



Manel Fernández  
Product Manager. Grifols Engineering S.A.

## Aspectos generales en el diseño de Salas Limpias

Este artículo trata del diseño de las salas limpias y los factores que influyen en que lleven a término su función. O mejor dicho trata de salas de ambiente controlado. ¿Por qué elegir esta terminología? Sencillamente porque el término limpio es muy amplio; todo el mundo tiene su cocina relativamente limpia, pero a nadie se le ocurriría preparar una solución intravenosa en ella. Existen diferentes requisitos de limpieza para un ambiente, y se diseñan las salas para que cumplan dichos requisitos, que podrán ser mayores o menores.

### Consideraciones Históricas

El hombre, desde incluso aún mucho antes de conocer absolutamente nada del mundo microscópico, estableció ciertas relaciones entre la higiene e infecciones y enfermedades; ya del 2.500 AC datan los primeros espacios separados para lavabos, y las primeras redes de alcantarillado en las primeras civilizaciones cretenses. Asimismo los antiguos romanos ya debieron ver también esta relación llegando incluso a la creación de una figura que velase por la calidad del agua conducida hacia las ciudades; la pena para quien abocase cualquier tipo de contaminante al agua estaba penada con la muerte.

30 años antes de que la teoría de los gérmenes fuese establecida, el doctor Ignaz Semmelweis del hospital de Viena trabajaba en la sección de maternidad. En dicha sección habían dos salas de partos: una conducida por matronas, y otra por médicos, y observó que la mortalidad infantil era considerablemente superior en los niños que habían nacido en la sala llevada por los médicos. Estableció que existía un "agente invisible" adquirido en la sala de autopsias de donde venían los médicos y que se transferían a las madres durante el parto. Así pues estableció una serie de normas tales como lavarse las manos con desinfectante y cambiarse la bata al abandonar la sala de autopsias y atender en los partos. La mortalidad, el año de aplicación de estas sencillas normas, disminuyó espectacularmente, pero mencionar la posibilidad de que los médicos tuviesen algún grado de culpa en las muertes neonatales le costó al joven doctor el puesto. Estas normas nos son muy familiares hoy en día en la industria

farmacéutica y son la base de uno de los pilares que conforman la lucha para controlar el ambiente en las salas limpias.

Probablemente el uso más parecido al que conocemos hoy de las salas limpias sin embargo, se produjo en la industria aeroespacial y militar. A principios del siglo XX se empezaron a utilizar ambientes controlados en la fabricación de instrumentos para aviación ya que se constató que el polvo causaba fallos en los engranajes; era el primer tratamiento de aire diseñado para proteger el producto. Este tratamiento de aire fue haciéndose más exhaustivo a medida que el tamaño del potencial contaminante era más minúsculo, como fue el caso en la industria microelectrónica.

### Introducción

Las salas de ambiente controlado, tal y como se conocen hoy día, precisan de cuatro pilares para sustentarse y trabajar adecuadamente para conseguir los fines deseados de reducir la contaminación (partículas y microorganismos) por debajo de los límites marcados:

- Tratamiento de aire
- Arquitectura de las salas
- Personal
- Mantenimiento

Todo esto parte sin embargo de un trabajo previo de definición de un *layout* adecuado que gira en torno a la manipulación del producto, a la prevención de la contaminación cruzada, y a la definición de flujos de personal y materiales racionales.

### El *layout* de la planta

La mejor ingeniería no podrá hacer grandes aportaciones en este punto si no hay una

comunicación con producción y garantía de calidad y conjuntamente se defina el *layout* teniendo en cuenta el proceso a desarrollar. Todo el *layout* se diseñará teniendo en cuenta dicho proceso y la protección del producto y/o del personal durante el mismo.

Es imposible comenzar el diseño de un *layout* sin responder antes a una serie de cuestiones:

- ¿Está definido el proceso? ¿Qué tipo de proceso es? ¿Es proceso aséptico, con esterilización terminal, o no estéril?
- Naturalezas y características de cada proceso: sistemas abiertos o cerrados...
- Plantas monoproducto o multiproducto...
- Se desarrollarán diferentes procesos simultáneamente...
- Puntos débiles del proceso...
- Cómo se va a proteger el producto...
- Cómo se va a proteger al personal...

De todas estas cuestiones la primordial es la primera. Teniendo perfectamente definido el proceso se podrá diseñar un flujo adecuado para el producto y todos los materiales que intervienen. En función del grado de criticidad del producto se exigirá más grado de clasificación de las salas o menos. Las normas de correcta fabricación en su Anexo 1 dan una serie de recomendaciones y regulaciones de clasificaciones de las diferentes áreas en función del proceso a realizar en ellas.

En el *layout* debe tenerse en cuenta en todo momento evitar la contaminación cruzada. La contaminación cruzada se puede entender como todo aquello que puede afectar al producto, y no es deseable que esté presente en él o en su entorno; des-

de el aire que proviene recirculado de otra área de la planta y puede arrastrar partículas o trazas de otro producto, hasta restos de producto de un lote anterior o de otro producto. En caso en que este tipo de contaminación sea extremadamente crítica conviene plantearse el diseñar plantas monoproducto o bien efectuar lotes por campañas con limpiezas agresivas entre ellas. Este es el caso de la fabricación de citostáticos u hormonales.

Se trata, en mayor medida de lo posible, de diseñar flujos unidireccionales o en U; movimientos de producto semielaborado en dirección opuesta de la que proviene, pueden causar confusiones o mezclas de lotes, y disminuir su eficiencia. Asimismo se diseñarán las plantas separando y evitando mezclar el flujo de personal y de materiales, que contribuirá al orden y al sentido racional para así evitar equivocaciones. También existirán zonas separadas para recepción de materias primas, almacén, testeos, controles en proceso y áreas para cada una de las fases del proceso. Es conveniente tam-

bién en la fase de diseño reservar espacio para futuras ampliaciones; la vida útil de la planta probablemente acogerá la llegada de nuevos productos y procesos asociados. Es importante también en esta fase tener en cuenta la estrategia de validación así como la submisión a las diferentes autoridades regulatorias.

En aquellos puntos más críticos del proceso será cuando se establezcan las medidas más severas de protección al producto. Esto será así por ejemplo, en la salida de viales y/o taponos recién autoclavados en un proceso aséptico en donde se instalaran flujos laminares; o bien la instalación de una extracción localizada en aquél lugar donde se mezclen polvos y haya posibilidad que se difundan en el ambiente.

El flujo de personal tendrá en cuenta los cambios de vestuario para cada área clasificada a la que se quiera acceder. Como norma general, para pasar a un área clasificada, como mínimo la esclusa de personal tendrá una clasificación igual a la zona a la que se accede, en su situación de reposo.

### Tratamiento de aire

El tratamiento de aire es quizá la parte más crítica de los aspectos constructivos de las áreas de los ambientes controlados. La norma ISO 14.644 será la que ponga el límite de la clasificación por debajo de la cual se trabajara. Así pues, en la industria farmacéutica se suele trabajar entre ISO 8, ISO 7 y ISO 5. Existen grados de limpieza más estrictos pero quedan fuera de la aplicación de la industria farmacéutica.

Esta norma pone límites al número máximo de partículas, por metro cúbico, permitibles para cada clasificación. Sin embargo, no tiene en cuenta si las partículas son viables o no viables. Los límites para partículas viables (microorganismos) se tendrán que buscar en el Anexo 1 de las Normas de Correcta Fabricación.

Para llegar a estos niveles máximo de partículas, en el diseño se parte de un parámetro clave como son las renovaciones por hora. Existen complejas fórmulas teóricas para determinar el número de renovaciones mínimo que se debe cumplir para alcanzar

## Inspired by nature, driven by innovation

Efficient processes are key to preserving natural product quality in the biopharmaceutical industry. We provide innovative answers to achieve this.



**Grifols Engineering**  
We know how.

#### Ingeniería.

Ingeniería de procesos.  
Gestión de proyectos.  
Sistema de aguas.

#### Consultoría Biofarmacéutica.

Análisis de requerimientos regulatorios en instalaciones (EMA, FDA)  
Escado de procesos biotecnológicos.  
Sistemas de contención.

#### Desarrollo de Maquinaria.

CP-SIP  
Purificaciones biológicas.  
Dosificación estéril (GSP)  
Dosificación aseptica de tobas

### Grifols Engineering, S.A.

Can Guasch, 2, 08150 Parets del Vallès, Barcelona - SPAIN  
Tel. [34] 935 710 868 Fax [34] 935 710 393  
[www.grifolsengineering.com](http://www.grifolsengineering.com)

Trespaderne, 2 (Barrio Aeropuerto)  
28042 Madrid - SPAIN  
Tel. [34] 917 479 466

5555-Valley Boulevard, Los Angeles  
California 90032 - USA  
Tel. (323) 227 7016 Fax (323) 441 7928

# GRIFOLS

# SALAS BLANCAS

| ISO         | CLASS LIMITS (particles/m <sup>3</sup> )<br>Maximum concentration limits (particles/m <sup>3</sup> of air) for particles equal to and larger than the considered sizes shown below |        |        |          |         |        |
|-------------|--|--------|--------|----------|---------|--------|
|             | 0.1 µm   | 0.2 µm | 0.3 µm | 0.5 µm   | 1 µm    | 5 µm   |
| ISO Class 1 | 10   | 2      |        |          |         |        |
| ISO Class 2 | 100  | 24     | 10     | 4        |         |        |
| ISO Class 3 | 1000   | 237    | 102    | 35       | 8       |        |
| ISO Class 4 | 10000  | 2370   | 1020   | 352      | 83      |        |
| ISO Class 5 | 100000   | 23700  | 10200  | 3520     | 832     | 29     |
| ISO Class 6 | 1000000  | 237000 | 102000 | 35200    | 8320    | 293    |
| ISO Class 7 |  |        |        | 352000   | 83200   | 2930   |
| ISO Class 8 |  |        |        | 3520000  | 832000  | 29300  |
| ISO Class 9 |  |        |        | 35200000 | 8320000 | 293000 |

Figura 1. Clasificaciones del aire según ISO 14.644

un grado determinado, teniendo en cuenta estimaciones de la generación de partículas en el interior de las salas, y el tipo de filtros absolutos utilizados. En la práctica, la experiencia ha proporcionado este valor y por ejemplo, en los diseños que realiza Grifols Engineering se tiene que para:

| ISO   | Renovaciones/hora |
|-------|-------------------|
| ISO 5 | > 50              |
| ISO 7 | > 35              |
| ISO 8 | > 20              |

Partiendo del número de renovaciones / hora se obtiene el caudal de aire a tratar mediante la relación  $Q = R \times V$ , donde Q es el caudal, R las renovaciones/hora y V el volumen de aire a tratar.

Este caudal de aire a tratar por desgracia suele ser bastante elevado, y conlleva un gran gasto energético. No obstante, se recomienda aumentar este valor en un 20% para posibles futuras ampliaciones o bien si se debe que aumentar el grado de clasificación de alguna área. El uso de variadores de frecuencia de coste asequible en los últimos años permite esta licencia sin tener que pagar un peaje energético considerable.

Es conveniente plantear lo que se denomina un esquema de principio (ver ejemplo de figura 2), en el que de una rápida ojeada se puede apreciar todos los detalles del funcionamiento del sistema HVAC:

- Etapas de filtración: normalmente dos, del tipo G4 y F8/F9 para la protección de los filtros absolutos.
- Tipos de filtros absolutos, habitualmente H14
- Aporte de aire exterior y % recirculado
- Control de temperatura y humedad
- Control de presiones
- Presostatos para comprobar el estado de colmatación de filtros

- Control de caudal para compensar la colmatación de filtros
- Sobrepresiones
- Clasificación de las salas
- Etc

El esquema mostrado en la Figura 2 corresponde a un sistema con recirculación. En función del tipo de proceso y de la seguridad y para evitar contaminaciones cruzadas se puede optar por un sistema 100% aire exterior (de considerable mayor

30 Pa desde la sala más crítica al exterior, y variaciones de 15 Pa cuando hay un cambio de clasificación cuando las zonas sean adyacentes.

Es necesario señalar que un sistema de presurización normal no tiene un tiempo de respuesta lo suficientemente rápido como para compensar bruscas variaciones en la presión diferencial, por lo que es necesario diseñar esclusas que puedan presurizarse previamente y que atenúen los cambios bruscos que de no ser así podrían producirse.

## Arquitectura de las salas

Una correcta elección de materiales que conforman la arquitectura de las salas es un paso necesario y conforma otra de las bases en las que se debe sustentar cualquier proyecto. Como ya se ha visto en el apartado de tratamiento de aire, las salas deben ser lo más estancas posibles, y aquí juega un papel destacado los materiales utilizados. Los materiales no cabe duda que deben reunir las características fijadas por las Normas de Correcta Fabricación, pero aquí el campo está abierto y las posibilidades son variadas; comentaremos solamente las más habituales. Hay que tener en cuenta

coste energético).

Normalmente el proceso de fabricación y la clasificación de la sala exigen que éstas estén presurizadas. El flujo habitual para la protección del producto de la contaminación es que el aire circule desde el interior de la sala al exterior (desde la más limpia a la más sucia), aunque existe también el flujo inverso. El diseño de sistemas de tratamiento de aire debe hacerse contemplando esta premisa, y prever que la sala sea lo más estanca posible. Se recomienda que exista una presión diferencial de al menos

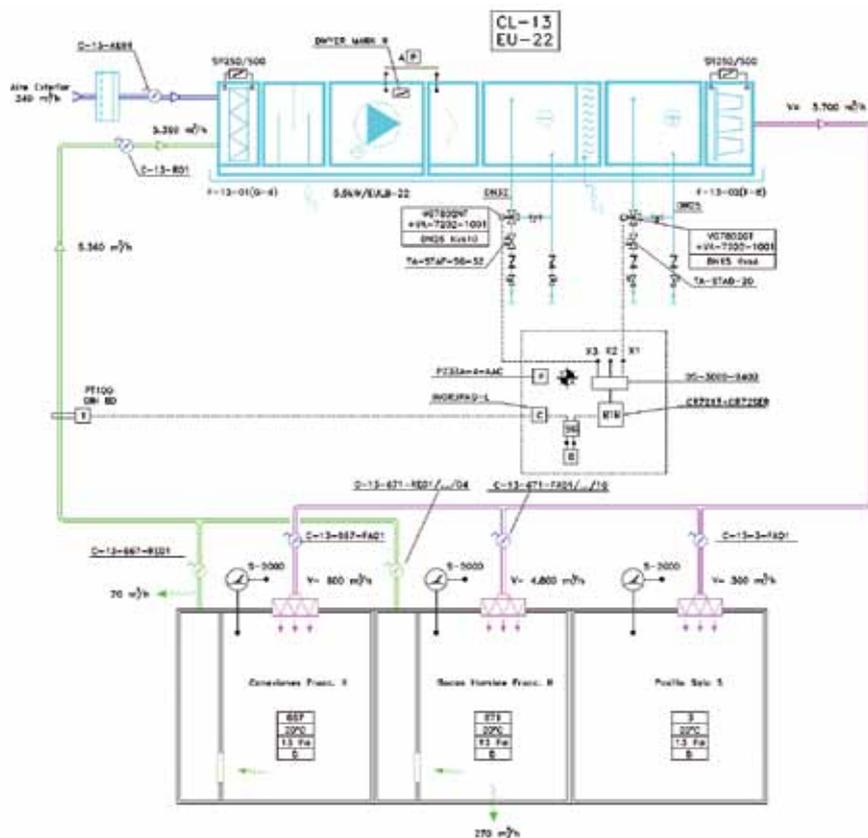
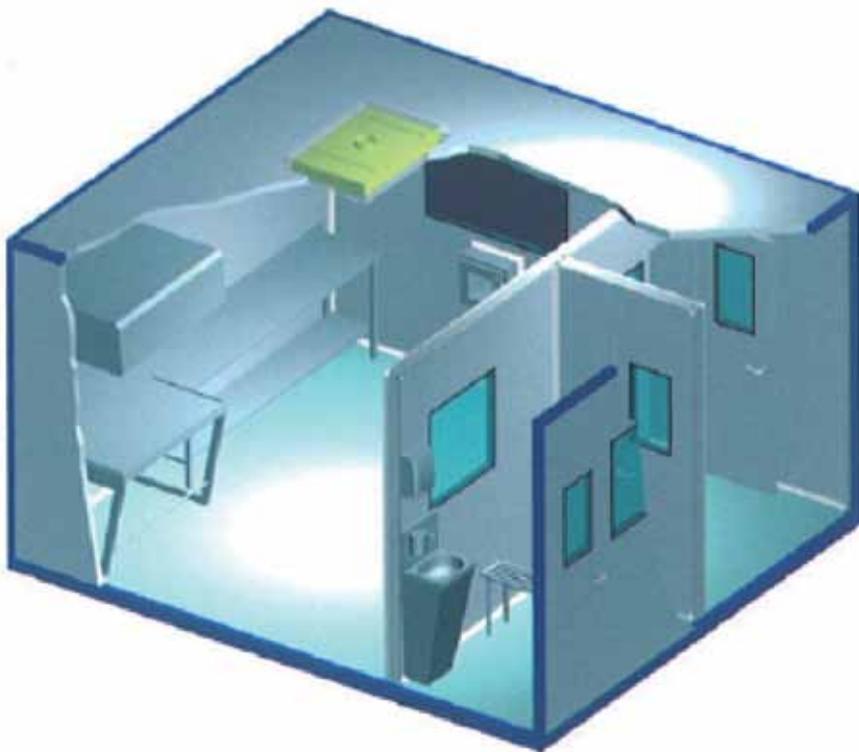


Figura 2 - Ejemplo de esquema de principio de un sistema HVAC



que deben estar especificados para suelos, paredes, techos y superficies de trabajo.

Los materiales utilizados para los suelos son variados y su elección dependerá del tránsito al que será sometido. El PVC suele ser la mejor opción económica y de rápida instalación pero se verá gravemente perjudicado por el continuo paso de personas y carros. En ese caso la mejor opción será materiales más resistentes como el terrazo continuo o tratamientos con epoxi.

Para paredes y techos la opción más habitual hoy día es la utilización de paneles sándwich, en su versión en resina fenólica o chapa metálica con pintura lacada, lejos ya queda el recubrimiento con pintura epoxi sobre obra civil que era habitual hace algunos años. El panel de resina fenólica tiene como ventaja su mayor resistencia al rayado con respecto al panel de chapa, pero un precio más elevado y un mantenimiento más difícil.

Otro aspecto a destacar es el resto de elementos que conforman el acabado de la sala. Las puertas deben tener un diseño que haga fácil su limpieza y en este sentido es ideal que sean enrasadas a ambos lados para tener una superficie lisa y sin recovecos con el resto de la pared, con guillotina bajo puerta automática que aumente la estanqueidad cuando esté cerrada y no dificulte su apertura levantándose. El uso, sobre todo en esclusas, de enclavamientos

que impidan la apertura simultánea de una puerta está altamente recomendado. Elementos situados en el techo como las cajas de filtración y luminarias también deben cumplir los requisitos de estanqueidad y de estar enrasados con el techo para facilitar su limpieza. En el caso de las luminarias es importante que su mantenimiento pueda realizarse si es posible desde zona técnica.

### Personal

Hasta aquí se han construido tres de los pilares de este castillo que es nuestra planta, dedicando esfuerzos en tiempo y dinero para su construcción. Se ha diseñado y construido un conjunto de salas para producir el



producto en las condiciones más seguras y eficaces, pero sin la presencia de un cuarto pilar se desmoronaría completamente y todo lo recorrido hasta ahora no serviría de nada. El factor humano es, en la mayoría de los casos, quien conducirá el proceso.

No cabe duda que si el personal no sigue los procedimientos de trabajo existentes, no recibe la adecuada formación, no sigue las normas de vestuario y de higiene, y no toma las necesarias precauciones la calidad del producto se verá gravemente afectada.

### Mantenimiento

Una vez puesta en marcha las instalaciones, el ciclo de vida no acaba sino de comenzar. Cuando se hace referencia al mantenimiento en este caso, no se refiere únicamente a mantener los equipos en perfecto estado de servicio, sino que se incluyen también otros aspectos que no se deben dejar de lado y tener siempre presente para que la calidad no se vea afectada. Nos estamos refiriendo a:

- Validación. La evidencia documentada de que los sistemas de producción cumplen las especificaciones (deben realizarse periódicamente).
- Controles en proceso. De los datos obtenidos en validación se obtendrá información valiosa sobre los peores casos allí dónde realizar controles en proceso, en menor número pero con mayor frecuencia que durante la validación.
- Monitorización y control. Presiones y temperatura, deben ser regularmente controladas y monitorizado, bien con sistemas SCADA o manualmente.
- Limpieza/desinfección. Adecuados procedimientos de limpieza nos permitirán mantener en perfecto estado las salas para el trabajo para el que fueron diseñadas.

### Conclusión

El llevar a buen puerto un proyecto de salas limpias en términos de tiempo, inversión económica, puesta en marcha y validación es un proceso complejo pero que se debe afrontarse desde un punto de vista global aplicando el sentido común y preguntándose qué es lo necesario, y cómo puede obtenerse. Es fácil en numerosas ocasiones perderse en detalles y alejarse del principal objetivo que es la protección del producto y/o personas y todo lo que rodea el proceso; hay que destinar mayores recursos e inversión a aquello más importante, y probablemente limitarlos pero sin quedarse por debajo de las exigencias de calidad.