminazione mentre l'operatore si cambierà di uniforme nel PAL accanto. Dopo ciò l'addetto passerà nel locale a grado più elevato (con la divisa adatta) e da quest'ultimo accederà al MAL, nel quale si sarà abbattuto la concentrazione del particolato aero-disperso fino ad un livello pari a quello del locale "pulito", e così recupererà il materiale da movimentare tra le stanze.

Tabella 3. 2 – Legenda del Layout dei Flussi del Personale.











	personnel wearing street clothes
	personnel wearing mechanical uniform
	personnel wearing pharma uniform
	personnel wearing lab uniform
	personnel wearing “grade C” uniform
	personnel wearing “grade C” uniform plus apron
	personnel wearing “grade D” uniform
	personnel wearing sterile uniform
	stop point
	changing step

Tabella 3. 3 – Legenda dei layout di classificazione dei locali in base al grado di pulizia voluto.





	<i>C.N.C.</i>		<i>Grado D</i>
	<i>N.C.</i>		<i>Grado C</i>



Figura 3. 4 – Layout dei Flussi del Personale e Classificazione dei locali dell’impianto produttivo in funzione del grado di pulizia voluto. Primo piano dell’edificio di produzione. In rosso è evidenziata la scala interna classificata che collega piano terra e primo piano

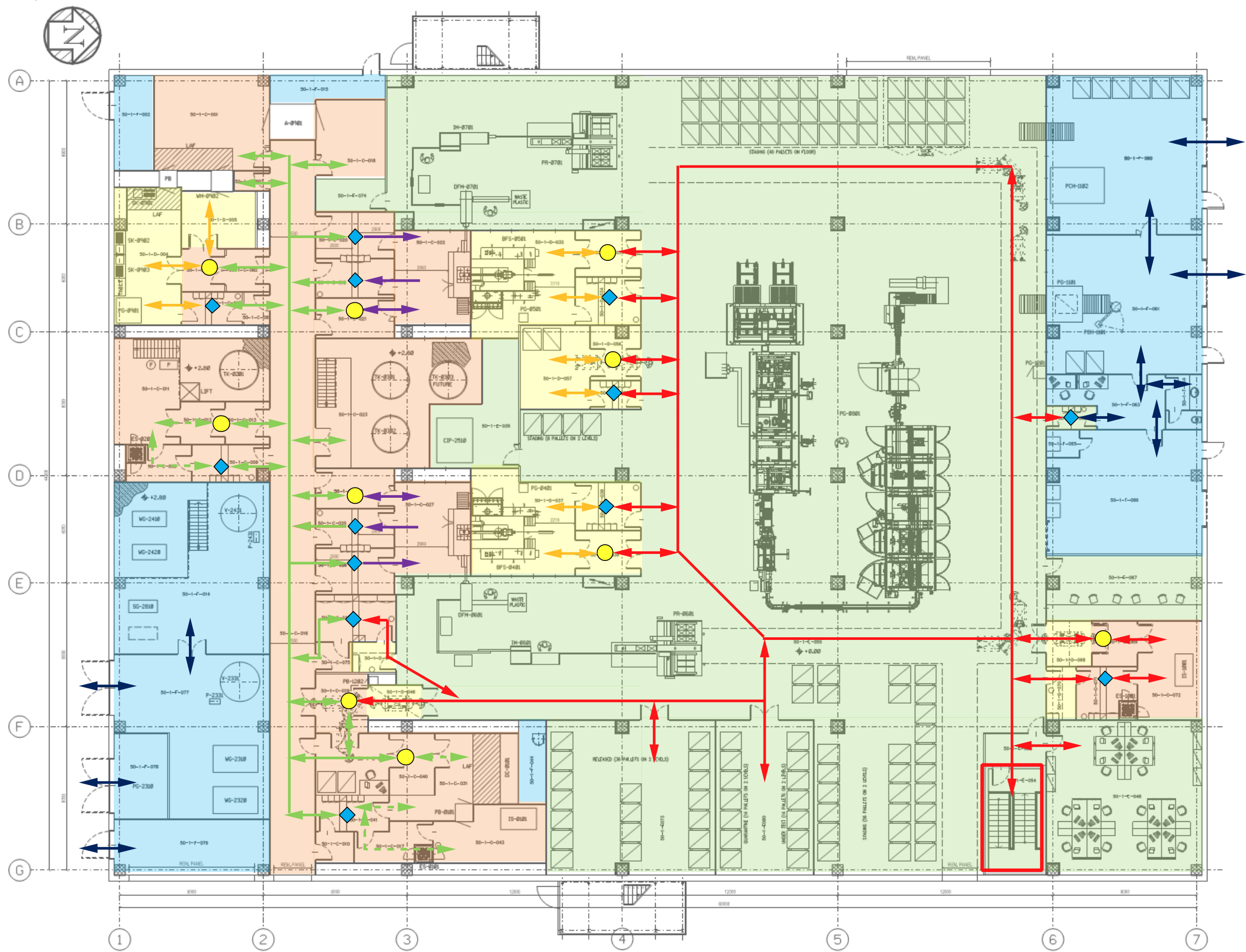


Figura 3. 5 – Layout dei Flussi del Personale e Classificazione dei locali dell’impianto produttivo in funzione del grado di pulizia. Piano terra dell’edificio di produzione.
 In rosso è evidenziata la scala interna classificata che collega piano terra a e primo piano.

3.2 Il Prodotto

Il prodotto realizzato in questo impianto è un farmaco “inalabile” utilizzato per il trattamento dell’asma che usa come API il *Salbutamolo* (conosciuto anche con il nome di *Albuterolo*) il quale è un ingrediente mediamente attivo ed utilizzato sotto forma di polvere. Come farmaco viene utilizzato per ridurre il broncospasmo in alcune condizioni patologiche quali l’asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva. È disponibile in diverse forme farmaceutiche, tra cui sospensione pressurizzata per inalazione, soluzione da nebulizzare e sciroppo. Il *Salbutamolo* rilassa la muscolatura liscia di tutte le vie aeree, dalla trachea fino ai bronchioli terminali, agisce perciò come un agonista funzionale che comporta il rilassamento delle vie aeree indipendentemente dal fattore spasmogeno coinvolto, proteggendo così contro tutti gli stimoli broncocostrittori. Il farmaco viene utilizzato, quindi, nel trattamento del broncospasmo associato all’asma bronchiale e ad altre patologie che comportano occlusione delle vie respiratorie. Può essere utilizzato nella prevenzione del broncospasmo associato all’esercizio fisico.

3.2.1 Classificazione dell’API

L’API contenuto nel prodotto è una polvere classificata dal cliente come un *OHC 4 – Occupational Hazard Category 4*, dove l’OHC è un numero da 1 a 5 il quale identifica un range di concentrazioni di particolato aeroportato. Questa classificazione è utilizzata qualora non si disponga di uno specifico *OEL – Occupational Exposure Limit*, ed è la miglior stima del livello di esposizione in corrispondenza del quale la sostanza dovrebbe essere limitata per prevenire

effetti nocivi alla salute del personale lavoratore. Il range dei limiti di concentrazione aerea di una sostanza corrispondente ad un *OHC 4* è:

$$1 \mu g/m^3 \leq C_{API} \leq 10 \mu g/m^3$$

Dal “*MSDS – Material Safety Data Sheet*” del cliente associate all’API utilizzato nella produzione sono state reperite le informazioni riguardo alla pericolosità del principio attivo utilizzato. Queste sono:

“Nocivo se ingerito” & “Nocivo se inalato”

In base a questi due parametri, seguendo la classificazione della banda di pericolosità della sostanza introdotta precedentemente nel Capitolo 2, si è caratterizzato l’API come una sostanza appartenente al “Gruppo di Rischio” o ***Hazard Group D***. Cercando sempre di seguire il suddetto ragionamento che ha come obiettivo l’identificazione della strategia di contenimento (*CS – Control Strategy*), si è considerata una polverosità/volatilità dell’API media (***M***). Analizzando le operazioni svolte durante il processo di produzione si è preso in considerazione la scala delle operazioni che riguardavano direttamente l’API: il Salbutamolo arriva all’impianto in contenitori già a contenimento (RTP), organizzati in pallet, che vengono stoccati in attesa che il laboratorio di SAMPLING (campionamento) ne verifichi le effettive proprietà. Successivamente dei pallet vengono spostati e portati nell’area di DISPENSING (distribuzione) dove vengono prelevati dei contenitori dai quali viene prelevato il principio attivo in polvere, pesato e dosato in altri contenitori (che saranno a contenimento) che verranno trasportati nell’area di COMPOUNDING (miscelazione, composizione) dove l’API viene immesso in un vessel nel quale viene diluito e miscelato con gli appositi ingredienti per dare vita al farmaco stesso. In queste tre operazioni si sono verificate le quantità manipolate che sono

rispettivamente: grammi “*g*” per quanto riguarda il SAMPLING e kilogrammi “*kg*” sia per il DISPENSING che per il COMPOUNDING. Analogamente si è considerata anche la durata delle operazioni che riguardano la manipolazione dell’API, le quali si sono verificate essere tutte di breve durata “*S*” (short), ossia di durata minore di 30 minuti. Riepilogando in Tabella 3. 4:

Tabella 3. 4 – Riassuntivo delle caratteristiche dell’API.

Hazard Group	Polverosità	Operazione	Quantità di API manipolate	Durata
<i>D</i>	<i>Media</i> <i>M</i>	SAMPLING	<i>g</i>	<i>S (<30 min)</i>
		DISPENSING	<i>kg</i>	<i>S (<30 min)</i>
		COMPOUNDING	<i>kg</i>	<i>S (<30 min)</i>

3.2.1 Contenimento Primario – Isolatori & SBVs

Seguendo il processo di definizione della *Strategia di Controllo*, riportato in Appendice A, si è previsto l’adozione di alcune delle soluzioni riportate nella strategia di controllo “*CS 3*”, ossia: due *Isolatori* per quanto concerne la manipolazione dell’API nell’operazioni di SAMPLING e DISPENSING e l’utilizzo di speciali valvole di connessione tra i contenitori (rigidi ed a tenuta) utilizzati nella movimentazione dell’API dispensato ed i macchinari di produzione.

L’*Isolatore* per il DISPENSING: deve essere installato in un locale di *grado C* (come per l’analogo nel SAMPLING) e deve integrare all’interno di esso sia i macchinari necessari per la pesatura e che per la dosatura dell’API in polvere.

Inoltre devono essere previsti ed integrati ausiliari, e relative connessioni, per l'adduzione di acqua pressurizzata (*PW – Pressurized Water*) per il lavaggio (*WIP – Washing In Place*) ed aria compressa (*CA – Compressed Air*) per l'asciugatura. L'isolatore deve essere composto da due camere: un'anticamera per l'ingresso di materiali ed equipment ed una camera principale per la pestatura e dosatura dell'API. Entrambe le camere devono operare in depressione rispetto al locale, onde evitare la contaminazione del locale stesso e tale depressione deve essere maggiore nella camera principale (-70 Pa) che nell'anticamera (-45 Pa). Per garantire una classificazione di *grado A* e la depressione, l'isolatore deve essere fornito di portelle, interbloccate tra loro, che mettono in comunicazione il locale con l'anticamera e quest'ultimo con la camera principale. Oltre a ciò è essenziale che sia fornito di un impianto di ventilazione il quale aspira dal locale (*grado C*) e la immette nell'isolatore filtrandola mediante un filtro HEPA 14. L'espulsione avviene previa doppio stadio di filtrazione sempre con filtri HEPA H14. L'isolatore deve prevedere inoltre una connessione (passiva) per accoppiarsi con la parte attiva delle *SBVs* dei contenitori rigidi, ermetici, i quali servono per la movimentazione dell'API, internamente all'impianto produttivo dai locali del DISPENSING ai locali del COMPOUNDING. Queste speciali valvole (*SBVs*) permettono il trasporto sicuro della polvere attiva dall'isolatore del DISPENSING al contenitore trasportabile e da quest'ultimo al vessel di miscelazione del COMPOUNDING. L'*Isolatore* per il SAMPLING ha caratteristiche analoghe a quello del DISPENSING eccezion fatta per la connessione per *SBVs*, in quanto i campioni dei lotti di API da analizzare arrivano, già separati da quest'ultimi, in contenitori a tenuta, ed i macchinari di analisi che esso deve contenere.

3.2.2 Contenimento Secondario – Ricambi & Salti di Pressione

Come precedentemente accennato nella “Scala degli Interventi” nel Capitolo 2, accanto ad una strategia di contenimento primario è necessario prevedere anche un sistema di contenimento secondario (impianto HVAC) che permetta il confinamento della polvere attiva nei locali dove questa viene manipolata o accidentalmente rilasciata.

Per un’analisi dettagliata delle scelte impiantistiche per ottenere un Contenimento Secondario adeguato, si rimanda alla sezione 4.5 del seguente CAPITOLO 4, nel quale viene proposta la soluzione alla doppia problematica di controllo della pulizia dell’aria, nei locali classificati, ed al contempo il contenimento della polvere attiva.

Capitolo 4: L'Impianto HVAC

Il punto di partenza per la progettazione di un impianto *HVAC* – *Heating Ventilation and Air Conditioning*, asservito ad ambienti a contaminazione controllata, come è l'impianto farmaceutico sotto esame, è lo studio del processo con cui viene realizzato il farmaco. Infatti, come precedentemente accennato, quest'ultimo è il fulcro attorno al quale ruota la scelta di quasi la totalità dei parametri dell'impianto di condizionamento. Partendo quindi dai requisiti del processo produttivo quali, gradi di pulizia dell'aria e condizioni termoigrometriche interne da mantenere nei locali, si devono definire tutte le peculiarità che il sistema di ventilazione deve avere per ottenere gli scopi prefissi dalla produzione. L'impianto HVAC deve, allo stesso tempo:

- ◆ Soddisfare le *ESIGENZE DI PROCESSO* (condizioni termoigrometriche necessarie per una realizzazione ottimale del prodotto);
- ◆ Mantenere la *CLASSE DI PULIZIA* (ricambi orari e salti di pressione prescritti);
- ◆ Mantenere *COMFORT E SICUREZZA DEGLI OPERATORI* (portate minime di aria di rinnovo, condizioni di temperatura ed umidità e contenimento di sostanze pericolose per la salute del personale);

Partendo dalla definizione dei requisiti di pulizia dei vari locali dell'impianto, si sono concordate col cliente le condizioni di temperatura ed umidità da mantenere negli stessi. Da questi si è innanzi tutto definiti i vari stadi di filtrazione per ottenere la pulizia dell'aria voluta negli ambienti, successivamente si è passati alla valutazione delle portate necessarie a tali scopi. Ad ogni grado di pulizia assegnato, corrispondono dei ricambi orari [vol/h]

necessari per ottenere l'obiettivo di pulizia preposto. Si è quindi dovuto valutare per ogni locale i volumi in gioco, valutando quindi le dimensioni in pianta e la loro altezza. Dopo di ciò si è provveduto alla valutazione dei carichi termici di ogni locale in modo da valutare, fissata una temperatura di immissione dell'aria in ambiente, la portata di aria necessaria all'abbattimento dei carichi termici. Successivamente si sono confrontate le due portate calcolate e si è scelta la maggiore tra le due come portata di progetto, che servirà per dimensionare i macchinari di trattamento dell'aria.

4.1 Condizioni esterne ed interne di progetto & zoning

Il sito di produzione è localizzato nel “*far east*” (Asia), in una regione con caratteristiche climatiche subtropicali, ossia con estati calde e torride con un'elevata umidità, oltre che ad inverni caratterizzati da una temperatura rigida, e da un'elevata umidità. In Tabella 4. 1 vengono riportate le Condizioni Esterne di Progetto:

Tabella 4. 1 – Condizioni Esterne di Progetto per la località del sito di produzione

	Estate	Inverno
Temperatura di Bulbo Secco – T_{bs}	33 °C	-10 °C
Umidità Relativa – RH	72 %	80 %

Le Condizioni Interne di Progetto sono state scelte tenendo in considerazione sia le condizioni necessarie allo svolgimento ottimale del processo produttivo, sia il comfort termoigrometrico del personale lavoratore, che numerosi studi hanno dimostrato avere notevole influenza sulla produttività dello stesso. Queste sono

riportate in Tabella 4. 2 proposta in seguito. La scelta delle condizioni termoigrometriche di progetto è stata svolta in accordo con le linee guida del cliente, tenendo inoltre conto del grado di pulizia dei locali e dell'utilizzo degli stessi.

Tabella 4. 2 – Condizioni Interne di Progetto

Descrizione della Zona (grado di pulizia)	Estate		Inverno	
	T [°C]	RH [%]	T [°C]	RH [%]
Zone di Riempimento (Grado C)	19±1	50±10	19±1	50±10
Zone di Produzione (Grado C)	21±2	50±10	21±2	40±10
Zone di Supporto alla Produzione (Grado D)	21±2	50±10	21±2	40±10
Zone di Imballaggio & Spogliatoi (CNC)	23±2	55±10	20±2	40±10
Zone degli Spogliatoi & Uffici (NC)	23±2	55±10	20±2	40±10
Zone di Ricevimento & Rifiuti (NC)	23±2	55±10	20±2	nc
Zona dei Servizi Ausiliari (NC)	max 30	nc	min 15	nc

Per un riscontro su quali sia la classificazione delle aree in base al livello della pulizia interna si faccia riferimento alla Figura 3. 4 e Figura 3. 5 del precedente Capitolo 3.

Le temperature di set point, scelte nelle varie zone dell'impianto farmaceutico, possono sembrare eccessivamente basse, ma ciò non deve sorprendere in quanto il personale che opera nelle cleanroom è tenuto ad indossare un adeguato vestiario, concepito appositamente per limitare la dispersione di contaminanti da parte dell'operatore stesso, il quale è generalmente la principale fonte di contaminazione all'interno di una cleanroom. Questo abbigliamento caratteristico riguarda l'intero corpo dell'operatore, esso comprende: guanti, scarpe adeguate e copri-scarpe, tute intere o spezzate, copricapo, machere e/o mascherine. In funzione del layout dei reparti produttivi, il personale deve passare attraverso locali a classificazione differente, e questo comporta l'indossare un abbigliamento adeguato per ogni classe attraversata: l'operatore sovente si troverà quindi ad indossare molteplici strati di abbigliamento tecnico da cleanroom. Da ciò, si evince la necessità di mantenere delle temperature, all'interno dei locali classificati, al di sotto dei normali standard per il comfort termoigrometrico delle persone in ambienti civili e/o uffici, in modo tale da limitare la sudorazione e la conseguente generazione di contaminante, particolato e microbiologico da parte del personale lavoratore.

















In base alle condizioni interne, sopra definite, si è effettuato un raggruppamento di locali aventi caratteristiche e condizioni interne comuni, in modo da delle zone, più o meno omogenee, alle quali venisse asservito un sistema dell'impianto di condizionamento (ossia una *AHU – Air Handling Unit*) dedicata.

Il risultato di questo procedimento, denominato appunto "Zoning" è qui di seguito riportato in modalità grafica in Figura 4. 1 e Figura 4. 2 con relativa legenda in Tabella 4. 3.

Come si può notare è stato deciso anche in quali locali la portata di aria di ripresa dagli stessi debba essere completamente espulsa (100% Fresh Air), generalmente i locali più sporchi, come quelli in cui avviene la collezione dei rifiuti o il lavaggio delle uniformi e degli strumenti di produzione. Parimenti si è

sono scelti anche i locali in cui viene immessa un minimo di portata di aria primaria, per i ricambi igienici, e dove la temperatura viene controllata mediante ventilconvettori presenti in ambiente (minimo di Fresh Air + Fan Coils), come è il caso degli uffici.

Tabella 4. 3 – Legenda della suddivisione in sistemi dell'impianto HVAC.

	Sistema 61 Filling Area Phase 2		Sistema 69 Washing & Supporting Area
	Sistema 62 BFS Tech Area Phase 1		Sistema 70 Secondary Packaging Area
	Sistema 63 Filling Area Phase 1		Sistema 71 Granules Infeed Area
	Sistema 64 BFS Tech Area Phase 1		Sistema 72 Black Area
	Sistema 65 Compounding Area		Sistema 73 Changing Room Area
	Sistema 66 Holding Area		Sistema 74 Clean Utilites Area
	Sistema 67 Dispensing Area		Locali a 100% Fresh Air
	Sistema 68 Sampling Area		Locali con minimo di Fresh Air + Fan Coils

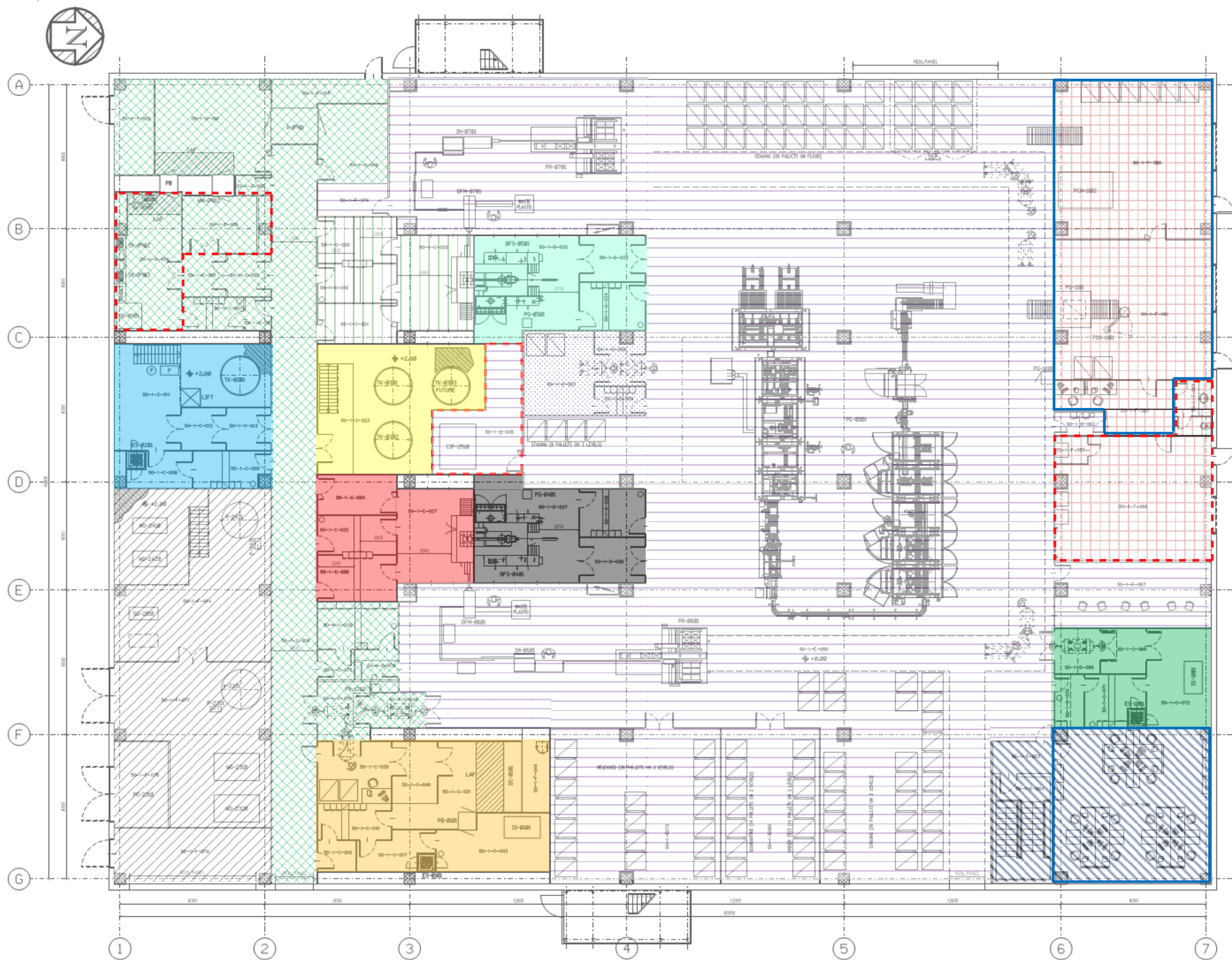


Figura 4.1 – Zoning: locali dell'impianto asserviti ai sistemi dell'impianto HVAC. Piano terra dell'edificio di produzione.

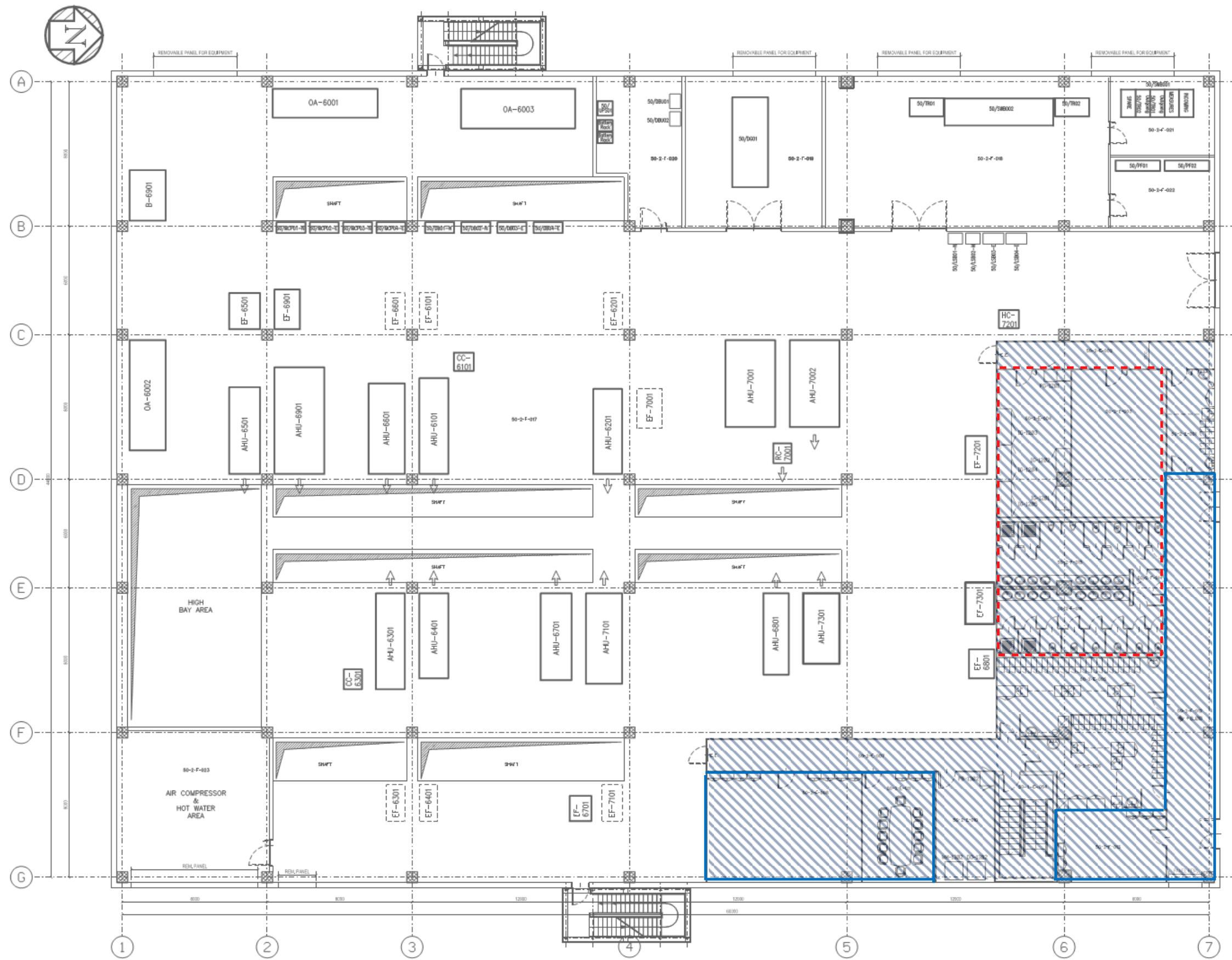


Figura 4. 2 – Zoning: locali dell’impianto asserviti ai sistemi dell’impianto HVAC. Primo piano dell’edificio di produzione.

4.2.1 Struttura e componenti di impianto

La scelta della configurazione dell'impianto HVAC ricade sulla tipologia di impianto tipicamente utilizzato nelle cleanrooms di tipo farmaceutico, il quale è composto da almeno due tipologie di macchinari di trattamento aria (*UTA – Unità di Trattamento Aria*, oppure *AHU – Air Handling Unit*), che hanno diversi scopi. La prima macchina è dedicata al pretrattamento dell'aria esterna, mentre la seconda ha lo scopo di trattare l'aria da immettere in ambiente, la quale sarà una miscela di aria prelevata dall'ambiente (in maggior parte) e di aria esterna (in minima parte, ma tale da garantire i minimi ricambi igienici dell'aria richiesti). Il primo di questi due macchinari, identificata dalla sigla *MU – Makeup Unit*, oppure *OA – Outdoor Air*, svolge il compito pretrattare l'aria esterna (di rinnovo) in modo tale da avvicinarne la temperatura a quella di immissione ed abbassarne l'umidità specifica (viste le condizioni esterne di progetto molto umide) prima di essere miscelata con l'aria estratta nell'ambiente e trattata nel secondo macchinario. Il secondo macchinario di trattamento dell'aria viene chiamato in gergo “*Ricircolatore*”, in quanto attraverso esso passa una miscela di aria esterna (circa 10-20%) e di aria ripresa dal locale (circa 80-90%). Mediante questo accorgimento si riescono ad abbattere i consumi dell'impianto HVAC in quanto la portata da trattare nel Ricircolatore avrà temperatura ed umidità prossime a quelle di estrazione dall'ambiente da climatizzare e, di conseguenza, le potenze richieste alle sezioni di riscaldamento e raffrescamento & deumidificazione risultano minori di quelle che sarebbero necessarie a trattare la medesima portata di sola aria esterna.

Altre due tipologie di componenti spesso utilizzati in impianti HVAC, come nel caso specifico trattato, sono le unità di espulsione (ventilatori di espulsione) detti *EF – Exhaust Fan* ed i “ventilatori di rilancio o richiamo”, detti *BF – Booster Fan*. I primi non sono altro che dei ventilatori posizionati sul canale di ripresa che forniscono la prevalenza necessaria all'espulsione dell'aria in

atmosfera. Non di rado è posto, a monte di essi, nel loro stesso alloggiamento o in canale, una sezione filtrante necessaria, in quanto non è consentita (o non è voluta) la dispersione di determinate sostanze, manipolate nei locali di produzione, in atmosfera che possono risultare pericolose per la salute o altamente inquinanti. Uno schema esemplificativo delle due unità EF presenti nell'impianto è riportato in Figura 4. 3, in cui si identifica con Exhaust Fan-2 il sistema di espulsione adottato nei sistemi HVAC asserviti ai locali in cui avviene il contenimento, da notare la presenza dell'unità filtrante H13 in alloggiamento CANISTER. Il motivo di quest'ultima configurazione è da imputare al contenimento della polvere attiva utilizzata nell'impianto, per la cui trattazione si rimanda al *CAPITOLO 5*. Mentre con Exhaust Fan-1 si identificano tutte le altre unità di espulsione adottate negli altri sistemi dell'impianto.

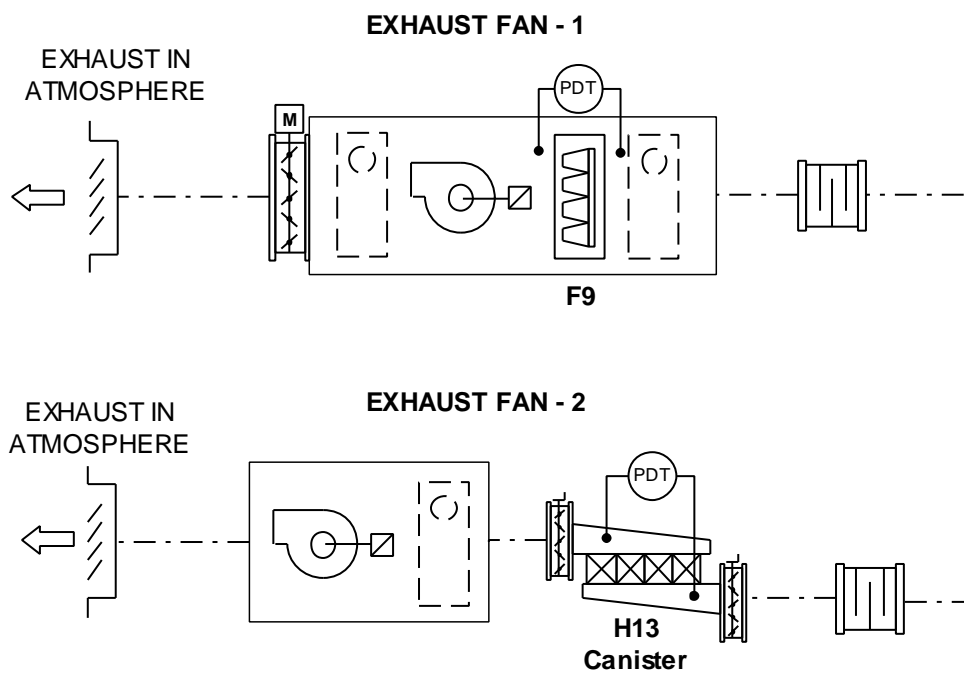


Figura 4. 3 – Schemi degli Exhaust Fan presenti nell'impianto HVAC.

I Booster Fan sono anch'essi dei ventilatori, ma sono asserviti a flussi unidirezionali (LAF) la cui portata d'aria non viene trattata (almeno direttamente) dall'unità ricircolante, ma viene aspirata dall'ambiente stesso, dalla zona pertinente al LAF, filtrata da un filtro HEPA, alloggiato a valle del BF, ed infine rimandata ancora al LAF stesso. Questa soluzione impiantistica viene utilizzata qualora la portata del LAF, sommata alla portata da immettere negli altri locali serviti dal Ricircolatore, fosse troppo grande per poter essere trattata da un'unica AHU, come è il caso del locale denominato "Washing Area Clean" in cui avviene il lavaggio degli strumenti usati durante il processo produttivo. In questo locale è stato previsto un LAF di dimensioni pari a 600x12000mm, a cui corrisponde una portata di circa 12000m³/h, a fronte di una portata di aria da immettere nel locale di 3050 m³/h. Nella seguente Figura 4. 4 viene raffigurato un particolare del P&ID del SISTEMA 69 in cui si evidenzia il Booster Fan, indicato con la sigla BF-6901, ed il locale sopraccitato in cui è presente il flusso laminare non integrato nell'impianto HVAC.

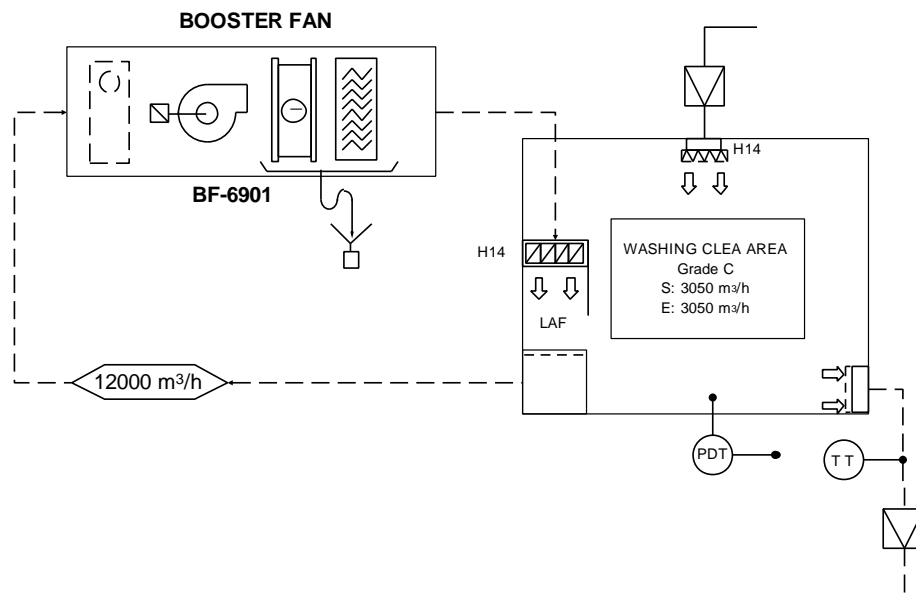


Figura 4. 4 – Particolare del P&ID del SISTEMA 69 in cui è presente un Booster Fan.

4.3 Controllo della Contaminazione e Contenimento

Per ottenere il duplice obiettivo del controllo della pulizia dell'aria nei locali classificati e del contenimento delle polveri attive l'impianto HVAC deve garantire un particolare set di ricambi orari e salti di pressione accuratamente studiati.

4.3.1 I ricambi orari

Successivamente alla classificazione dei locali, si è quindi provveduto ad assegnare a quest'ultimi dei valori di ricambi ora tali da garantirne il grado di pulizia voluto. Le linee guida del cliente stesso prevedono dei valori di minimi ricambi orari per garantire la classe di pulizia voluta, questi sono riportati in Tabella 4. 4 assieme ai valori utilizzati abitualmente dai progettisti di impianti HVAC farmaceutici. Quest'ultimi sono valori suggeriti dall'esperienza progettuale e sono stati scelti in quanto, negli anni, non si sono abitualmente riscontrati problemi al momento della validazione dei locali classificati. Tali valori sono ovviamente concordati col cliente ed in accordo con le linee guida dello stesso, le Ec-GMP e le linee guida e leggi locali. Questi valori sono stati utilizzati usati effettuare la valutazione delle portate nel dimensionamento dell'impianto HVAC.

Tabella 4. 4 – Ricambi orari per la ventilazione dei locali dell'impianto produttivo.

Classificazione	Ricambi orari secondo Linee Guida del cliente	Ricambi orari Concordati
<i>Grado C</i>	<i>20 vol/h</i>	<i>30 vol/h</i>
<i>Grado D</i>	<i>10 vol/h</i>	<i>20 vol/h</i>

4.3.2 Gli stadi di filtrazione

Il metodo utilizzato negli impianti HVAC, asserviti a camere bianche, per il controllo della pulizia dell'aria è la filtrazione. In genere si hanno più stadi di filtrazione ad efficienza crescente per ottenere la pulizia finale dell'aria voluta e garantire la classe di pulizia. Questi step di filtrazione vengono in gergo definiti “*treno di filtrazione*”. In questo ambito la MU svolge anche l'importante funzione di prefiltrare l'aria mediante dei filtri grossolani in modo da proteggere i filtri ad, efficienza maggiore, presenti nell'AHU successiva, ed allungarne la vita utile. Facendo riferimento alla Figura 4. 5 in cui è riportata schematicamente la sequenza di filtrazione che l'aria deve subire prima di poter essere immessa in un ambiente classificato, è posto un filtro F7 nella sezione di ingresso della MU, in modo da arrestare il pulviscolo atmosferico ed eventuali allergeni (pollini) presenti nell'aria esterna, così da proteggere i componenti dell'unità di trattamento dallo sporco grossolano.

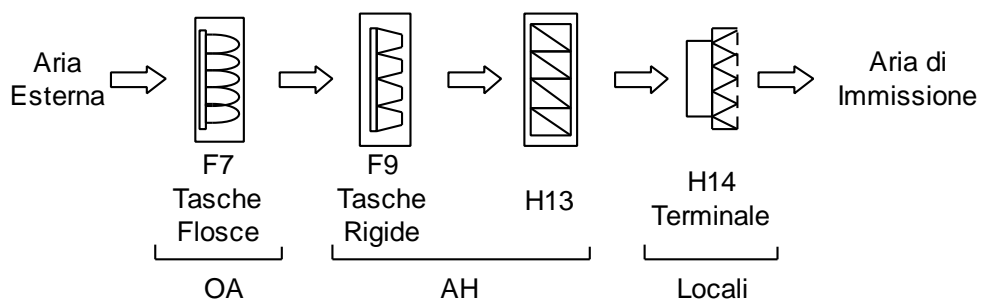


Figura 4. 5 – Step di filtrazione dell'aria per l'immissione in locali classificati.

Di seguito, installati nell'unità di ricircolo, vi sono altri due step di filtrazione: il primo è una sezione filtrante a media efficienza, F9, posto nella parte iniziale di tale unità, dopo la sezione di miscelazione per arrestare un'altra frazione (più

fine) del particolato presente nell'aria di rinnovo. Successivamente nella sezione terminale del ricircolatore è presente un filtro ad alta efficienza H13 per abbattere ulteriormente la contaminazione della corrente d'aria miscelata da mandare ai locali.

Come ultimo step, si adottano poi dei terminali filtranti di immissione dell'aria in ambiente ad alta efficienza H14 in modo tale da garantire effettivamente di pulizia nella cleanroom ed evitare che l'eventuale pulviscolo, generatosi o accumulatosi sulle superfici interne dei canali di mandata dell'aria, venga immesso in ambiente compromettendo la classificazione del locale e mettendo pericolosamente a rischio la qualità del prodotto. Quindi l'utilizzo di filtri HEPA come terminali di immissione, garantisce la massima pulizia dell'aria immessa in ambiente e risultano, dunque, essere vitali per una camera bianca classificata. È essenziale, infatti, garantire loro una vita utile sufficientemente lunga proteggendoli con una serie di filtri di efficienza minore posti a monte di essi, come descritto in precedenza. Così facendo si sarà in grado di limitare la sostituzione e/o manutenzione dei filtri terminali, diminuendo al contempo i fermi dell'impianto, con relativo danno economico per mancata produzione ed inoltre nuove campagne di validazione delle classi di pulizia dei locali (con altri costi aggiuntivi).

4.3.3 I salti di pressione

Successivamente alla scelta dei ricambi orari nei locali, si è provveduto alla definizione dei livelli di pressione relativa tra i vari locali dell'impianto farmaceutico. I locali classificati risultano quindi in pressione rispetto ai locali non classificati ed all'ambiente esterno, in modo tale da evitare il problema delle infiltrazioni di aria contaminata, che causerebbe la perdita istantanea della classificazione e della sterilità del prodotto. Nell'impianto

farmaceutico trattato, l'attività dell'API utilizzato impone un altro obiettivo oltre alla pulizia dell'aria: il contenimento della polvere attiva in locali ben definiti.

I layout delle pressioni sono quindi stati definiti in accordo con i requisiti delle Ec-GMP, per impianti farmaceutici in cui è necessaria il controllo contemporaneo della pulizia dell'aria ed il contenimento di sostanze attive. Ossia:

“mantenere una differenza di pressione positiva ed un flusso d'aria relativo tra aree a grado maggiore rispetto ad altre, adiacenti a quest'ultime, con classificazione meno stringente”.[Ec-GMP, Annex 1, 2008]

Come accennato in precedenza le Ec-GMP raccomandano una differenza di pressione relativa tra due locali adiacenti, a diversa pulizia dell'aria compresa tra i 10-15 Pa. Inoltre:

“si deve prestare particolare attenzione a locali ad elevato rischio ossia, in quei locali in cui il prodotto ed i componenti puliti, che entrano in contatto diretto col prodotto, sono direttamente esposti all'atmosfera del locale. Le linee guida europee sottolineano che queste raccomandazioni, di carattere generico, si possono modificare nel caso in cui sia richiesto il contenimento di alcune sostanze...”[Ec-GMP, Annex 1, 2008]

Quale è il caso dell'impianto in questione, precisamente nei locali in cui l'API viene manipolato: DISPENSING e COMPOUNDING. Infatti suddetti locali presentano una differenza di pressione relativa negativa, rispetto ai locali con cui sono in comunicazione, pur mantenendo una leggera sovrappressione rispetto all'ambiente esterno (+10 Pa). Le altre stanze di tali aree sono “isolate” dagli altri locali, tramite degli air-lock di tipo “bolla” interposti. Per la trattazione dettagliata di queste aree critiche dell'impianto produttivo e che

collegate da un corridoio formano l'area di produzione, si rimanda al seguente *CAPITOLO 5*.

È importante ricordare che, al fine del Contenimento Secondario, è essenziale un controllo molto preciso delle condizioni di pressione volute nei locali, questo è effettuato agendo sulle portate di immissione ed espulsione dai locali, mediante opportuni accorgimenti impiantistici (si rimanda sempre al *CAPITOLO 5* per una trattazione in dettaglio delle zone critiche dell'impianto).

4.4 Valutazione dei carichi termici

Per la valutazione dei carichi termici di ogni locale, generalmente, devono essere considerati molteplici fattori che compongono il carico termico totale. Questi sono:

- ◆ Carico termico per *Trasmissione* attraverso l'involucro edilizio;
- ◆ Carico termico *Radiante* dovuto alla radiazione solare attraverso le superfici vetrate;
- ◆ Carichi *Endogeni* al locale (apparati illuminanti, macchinari, persone);
- ◆ Carichi dovuti ad *Infiltrazioni* d'aria esterna;

Per il calcolo dei carichi termici di progetto è importante ricordare il fatto che l'impianto produttivo in questione si trova in una regione asiatica con caratteristiche climatiche estreme. Questa zona climatica è infatti caratterizzata da inverni freddi alternati ad estati calde e da una elevata umidità relativa pressoché costante per l'intero arco dell'anno.

La metodologia utilizzata in questo lavoro di tesi, per la valutazione dei CARICHI TERMICI ESTIVI è il così detto "*CLTD method*" ossia il "*Cooling*

Load Temperature Difference Method”, un metodo di calcolo descritto ed utilizzato nel Capitolo 25 dell’*ASHRAE Handbook – Fundamentals* del 1977 (vedasi *APPENDICE B* per tutti i dettagli sul metodo) ed è utilizzato abitualmente, dalla Foster Wheeler Italiana S.r.l., implementato in fogli di calcolo.

Vista la severità delle condizioni climatiche si è voluto indagare sulla bontà di un software alternativo (*MC4 Suite 2012* distribuito da MC4Software©) per la valutazione delle dispersioni termiche attraverso l’involucro, al fine di vedere se quest’ultime fossero rilevanti ai fini progettuali. L’indagine svolta, sul programma, è stata finalizzata alla ricerca e comprensione della teoria del metodo che sta alla base del calcolo del carico termico estivo e questo è risultato essere il così detto “*RTS method*” ossia il “*Radiant Time Series Method*” introdotto e descritto nel Capitolo 18 dell’*ASHRAE Handbook – Fundamentals* del 2009 (vedasi *APPENDICE C* per tutti i dettagli sul metodo).

Ipotesi ed Assunzioni fatte nel calcolo dei carichi termici, secondo la procedura di calcolo delle CLTD:

- ◆ Essendo il progetto dell’impianto, oggetto di questa trattazione, nella fase iniziale, l’occupazione dei locali da parte del personale addetto non è ancora definita in dettaglio. Quindi, nella valutazione pratica dei carichi termici estivi, non si è tenuto in considerazione della componente Latente dei carichi termici.
- ◆ Non è stato considerato l’apporto, a tali carichi, delle infiltrazioni di aria esterna, in quanto la maggior parte dei locali ha un involucro con una tenuta all’aria molto buona ed è in sovrappressione rispetto all’ambiente esterno, quindi le infiltrazioni sono state considerate non rilevanti.
- ◆ I coefficienti globali di scambio termico delle strutture costruttive sono stati considerati forfettari e molto conservativi, in quanto il programma di calcolo risulta essere molto approssimativo e la stratigrafia non è ancora definita.

- Pareti: 1 W/m²K;
- Finestre: 1,8 W/m²K;
- Coperture: 1 W/m²K;
- Pavimenti: 0,8 W/m²K;
- Partizioni Interne: 1,5 W/m²K;

Per lo stesso motivo sopra riportato, le strutture massive dell'involucro edilizio sono state considerate di tipo "medio" (suddivisione in base alla massa delle strutture stesse in tre tipologie: leggere, medie, pesanti).

- ◆ Anche il carico radiante, entrante dalle superfici vetrate, in quanto la quasi totalità delle finestrate risultano non apribili ed oscurate.

Per il calcolo dei CARICHI TERMICI INVERNALI, invece, è stata impiegata la seguente formulazione generale:

$$q_i = U_i \cdot A_i \cdot (T_{set,winter} - T_{out,winter}) \quad (4.1)$$

dove:

- q_i = dispersione termica dovuta alla trasmissione attraverso la struttura costruttiva i-esima [W];
- U_i = coefficiente di scambio termico globale della struttura i-esima considerata [W/m²K];
- A_i = superficie scambiante della struttura i-esima considerata [m²];
- $T_{set,winter}$ = temperatura di set point dell'aria interna al locale nel caso invernale [°C];
- $T_{out,winter}$ = temperatura invernale di progetto della località del sito costruttivo [°C];

4.5 Valutazione delle portate

Come precedentemente accennato, le portate di progetto dell'impianto HVAC, sono essenziali per il mantenimento delle condizioni di pressione all'interno dei locali classificati. Per garantire, oltre a ciò, anche il comfort con un minimo di aria, è necessario prevedere una certa portata di immissione. Di questa portata un percentuale dovrà essere di aria esterna (di rinnovo) per garantire il mantenimento delle pressioni ed i minimi ricambi igienici in ambiente per il benessere degli occupanti. Questa generalmente è il 15-20% della portata d'aria immessa nei locali.

La portata d'aria di progetto, da immettere nei locali, si valuta considerando la maggiore tra quella richiesta per soddisfare i Ricambi Orari per garantire il lavaggio corretto dei locali, la loro classificazione e le pressioni relative tra esse, e quella richiesta per sopperire ai Carichi Termici dei locali dovuti a trasmissione, irraggiamento, carichi interni, infiltrazioni d'aria.

4.5.1 Portata di ventilazione

La portata necessaria al mantenimento della classe di pulizia, dipendono dal grado di pulizia voluto negli ambienti. Valori tipici di questi ricambi orari sono: 20 vol/h per il Grado D, 30 vol/h per il Grado C, 40 vol/h per il Grado B. Per il Grado A (LAF) la portata si valuta partendo dalla velocità di riferimento dei terminali di diffusione ($0,45 \text{ m/s} \pm 20\%$) e si moltiplica per la sezione di immissione dell'aria. La formula generale per la valutazione di tale portata, è la (4.6):

$$\Gamma_{ae} = V \cdot n \quad (4.6)$$

dove:

- Γ_{ae} = minima portata di ricircolo dell'aria in ambiente [m^3/h];
- V = volume del locale considerato [m^3];
- n = minimi ricambi ora [$1/h$];

4.5.2 Portata per abbattere i carichi termici

La portata per l'abbattimento dei carichi termici si calcola partendo dai carichi termici per trasmissione attraverso l'involucro edilizio, quelli radiativi, i carichi interni dovuti a persone, macchinari ed illuminazione e le infiltrazioni, sia per il caso invernale che quello estivo. La formula utilizzata per la valutazione di tale portata, utilizzata dalla Foster Wheeler Italiana S.r.l., è la (4.7):

$$\Gamma_{load} = \frac{Q_{tot} \cdot 0,86}{(T_{set,summer} - T_{immissione}) \cdot 0,29} \quad (4.7)$$

dove:

- Γ_{load} = portata per soddisfare i carichi [m^3/h];
- Q_{tot} = carico termico totale [W];
- $0,86 = \frac{3600 \text{ s/h}}{4186 \text{ J/kcal}}$ = fattore di conversione tra W(=J/s) e Kcal/h;
- $(T_{set,summer} - T_{immissione})$ = differenza di temperatura tra aria immessa e temperatura di set point del locale, in genere pari a $6 \div 8^\circ\text{C}$;
- $0,29$ = calore specifico dell'aria [$\text{Kcal/m}^3\text{C}$];

4.5.3 Considerazioni sull'importanza dei carichi termici nella valutazione delle portate

Generalmente, la portata d'aria necessaria al mantenimento della classe di pulizia nei locali, è sufficiente di gran lunga anche all'abbattimento dei carichi termici, salvo alcuni casi particolari, come può essere il caso di locali nei quali siano presenti carichi interni importanti.

Questo è il caso, infatti, dei locali dell'impianto in cui sono presenti i macchinari di *BFS*, che termoformando le nebuli plastiche disperdono un'elevata quantità di calore. I carichi termici prevalgono nella valutazione delle portate di immissione anche in quei locali, non critici e non classificati, per cui si sono prescritti dei ricambi orari notevolmente inferiori a quelli previsti per i locali classificati.

Capitolo 5: La Progettazione di un Contenimento Secondario

I locali che compongono l'area di produzione dell'impianto farmaceutico sono i locali dell'area di DISPENSING (zona est dell'edificio) e di COMPOUNDING (zona sud dell'edificio). Come precedentemente accennato nell'analisi del processo, in questa zona arrivano sia l'API che gli eccipienti dalla zona di DISPENSING in cui vengono dosati ed inseriti in appositi contenitori rigidi con connessione a valvole *SBVs* (per quanto riguarda la polvere attiva). Successivamente gli ingredienti vengono inseriti in un apposito vessel di formulazione e miscelati per formulare il prodotto.

Come precedentemente visto nel *CAPITOLO 3* i locali dell'area di produzione sono tutti classificati come grado C, ai cui corrispondono dei ricambi orari di 30 vol/h. Le portate risultanti da questo valore di ricambi orari saranno immesse nei locali classificati per garantire il livello di sovrappressione rispetto all'ambiente esterne e garantirne così la pulizia rispetto alla contaminazione "esterna". Queste portate verranno immesse nei locali seguendo la tecnica del *FLUSSO MISTO*, che come accennato in precedenza risulta avere ampio utilizzo negli impianti farmaceutici.

5.1 Le pressioni nei locali

Come si può notare da Figura 5. 1 l'area di DISPENSING consta di 7 locali, in due dei quali avviene la pesatura e dosatura di eccipienti (*EXCIPIENTS DISPENSING*) e l'API (*API DISPENSING*) ed altri cinque di collegamento

(PAL, MAL, due AIR-LOCK ed il DISPENSING LOBBY) che servono per mantenere i salti di pressione e i gradi di pulizia previsti.

Sempre dalla Figura 5. 1, si nota che il locale dove viene manipolata la polvere attiva risulta avere una pressione inferiore (+10 Pa) rispetto ai locali con cui comunica (+20 Pa per l'EXCIPIENTS DISPENSING ed il primo AIR-LOCK). Questi comunicano con altri due locali ad un livello pressione maggiore di questi ultimi (+30 Pa per il MAL ed il PAL). Infine, questi, sono comunicanti con gli ultimi due locali che mettono in comunicazione l'area di DISPENSING con il resto dell'impianto e che svolgono l'importante a funzione di "bolle", ossia locali a pressione maggiore rispetto a tutti quelli con cui confinano (+40 Pa per il DISPENSING LOBBY ed il secondo AIR-LOCK) che fungono da vere e proprie barriere fisiche per la trasmissione della contaminazione.

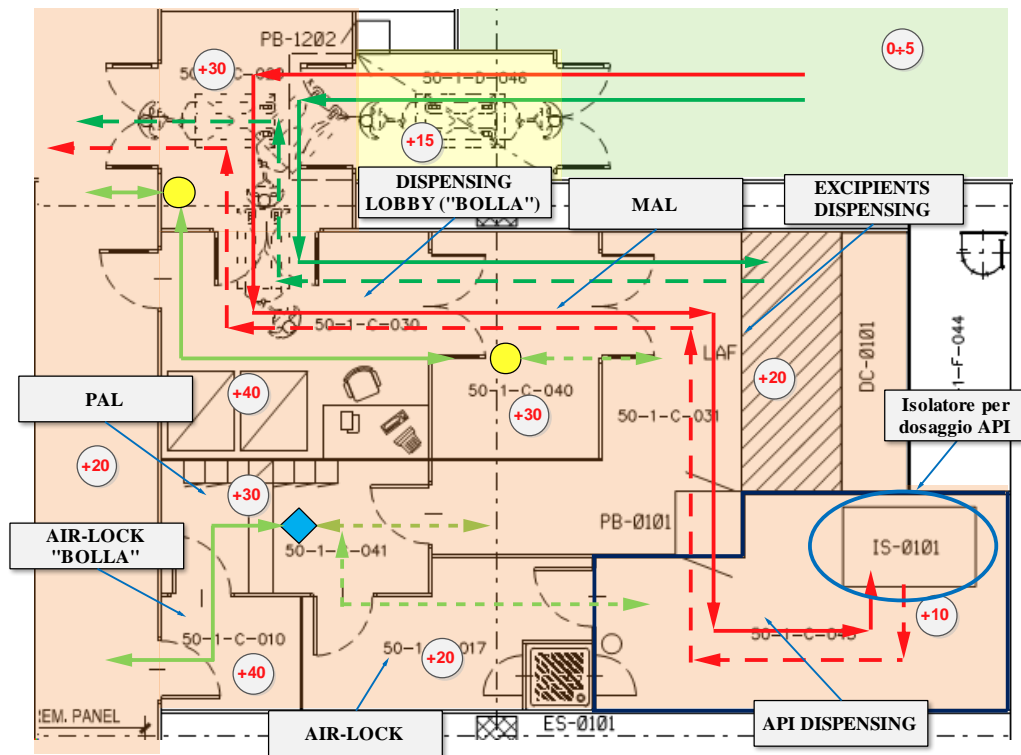


Figura 5. 1 – Particolare del Layout delle Pressioni di un'area di COMPOUNDING, nel quale vengono evidenziati i diversi livelli di pressione e classificazione dei locali oltre che ai flussi dei materiali e del personale.

Questo layout di pressioni permette infatti il contenimento di eventuali API disperso nella sola zona di DISPENSING, più precisamente nel locale in cui quest'ultimo viene dosato (API DISPENSING). Da notare il percorso della polvere attiva, la quale passa dal locale di dosaggio degli eccipienti a quello dell'API attraverso un "Passbox" (PB-0101 in Figura 5. 1) per poi essere "dispensato" nell'isolatore dell'API DISPENSING (IS-0101 in Figura 5. 1).

In Figura 5. 2 è riportata graficamente la "cascata delle pressioni" dei locali della zona del DISPENSING, da notare come il locale in cui viene dosato l'API sia in netta depressione rispetto agli altri locali dell'area analizzata. Questa configurazione permette dunque di evitare che la polvere attiva si diffonda dal locale in cui viene dosato agli altri locali, in quanto, all'apertura delle porte si instaura un flusso di aria dai locali a pressione maggiore, verso il locale API DISPENSING, contenendo quindi la polvere in tale locale.

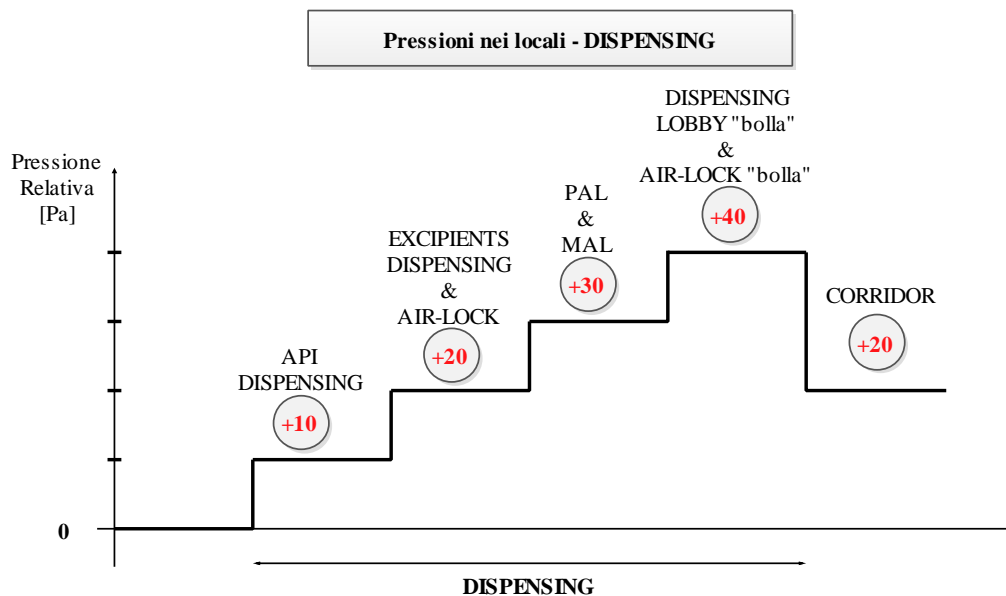


Figura 5. 2 – Grafico dei livelli di pressione nei locali della zona DISPENSING.

La zona del COMPOUNDING consta invece di cinque locali, uno vero e proprio di produzione (COMPOUNDING) e altri quattro di “collegamento” (due MAL e due PAL), i quali hanno lo stesso compito dei loro analoghi nell’area di DISPENSING, ossia mantenere i salti di pressione ed i gradi di pulizia previsti. Analogamente a prima, dalla Figura 5. 3, si evince che il locale in cui viene manipolato l’API presenta un livello di pressione minore (+10 Pa) rispetto ai locali con cui è in comunicazione (+20 Pa sia per PAL e MAL), i quali comunicano con due locali in pressione rispetto a quest’ultimi (+30 Pa MAL e PAL “bolle”). Le motivazioni di tale layout di pressioni sono da ricercare nel confinamento della polvere attiva ed evitare al contempo la contaminazione del prodotto (caso del tutto analogo ai locali del DISPENSING).

Analizzando brevemente i flussi dei materiali e del personale che avvengono all’interno di quest’area, si nota che API ed eccipienti accedono al locale di COMPOUNDING attraverso un corridoio, che comunica con il DISPENSING, passano attraverso due air-lock, a diversi livelli di pressione, nei quali stazionano il tempo necessario per l’abbattimento della contaminazione dell’aria e per il ripristino dei livelli di pressione.

Come accennato in precedenza, anche il personale deve seguire diversi stadi di preparazione per accedere all’area produttiva: infatti anch’esso vi accede attraversando una serie di due PAL (in analogia con i materiali), in cui è obbligato anche ad un cambio di uniforme per accedere al locale di formulazione del prodotto. Una volta nel locale, i materiali vengono posti su di un elevatore (LIFT in Figura 5. 3) che li porta al livello della piattaforma rialzata, per permettere agli operatori di caricare il vessel di miscelazione (dall’alto) secondo le modalità e le procedure del processo produttivo.

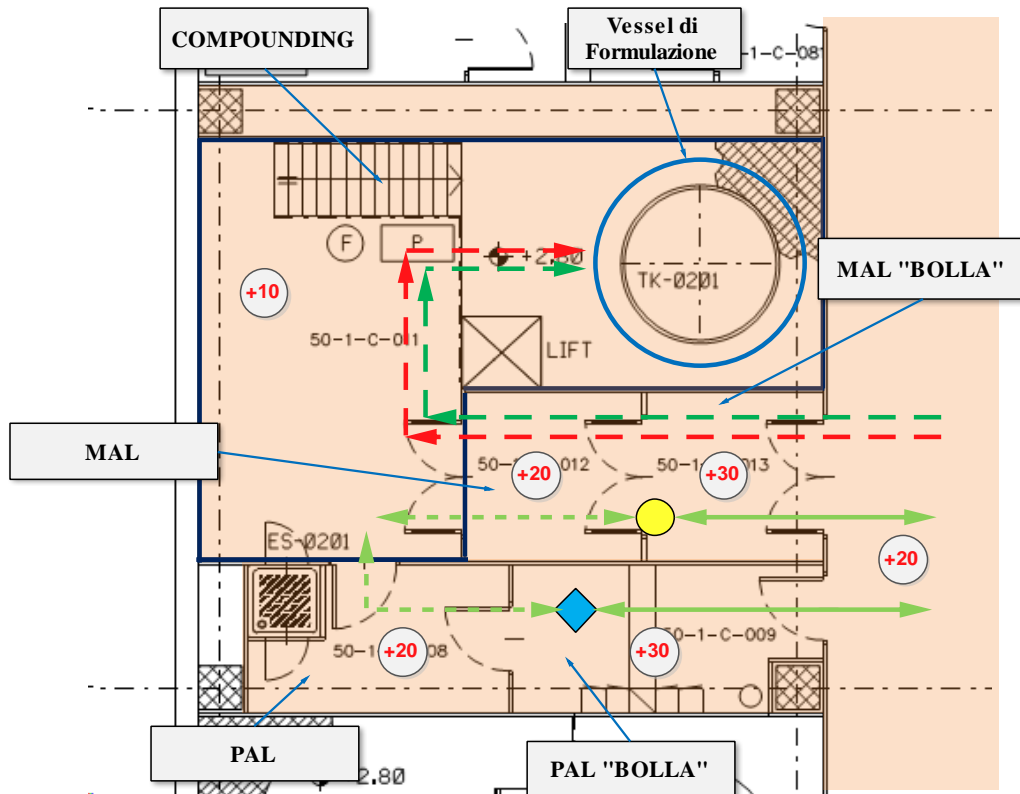


Figura 5.3 – Particolare del Layout delle Pressioni di un'area di COMPOUNDING, nel quale vengono evidenziati i diversi livelli di pressione e classificazione dei locali oltre che ai flussi dei materiali e del personale.

In Figura 5.4 è riportata graficamente la “cascata delle pressioni” dei locali della zona del COMPOUNDING: Da notare, in accordo con la teoria del contenimento ed in analogia con quanto riportato nella zona del DISPENSING, come il locale in cui viene inserito l'API nel vessel di miscelazione, sia in depressione rispetto agli altri locali dell'area analizzata. Analogamente all'area precedente la presente configurazione di pressioni, permette dunque contenere la polvere nel locale di COMPOUNDING.

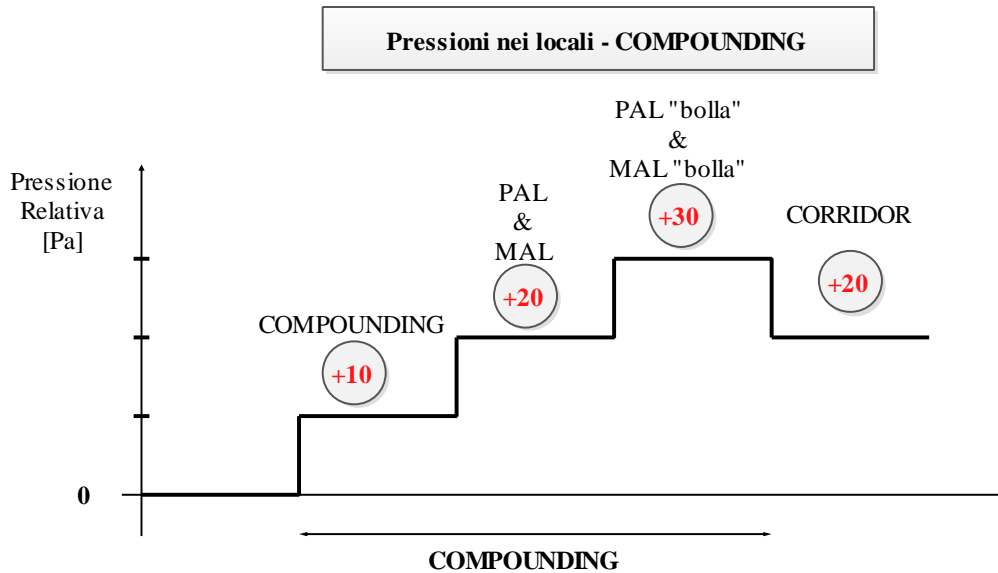


Figura 5. 4 – Grafico dei livelli di pressione nei locali della zona COMPOUNDING.

Come si può notare dalla classificazione delle aree svolta in precedenza tutti i locali risultano essere di grado C, per i quali è previsto un numero di ricambi orari di 30 vol/h. In base a queste considerazioni ed alle dimensioni dei locali di è provveduto al calcolo della portata minima di aria necessaria per il mantenimento delle condizioni di pulizia. Partendo dalle condizioni interne ai locali (Inverno: $T=21^{\circ}\text{C}\pm 2$ & $\text{RH}=40\%\pm 10$ ed Estate: $T=21^{\circ}\text{C}\pm 2$ & $\text{RH}=50\%\pm 10$), dalla valutazione dei carichi termici estivi (maggiori che nel caso invernale) è stato possibile valutare inoltre la portata d'aria da immettere nei locali per ottenere un abbattimento di questi carichi.

I risultati di tali calcoli sono riportati brevemente in Tabella 5. 1 dai quali si può evincere come le richieste di pulizia dei locali prevalgano nella scelta valutazione delle portate di immissione.

Tabella 5. 1 – Risultati dei calcoli delle portate per le aree di COMPOUNDING e DISPENSING.

Sistema HVAC	Numero del Locale	Descrizione dei Locali	Classe di Pulizia	Area m ²	h M	Volume m ³	Ricambi		Carichi Termici				Minima T _{immissione} Estiva. °C	Totale Estivo W	Totale Invernale W	Portata Carichi Termici m ³ /h	Portata Immessa m ³ /h	Portata Ricircolata m ³ /h	Portata Espulsa m ³ /h
							Orari Minimi Vol/h	Portata Ricambi m ³ /h	Macchinari W	Luci W	Trasmissioni W	Persone W							
65	50-1-C-013	MAL bolla	C	5,8	3,0	17,3	30	520		115	0	0	15	115	51	60	520	520	0
65	50-1-C-009	PAL bolla	C	8,6	3,0	25,8	30	770		172	0	0	15	172	76	90	770	770	0
65	50-1-C-012	MAL	C	5,8	3,0	17,3	30	520		115	0	0	15	115	51	60	520	520	0
65	50-1-C-008	PAL	C	7,2	3,0	21,6	30	650		144	139	0	15	283	249	140	650	650	0
65	50-1-C-011	COMPOUNDING	C	38,2	5,0	191,1	30	5730	3000	764	670	0	15	4434	1235	2190	5730	5730	0
TOT				66		273		8190	3000	1310	809	0		5119	1662	2540	8190	8190	0
67	50-1-C-030	DISPENSING LOBBY (“BOLLA”)	C	13,6	3,0	40,8	30	1220		272	0	0	15	272	120	130	1220	1220	0
67	50-1-C-040	MAL	C	8,5	3,0	25,5	30	770		170	0	0	15	170	75	80	770	770	0
67	50-1-C-031	EXCIPIENTS DISPENSING	C	23,6	3,0	70,7	30	2120		472	0	0	15	472	208	230	2120	2120	0
67	50-1-C-041	PAL	C	8,0	3,0	24,0	30	720		160	0	0	15	160	70	80	720	720	0
67	50-1-C-010	AIR-LOCK “BOLLA”	C	3,6	3,0	10,7	30	320		71	157	0	15	228	217	110	320	320	0
67	50-1-C-017	AIR-LCOK	C	8,9	3,0	26,8	30	800		178	345	0	15	523	488	260	800	800	0
67	50-1-C-043	API DISPENSING	C	17,9	3,5	62,5	30	1880		357	566	0	15	924	830	460	1880	1880	0
TOT				84		261		7830	0	1681	1067	0		2748	2007	1350	7830	7830	0

Una precisazione, in merito all'immissione dell'aria, va fatta per il locale di COMPOUNDING: infatti, per via della polverosità e attività dell'API, si è scelto di proteggere ulteriormente gli operatori che provvedono all'inserimento di quest'ultimo nel vessel di miscelazione, tramite un flusso unidirezionale (LAF) sovrastante la zona di carico. Questo sarà composto da due filtri HEPA H14 aventi dimensioni di 600x600mm, i quali garantiranno un flusso d'aria discendente in modo da allontanare dall'operatore l'eventuale polvere dispersa durante il caricamento. Nota la velocità nominale di questa tipologia di filtri per un loro corretto funzionamento (0,45 m/s) è stato possibile valutare la portata che fluisce attraverso essi, secondo la seguente formula:

$$\Gamma_{LAF} = v_{nom} \cdot A_{LAF} \cdot 3600 \quad (5.1)$$

dove:

- Γ_{LAF} = è la portata che fluisce attraverso i filtri alla velocità nominale dell'aria per il loro corretto funzionamento [m^3/h];
- v_{nom} = è la velocità nominale dell'aria che deve fluire attraverso i filtri per un corretto funzionamento degli stessi [m/s];
- A_{LAF} = è la sezione frontale dei filtri terminali [m^2];
- 3600 = è un coefficiente che trasforma i [m^3/s] in [m^3/h] ed esprime i secondi contenuti in un'ora;

La portata che attraversa questi filtri così calcolata, risulta essere di circa 1200 m^3/h (1166 m^3/h per l'esattezza).





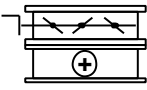

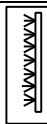

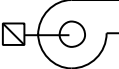








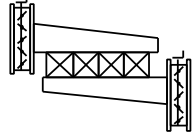
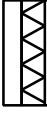
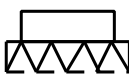




5.2 Caratteristiche dell'impianto HVAC

Il P&ID – *Process & Instrumental Diagram* del sistema HVAC che serve la zona COMPOUNDING, denominato “SISTEMA 65”, è riportato in Figura 5. 5 ed è costituito da un macchinario di trattamento aria, ossia un “Ricircolatore” (AH-6501) il quale riceve “aria fresca” esterna pretrattata da una “Make-up Unit” (OA-6002), la quale è asservita a più sistemi, sei in totale, per l'esattezza. Quest'ultima, come accennato in precedenza, ha la funzione di processare aria esterna appunto (Fresh Air) da immettere negli ambienti, questa è di vitale importanza per il mantenimento delle pressioni relative nei locali classificati, in quanto il controllo della pressione avviene regolando accuratamente la portata immessa ed estratta dai locali stessi. Quest'aria, detta “di rinnovo”, viene invitata a più unità Ricircolatore che sono asservite a zone diverse dell'impianto farmaceutico. Il macchinario della zona di COMPOUNDING miscela e processa la portata di aria di rinnovo (circa 20% di quella immessa) e parte dell'aria aspirata dai locali (circa 80%), in modo tale da portare la miscela di queste due correnti nelle condizioni di immissione.

Il P&ID – *Process & Instrumental Diagram* del sistema HVAC che serve la zona DISPENSING, denominato “SISTEMA 67”, è riportato in Figura 5. 6, nella quale si nota che quest'ultimo è costituito da un Ricircolatore

Per una migliore comprensione dei *P&ID – Process & Instrumental Diagram* del sistema che fornisce aria al COMPOUNDING ed al DISPENSING di faccia riferimento alla seguente Figura 5. 5 e Figura 5. 6 ed alla relativa legenda dei simboli riportata in Tabella 5. 2.

Tabella 5. 2 – Legenda del P&ID del SISTEMA 65 e 67

	Sonda di Temperatura		Sonda di Umidità
	Smoke Detector		Sonda di Pressione
	Batteria di Postriscaldo con serranda di regolazione		Batteria di Riscaldamento (+) / Raffrescamento (-)
	Sezione di Umidificazione (a liquido)		Separatore di Gocce
	Ventilatore		Silenziatore
	Cassetta di Ventilazione Meccanica		Cassetta di Ventilazione Automatica
	Serranda Motorizzata		Portella di Ispezione
	Filtro F7 a tasche flosce		Filtro F9 a tasche rigide
	Filtro HEPA H13		Filtro H13 con sistema CANISTER
	Griglie Forellinate di Ripresa bassa con filtro HEPA H13		Filtro HEPA H14 terminale
	Linea di Mandata		Linea di Ripresa
	Linea di Espulsione		Collegamento logico di Controllo

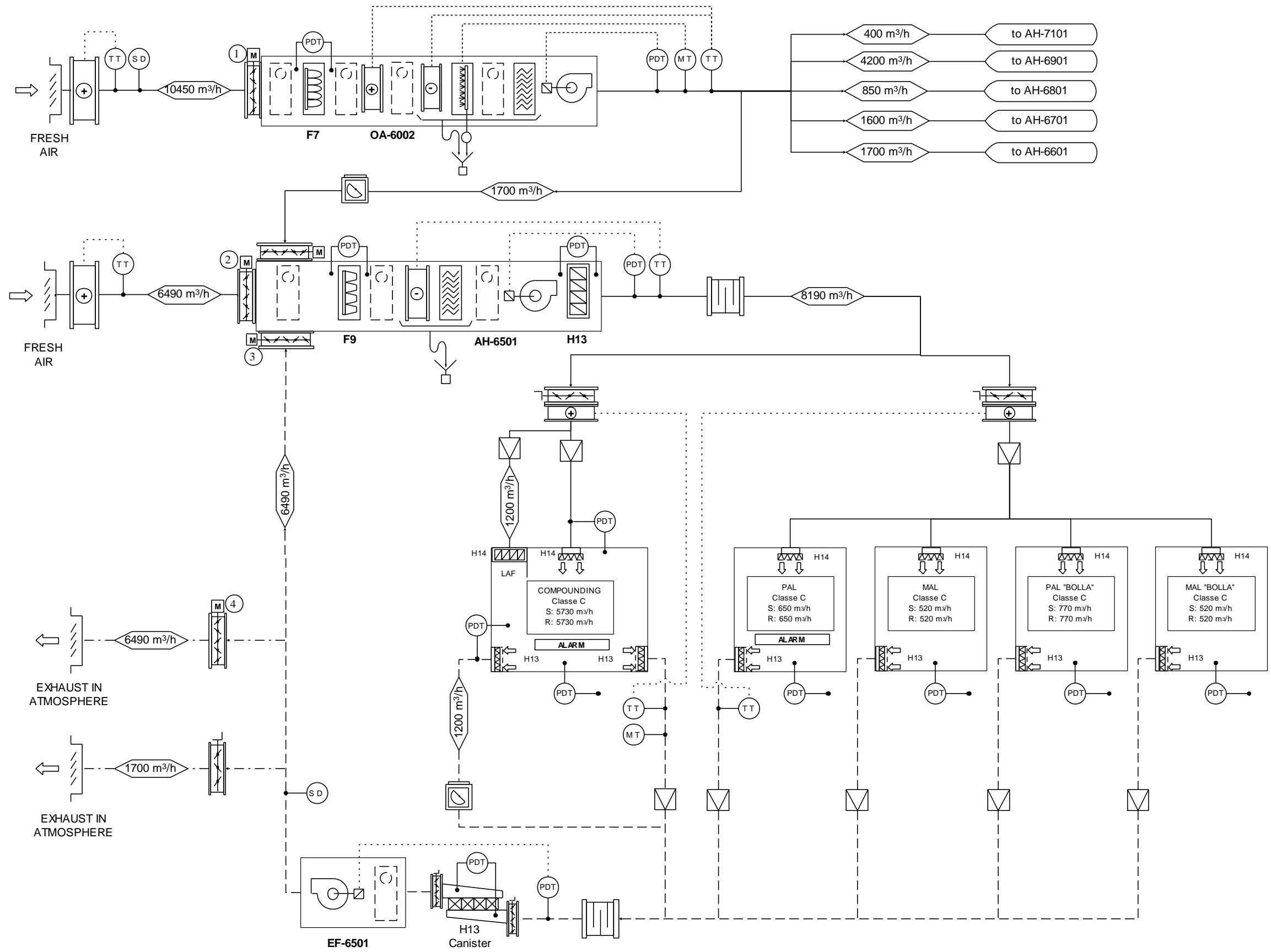


Figura 5.5 – P&ID semplificato del SISTEMA 65 dell'area COMPOUNDING

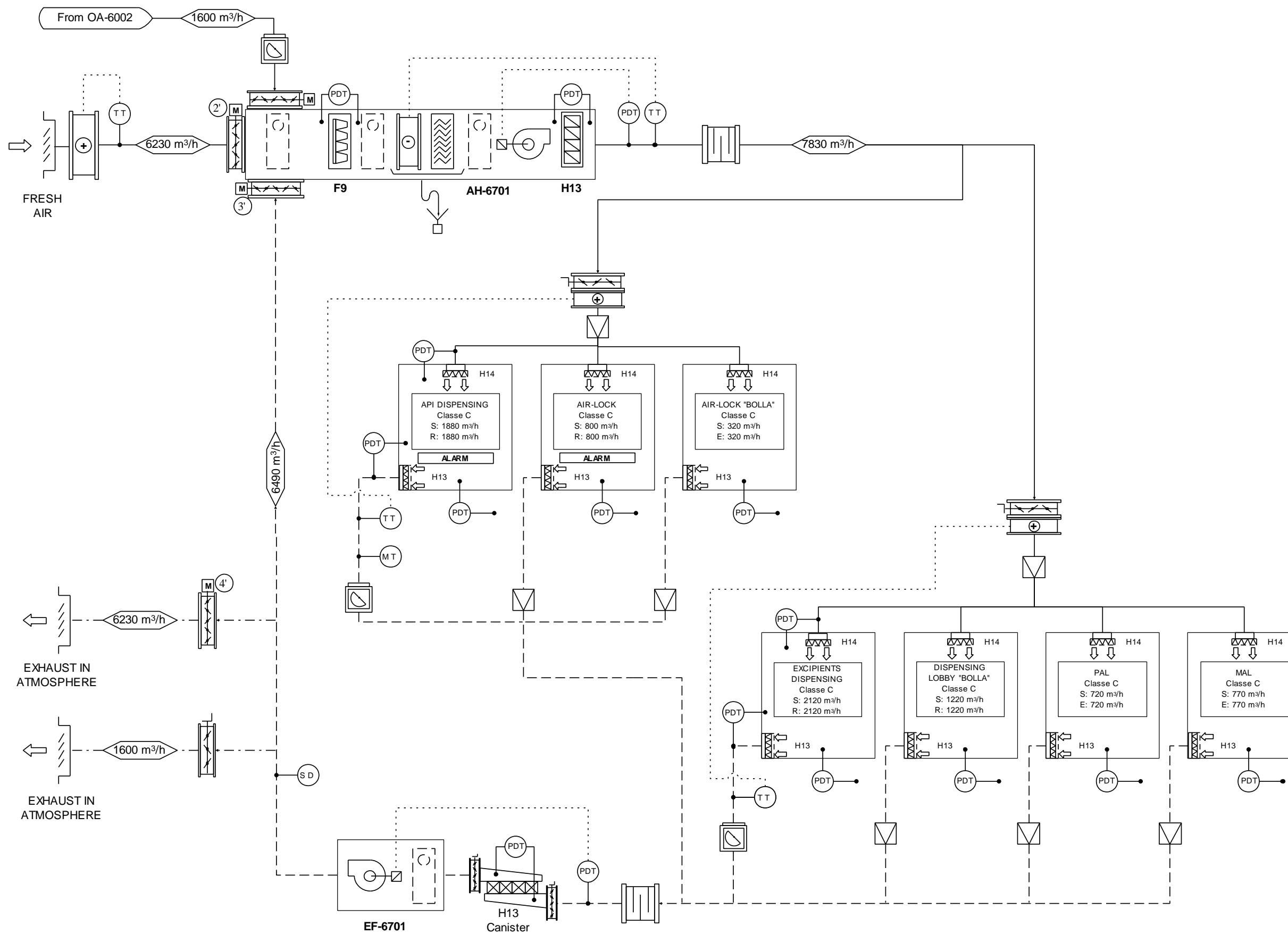


Figura 5. 6 – P&ID semplificato del SISTEMA 67 dell'area DISPENSING

Una considerazione va fatta in merito agli “espulsori”, dei sistemi analizzati, un cui schema è riportato nella sottostante Figura 5. 7. Questi possiedono alcune importanti peculiarità. Innanzi tutto il macchinario che provvede alla ripresa ed espulsione non è altro che un ventilatore detto “*Exhaust Fan*” (EF-6501 e EF-6701), plug-fan, provvisto di inverter, nel cui alloggiamento non vi è altro che una portella di ispezione. La prima peculiarità è il fatto che l’espulsione non viene effettuata a “spillamento”, ossia il ventilatore non è posizionato nel canale di espulsione ed aspira solamente la portata da espellere, in modo da poter avere ventilatori non sovradimensionati ottenendo così un risparmio economico sia per quanto riguarda i costi di acquisto e di gestione. Nel caso dei SISTEMI 65 e 67 il ventilatore di espulsione è posizionato nel canale di ripresa dai locali e deve essere dimensionato per trattare l’intera portata estratta dai locali: questa soluzione tecnica (energeticamente ed economicamente dispendiosa) si adotta per ottenere un controllo maggiormente preciso delle della portata di ripresa dai locali, e conseguentemente delle pressioni negli stessi. Questo è il caso in quanto il controllo delle pressioni è essenziale per ottenere il contenimento della polvere attiva nel locale COMPOUNDING ed API DISPENSING.

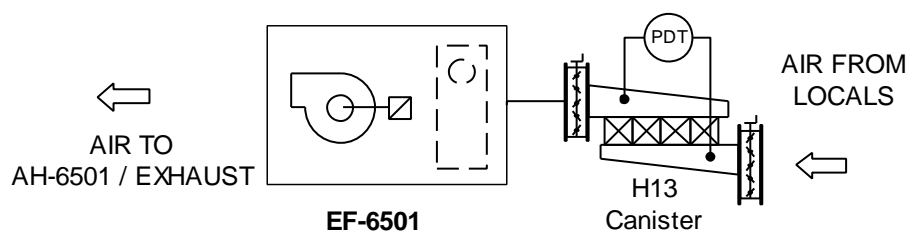


Figura 5. 7 – Particolare dell’Exhaust Fan del SISTEMA 65 (gemello dell’EF-6701).

5.3 La filtrazione per contenere

Prendendo in considerazione i P&IDs soprariportati, si analizzano gli step di filtrazione attraverso cui l'aria deve transitare.

Riferendosi alla Figura 5. 8, partendo dall'OA-6002 si trova un filtro F7 a tasche flosce con relativo misuratore di pressione differenziale, che permette l'identificazione dello stato di intasamento dello stesso tramite la misura della caduta di pressione a cavallo del filtro. Successivamente nelle unità Ricircolatore (AH-6501 e AH-6701) dei due sistemi analizzati, il secondo stadio di filtrazione che il flusso d'aria miscelato è un filtro F9 a tasche rigide, anch'esso con relativo misuratore di pressione (per valutarne l'intasamento). L'ultimo step di filtrazione in macchina è rappresentato dalla sezione filtrante finale, del Ricircolatore, composta da un filtro HEPA H13 con relativo misuratore di pressione. A valle dei macchinari si ha un ulteriore passaggio di filtrazione che l'aria deve subire prima di poter essere immessa: un filtro HEPA 14 terminale. Questo, oltre alle considerazioni fatte in precedenza sulla sua importanza per la pulizia dell'aria di immissione, svolge una vera e propria funzione di contenimento. Infatti questo funge da barriera tra il locale, in cui è presente polvere attiva ed i canali che passano nelle aree tecniche e controsoffitti, evitando che, ad impianto fermo, eventuale polvere attiva in sospensione nell'aria, si diffonda nei canali di mandata, andando a "contaminare" altre zone.

Nei locali è presente anche un'altra tipologia di filtri, in questo caso sulla ripresa: questi sono dei filtri HEPA H13 normali, del tipo sostituibili. Questi presentano però una criticità: essendo in contatto con i locali in cui è presente la polvere attiva, al momento della sostituzione tali filtri conterranno al loro interno una notevole quantità di tale sostanza. È quindi stato prevista una particolare procedura operativa (*SOP – Safety Operational Procedure*) che il

manutentore dovrà rispettare per svolgere l'operazione in sicurezza. Questa procedura prevede che l'operatore dovrà essere dotato di un particolare abbigliamento protettivo (tuta con respiratore) e che il filtro esausto venga riposto in un particolare sacco di plastica e termosaldato per evitare dispersione di polvere attiva prima dello smaltimento.

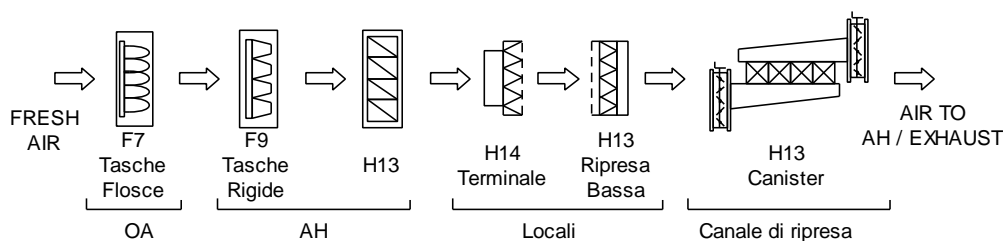


Figura 5. 8 –Sequenza completa della filtrazione dell’aria nei locali in cui avviene il contenimento della polvere attiva.

L’ultimo step di filtrazione dell’aria consta di un filtro HEPA H13 a canale in un alloggiamento particolare denominato “CANISTER”, un cui esempio costruttivo è riportato in Figura 5. 9. Questi contenitori per installazione a canale vengono realizzati per garantire la perfetta tenuta del sistema filtro/contenitore e la facile estrazione ed inserimento frontale dei filtri stesso per mezzo di sacchi barriera, in condizioni di sicurezza nel caso di sostanze contaminanti. L’ingresso del contenitore è chiuso ermeticamente da un coperchio con maniglie appoggiato ad una guarnizione perimetrale e serrato al contenitore con quattro tiranti a vite. Sull’ingresso è posto un bordo di manutenzione a due scanalature per la sistemazione, a mezzo elastico, del sacco barriera. Una volta inserito il filtro il sacco resta ripiegato all’interno del coperchio. Il bloccaggio del filtro nel contenitore avviene con levismi ad eccentrico regolati da un grano a vite.

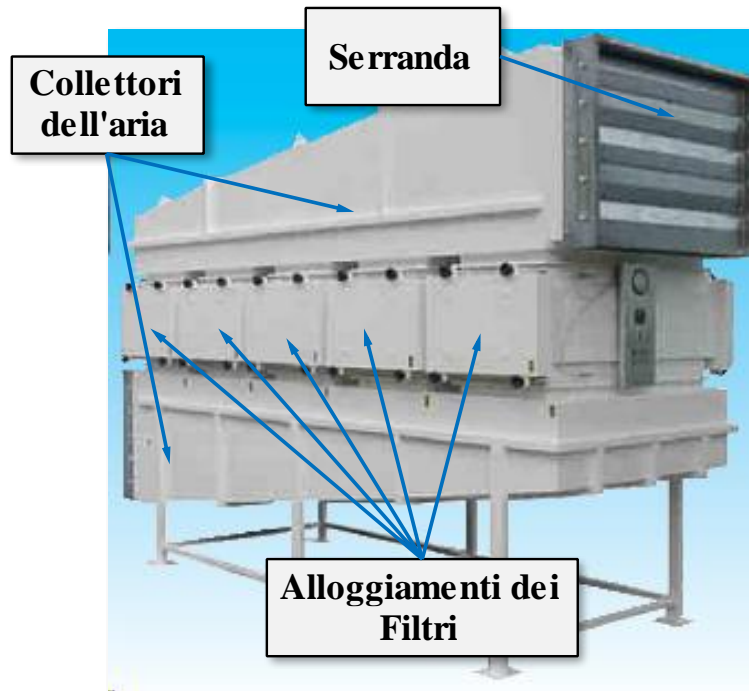


Figura 5. 9 – Esempio di un sistema CANISTER.

Per garantire la massima sicurezza di esercizio il coperchio può essere chiuso ermeticamente solo quando il filtro si trova nella corretta sede e i levismi serrati. Tali particolarità costruttive li rendono idonei per l'utilizzo in ambienti chimici, farmaceutici, impianti di bonifica da polveri di amianto, nucleari e militari al fine di operare con la sicurezza necessaria nel periodo di funzionamento e manutenzione. I "CANISTER" sono idonei al contenimento di filtri assoluti, filtri a carbone attivo e relativi prefiltri.

La costruzione è realizzata in robusta lamiera di acciaio pressopiegata e saldata a perfetta tenuta. In funzione della portata i contenitori possono essere disposti affiancati, in gruppi singoli o doppi, dotati di coppie di raccordi per l'entrata e l'uscita orizzontale dell'aria, con intelaiatura di sostegno e gambe. I contenitori singoli o disposti a gruppi possono essere dotati di attacchi per il rilevamento delle perdite di carico, di sonde di campionatura per effettuare prove di

efficienza e di eventuali valvole rompivuoto con filtro. Serrande di intercettazione possono essere previste sull'entrata e/o uscita dei CANISTER. Nella seguente Tabella 5. 3 è descritta la rigida procedura, illustrata nella sequenza illustrata in Figura 5. 100, che l'operatore deve seguire per la sostituzione di un filtro in un sistema "CANISTER" in tutta sicurezza.

Tabella 5. 3 – Procedimento di sostituzione di un filtro in un sistema CANISTER.

1	Fermare il flusso d'aria attraverso il "CANISTER"
2	Aprire il coperchio agendo sulle manopole dei tiranti a vite e rimuoverlo (foto 1). Svolgere il sacco in plastica (foto 2) e sbloccare il filtro abbassando le leve di bloccaggio attraverso il sacco (foto 3).
3	Estrarre il filtro portandolo interamente nel sacco facendo scorrere man mano il sacco stesso sul filtro (foto 4).
4	Appoggiare il filtro che si trova ora sul fondo del sacco sul pavimento o su una piattaforma di servizio.
5	Termosaldare con una pinza termosaldatrice il sacco in due posizioni più vicine possibili alla bocca di accesso (foto 5 ed 6), tagliare il sacco fra le due saldature (foto 7) e rimuovere il filtro contaminato, lasciare il resto del sacco sulla bocca del CANISTER spostandolo per mezzo dell'elastico sulla scanalatura esterna del bordo di manutenzione (foto 8).
6	Fissare a mezzo elastico, sulla scanalatura interna del bordo di manutenzione, un nuovo sacco barriera contenente il nuovo filtro (foto 9).
7	Agendo attraverso il nuovo sacco rimuovere il resto del vecchio sacco agendo sul primo elastico e farlo scorrere sul fondo dal nuovo sacco (foto 10).
8	Inserire il nuovo filtro nel "CANISTER" e serrarlo alzando le leve di bloccaggio attraverso il sacco (foto 11).
9	Termosaldare in due posizioni il fondo del nuovo sacco contenente il resto del vecchio sacco e tagliare fra le due saldature rimuovendolo (foto 12).
10	Arrotolare il sacco e posizionarlo nel coperchio (foto 13) chiudendolo a mezzo dei tiranti a vite e ripristinare il flusso d'aria (foto 14)



Figura 5. 10 – Sequenza illustrata del procedimento di sostituzione di un filtro in un sistema CANISTER.

5.4 Logiche di controllo

Facendo riferimento alla Figura 5. 5 e Figura 5. 6 in cui sono raffigurati i P&IDs semplificato del sistema HAVC delle zone COMPOUNDING e DISPENSING, si nota come il controllo della temperatura dell'aria nei locali è regolata dalle sonde di temperatura presenti negli stessi, che comandano il funzionamento delle batterie di postriscaldamento inserite a canale. Le batterie "calde" e "fredde" dei macchinari di trattamento dell'aria sono comandate da sonde di temperatura presenti nei condotti di mandata a valle di quest'ultime. Allo stesso modo le batterie di preriscaldamento dell'aria vengono comandate da analoghe sonde di temperatura, a canale, a valle delle stesse. Queste batterie servono, in funzionamento invernale, per evitare formazione di ghiaccio nel primo filtro dei macchinari (F7 per l'OA-6002 ed F9 per l'AH-6501 e AH-6701), il che causerebbe un intasamento del filtro, con un aumento delle perdite di carico inaccettabili a cavallo dello stesso. Un discorso diverso va fatto per il controllo dell'umidità negli ambienti. L'OA-6002 effettua un aggiustamento dell'umidità dell'aria di rinnovo fino ad un livello prefissato. Tale umidità è controllata da una sonda di umidità a canale, posta a valle della macchina stessa, la quale controlla sia la sezione di deumidificazione e che quella di umificazione a liquido.

Ultimo, ma non meno importante, è il controllo della pressione nei locali: infatti ogni locale è dotato di un trasduttore di pressione, il quale monitora costantemente le pressioni negli ambienti. Il mantenimento dei salti di pressioni, tra i vari locali, viene effettuato controllando le portate d'aria immesse ed estratte mediante l'utilizzo di cassette di ventilazione meccaniche, poste sia sulla mandata che sulla ripresa dei locali e che saranno opportunamente tarate, manualmente, in modo tale da mantenere la portata transita attraverso essa. Una considerazione a parte va fatta per i locali di API DISPENSING e

COMPOUNDING, il quali sono gli ambienti più critici per il controllo della pressione, per motivi di contenimento. Infatti sulla ripresa di questi locali è presente una cassetta di ventilazione automatica, la quale non è tarata manualmente al momento dell'installazione ma presente un attuatore elettrico il quale permette una regolazione dinamica della portata. Infatti tale cassetta, inserita in un opportuno loop di regolazione, permette, oltre all'acquisizione di una misura di portata, di regolare la portata estratta in funzione della pressione rilevata nel locale. Queste cassette automatiche sono molto più affidabili e efficaci nel controllo della pressione nei locali, ma sono molto più costose di quelle meccaniche, per questo motivo il loro utilizzo è limitato per mantenere i costi del progetto.

Dalla Figura 5. 5 e si nota inoltre che i locali COMPOUNDING, il PAL di accesso a quest'ultimo risultano allarmati. Lo stesso vale per i locali API DISPENSING e AIR-LOCK di accesso a quest'ultimo in Figura 5. 6. Tali allarmi sono di due tipi: uno automatico che rileva la concentrazione della polvere attiva nell'aria e scatta quando questa è maggiore di una soglia limite di sicurezza, il secondo è manuale ed è direttamente azionato dagli operatori qualora si verifici un'accidentale dispersione di polvere attiva all'interno dei locali. Allo scattare di uno dei precedenti allarmi il sistema reagisce in modo tale da proteggere il personale presente nella zona dove si è verificata la dispersione di API. Analizzando il SISTEMA 65 (il SISTEMA 67 è analogo) l'allarme comanda la chiusura della serranda motorizzata 3, e l'apertura della numero 2 e 4 in modo tale che il sistema funzioni a tutt'aria a perdere (a 100% Fresh Air) abbattendo velocemente la concentrazione di polvere attiva presente nell'aria interna ai locali. All'attuazione di questa sequenza di controllo non si avrà più il controllo delle condizioni termoigrometriche interne ai locali, ma rimarranno invece controllate la pressioni nei locali grazie al mantenimento delle portate di progetto, sia in mandata che in ripresa.

5.5 Trasformazioni dell'aria

Per completezza di riportano in Figura 5. 11 e Figura 5. 12 le trasformazioni dell'aria umida da immettere nei locali dell'area COMPOUNDING e DISPENSING in quanto queste due zone presentano le medesime condizioni interne di progetto. In riferimento al funzionamento estivo (Figura 5. 111), partendo dalle condizioni esterne (punto **EXT**) si effettua una deumidificazione nell'OA-6002 fino ad arrivare al punto **1**, il quale ha un'umidità specifica leggermente al di sotto delle condizioni ambiente (punto **AMB**). Il seguente punto **2** identifica lo stato dell'aria a valle della sezione di miscelazione dell'AH-6501 (o AH-6701), da qui si effettua un raffrescamento della portata fino alle condizioni di immissione, punto **IMM**. Si nota che questo risulta avere pressoché la medesima umidità specifica delle condizioni ambiente, in quanto si è supposto avere dei carichi latenti quasi trascurabili: una o due persone nei locali, vestiti con apposite uniformi per limitare l'emissione di contaminanti.

In riferimento al funzionamento invernale (Figura 5. 122) si identificano le seguenti trasformazioni: dal punto **EXT** al punto **1** si effettua il primo preriscaldamento della portata mediante la batteria di riscaldamento a monte dell'OA-6002. Dal punto **1** al punto **2** si ha il riscaldamento che avviene a cavallo della batteria di riscaldamento nell'OA-6002, seguita dall'umidificazione a vapore, dal punto **2** al punto **3**, nella medesima macchina. Anche in questo caso si arriva ad avere un'umidità specifica prossima alle condizioni ambiente (punto **AMB**), per le motivazioni sopra riportate.

Il punto **4** identifica invece le condizioni della portata d'aria a valle della sezione di miscelazione dell'AH-6501 (o AH-6701), successivamente a questa è riportata la trasformazione dell'aria che avviene a cavallo della batteria di postriscaldamento, presente nei canali, per portare l'aria nelle condizioni di immissione, le quali risultano essere neutre rispetto alle condizioni ambiente.

DIAGRAMMA PSICROMETRICO
 DIAGRAMA PSICROMÉTRICO
 DIAGRAMME PSYCHROMÉTRIQUE
 PSYCHROMETRISCHES DIAGRAMM
 PSYCHROMETRIC CHART
 ($P_{atm}=1,013bar$)

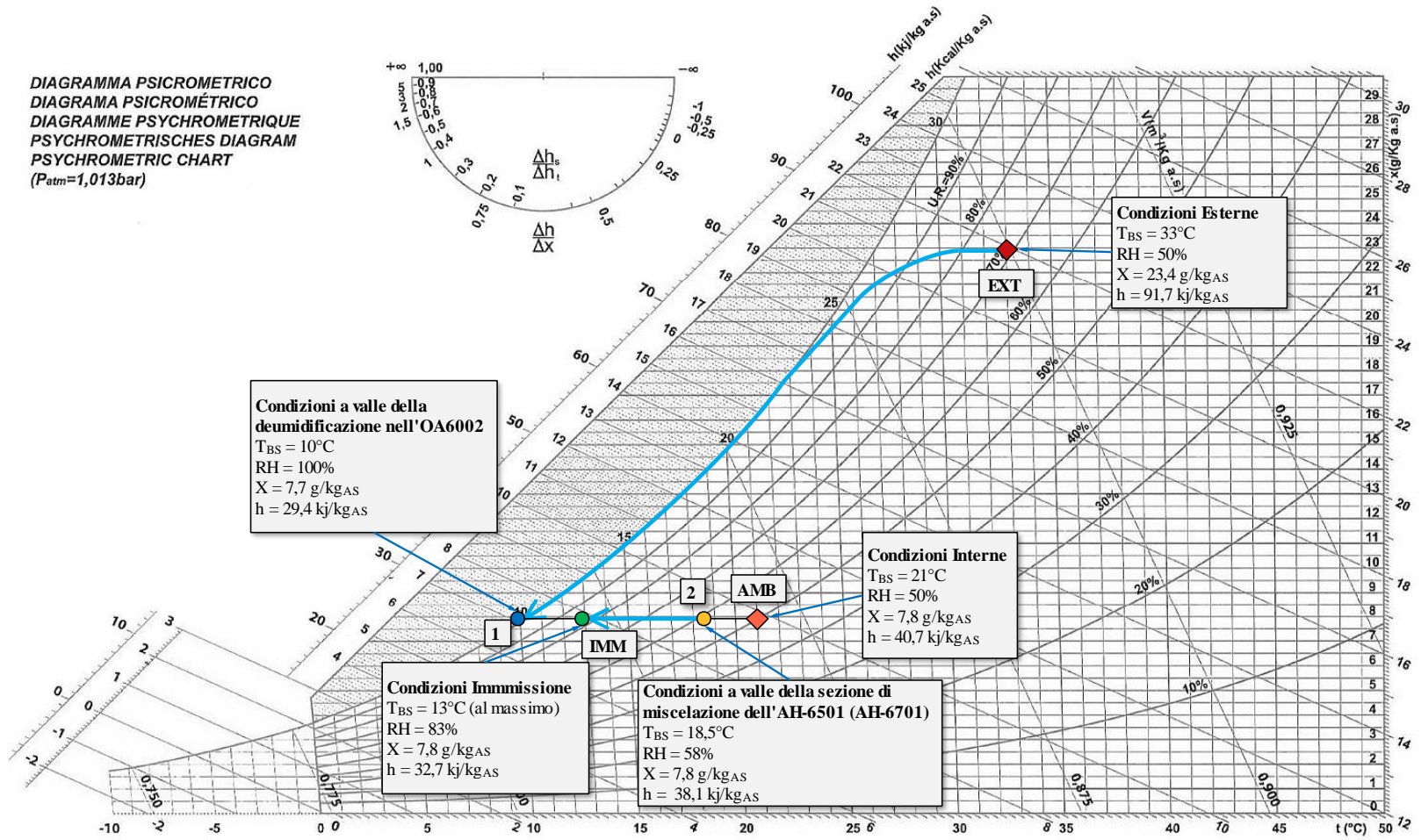


Figura 5. 11 - Trasformazioni dell'aria umida da immettere nei locali dell'area COMPOUNDING. Funzionamento Estivo.

DIAGRAMMA PSICROMETRICO
 DIAGRAMA PSICROMÉTRICO
 DIAGRAMME PSYCHROMÉTRIQUE
 PSYCHROMETRISCHES DIAGRAMM
 PSYCHROMETRIC CHART
 (P_{atm}=1,013bar)

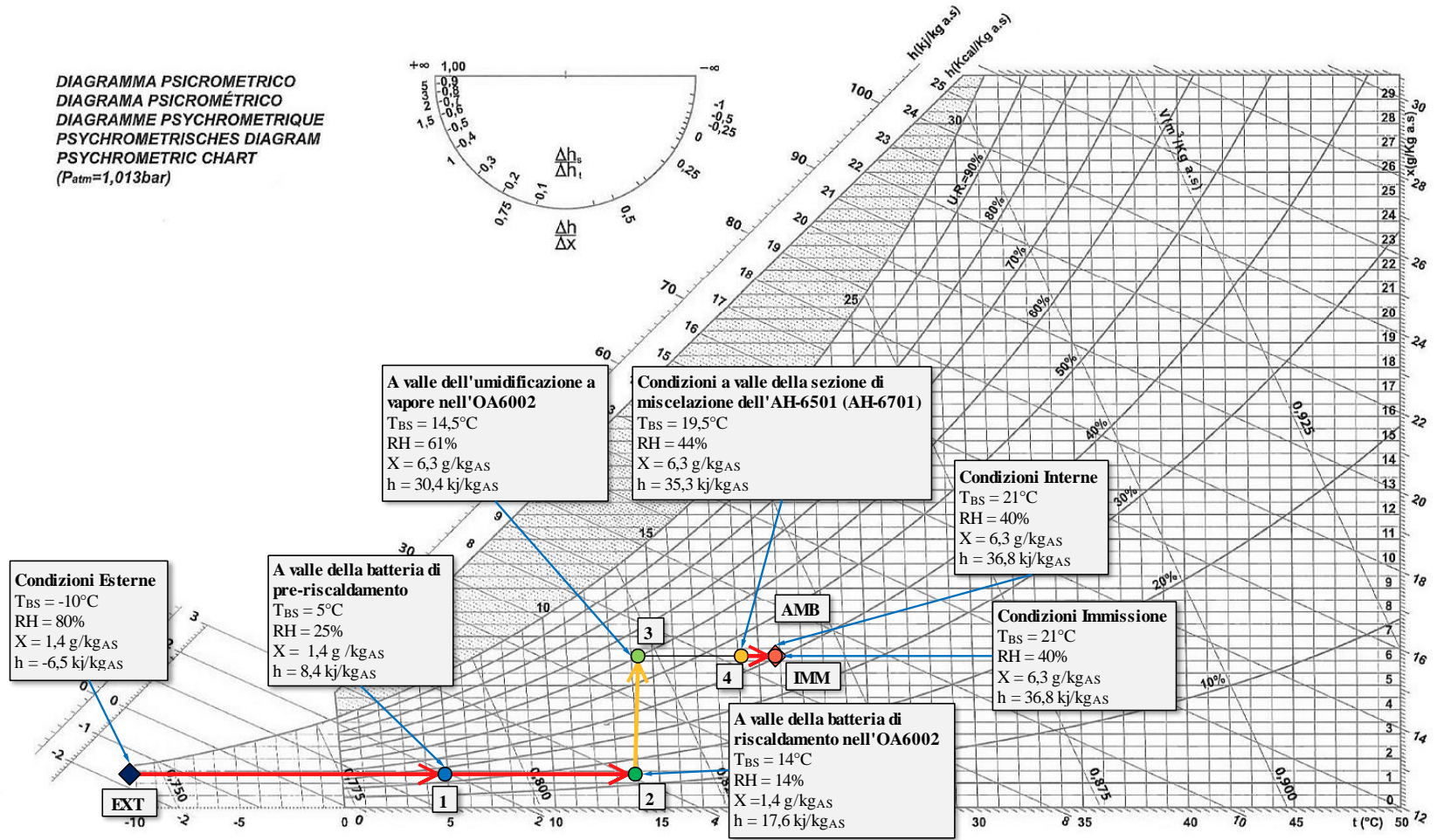


Figura 5. 12 - Trasformazioni dell'aria umida da immettere nei locali dell'area COMPOUNDING. Funzionamento Invernale.

Capitolo 6: Conclusioni

L'utilizzo nella produzione di farmaci di sostanze attive impone un'attenta valutazione dei rischi per la salute del personale, operante nell'impianto produttivo, non dimenticando al contempo di preservare la qualità e la sterilità del prodotto finito.

La progettazione del sistema di ventilazione di impianti farmaceutici che adoperano sostanze attive polverose, deve considerare aspetti di sicurezza che in normali impianti produttivi non sono presenti.

Solo una ben studiata combinazione di salti di pressione, immissione dell'aria nei locali, adeguate procedure di lavoro, movimentazione dei materiali e l'adozione di adeguato vestiario da parte del personale, può garantire al contempo il raggiungimento degli obiettivi previsti: la sicurezza dei lavoratori e la qualità e sterilità del prodotto.

BIBLIOGRAFIA

UNI EN ISO 14644-1 : *Classificazione ed ambienti associati controllati – Classificazione delle aree.* (2001)

Ec-GMP, Annex 1 : *EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Manufacture of Sterile Medicinal Products.* (2008)

UNI 10339 : *Impianti Aeraulici a fini di benessere. Generalità, classificazione e requisiti – Regole per la richiesta d’offerta, l’offerta e la fornitura* (1995)

UNI EN 779 : *Filtri d’aria antipolvere per ventilazione generale. Determinazione della prestazione di filtrazione* (2012)

UNI EN 1822-1 : *Filtri per l’aria ad alta efficienza (EPA, HEPA e ULPA) – Classificazione, prove di prestazione, marcatura* (2010)

ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide – Volume 1 : *Active Pharmaceutical Ingredients.* (2007)

ASHRAE Handbook – *Fundamentals.* Chapter. 25. SI Edition (1977)

ASHRAE Handbook – *Fundamentals.* Chapter. 18. SI Edition (2007)

ISPE *definizioni.* (2005)

Regolamento (CE) 1272 – *Frasi H.* (2008)

Agenzia Europea per la Sicurezza e la Salute sul Lavoro

<https://osha.europa.eu/it/topics/ds/oel>

Presentazione : *Impianti per la produzione di prodotti farmaceutici fortemente attivi* (ASCCA Cleantech, 2006). FOSTER WHEELER ITALIANA – Pharmaceutical Division, Barbara Bagatta, Emilio Moia.

Presentazione: *Containment from selection to implementation – Selection of containment for fill-finish operations* (Containment Forum, Milano, November 15th-16th, 2006). FOSTER WHEELER ITALIANA – Pharmaceutical Division, Germana Molinari.

Appunti del corso di “*Climatizzazione Ambientale e Ambienti a Contaminazione Controllata*” del Prof. Cesare Maria Joppolo, A.A. 2012-2013

APPENDICE A – Scelta della Strategia di Contenimento

La selezione della strategia più opportuna dipende dalle caratteristiche di pericolosità della sostanza manipolata, dalla natura della polvere, dalla quantità manipolata e dal tempo impiegato per svolgere una determinata attività durante la quale si trova esposta. Ovviamente la rigidità della segregazione va di pari passo con la pericolosità della sostanza. Il ragionamento generale per la scelta della strategia di controllo è riportato in Figura A. 1.

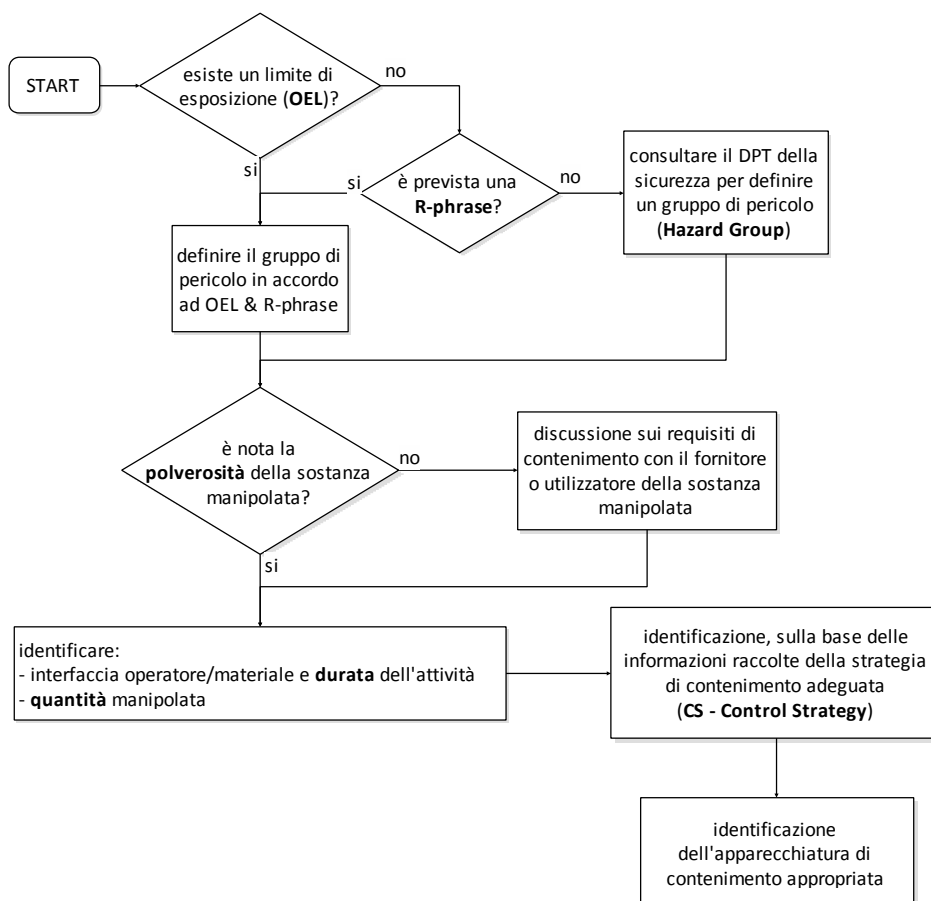


Figura A. 1 – Flowchart per la definizione della Strategia di Controllo.

Nello specifico, il procedimento parte dalla caratterizzazione della sostanza utilizzata, assegnando ad essa un “Gruppo di Rischio” o “*Hazard Group*” (come riportato in Tabella A. 1), caratterizzato da una lettera che va da A ad F, in funzione degli OEL, dalla tipologia della sostanza (polvere o vapore) o delle così dette “Frase di Rischio” o “Frase-R”. Quest’ultime sono alcune frasi convenzionali che descrivono i rischi per la salute umana, animale ed ambientale connessi alla manipolazione di sostanze chimiche. Sono frasi codificate dall'Unione Europea nella direttiva 88/379/CEE, sostituita dalla direttiva 1999/45/CEE, a sua volta modificata dalla direttiva 2001/60/CEE. La normativa prevedeva che ogni confezione di prodotto chimico recasse sulla propria etichetta le Frasi R e le Frasi S corrispondenti al prodotto chimico ivi contenuto. Ad ogni frase è associato un codice univoco composto dalla lettera R seguita da un numero. Ad ogni codice corrispondono le diverse traduzioni della frase in ogni lingua ufficiale dell'Unione Europea. Le Frasi R sono composte da un codice che le identifica e da una descrizione del rischio. In seguito la direttiva 1999/45/CEE è stata abrogata dal Regolamento (CE) n°1272/2008, che sostituisce le frasi R con le Frasi H “*Hazard Statements*”.

Altri due parametri che vanno considerati in sede di definizione della strategia di contenimento sono: la polverosità dell’API considerato e la quantità di API manipolata. Una classificazione della polverosità di una sostanza è riportata in Tabella A. 2 in funzione dello stato in cui si trova la sostanza. Mentre una classificazione della scala di grandezza delle operazioni svolte in funzione della quantità di sostanza attiva manipolata è riportata in Tabella A. 3.

Tabella A. 1 – Classificazione della banda di pericolosità della sostanza manipolata in funzione della Frase R o del valore di OEL.

Hazard Group	OEL	Typical R-phrase
A	1000 – 10000 µg/m ³ dust (50 – 500 ppm vapour)	R36 , R38 and substances that do not have phrases in Groups B – E
B	100 – 1000 µg/m ³ dust (5 – 50 ppm vapour)	R20 , R21, R22
C	10 -100 µg/m ³ dust (0,5 – 5 ppm vapour)	R23, R24, R25 (except in combination with R48), R34, R35, R36, R37, R38, R41, R43, R48 with any one or more of R20-R21-R22
D	1,0 – 10 µg/m ³ dust (0,05 – 0,5 µg/m ³ vapour)	R26, R27, R28, R60, R61, R62, R63, R40 (Cancirogen category 3), R40 (Mutagen category 3), R48 and any one or more of R23-R24-R25
E	0,01 – 1,0 µg/m ³ dust (0,005 – 0,05 µg/m ³ vapour)	R42, R43 , R 45, R46 , R49
F	<0,01 µg/m ³ dust (<0,005 ppm vapour)	No R-phrases assigned

Tabella A. 2 – Valutazione della classe di polverosità della sostanza manipolato.

Dustiness Potential Assessment

Dustiness	Characteristics
Low	Pellet-like, non-friable solids. Little dust seen during use. (eg. PVC pellets, waxed flakes, pills)
Medium	Crystalline, granular solids. Dust s seen during use but settles out quickly. Dust is seen after use. (eg. soap powder)
High	Fine, light powders. When used, they form dust clouds that can be seen and remain airborne form for several minutes (eg. milled bulk drug, cement, carbon black, chalck dust)

Tabella A. 3 – Scala delle operazioni tipo.

Scale of Operation Assesment		
Scale	Operation	Amounts
<i>Small</i>	Lab/Pilot Transfers	g-kg (solids) 1-1000 ml (liquids)
<i>Medium</i>	Transfers in Range	10-1000 kg (solids) 1-1000 l (liquides)
<i>Large</i>	Large- Scale Production Transfers	over 100 kg (solids) above 1000 l (liquids)

Oltre al gruppo di pericolo, polverosità e quantità di sostanza manipolata, occorre tenere in considerazione pure la durata dell'operazione svolta che coinvolge l'API. Si distinguono due diverse tipologie di operazioni in base alla loro durata:

- *Corta*: se l'operazione ha una durata minore a 30 minuti;
- *Lunga*: se l'operazione ha una durata maggiore a 30 minuti;

La Figura A. 2 riassume graficamente i principali passaggi logici da svolgere per la valutazione della Strategia di Contenimento.

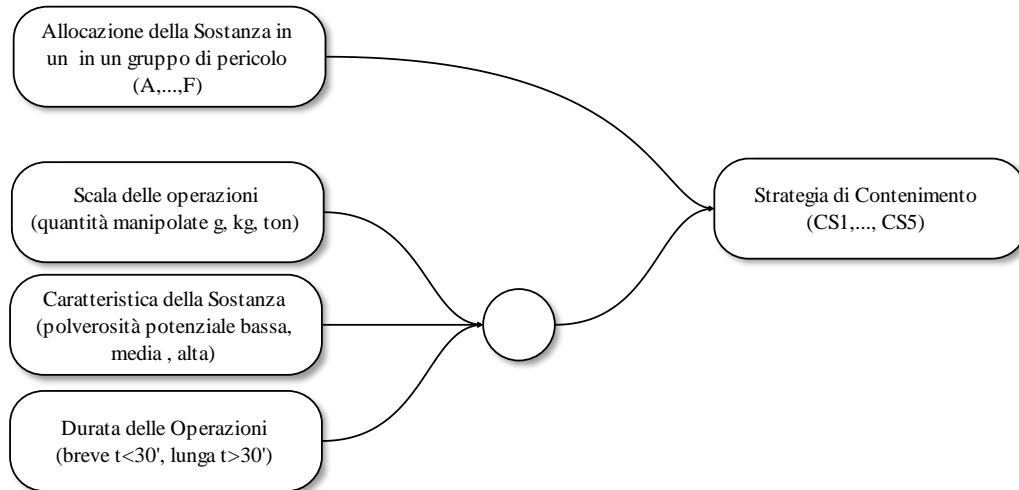


Figura A. 2 – Riassunto dei passaggi per la definizione della Strategia di Contenimento (o di Controllo).

La scelta della strategia di controllo, adeguata al caso in esame, si effettua tenendo in considerazione tutti i dati sopra raccolti, OEL e rischi per la salute, racchiusi nel Gruppo di Pericolo (*Hazard Group*), polverosità, quantità di sostanza pericolosa manipolata, durata dell'attività. Si crea quindi una matrice decisionale che tiene conto di tutti i parametri decisionali precedentemente elencati: *Hazard Group*, *Quantità*, *Polverosità*, *Durata*. Un esempio di tale matrice è riportata nella seguente Tabella A. 4.

Tabella A. 4 – Esempio di Matrice decisionale per la definizione della Strategia di Controllo.

Hazard Group	Quantità	Polverosità					
		L		M		H	
		Short	Long	Short	Long	Short	Long
A	S	CS1	CS1	CS1	CS1	CS1	CS1
	M	CS1	CS1	CS1	CS1	CS1	CS2
	L	CS1	CS1	CS1	CS2	CS1	CS2
B	S	CS1	CS1	CS1	CS2	CS2	CS2
	M	CS1	CS2	CS2	CS2	CS2	CS3
	L	CS2	CS2	CS2	CS3	CS2	CS3
C	S	CS2	CS2	CS2	CS3	CS3	CS3
	M	CS2	CS3	CS3	CS3	CS3	CS4
	L	CS3	CS3	CS3	CS4	CS3	CS4
D	S	CS3	CS3	CS3	CS3	CS3	CS4
	M	CS3	CS3	CS3	CS4	CS4	CS4
	L	CS3	CS4	CS4	CS4	CS4	CS4
E	S	CS4	CS4	CS4	CS4	CS4	CS4
	M	CS4	CS4	CS4	CS4	CS4	CS4
	L	CS4	CS4	CS4	CS4	CS4	CS4
F	S	CS5	CS5	CS5	CS5	CS5	CS5
	M	CS5	CS5	CS5	CS5	CS5	CS5
	L	CS5	CS5	CS5	CS5	CS5	CS5

Dove “CS” identifica la strategia di controllo “Control Strategy” ed il numero, ad esso affiancato, indica le diverse tecniche di contenimento della polvere di API, la cui rigidità di segregazione aumenta di pari passo con il numero identificativo, da 1 a 5. Un esempio delle varie tipologie di *Control Strategy* è riportata nella seguente Tabella A. 5, in cui per ogni strategia sono riportate diverse soluzioni tecniche con la relativa performance di contenimento che esse riescono ad ottenere.

Tabella A. 5 – Esempi di Strategia di Controllo (CS).

Control Strategy	Type of Containment		Type of CS	Level of control $\mu\text{g}/\text{m}^3$
<i>CS 1</i>	Controlled general ventilation (GEV)	No containment	General ventilation	Dilution
			Fishtail	5000-15000
<i>CS 2</i>	Local exhaust ventilation (LEV) Is used to contain the contaminants within a defined zone and draw	Airflow containment	LEV with special exhaust hood	1000-5000
			Horizontal LAF hood	1000-3000
			Downward LAF booth	100-1000
			Downward LAF + work station	20-100
			Glove bags	
<i>CS 3</i>	Open handling within isolator or high-integrity closed coupling without isolator	Barrier containment	Single chamber isolator Inflatable pack. Head with continuous line	1-20
			Split butterfly valve (SBV)	
			Overbagging	
			Bag in/bag out HEPA	
			Cone valve for IBC	
			Glove box	1
<i>CS 4</i>	Closed handling within isolator	Barrier containment	Double-chamber isolator	<1
			Isolator + RTP	
			Isolator + air-lock (decontaminated air-lock)	
<i>CS 5</i>	Robotic handling. Contained system	Special barrier containment		

APPENDICE B – Il CLTD Method

Questo allegato contiene la teoria alla base del metodo di calcolo dei carichi termici estivi, impiegato dalla Foster Wheeler Italiana S.r.l., come riportata nel capitolo 25 dell'ASHRAE Handbook – *Fundamentals* del 1977.

B.1 Introduzione al calcolo del COOLING LOAD

Nel design dell'impianto di condizionamento dell'aria, è importante differenziare quattro flussi termici correlati, ma distinti, ognuno dei quali varia nel tempo:

Space Heat Gain (instantaneous rate of heat gain): tasso (velocità) con cui il calore entra o è generato all'interno di uno spazio ad un certo istante di tempo.

Space Cooling Load: tasso (velocità) con cui il calore deve essere rimosso dallo spazio condizionato per mantenere la temperatura dell'aria interna ad un dato valore costante di set point.

(NB: la somma degli HG – Heat Gain istantanei NON è necessariamente equivalente allo Space Cooling Loads.)

La capacità di accumulo termico determina la velocità con cui la temperatura superficiale dell'involucro edilizio aumenta per un dato input termico radiante e governa la relazione che intercorre tra la porzione radiante dell'HG e la corrispondente parte del CL (Cooling Load). L'effetto di accumulo termico risulta essere importante nella valutazione tecnico-economica di un sistema/macchinario di raffrescamento e della sua capacità.

Space Heat Extraction Rate: velocità alla quale il calore è rimosso dallo spazio condizionato. Equivale allo Space CL solo quando la temperatura dell'aria interna è mantenuta costante, cosa che raramente accade. In genere il sistema di controllo unito ad un funzionamento intermittente dell'apparato di condizionamento causa un oscillamento della temperatura della stanza. Pertanto, simulando propriamente il sistema di controllo, il calcolo dello Space Heat Extraction Rate fornisce dei risultati più realistici dell'energia termica che il macchinario di condizionamento deve asportare dall'ambiente.

Cooling Coil Load: velocità con la quale l'energia termica deve essere estratta dalla batteria di raffrescamento che serve uno o più spazi condizionati in una centrale di trattamento dell'aria. Equivale alla somma degli Space Cooling Loads (o degli Space Heat Extraction Rates se è assunta un'oscillazione della temperatura dell'aria interna) di tutti gli spazi serviti dal sistema più un carico addizionale imposto al sistema esterno di condizionamento delle zone servite. Questo ulteriore carico tiene conto degli HG entranti nel sistema di distribuzione dell'aria, tra il sistema di condizionamento ed i locali stessi, e anche dell'aria esterna introdotta nella centrale di trattamento aria che va raffrescata fino alla temperatura di immissione (in realtà leggermente inferiore per via delle rientrate termiche del sistema di distribuzione).

L'ASHRAE HANDBOOK OF FUNDAMENTALS del 1972 descrive due metodi per il calcolo dello Space Cooling Load. La prima procedura è il *Total Equivalent Temperature Differential (TETD) Method* in cui vari componenti degli HG erano stati accorpati assieme per fornire una potenza termica totale dovuta agli HG, riferita ad un dato istante di tempo, la quale poi veniva convertita in Space CL istantanei tramite dei fattori di peso (Weighting Factors). La seconda procedura di calcolo, introdotta per la prima volta nel 1972, era il *Transfer Function Method*. Sebbene simile in principio al primo metodo,

impiegava dei fattori di peso differenti (chiamati “coefficients of room transfer function”) nella conversione degli HG in CL. Transfer Function è un termine utilizzato per richiamare i principi matematici che sottostanno al metodo, ma non è niente di più che un set di coefficienti che relazionano delle funzioni di output ad un dato istante di tempo al valore di una o più funzioni “motrici” al dato istante di tempo e a quelli precedenti. Di base non c’è differenza tra il *Transfer Function Method* descritto ed i *Thermal Reponse Factor*, usati da alcuni autori, e i *Weighting Factors* usati per ottenere i componenti dei CL dalle componenti degli HG.

Per eliminare ogni discrepanza tra i TETD method e il TF method, l’ASHRAE ha sponsorizzato il progetto di ricerca RP-138. I ricercatori dell’RP-138 hanno usato la metodologia e le equazioni basi del TF method per generare i *Cooling Load Factors (CLF)* per ogni componente dello space CL. Questi sono dei fattori che tengono conto dello sfasamento temporale degli HG. Di conseguenza la procedura di calcolo non è più un processo a due fasi. I valori delle varie componenti dei CL sono calcolate direttamente, attraverso l’utilizzo dei CLF che includono l’effetto di ritardo temporale dovuto all’accumulo termico. Il TF method, è stato usato come base per generare nuove tabelle di CLF, validate sperimentalmente.

B.2 Procedura generale per il calcolo del COOLING LOAD

Per il calcolo del CL sono richiesti informazioni dettagliate sul design dell'edificio e dati meteorologici a nelle condizioni richieste.

1. Ottenere le caratteristiche dell'edificio. Materiali da costruzione, taglia dei componenti, colori e rivestimenti delle superfici esterne, geometria dell'edificio di solito ricavata da building plans e specifiche.
2. Determinare la località, orientamento ed ombreggiamento esterno dell'edificio. L'ombreggiamento dovuto a edifici adiacenti può essere determinata da una visita al sito di costruzione o da piantine del sito proposto. Non trascurare la possibilità di terreni altamente riflettenti che incrementano l'incidenza della radiazione solare.
3. Ottenere appropriati dati meteorologici e selezionare appropriate condizioni esterne (da tabelle o da stazioni meteorologiche locali).
4. Scegliere le condizioni interne di temperatura di bulbo secco e di bulbo umido, umidità relativa e ricambi ora. Includere gli scostamenti possibili di queste condizioni e i limiti di controllo.
5. Ottenere uno scheduling di illuminazione, occupazione, macchinari, apparecchiature e processi che potrebbero contribuire al carico termico interno.
6. Scegliere l'ora e il giorno del mese per il calcolo del CL. Di frequente sono richieste diverse ore di un dato giorno. Il giorno è scelto per le condizioni di picco della radiazione solare.
7. Calcolare lo Space CL come illustrato dalle procedure di calcolo del CL.

B.3 Il CLTD Method

Il *CLTD method* (*Cooling Load Temperature Differences Method*) si basa sul metodo di calcolo del Cooling Load precedentemente sviluppato detto *TF method* (*Transfer Function Method*). Il *TF method* è stato usato per computare il flusso monodimensionale in regime transitorio attraverso vari tetti e parti illuminati dal sole. L'HG veniva convertito in CL usando le funzioni di trasferimento della stanza per 3 tipi di stanze in funzione delle loro caratteristiche di inerzia termica: leggere, medie e pesanti.

B.2.1 Assunzioni e principi del CLTD Method

Tutti i calcoli sono basati sulla Temperatura sole-aria (valori tabulati in funzione dell'esposizione e del rapporto assorbanza/coeff. scambio termico convettivo) e su una Temperatura dell'aria interna supposta fissa a $t_{int} = 78^{\circ}F \cong 25.5^{\circ}C$. La *Temperatura Sole-Aria* è quella temperatura dell'aria esterna che, in assenza di radiazione solare, genera il medesimo flusso termico entrante nella parete che si avrebbe in presenza di irraggiamento solare.

Il calcolo della *Temperatura Sole-Aria* t_e si effettua partendo da un sistema tra due equazioni di bilancio energetico applicate alla parete irraggiata dal sole:

$$\begin{cases} q/A = \alpha \cdot E_t + h_{out} \cdot (t_{out} - t_s) - \varepsilon \cdot \Delta R \\ q/A = h_{out} \cdot (t_e - t_s) \end{cases} \quad (B.1)$$

da cui:

$$t_e = t_{out} + \frac{\alpha \cdot I_t}{h_{out}} - \frac{\varepsilon \cdot \Delta R}{h_{out}} \quad (B.2)$$

dove:

- α = assorbanza della superficie per la radiazione solare;
- E_t = radiazione solare totale incidente sulla superficie [W/m^2];
- h_{out} = coefficiente di scambio termico convettivo-radiativo (radiazioni ad onde lunghe) [$\text{W}/\text{m}^2\text{K}$];
- t_{out} = temperatura dell'aria esterna [$^{\circ}\text{C}$];
- t_s = temperatura della superficie [$^{\circ}\text{C}$];
- ε = emittanza emisferica della superficie;
- ΔR = differenza tra la radiazione ad onde lunghe incidenti sulla superficie proveniente dal sole e dalle superfici circostanti e la radiazione emessa da un corpo nero alla temperatura dell'aria esterna [W/m^2];

I risultati del *TF method* sono stati generalizzati in qualche misura, dividendo i CL dal coefficiente globale di scambio termico U_i e l'area di scambio di ogni componente (parete o tetto). I risultati così ottenuti hanno unità di misura di una differenza di temperatura totale equivalente: *Cooling Load Temperature Difference CLTD*. Il *CLTD method* assume così che il flusso termico attraverso strutture simili (in peso o massa termica o U_i) può essere ottenuto moltiplicando la CLTD totale, calcolato per quel tipo di struttura, per il coefficiente globale di scambio termico U_i della struttura considerata:

$$q_i = U_i \cdot A_i \cdot CLTD_{struttura-tipo} \quad (\text{B.3})$$

Gli errori introdotti da questo approccio dipendono da quanto differiscono le costruzioni/strutture in questione e quelle usate per il calcolo delle CLTD. La Temperatura sole-aria t_e dipende sia dalla temperatura esterna, che dall'intensità della radiazione solare, quindi una variazione della t_o della località geografica

comportano una variazione di t_e che introdurrà dunque un errore nella valutazione del CL.

Le CLTD tabulate sono valutate a:

- temperatura dell'aria interna al locale costante pari a:

$$t_{int} = 78^{\circ}F \cong 25.5^{\circ}C;$$

- temperatura massima dell'aria esterna pari a:

$$t_{out,MAX} = 95^{\circ}F \cong 35^{\circ}C;$$

- temperatura media dell'aria esterna pari a:

$$t_{out,mean} = 85^{\circ}F \cong 29.4^{\circ}C;$$

- variazione massima della temperatura dell'aria esterna pari a:

$$(\Delta t_{out})_{MAX} = 21^{\circ}F \cong 11.6^{\circ}C ;$$

- variazione della radiazione solare tipica di una latitudine di 40°N valutata il 21 Luglio;

Correzioni alla CLTD si applicano qualora le condizioni in cui si opera variano da quelle di riferimento. Per la variazione di temperatura (interna od esterna) si applicano le seguenti:

$$- \quad t_{in,air} > 78^{\circ}F \quad \quad \quad CLTD' = CLTD - (T'_{in,air} - 78^{\circ}F) \quad \quad (B.4)$$

$$- \quad t_{in,air} < 78^{\circ}F \quad \quad \quad CLTD' = CLTD + (78^{\circ}F - T'_{in,air}) \quad \quad (B.5)$$

$$- \quad t_{out,mean} > 85^{\circ}F \quad \quad \quad CLTD' = CLTD - (85^{\circ}F - T'_{in,air}) \quad \quad (B.6)$$

$$- \quad t_{out,mean} < 85^{\circ}F \quad \quad \quad CLTD' = CLTD + (T'_{in,air} - 85^{\circ}F) \quad \quad (B.7)$$

Per le altre variazioni rispetto alle condizioni di riferimento le correzioni sono riportate nelle note delle tabelle delle CLTD.

B.2.2 Componenti dello Space Cooling Load

$$\text{Roof:} \quad q_{CD,roof} = U_{roof} \cdot A_{roof} \cdot CLTD_{roof} \quad (\text{B.8})$$

dove:

- $q_{CD,roof}$ = componente del CL dovuto alla conduzione attraverso il tetto [W];
- U_{roof} = coefficiente di scambio termico globale del tetto [W/m²K];
- A_{roof} = area (scambiante) del tetto [m²];
- $CLTD_{roof}$ = Cooling Load Temperature Difference riferita al tetto [°C];

$$\text{Walls:} \quad q_{CD,wall} = U_{wall} \cdot A_{wall} \cdot CLTD_{wall} \quad (\text{B.9})$$

dove:

- $q_{CD,wall}$ = componente del CL dovuto alla conduzione attraverso le pareti [W];
- U_{wall} = coefficiente di scambio termico globale delle pareti [W/m²K];
- A_{wall} = area (scambiante) delle pareti [m²];
- $CLTD_{wall}$ = Cooling Load Temperature Difference riferita alle pareti [°C];

Glass:

$$\text{– Conduction} \quad q_{CD,glass} = U_{glass} \cdot A_{glass} \cdot CLTD_{glass} \quad (\text{B.10})$$

$$\text{– Solar} \quad q_{RD,glass} = A_{glass} \cdot SC_{glass} \cdot SHGF_{glass} \cdot CLF_{glass} \quad (\text{B.11})$$

dove:

- $q_{CD,glass}$ = componente del CL dovuto alla conduzione attraverso le superfici vetrate [W];

- $q_{RD, glass}$ = componente del CL dovuto alla radiazione solare attraverso le superfici vetrate [W];
- U_{glass} = coefficiente di scambio termico globale della superficie finestrata [W/m^2K];
- A_{glass} = superficie scambiante della vetratura in esame [m^2];
- $CLTD_{glass}$ = Cooling Load Temperature Difference riferita alle pareti [$^{\circ}C$];
- SC_{glass} = Shading Coefficient della vetratura in esame;
- $SHGF_{glass}$ = Solar Heat Gain Factor della vetratura in esame [W/m^2];
- CLF_{glass} = Cooling Load Factor della vetratura in esame;

Partition, Ceiling, Floors: $q_i = U_i \cdot A_i \cdot TD_i$ (B.12)

dove:

- q_i = componente del CL dovuto alla conduzione attraverso partizioni interne [W];
- U_i = coefficiente di scambio termico globale della partizione interna [W/m^2K];
- A_i = area (scambiante) della partizione interna [m^2];
- TD_i = Temperature Difference tra locale riscaldato e non (o locali adiacenti a diversa temperatura) separati dalla partizione interna [$^{\circ}C$];

Lights: $q_{lights} = INPUT \cdot CLF_{lights}$ (B.13)

dove:

- q_{lights} = componente del CL dovuto alla potenza termica dispersa in ambiente dagli apparati illuminanti [W];
- $INPUT$ = potenza elettrica installata degli apparati illuminanti [W];

- CLF_{lights} = Cooling Load Factor degli apparati illuminanti presi in considerazione;

People:

- Sensible $q_{S,people} = n_p \cdot HG_{S,people} \cdot CLF_{people}$ (B.14)

- Latent $q_{L,people} = n_p \cdot HG_{L,people}$ (B.15)

dove:

- $q_{S,people}$ = componente del CL dovuto alla potenza termica sensibile dispersa in ambiente dagli occupanti, varia col tipo di attività fisica svolta nei locali [W];
- $q_{L,people}$ = componente del CL dovuto alla potenza termica latente dispersa in ambiente dagli occupanti, varia col tipo di attività fisica svolta nei locali [W];
- n_p = numero di occupanti;
- $HG_{S,people}$ = Sensible Heat Gain degli occupanti [W];
- CLF_{people} = Cooling Load Factor degli occupanti;
- $HG_{L,people}$ = Latent Heat Gain degli occupanti [W];

Appliances:

- Sensible $q_{S,appliances} = HG_{S,appliances} \cdot CLF_{appliances}$ (B.16)

- Latent $q_{L,appliances} = HG_{L,appliances}$ (B.17)

dove:

- $q_{S,appliances}$ = componente del CL dovuto alla potenza termica sensibile dispersa in ambiente da apparati ed elettrodomestici presenti in ambiente [W];
- $q_{L,appliances}$ = componente del CL dovuto alla potenza termica latente dispersa in ambiente da apparati ed elettrodomestici presenti in ambiente [W];
- $HG_{S,appliances}$ = Sensible Heat Gain di apparati ed elettrodomestici presenti in ambiente [W];
- $HG_{L,appliances}$ = Latent Heat Gain di apparati ed elettrodomestici presenti in ambiente [W];
- $CLF_{appliances}$ = Cooling Load Factor di apparati ed elettrodomestici;

Power:
$$q_j = HG_j \cdot CLF_j \quad (B.18)$$

dove:

- q_j = componente del CL dovuto alla potenza termica dispersa dal motore elettrico del j-esimo macchinario presente in ambiente [W];
- HG_j = Heat Gain del j-esimo macchinario presente in ambiente [W];
- CLF_j = Cooling Load Factor del j-esimo macchinario presente in ambiente;

Ventilation & Air Infiltration:

- Sensible
$$q_{S,vent} = 1.1 \cdot CFM \cdot \Delta t \quad (B.19)$$

- Latent
$$q_{L,vent} = 4840 \cdot CFM \cdot \Delta w \quad (B.20)$$

- Total
$$q_{vent} = 4.5 \cdot CFM \cdot \Delta h \quad (B.21)$$

dove:

- $q_{S,vent}$ = componente del CL dovuto alla componente sensibile della potenza immessa/sottratta dalla portata di ventilazione e dalle infiltrazioni [W];
- $q_{L,vent}$ = componente del CL dovuto alla componente latente della potenza immessa/sottratta dalla portata di ventilazione e dalle infiltrazioni [W];
- q_{vent} = componente del CL dovuto alla potenza immessa/sottratta dalla portata di ventilazione e dalle infiltrazioni [W];
- CFM = portata di aria [cfm (cubic feet per minute) – m³/s];
- Δt = differenza di temperatura tra aria interna ed aria immessa [°C];
- Δw = differenza di umidità assoluta tra aria interna ed aria immessa [g/kg_{AS}];
- Δh = differenza di entalpia tra aria interna ed aria immessa [kJ/kg];

Adjustment Factor:

$$F_C = 1 - (0.02 \cdot K_t) \quad (B.22)$$

$$K_t = \left(\frac{1}{L_F}\right) (U_w A_w + U_{ow} A_{ow} + U_c A_c) \quad (B.23)$$

dove:

- F_C = Adjustment Factor – frazione dell'energia persa dall'involucro dell'edificio. Si applica a tutti i carichi interni ed esterni, tranne che alla ventilazione ed alle infiltrazioni;
- K_t = “conduttanza lineica” tra l'aria ambiente e l'involucro [W/mK];
- L_F = lunghezza del muro esterno [m];
- U_i = coefficiente globale di scambio termico dell'elemento dell'involucro edilizio [W/m²K] (W= Window; OW= Outside Wall; C= Corridor);
- A_i = area dell'elemento dell'involucro edilizio [m²];

La correzione è da applicare al calcolo dello Space Cooling Load dovuto alla dispersione di energia termica verso l'ambiente esterno da parte dell'involucro che va a diminuire il valore dello CL precedentemente calcolato.

Il *Cooling Load Factor - CLF*, è un fattore che tiene conto dello sfasamento termico e temporale tra gli Heat Gain istantanei (luci, apparecchiature, persone...) per via dell'accumulo di energia termica nelle strutture opache e nell'arredamento della stanza.

Il *Solar Heat Gain Factor - SGHF*, è il parametro designato dall'ASHRAE per il calcolo degli HG attraverso una superficie vetrata di riferimento (vetro doppio) illuminata dal sole. I valori di questo parametro sono stati calcolati durante le ore di luce di ogni 21° giorno di ogni mese, usando le proprietà ottiche-solari del vetro in questione ed angoli di incidenza corrispondenti alla data latitudine variandola da 0° N a 64° N con passo di 8°. Tali valori sono tabulati in funzione dell'esposizione. I valori di *SGHF* calcolati non corrispondono ai massimi valori di HG che possono verificarsi, ma corrispondono ai valori di un giorno medio senza nuvole. Per elevate altitudini e atmosfere molto limpide i massimi valori di *SGHF* possono arrivare ad essere il 15% in più dei valori tabulati. Mentre per atmosfere industriali altamente polverose e località estremamente umide, tali valori possono essere il 20-30% in meno dei valori tabulati. I *Clearness Factor* possono essere usati per queste correzioni.

L'HG istantaneo dovuto alla radiazione solare incidente attraverso la superficie vetrata è calcolabile come:

$$SHG = SC_{glass} \cdot SHGF_{glass} \cdot CLF_{glass} \quad (B.24)$$

dove:

- SHG = Solar Heat Gain [W/m^2];
- SC_{glass} = Shading Coefficient della superficie vetrata;
- $SHGF_{glass}$ = Solar Heat Gain Factor della superficie vetrata;
- CLF_{glass} = Cooling Load Factor della superficie vetrata;

L'HG totale istantaneo attraverso la superficie vetrata è valutabile come:

$$q_{tot,glass} = A_{glass} \cdot [SC_{glass} \cdot SHGF_{glass} \cdot CLF_{glass} + U \cdot (t_{out} - t_{int})] \quad (B.25)$$

dove:

- $U \cdot (t_{out} - t_{int})$ = termine conduttivo che tiene conto della differenza di temperatura tra interno ed esterno;

Quest'ultima equazione può essere usata sia in inverno che in estate in quanto al variare del ΔT tra interno ed esterno il flusso conduttivo cambierà segno (verso) e sarà entrante in estate ed uscente in inverno.

Lo *Shading Coefficient* - SC , tiene in considerazione le differenti tipologie di finestratura e relaziona il Solar Heat Gain SHG attraverso un sistema vetrato sotto uno specifico set di condizioni al SHG attraverso una vetratura di riferimento sotto le stesse condizioni.

$$SC = \frac{SHG_{fenestration}}{SHG_{reference}} \quad (B.26)$$

dove:

- $SHG_{fenestration}$ = Solar Heat Gain della finestratura in esame;
- $SHG_{reference}$ = Solar Heat Gain della finestratura di riferimento;

APPENDICE C – L’RTS Method

Questo allegato contiene la teoria alla base del metodo di calcolo dei carichi termici estivi, impiegato dal software analizzato, come riportata nel capitolo 18 dell’ASHRAE Handbook – *Fundamentals* del 2007.

C.1 RTS Method

L’ **RTS method** (*Radiant Time Series Method*) è un metodo semplificato per eseguire il calcolo del carico termico estivo ed è derivato dal metodo generale del **HB method** (*Heat Balance Method*). In effetti questo metodo rimpiazza tutti i metodi semplificati (non basati sull’*Heat Balance Method*) come il **TFM** (*Transfer Function Method*), il **CLTD method** (*Cooling Load Temperature Differences Method*) e i **TETD/TA method** (*Total Equivalent Temperature Difference/Time Averaging Method*). Questo metodo è stato sviluppato per offrire un metodo rigoroso ma che non richieda calcoli iterativi e che quantifichi ogni contributo che compone il CL (*Cooling Load*). Inoltre, tramite l’**RTS method**, l’utente è in grado di ispezionare e comparare i coefficienti per ogni componente strutturale e zona tipo, in una forma che ne illustri il proprio contributo al calcolo del carico termico. Tali caratteristiche del **RTS method** rendono più facile applicare un giudizio ingegneristico durante il calcolo del CL. Questo metodo è adatto al calcolo del carico di picco (*peak design load calculations*), ma non deve essere utilizzato per la simulazione annuale del consumo energetico a causa delle assunzioni (limitanti) che sono alla base del metodo stesso. Sebbene semplice concettualmente l’**RTS method** implica troppi calcoli per un pratico uso manuale, sebbene possa essere facilmente implementato in un foglio di calcolo elettronico.

C.2 Assunzioni e principi del Metodo

La prima ipotesi su cui si basa l'*RTS method* sono:

◆ ***Steady-Periodic Conditions;***

(Condizioni Periodiche Stazionarie)

Questa metodologia di calcolo dei carichi termici estivi, suppone infatti che le *condizioni meteorologiche*, il grado di *occupazione* della struttura e gli HG, che si verificano durante il giorno, sono identici a quelli dei giorni precedenti, e tali condizioni si ripetono identiche ciclicamente in un periodo di 24 ore. In questo modo l'HG per un particolare componente, ad una certa ora del giorno, è identico a quello che si è verificato 24 ore prima ed a quello di 48 ore prima e così via (assunzione derivante dall'*HB method*).

La seconda basilare ipotesi riguarda il calcolo del CL, il quale deve considerare due differenti effetti di sfasamento temporale, inerenti al processo di scambio termico nei componenti dell'edificio:

◆ ***Delay of Conductive HG through opaque massive exterior surfaces (wall, roofs or floors);***

(Ritardo degli HG conduttivi attraverso i componenti opachi massivi dell'edificio)

◆ ***Delay of Radiative HG conversion to CL;***

(Ritardo della conversione degli HG in CL)

Le pareti esterne ed i soffitti conducono potenza termica a causa di una differenza di temperatura tra l'aria interna ed esterna. In aggiunta a ciò, la radiazione solare incidente sulle superfici esterne viene assorbita da quest'ultime, quindi trasferita per conduzione all'interno dell'edificio, ed infine immessa nell'ambiente interno per convezione. A causa della massa e della capacità termica dei materiali costituenti pareti e tetto, si verifica un sostanziale ritardo temporale tra l'input termico (alla superficie esterna) e l'output termico, o Heat Gain, associato a tale input (alla superficie interna).

Come noto dalla teoria del calcolo del CL la maggior parte delle sorgenti interne di calore, presenti in una stanza, trasmettono energia termica attraverso una combinazione di due meccanismi di scambio termico concomitanti: convezione e irraggiamento. La componente convettiva dei carichi termici diviene immediatamente CL poiché ceduta istantaneamente all'aria interna alla stanza. La parte radiativa invece deve prima essere assorbita da superfici ed arredi della stanza e diviene CL solo in un secondo momento, quando questi ultimi trasferiscono l'energia radiativa precedentemente assorbita, per convezione all'aria interna alla stanza.

Seguendo questo "iter" di scambio termico appena illustrato, gli HG radiativi divengono CL in ritardo rispetto al corrispondente HG che li ha generati.

C.3 Panoramica del metodo

In Figura C. 1 è rappresentato lo schema logico che segue l'*RTS method* per il calcolo del CL. È importante notare che il calcolo della radiazione solare, della sua quota parte entrante dalle superfici vetrate, della temperatura sole-aria e delle infiltrazione è del tutto identico ai metodi semplificati antecedenti (*TFM* e *TETD/TA method*).

Le principali differenze sono:

- ◆ **Computation of Conductive HG;**
(Calcolo degli HG conduttivi)
- ◆ **Splitting of all HG into radiant and convective portions;**
(Suddivisione degli HG nelle componenti convettive e radiative)
- ◆ **Conversion of radiant HG into CL;**
(conversione degli HG radiativi in CL)

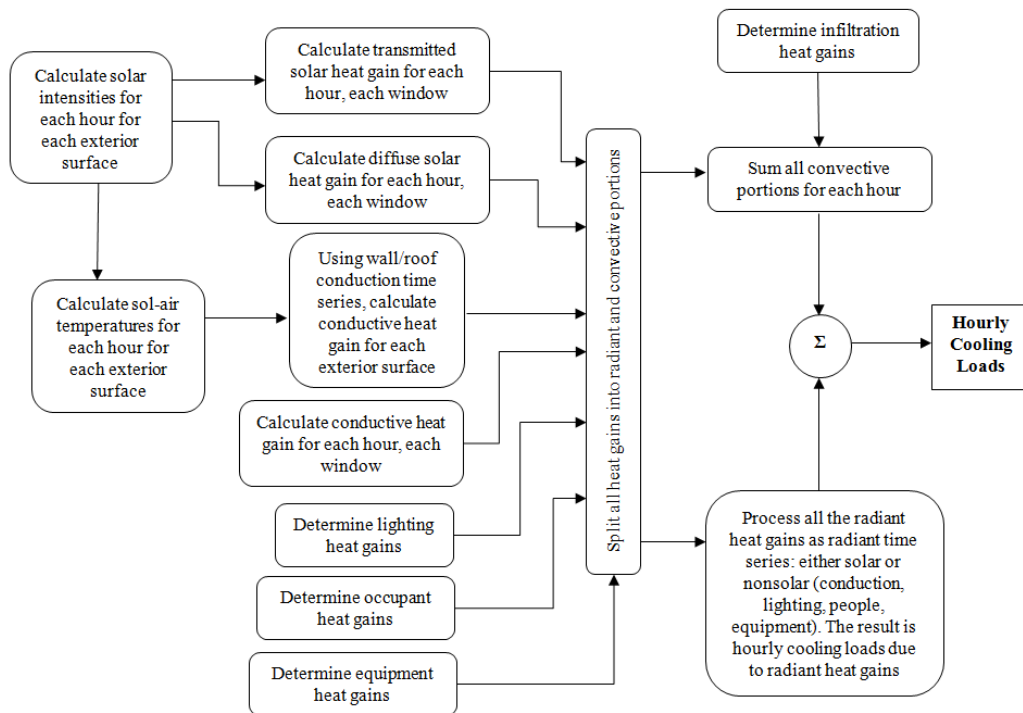


Figura C. 1 – Panoramica dell’RTS metohd.

L’*RTS method* tiene conto dell’effetto dello sfasamento temporale di conduzione e irraggiamento moltiplicando ogni ora, sia gli HG radiativi che conduttivi, per

delle appropriate serie temporali di 24 ore dette: *RTS – Radiant Time Series* e *CTS – Conduction Time Series*. Tale moltiplicazione in pratica distribuisce l'HG nel tempo. I coefficienti di tali serie temporali sono detti *Radiant Time Factors (rtf)* e *Conduction Time Factors (ctf)* e le due componenti radianti e conduttive di ogni HG vengono divisi usando l'*HB method*. Gli *rtf* riflettono la percentuale di un precedente HG radiativo che diviene CL durante l'ora corrente. In modo del tutto analogo i *ctf* riflettono la percentuale di un precedente HG conduttivo esterno (attraverso una parete o tetto), che diviene CL all'interno dell'edificio durante l'ora corrente. Per definizione ogni serie temporale “radiante” o “conduttiva” che sia, deve essere in totale il 100%.

Queste serie temporali possono essere usate per comparare lo sfasamento temporale di una costruzione rispetto ad un'altra. Tale capacità di confrontare l'effetto di diverse scelte costruttive è un notevole benefit in fase di design, quando tutti i dettagli costruttivi della struttura non sono ancora stati definiti. Infatti un simile confronto può evidenziare il differente impatto di scelte progettuali/costruttive diverse, permettendo all'ingegnere di esprimere un giudizio e di fare assunzioni supportate da più informazioni nella stima del CL.

C.4 La procedura RTS

La procedura generale per il calcolo del CL per ogni componente del carico termico (luci, persone, pareti, tetti, finestre, apparecchiature...) è la seguente:

- Calcolare il profilo, sulle 24 ore, degli HG per il giorno di progetto (per la conduzione, per prima cosa considerare lo sfasamento temporale applicando le *CTS*);

- Dividere gli HG nelle rispettive componenti radiative e convettive (mediante l'utilizzo di percentuali tabulate per tale suddivisione);
- Applicare le appropriate *RTS* agli HG radiativi per tenere conto del loro sfasamento temporale nella conversione a CL;
- Sommare le parti convettive e quelle radiative sfasate di ogni HG per determinare tutte le componenti orarie del CL;

Dopo il calcolo dei CL orari per ogni componente, si sommano per determinare il CL totale per ogni ora e selezionare l'orario a cui corrisponde il CL di picco per il dimensionamento del sistema di condizionamento dell'aria. Questo procedimento va ripetuto per mesi di progetto differenti al fine di trovare il mese in cui occorre il picco del carico termico estivo.

C.4.1 Guadagni attraverso superfici esterne

Il calcolo della *Temperatura Sole-Aria* t_e si effettua partendo da un sistema tra due equazioni di bilancio energetico applicate alla parete irraggiata dal sole:

$$\begin{cases} q/A = \alpha \cdot E_t + h_{out} \cdot (t_{out} - t_s) - \varepsilon \cdot \Delta R \\ q/A = h_{out} \cdot (t_e - t_s) \end{cases} \quad (C.1)$$

da cui:

$$t_e = t_{out} + \frac{\alpha \cdot I_t}{h_{out}} - \frac{\varepsilon \cdot \Delta R}{h_{out}} \quad (C.2)$$

dove:

- α = assorbanza della superficie per la radiazione solare;
- E_t = radiazione solare totale incidente sulla superficie [W/m^2];

- h_{out} = coefficiente di scambio termico convettivo-radiativo (radiazioni ad onde lunghe) [W/m²K];
- t_{out} = temperatura dell'aria esterna [°C];
- t_s = temperatura della superficie [°C];
- ε = emittanza emisferica della superficie;
- ΔR = differenza tra la radiazione ad onde lunghe incidenti sulla superficie proveniente dal sole e dalle superfici circostanti e la radiazione emessa da un corpo nero alla temperatura dell'aria esterna [W/m²];

D.4.2 Gadagni “conduttivi”

$$q_{i,\theta-n} = UA(t_{e,\theta-n} - t_{rc}) \quad (C.3)$$

dove:

- $q_{i,\theta-n}$ = input termico conduttivo per la superficie i-esima della n-esima ora precedente W;
- U = coefficiente globale di scambio termico per la superficie W/m²;
- A = area della superficie m²;
- $t_{e,\theta-n}$ = temperatura sole-aria della n-esima ora antecedente °C;
- t_{rc} = temperatura dell'aria interna, presunta costante °C;

Gli HG attraverso pareti e tetti possono essere calcolati usando gli input termici conduttivi per l'ora corrente e le 23 ore antecedenti e la **CTS** “serie temporale conduttiva”:

$$q_{\theta} = c_0 q_{i,\theta} + c_1 q_{i,\theta-1} + c_2 q_{i,\theta-2} + c_3 q_{i,\theta-3} + \dots + c_{23} q_{i,\theta-23} \quad (C.4)$$

dove:

- q_{θ} = HG conduttivo orario per la superficie W;
- $q_{i,\theta}$ = HG input i-esimo dell'ora corrente;
- $q_{i,\theta-n}$ = HG input i-esimo per della n-esima ora precedente;
- c_0, c_1, \dots = conduction time factors - *ctf*;

I valori dei *ctf* sono tabulati per varie tipologie di tetti e pareti e questi valori sono derivati calcolando in precedenza le Conduction Transfer Functions (“Funzioni di Trasferimento Conduttive”) per le strutture di esempio. Assumendo condizioni di input termiche periodiche stazionarie per il calcolo del carico termico di progetto, si è in grado di riformulare le funzioni di trasferimento conduttive (Conductive Transfer Function) in fattori di risposta periodici (Spitler & Fischer 1999). Questi fattori di risposta periodici furono ulteriormente semplificati dividendo la risposta periodica sulle 24 ore per il rispettivo “fattore U” (coefficiente globale di scambio termico) della struttura considerata (di esempio) per ricavare le *Conduction Time Series – CTS*. I *ctf* possono essere usati nell'equazione precedente per fornire un metodo per comparare gli sfasamenti temporali caratteristici dei vari componenti costruttivi (tetti, pareti). Gli HG calcolati per pareti e tetti, usando i fattori di risposta periodica (e quindi le *CTS*), sono del tutto identici agli stessi calcolati usando le Conductive Transfer Functions assumendo in fase di calcolo dei CL l'ipotesi di condizioni periodiche stazionarie. La metodologia per il calcolo dei fattori della risposta periodica dalle Conduction Transfer Functions è stato originariamente sviluppato come parte del progetto di ricerca ASHRAE RP-875 (Spitler e Fischer 1999b; Spitler et al. 1997).

Per le strutture edilizie che non sono rappresentate adeguatamente nelle tabelle, le *CTS* possono essere calcolate tramite l'ausilio del computer avvalendosi un programma adeguato come descritto da *Iu e Fischer (2004)*. Per tetti e pareti con

ponti termici, la procedura descritta da Karambakkam et al. (2005) può essere usata per determinare una struttura equivalente la quale può essere usata come base per trovare i coefficienti adatti delle CTS. Quando si deve considerare il livello di dettaglio richiesto per effettuare un'adeguata approssimazione, bisogna ricordarsi che, per edifici con finestrate e HG interni, gli HG conduttivi rappresentano una piccola porzione del Cooling Load. Per l'Heating Load la componente conduttiva può risultare invece maggiormente significativa.

C.4.3 Guadagni attraverso superfici interne

Quando uno spazio condizionato è adiacente ad uno spazio a temperatura differente, il trasferimento di calore attraverso la superficie fisica di separazione deve essere considerata. La potenza scambiata è data da:

$$q = UA(t_b - t_i) \quad (C.5)$$

dove:

- q = potenza termica scambiata attraverso la superficie di separazione [W];
- U = coefficiente globale di scambio termico della superficie di separazione [W/m²K];
- A = superficie scambiante della partizione interna [m²];
- t_b = temperatura media dello spazio adiacente [°C];
- t_i = temperatura dell'aria nello spazio condizionato [°C];

La temperatura t_b può differire notevolmente da t_i . La temperatura in una cucina o nel locale dove è presente un boiler, per esempio, può essere dagli 8 ai 28 K maggiore della temperatura dell'aria esterna. Le temperatura attuali nei

locali adiacenti dovrebbero essere sempre misurate quando possibile. Qualora non si sappia nulla sullo spazio adiacente eccetto che sia costruito convenzionalmente, che non vi siano fonti di calore interne e che non abbia guadagni solari significanti, la differenza di temperatura tra i due locali confinanti dovrebbe essere valutata come la differenza tra la temperatura dell'aria del locale condizionato e quella esterna meno 3K. In alcuni casi la temperatura dell'aria nello spazio non riscaldato corrisponde alla temperatura dell'aria esterna.

C.4.4 Pavimenti

Per pavimenti direttamente in contatto con il terreno o con sotterranei, che non sono né ventilati né condizionati, lo scambio di calore sensibile può essere tranquillamente trascurato nel calcolo del CL, perché in genere è una perdita piuttosto che un guadagno termico. Un'eccezione si fa nei climi caldi (in cui la temperatura media dell'aria esterna eccede le condizioni interne di progetto) dove la differenza di temperatura tra suolo e aria interna è positiva e causa un guadagno termico (Rock 2005). Inoltre in molti climi e per varie condizioni di temperatura e suolo, il trasporto di umidità attraverso pavimenti appoggiati sul terreno è significativo e contribuisce alla porzione latente del CL.

C.4.5 Il calcolo del Cooling Load

Il CL istantaneo è il tasso con cui l'energia termica è trasferita per convezione all'aria della zona in un certo istante di tempo. Il calcolo del CL è complicato dallo scambio di energia radiante tra superfici, arredi, partizioni e altre masse nella zona riscaldata. La maggior parte degli HG trasmette energia tramite convezione ed irraggiamento. Lo scambio termico radiativo introduce una

dipendenza temporale nel processo, la quale non è esattamente qualificata. La radiazione è assorbita dalle strutture massive nella zona climatizzata e poi trasferita, in un secondo momento, per convezione nello spazio del locale. Questo processo crea degli sfasamenti temporali ed effetti di smorzamento. Come precedentemente accennato, la porzione convettiva del CL, d'altro canto, diviene istantaneamente CL nella stessa ora in cui occorre l'HG. La procedura del bilancio energetico (*HB method*) per il calcolo dello scambio termico radiativo tra le superfici è basato sulle temperature e le emissività delle superfici stesse, ma esse si basano su una divisione tra le componenti radiative/convettive per determinare il contributo dei carichi interni, includendo persone, illuminazione e macchinari agli scambi radiativi. L'*RTS method* implica ulteriori semplificazioni della procedura dell'*HB method* affidandosi su una divisione, stimata, tra componenti radiative/convettive degli HG conduttivi di e pareti e tetti invece che risolvere simultaneamente i bilanci di scambio termico radiativo e convettivo per ogni superficie, come svolto nell'*HB method*. In questo modo il CL per ogni componente (luci, persone, pareti, tetti, finestre, macchinari, etc.), per una particolare ora, è la somma della porzione convettiva dell'HG per quella data ora più la porzione radiativa, sfasata temporalmente, dell'HG di quell'ora e delle 23 ore precedenti. Tale suddivisione in componenti radiative e convettive si attua mediante degli opportuni coefficienti riportati in tabelle, per ogni componente del CL. L'*RTS method* converte la porzione radiante degli HG orari in CL orari mediante l'uso degli *rtf* (*radiant time factors*), i coefficienti delle *RTS*. Gli *rtf* sono usati per calcolare il CL dell'ora corrente sulla base degli HG correnti e passati. L'RTS per una determinata zona fornisce la risposta in funzione del tempo della zona stessa ad un singolo impulso di energia radiante. La serie temporale mostra la porzione dell'impulso di energia radiante che viene trasmessa per convezione all'aria della zona in ogni ora. Così r_0 rappresenta la frazione dell'impulso radiante trasmesso per convezione all'aria nell'ora corrente, r_1 rappresenta invece la quota parte trasmessa all'aria nell'ora prima e

così via. Le RTS così generate sono usate per convertire la porzione di energia radiante dell'HG orario in CL orario secondo la seguente equazione:

$$Q_{r,\theta} = r_0 q_{r,\theta} + r_1 q_{r,\theta-1} + r_2 q_{r,\theta-2} + r_3 q_{r,\theta-3} + \dots + r_{23} q_{r,\theta-23} \quad (C.6)$$

dove:

- $Q_{r,\theta}$ = Cooling Load Radiante per l'ora corrente θ [W];
- $q_{r,\theta}$ = Heat Gain Radiante per l'ora corrente [W];
- $q_{r,\theta-n}$ = Heat Gain Radiante di n ore fa [W];
- $r_0, r_1, etc.$ = radiant time factors;

Il CL radiante per l'ora corrente, calcolato dall'equazione precedente, è sommato alla porzione convettiva per determinare il CL totale per componente e per una data ora. Gli *rtf* sono generati mediante una procedura di bilancio termico. Teoricamente sarebbero richieste delle diverse serie di *rtf* per ogni singola zona e per ogni funzione di distribuzione di energia radiante ipotizzata. Per la maggior parte delle applicazioni, la variazione delle RTS dipendono principalmente dalla massa della costruzione e dalla risposta termica delle superfici agli HG radianti. Uno degli obiettivi nello sviluppo dell'*RTS method* era quello di fornire un metodo semplificato basato direttamente sull'*HB method*; così, è ritenuto desiderabile generare i coefficienti delle RTS da un bilancio termico. Due differenti RTS sono usate: quelle "Solari", per l'HG direttamente trasmesso (l'energia radiante è supposta distribuita solamente sul pavimento e gli arredi) e quelle "Non Solari" per tutti gli altri tipi di HG (l'energia radiante è supposta essere uniformemente distribuita sulle superfici interne). Le "RTS non solari" si applicano agli HG radianti dovuti a persone, luci, macchinari, muri, pareti e pavimenti. Inoltre, per gli HG solari radianti diffusi, da finestrate con schermatura interna, si dovrebbero usare le "RTS non

solari”. La radiazione proveniente da queste sorgenti è assunta essere più uniformemente distribuita su tutte le superfici della stanza. In generale i CL totali calcolati usando l'*RTS method* sono concordanti o leggermente superiori a quelli calcolati utilizzando l'*HB method* con gli stessi impulsi. Il progetto di sviluppo del metodo effettuato dall'ASHRAE esamina più di 5000 casi variando i parametri di zona. La variabile dominante del problema è risultata essere la massa termica ed i risultati sono stati raggruppati in funzione della massa delle costruzioni: leggere, medie US, medie UK e pesanti. I risultati maggiormente concordanti dei due metodi, sono stati ottenuti per strutture leggere e medie. Un maggiore discordanza si è riscontrata per strutture pesanti, in cui l'*RTS method* generalmente fornisce previsioni leggermente maggiori nel picco del CL rispetto all'*HB method*. Differenze ancora maggiori sono state inoltre trovate per zone con carichi interni radianti estremamente elevati e larghe superfici vetrate o con un involucro edilizio estremamente leggero. In questi casi i calcoli dell'*HB method* predicono che parte del carico termico radiante interno venga trasmessa all'esterno e che non divenga un CL della zona. L'*RTS method* non tiene conto di questo trasferimento di energia all'esterno dello spazio climatizzato e quindi fornisce dei risultati di calcolo del CL sovrastimati rispetto all'*HB method*.