

# SALAS BLANCAS

■ Josef Trapl, Dipl.-Ing. (MSc), MBA; M+W Group – Global Technology Service, Stuttgart y Manuel Ruiz Holst, Doctor Ingeniero Industrial; M+W Process Industries GmbH - Profit Innova, S.L., Madrid

La que aquí presentamos es la primera de las dos partes en que se ha dividido este artículo en el que **se analiza desde una perspectiva holística la integración de sistemas para su uso en industria farmacéutica, biotecnológica o sanitaria**, con especial foco en las complicaciones derivadas de la necesidad de utilizar zonas limpias.

## Integración de sistemas desde el enfoque de un proveedor de ingeniería y construcción: praxis y realidad (I)

La integración acertada de sistemas de proceso es función especial de un proveedor internacional de ingeniería y construcción altamente capacitado para diseñar y realizar proyectos de fábricas de tecnología punta en cualquier lugar del mundo. El enfoque de este trabajo se concentra en el sector industrial de las ciencias de la salud, especialmente en el de la industria farmacéutica, biotecnológica y de productos médico sanitarios, sin excluir la industria cosmética y alimentaria. Estas actividades industriales destacan por su fuerte crecimiento mundial y su entorno tecnológico altamente cualificado, de muy elevadas exigencias técnicas y normativas, tanto en cuanto a procesos e instalaciones como en cuanto a los entornos próximos.

La empresa internacional de ingeniería y construcción especializada en tecnología farmacéutica y biotecnología se encuentra

en una dinámica de continua evolución e innovación, a tenor de los cambios continuos del sector farmacéutico en tecnología, normativas y exigencias, así como en el desarrollo de nuevos conceptos y herramientas para la realización de proyectos de ingeniería. Un proyecto equilibrado integra desde su inicio todas las fases con un mismo objetivo: el resultado óptimo con respecto a su función y economía.

El objetivo es integrar la complejidad y diversidad de las problemáticas y funcionalidades individuales en un concepto industrial global, sencillo y completo. Es esencial la consideración de la viabilidad de cada proceso, instalación, así como de las áreas limpias, de contención y/o de bioseguridad, para concluir en un enfoque integrado de conjunto de la fábrica resultante. Se consigue maximizar la seguridad y minimizar los riesgos de productos, procesos y espacios.

El enfoque conceptual de conjunto que integra edificaciones, áreas, instalaciones y máquinas, sea en una localización ya existente o en un lugar de nueva creación ("green field"), garantiza resultados óptimos, minimiza costos de inversión y operación y agiliza la ejecución del proyecto.

### 2.- Integración de componentes de procesos e instalaciones

#### 2.1 Realización de proyectos en ciencias de la salud (life science)

La realización de un proyecto de ingeniería y construcción de una fábrica parte de dos fundamentos principales:

- a) El conjunto organizativo, que considera todas las fases individuales de ingeniería, realización, puesta en marcha, cualificaciones/validación.
- b) El enfoque técnico-funcional en consideración del producto y de las tecnologías de proceso implicadas, desde las entradas/salida de materias hasta el producto final.

Con ello pueden analizarse los pasos individuales de cada proceso, es decir, las operaciones unitarias, conjuntamente con las salas limpias y los procesos auxiliares, y concluir en su estandarización. Durante la ejecución del proyecto de fábrica puede añadirse - como una herramienta de ingeniería más - la simulación detallada.

#### 2.2 Fundamentos y exigencias a la producción

La Figura 1 muestra las interrelaciones entre producto/procesos, máquinas/instalaciones, entornos/salas blancas y edificaciones, a tener en cuenta en la realización de proyectos de ingeniería y construcción de una fábrica.



Figura 1. Diagrama de interrelación: producción en áreas y salas limpias (inspirado en las indicaciones de James Agalloco y James Akers) [2]



# FE55

NEXT GENERATION  
TABLETTING TECHNOLOGY

- + TRI-EASY Design - Simplicity as a key to efficiency
- + Mono, direct and bi-layer compression
- + 360° accessibility
- + Guaranteed easy and safe operation

[www.fette-compacting.com](http://www.fette-compacting.com)



**FETTE  
COMPACTING**

a member of  
**Excellence United**

# SALAS BLANCAS

## PRODUCTO – PROCESOS – MÁQUINAS/ INSTALACIONES:

La obtención y organización sistemática de información aporta la base de datos para la ingeniería de procesos aplicada a instalaciones y máquinas en las diferentes escalas industriales: desarrollo de productos (I+D), plantas piloto y producción industrial a gran escala.

Los balances de materia y energía son fundamento de la ingeniería de procesos. Éstos consideran datos como número, tipo, propiedades y mix de productos que han de procesarse en las mismas instalaciones. Además, pueden considerarse factores como toxicidad de los principios activos, excipientes, actividad biológica, capacidades específicas de producción, ciclos de producción, etc. Se obtienen los diagramas de proceso y de flujo, recogiendo las correspondientes operaciones unitarias y balances resultantes. Dependiendo de la complejidad de los procesos de producción multiproducto, puede ser de gran utilidad el empleo de herramientas de simulación (ChemCAD, Inosym-Batch etc.). En un tiempo razonablemente breve, previo a la realización del proyecto, pueden identificarse diferentes escenarios de producción, posibles “cuellos de botella” y picos de consumo en las operaciones individuales de cada proceso, y calcular los resultantes costos de fabricación para cada producto.

De modo paralelo a la obtención de datos de consumo, se definen los posibles tipos de riesgo de contaminación (toxicidad de citostáticos, biocontaminación, etc) y se valora su riesgo en las operaciones individuales (intervención manual, etc.), dentro del contexto del proyecto de ingeniería. Se consideran las normativas locales y/o internacionales pertinentes.

Conforme al tipo de manejo de los productos en las diferentes operaciones unitarias, se distingue entre los sistemas abiertos y los cerrados, en consideración especial a su influencia en las máquinas e instalaciones, las salas limpias y los sistemas de ventilación. El documento básico para cualquier máquina e instalación de proceso es la bien conocida URS (User Requirement Specification) que, además de la descripción del equipo y su interrelación funcional con las demás máquinas e instalaciones, debe contener todos los datos esenciales básicos, contención, grado de automatización exigida, cualificación y documentación requerida para la ingeniería, construcción y entrega del proceso.

## SALAS LIMPIAS – ENTORNOS/EDIFICACIONES – INSTALACIONES AUXILIARES

El producto, con sus propiedades y procesos de producción, determina las condiciones del entorno (clases de las salas limpias). Es obvio que – a título de ejemplo - el envasado de productos cármicos o el proceso de cocción de productos panarios no requieren un entorno extremadamente limpio, en contraste a la fabricación de estériles realizada en un área limpia de alta clasificación.

Conforme a la sensibilidad y protección del producto, personal y medio ambiente, se observan muy importantes diferencias en cuanto a diseño y construcción de las fábricas y de las áreas limpias respectivas. Es evidente que el grado de limpieza corresponde a una determinada exigencia técnica, dada la presencia de polvo, partículas, aerosoles y demás impurezas en el aire del entorno. Además deben considerarse factores de influencia como la radiación (radiofármacos), vibraciones, impurezas procedentes del desgaste de maquinaria, sustancias pulverulentas o volátiles, además del importante factor humano (personal).

En cuanto al significado práctico esencial de la creciente aplicación tecnológica industrial de salas limpias en el sector de la ciencia de la salud, cabe destacar lo siguiente:

- Crecientes requerimientos de calidad (clase A, por ejemplo, según GMP)
- Exigencias legales locales e internacionales (cGMP, FDA).
- Miniaturización vs. nanotecnología.
- Responsabilidad civil y penal de la industria farmacéutica, de productos médico-sanitarios y otros sectores de actividad afín.
- Sustitución de materiales: progresivo empleo de materiales plásticos con crecientes exigencias para productos, máquinas y salas limpias (envasado primario de productos farmacéuticos, por ejemplo).
- Protección de operarios y pacientes (contención y bioseguridad).

En términos prácticos y simplificados, puede constatarse que el objetivo de la tecnología de salas limpias consiste en proteger procesos y productos sensibles de impurezas microscópicas. Ello, en la práctica y en consideración de la influencia multifactorial del entorno, exige un amplio y profundo conocimiento tecnológico basado en una consistente experiencia industrial. Se requiere una visión y acción integral del proveedor de ingeniería y construcción, en cuanto a ventilación-climatización, filtración, edificación, personal, vestuario, máquinas, materiales, superficies, electrostática, esclusas, logística y otros.

Cabe mencionarse aquí una de las herramientas ingenieriles de creciente aplicación en simulación de salas limpias, procesos y fábricas, la herramienta CFD (*Computational Fluid Dynamics*), en cuya aplicación las variables son: velocidad, turbulencia, presión, temperatura y concentración.

La normativa EU-GMP de aplicación a la industria farmacéutica define el **área de contención** (para prevenir al medio ambiente de la contaminación por agentes biológicos), el **área controlada** (prevención de la entrada incontrolada o el escape incontrolado de microorganismos) y el **área limpia** (prevención de la contaminación por partículas y microorganismos). Cabe destacar aquí que, además de las menciones por la EU-GMP, la terminología de las cGMP contempla la contaminación por productos y principios activos de alta potencia, así como la contaminación por radionúclidos. Puede mencionarse un amplio compendio de normativas en función de las diferentes regiones (FDA en EEUU, Swissmedic en Suiza, TGA en Australia, etc.), legislación relacionada con industria y productos, reglamentos, normativas y directrices (VDI 2083 – técnica de salas limpias; DIN-EN-ISO 14644 – salas limpias y áreas limpias; ISO 14698 Biocontaminación y otros.). Esta normativa es de aplicación tanto en la ingeniería y la construcción como en la operación.

Instalaciones existentes y algo más anticuadas han de actualizarse conforme a la normativa vigente. Para la fabricación de productos estériles, por ejemplo, también pueden ser de gran utilidad las ISPE *Guidelines (International Society for Pharmaceutical Engineering)* [6]. Estas guías son complementarias a la normativa arriba reseñada.

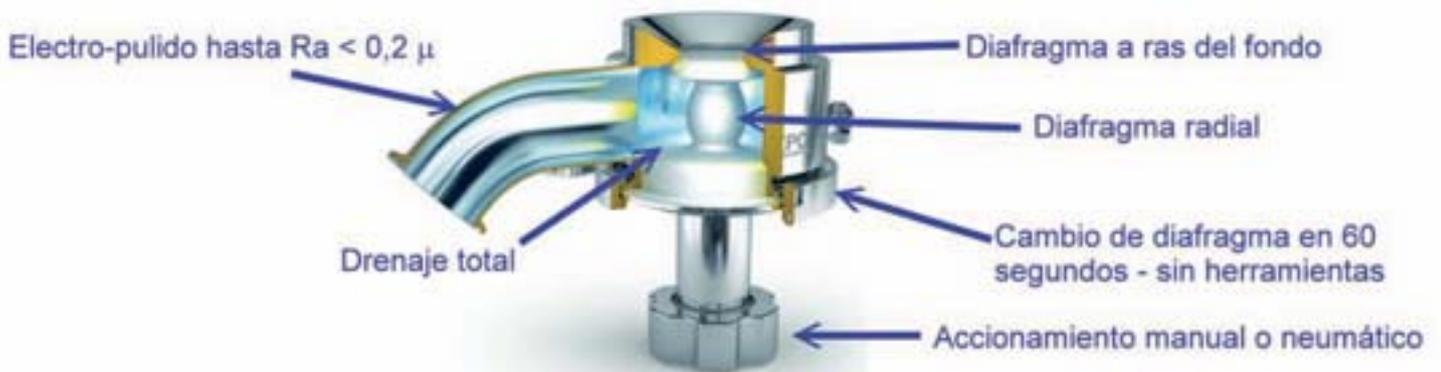
Frente a la seguridad del producto se encuentra la seguridad de los operarios y del entorno. La Figura 2 [2] muestra las posibles combinaciones de protección en función de los productos (citostáticos, biológicos, etc.) y procesos. El reto para la implementación práctica de un diseño óptimo yace en definir el punto de equilibrio para la seguridad, en consideración de los estándares GMP para áreas de presión diferencial positiva (dirección del flujo de aire contraria al producto), versus los estándares EHS (*Environmental, Health and Safety*) en áreas de presión diferencial negativa (flujo de aire en dirección al producto).

Aquí, para la ingeniería y construcción, los criterios a tener en consideración son los siguientes.

Protección del producto:

# ASEPCO

Nº 1 en EE.UU para aplicaciones bio-farmacéuticas



Válvula de fondo  
- para montaje excéntrico

L/D=0  
Sin zona muerta



Válvula point of use  
(bucles de agua)



Válvula de fondo  
- para reactores iso-térmicos



Válvula de proceso



Válvula de muestreo



Válvula en línea



Válvula selectora (3-vías)



Válvula block y bleed

info@asepco-spain.com  
www.asepco-spain.com  
Tel: 620 838 814

# SALAS BLANCAS

- Condiciones ambientales adecuadas (temperatura, humedad, tasa de renovación, otros)
- Prevención de la contaminación (partículas y microorganismo)
- Prevención de contaminaciones cruzadas
- Minimización de riesgos de mezclado y confusión de materiales.

Protección de personal y del entorno:

- HAPIs (principios activos de alta potencia), productos tóxicos (citostáticos, antibióticos, hormonas, etc.)
- Agentes biológicos (patógenos, virus, etc.)
- Radiación (radiofármacos)
- Protección segura contra accesos incontrolados

Un detallado diseño conceptual especializado facilita la consecución de un equilibrio óptimo entre las máximas prestaciones de protección y seguridad frente a la optimización económica en cuanto a inversiones y costos de operación. Éste es uno de los ejemplos de cómo un diseño correcto y completo maximiza las funciones y minimiza las inversiones, siendo éstas últimas función directa de la clase de áreas limpias. Además, como alternativa a las grandes extensiones de salas blancas se ofrecen los sistemas localizados ("mini-environment").

A título de ejemplo, se describen a continuación algunos de los diferentes conceptos de salas limpias.

- **Concepto de flujo laminar:** En la industria farmacéutica se encuentra regulado conforme a las clases A/B. El concepto incluye la subcompartimentación de sistemas limpios dentro de la misma sala, tal como ocurre también con el empleo de cabinas de flujo laminar. El diseño conceptual enfoca la compartimentación funcional de la sala de producción en las zonas limpias, conforme a sus respectivas clases y localizaciones requeridas. El conjunto de inversión queda óptimamente ajustado.
- **RABS vs. aislador:** Además de su aplicación generalizada en la industria farmacéutica, también farmacias y hospitales emplean cada vez más estos sistemas. El concepto RABS (Restricted Access Barrier System), con sus diferentes clases, se aplica en función de productos y principios activos y ofrece una mejor separación entre personal y producto. En la aplicación del envasado de estériles en zonas de clase A, por ejemplo, la hermeticidad del RABS es limitada en comparación con el concepto de aislador. La elección en-

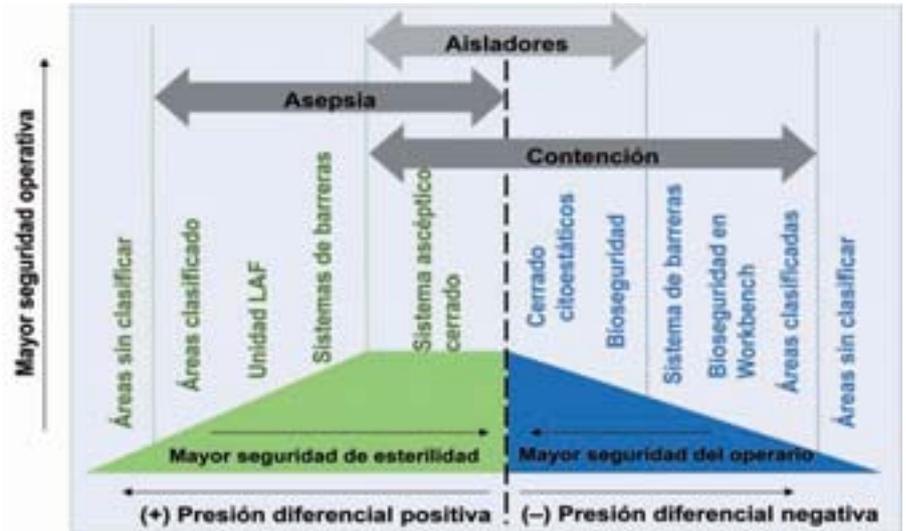


Figura 2. Diagrama basado en el concepto PDA "isolator continuum" [2]

tre ambos conceptos también depende de criterios como los costos de inversión, operación y mantenimiento, tiempo de operación, tipo de modernización, requerimientos de limpieza, lotes y análisis de riesgos inherentes.

- **Aislador:** El aislador ofrece el aislamiento completo del puesto de trabajo del producto y/o el principio activo. El operario se encuentra en la zona de clase D o C. La limpieza/esterilización del aislador puede realizarse con peróxido de hidrógeno (reducción letal log -6). El aislador se emplea especialmente en casos de elevada exigencia en cuanto a producto o protección personal.

### 3.- Identificación de las interfaces de componentes en la realización del proyecto de ingeniería y construcción

#### 3.1 Interfaz: procesos – máquinas/ instalaciones

En proyectos relacionados con procesos y máquinas es esencial realizar, al principio del proyecto, una completa toma y definición de datos y parámetros; tanto más completa sea ésta tanto menor el costo y mejor el resultado del proyecto. Ello requiere una excelente coordinación de la ingeniería entre todas las partes participantes (ingeniería, propiedad, empresas subcontratadas, etc.), especialmente en proyectos internacionales donde solo unos pocos proveedores de ingeniería y construcción ofrecen la necesaria preparación para cumplir con las exigencias de coordinación e ingeniería administrativa (normativa local). Un amplio conocimiento, una sólida experiencia y gran flexibilidad del proveedor de ingeniería facilitan - conjunta-

mente con el empleo de destacadas herramientas de diseño, el concepto modular de procesos y plataformas tecnológicas – que en cualquier parte del mundo puedan conseguirse óptimos resultados de proyecto realizados.

Una vez obtenida una completa base de datos, considerados los espacios disponibles y realizada la selección funcional de equipos y máquinas, se desarrollan los layout correspondientes. Se consideran factores diversos, como productos y principios activos, y se establece la necesaria distribución y separación zonal.

#### 3.2 Interfaz: salas limpias – instalaciones auxiliares – edificaciones

Conforme a las GMP (EU), cada operación productiva requiere su correspondiente entorno y grado de limpieza. Este principio se aplica en todo tipo de actividades, también en la fabricación de productos médico-sanitarios (gasas, etc.), la de cremas en la industria cosmética o, incluso en el llenado aseptico en frío en la industria alimentaria. El modelo de capas reseñado en la referencia bibliográfica [1] puede ser de utilidad para el lay-out y la definición de las condiciones en las áreas clasificadas, de las esclusas para personal y materias, respectivamente, conforme a los diagramas de tránsito y flujo definidos. Se incluyen los diagramas funcionales de operaciones, normativa y definición de espacios. Una vez obtenidos los lay-out básicos, se procede a los siguientes detalles:

- Plano de tránsito y flujo de personal y materias
- Plano de zonas higiénicas
- Plano de zonas presurizadas

**PLANO DE TRÁNSITO Y FLUJO DE PERSONAL Y MATERIAS:**

El diseño conceptual recoge la planificación de dentro hacia fuera, siendo el proceso la condición básica determinante. Se consideran los flujos de materias primas, auxiliares, los materiales de envasado y empaquetado y las materias residuales. Se definen las correspondientes esclusas para materias y personal, respectivamente, de entrada y salida de las diferentes zonas de producción, la separación de los dispositivos limpios de los usados y los respectivos procesos de limpieza y almacenamiento intermedio. El flujo y tránsito en la producción puede situarse a diferentes alturas (cotas), con las respectivas cantidades de producto, los almacenamientos intermedios y sistemas de transporte. El diseño del tránsito de personal es de recorridos cortos y directos, evitándose atravesar las zonas de producción, los cruces, separándose los recorridos del personal perteneciente a las diferentes clases zonales. Es recomendable considerar diferentes esclusas inter-zonales para las entradas y salidas, respectivamente.

La separación del flujo de materias del tránsito de personas es imprescindible.

**PLANO DE ZONAS HIGIÉNICAS:**

Se definen todas las áreas clasificadas, no clasificadas y de flujo laminar. En función de la clase zonal, se consideran los tipos de esclusas y los tratamientos necesarios en la misma transición zonal de materias (cambio de paleta, limpiezas, etc.) y de personal (vestuarios y dispositivos sanitarios incorporados).

**PLANO DE ZONAS PRESURIZADAS:**

Se establecen los conceptos de flujo y presión diferencial que son fundamento para el diseño de las diferentes áreas y sus correspondientes sistemas de ventilación/climatización.

En el caso de sustancias no altamente activas, en cuya área de proceso se permite un ligero vacío (estando protegidas las zonas críticas), el diseño establece un incremento diferencial de la presión entre las zonas de menores exigencias a las áreas de mayores exigencias. Las esclusas respectivas para

materias y personal incorporan una zona de presión diferencial intermedia que garantiza en todo momento un flujo controlado de "limpio" hacia "menos limpio", e incluye las correspondientes puertas enclavadas. En el caso de áreas de proceso con presencia de sustancias de alta actividad o agentes biológicos, se prevé, además, una zona de protección en sobrepresión alrededor del conjunto de las áreas de proceso.

Mediante las interfaces principales arriba descritas (interfaz: máquinas-instalaciones e interfaz: salas limpias) se definen las conexiones y las correspondientes exigencias técnicas referidas a las instalaciones y servicios auxiliares de agua, energía, ventilación, electricidad y automatización, entre otras. También se concretan las actividades de manejo de las máquinas ubicadas en las diferentes áreas ◀◀

Este artículo continúa en Integración de sistemas desde el enfoque de un proveedor de ingeniería y construcción: praxis y realidad. Parte II

## Innovating to Solve Future Challenges Today



Looking for an alternative to gelatin capsules?

Look no further. Qualicaps Quali-V®: the first pharmaceutical-grade hypromellose (HPMC) capsule readily soluble at pH 1.2

- Low moisture content
- Excellent physical and chemical stability
- Rapid dissolution with no cross linking
- Available in various grades for solid oral dosage forms, dry powder inhalation and liquid-fill applications

CAPSULES • EQUIPMENT • TECHNOLOGY  
www.qualicaps.com

**Qualicaps®**  
Innovating to Solve Future Challenges Today