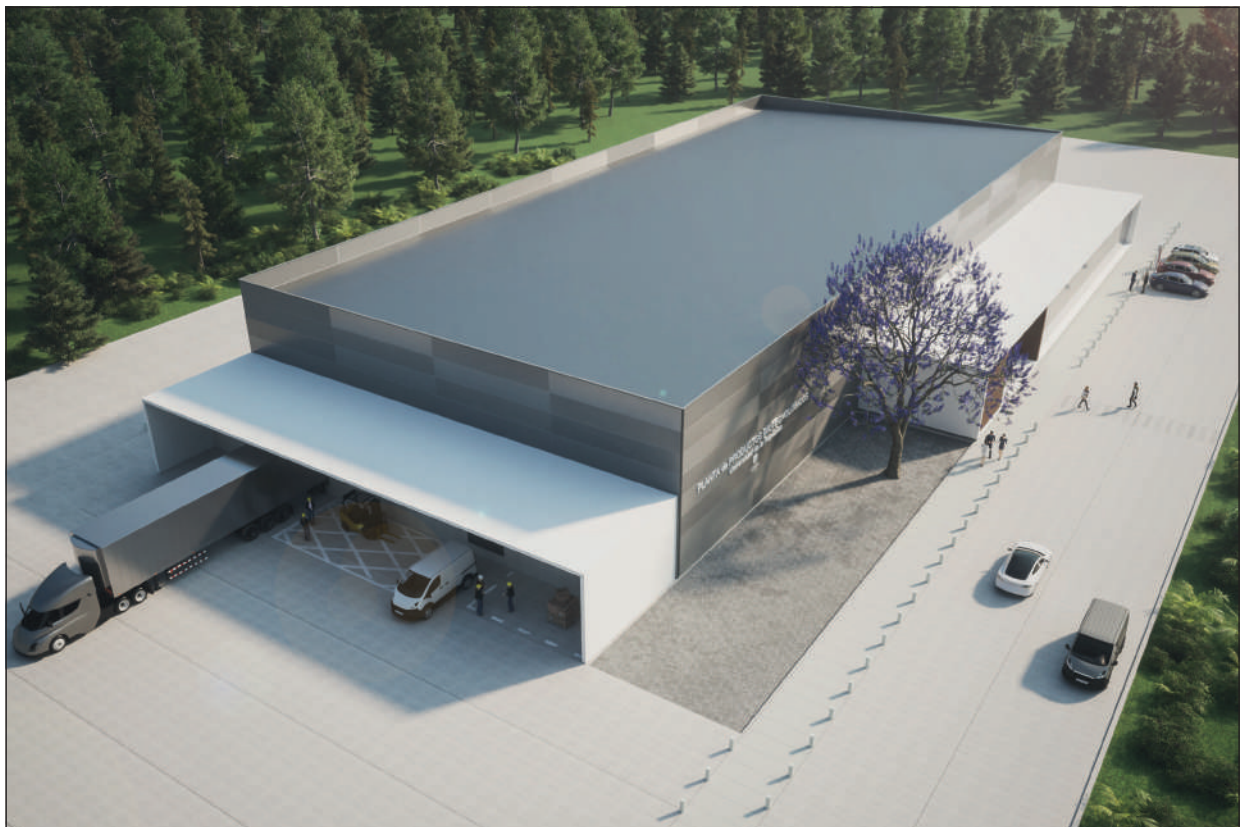


Proyecto Planta de Productos Biotecnológicos

Universidad de la República

Mayo | 2023



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

Intro

El proyecto de diseño, construcción y puesta en marcha de la Planta de Productos Biotecnológicos está enmarcado dentro de los requerimientos vigentes para plantas que manejan materiales de origen biológico obtenidos a través de ingeniería genética.

El alcance del mismo va desde la etapa de investigación, pasando por el desarrollo del proceso de obtención en cantidad y calidad adecuada del ingrediente farmacéutico activo biotecnológico, pasando por la formulación, fraccionamiento en sus envases primarios hasta el acondicionamiento final.

Equipo Técnico:

Arquitectura + Lab-planning

Arq. Juan Andrés Marín
LAB Sud

Servicios Auxiliares

Ing. Quim. Julio Cameto
Ozox SRL

Ingeniería Farmacéutica

Dr. Alejandro Riva
Novatech

Asesoramiento Técnico Biotecnológico

Dra. Ana Paula Fernandez & Equipo Técnico
Universidade Federal de Minas Gerais

Queremos expresar nuestro especial agradecimiento a los asistentes académicos del Decanato de la Facultad de Química (UdelaR):

Q.F. Rubén Cano
Q.F. Eleonora Scoseria

por el apoyo técnico incondicional, dedicación y articulación con los diversos actores.



MEMORIA TÉCNICA de ANTEPROYECTO

Planta de Productos Biotecnológicos

Montevideo / UY

Fecha del Documento: MAY 2023

Documento: Memoria Descriptiva de Anteproyecto

Autor: Ing. Quím. Julio Cameto , Dr. Alejandro Riva y Arq. Juan Andrés Marín.

Comitente: Universidad de la República

Destino: Planta de Productos Biotecnológicos

Etap: Anteproyecto General de Proyecto



Imagen. Perspectiva exterior del proyecto para la planta de Productos Biotecnológicos para la UdelaR.



TABLA DE CONTENIDO

1. OBJETIVO	6
2. PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS	6
3. FUNDAMENTOS Y DESAFÍOS DE ESTE ANTEPROYECTO	8
4. INFRAESTRUCTURA PROPUESTA	9
5. MEMORIA TÉCNICA - ARQUITECTURA & LAB-PLANNING	12
5.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LAYOUT	12
5.2 MATERIALES Y EQUIPAMIENTO ARQUITECTÓNICO	15
5.2.1 SISTEMA DE PANELERÍA	15
5.2.2 ABERTURAS INDUSTRIALES	21
5.2.3 INSTALACIÓN HVAC	23
5.2.4 INSTALACIONES GENERALES	24
5.2.5 TERMINACIONES GENERALES	25
5.2.6 EQUIPAMIENTO Y MOBILIARIO	28
5.2.7 EQUIPAMIENTO LOGÍSTICO	30
5.2.8 SUSTENTABILIDAD Y EFICIENCIA ENERGÉTICA	31
6. MEMORIA TÉCNICA - INGENIERÍA FARMACÉUTICA	34
6.1 INTRODUCCIÓN	34
6.2 EVALUACION DE RIESGO	34
6.3 PLANTA INDUSTRIAL.....	35
6.4 PRODUCCIÓN (INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS).....	38
6.5 PRODUCCION (PRODUCTO TERMINADO).....	41
6.5.1 ELABORACION DE SEMIELABORADOS.....	41
6.5.2 FRACCIONAMIENTO EN ENVASES PRIMARIOS.....	42
6.6 SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO.....	43
6.6.1 Aire comprimido farmacéuWco ISO 8573-1.....	44
6.6.2 Agua purificada PW según USP 43.....	45
6.6.3 Agua para inyectables y vapor puro (WFI y PS) según USP.....	48
6.6.4 Distribución de Nitrógeno gaseoso.....	50
6.6.5 Planta de agua residuales industriales.....	50
6.6.6 Equipamiento para servicios auxiliares.....	50
6.6.6.1 AIRE COMPRIMIDO.....	50
6.6.6.2 AGUAS FARMACEUTICAS.....	51
6.6.6.3 TRATAMIENTO DE AGUAS RESIDUALES INDUSTRIALES.....	52
6.7 SISTEMAS INFORMÁTICOS.....	52
6.8 EQUIPOS PRINCIPALES	52
7. ESTIMACIÓN DE INVERSIÓN	69
7.1 ESTIMACIÓN DE INVERSIÓN	70
7.2 ESTIMACIÓN DE COSTOS OPERATIVOS	70
8. REFERENCIAS	72

INTRO.

1. OBJETIVO

Establecer las bases para evaluar la factibilidad de construir y operar instalaciones de investigación, desarrollo manufactura y control de calidad de productos biotecnológicos que pueda brindar al país mayor independencia y mejorar los costos asociados a productos de alto costo.



Imagen. Perspectiva aérea del proyecto para la planta de Productos Biotecnológicos para la UdelaR.

2. PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

La producción de medicamentos biotecnológicos utilizando tecnologías de un solo uso consta esencialmente de dos etapas:

- + Producción del ingrediente activo (drug substance – DS) mediante un proceso como el esquematizado en la Figura 1 (Abhinav A. Shukla, 2013) que consta de un proceso upstream hasta la cosecha de la sustancia y un proceso downstream de purificación.

- + Formulación del ingrediente activo, esterilización y envasado / etiquetado / estuchado para la obtención del producto terminado (drug product – DP).

Esta segunda etapa es esencialmente la misma que se emplea para la elaboración de medicamentos inyectables con principios activos sintéticos.

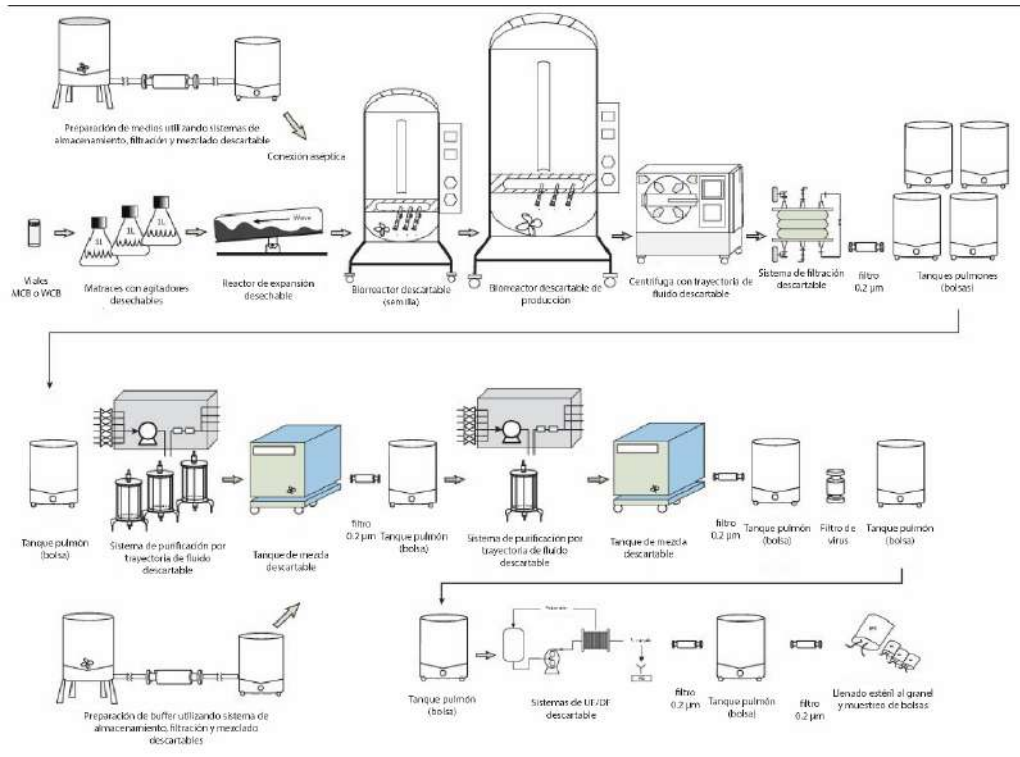


Figura 1

Una parte fundamental previa a la elaboración del ingrediente activo es la puesta a punto de la metodología de producción a los efectos de garantizar que la biomolécula tendrá la calidad, seguridad y eficacia necesarias.

En la figura 2 se esquematiza las diferentes etapas



Figura 2 - Modalidades de trabajo



Tal como se puede apreciar en el esquema anterior, la unidad podrá realizar sus propios desarrollos para continuar el proceso de manera integral, ofrecer esos desarrollos a terceros o recibir desarrollos de terceros.

Similarmente en el caso de los ingredientes activos que pueden tener como finalidad constituirse en reactivos de diagnóstico o medicamentos / vacunas de uso humano o veterinario, la producción puede ser propia, por terceros, para terceros o puede comprarse directamente el ingrediente activo en el mercado internacional.

La formulación y envasado del producto terminado puede ser propia, para terceros o realizarse eventualmente por terceros.

3. FUNDAMENTOS Y DESAFÍOS DE ESTE ANTEPROYECTO

En el momento de la pandemia quedó claro que, si bien Uruguay cuenta con una infraestructura de investigación madura y con capacidad para reaccionar rápidamente en el área de reactivos de diagnóstico, carece de una infraestructura de desarrollo y producción de medicamentos biotecnológicos.

La industria de productos biológicos tiene más desarrollo en medicina veterinaria que en medicina humana y no abarca, por lo menos de manera significativa la producción por tecnología recombinante sino que la manufactura de una vacuna veterinaria viral, por ejemplo, se basa en cultivar células, infectarlas con el virus, generar el antígeno y posteriormente inactivar. Lo mismo ocurre en las vacunas veterinarias bacterianas.

En contraste, Argentina y Brasil cuentan con instituciones en condiciones de producción biotecnológica a diferentes escalas y la pandemia demostró que contaban con una mayor capacidad de reacción.

Este complejo de investigación, desarrollo, producción y control de calidad busca zanjar la brecha que tenemos con la región y el mundo a través del diseño y construcción de módulos flexibles, acordes al estado del arte y que puedan utilizarse según las necesidades.

Se parte de la premisa de trabajar con niveles de bioseguridad iguales o inferiores a 2 pero con una estructura fácilmente adaptable a diferentes proyectos.

Este es, justamente uno de los principales desafíos de este proyecto: generar una planta que pueda responder rápidamente, dar servicios al sector público y privado y que sea multifunción a pesar de las incógnitas sobre qué y cuánto producir.

A priori se plantea la producción 3,5 millones de unidades de producto terminado por año, pero es difícil trazar hacia atrás la escala necesaria en las etapas anteriores, dado que dependerán fuertemente de:

- Cuál sea la drug substance (DS) y el rendimiento de su proceso asociado.
- Si esa DS es producida o adquirida.

INFRAESTRUCTURA PROPUESTA

Se propone el diseño y construcción de los siguientes módulos:

1. **Investigación:** dotado de salas y equipos para el desarrollo de vacunas / otros productos biotecnológicos.
2. **Producción de ingredientes activos biotecnológicos (drug substance – DS):** Módulo basado en un concepto flexible de planta piloto o planta de producción y utilizando tecnología single use para efectuar los pasos de producción upstream y downstream sobre la base de tecnología transferida desde otros centros tecnológicos o del módulo de investigación.

Se sugiere adoptar un esquema similar al propuesto por Witcher & Silver (Mark Witcher, Part 1, 2018) (Mark Witcher, Part 2, 2018) que mediante un diseño flexible permite trabajar a escala:

- Preclínica
- Clínica
- Comercial

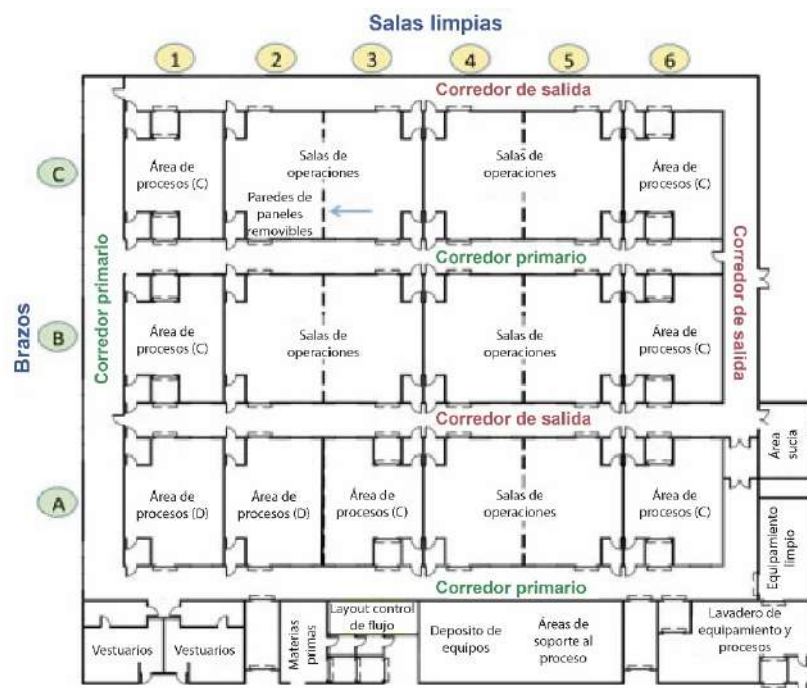


Figura 3 - Tomada de Witcher, Parte 1



La figura muestra una planta multi propósito con un layout de 18 salas limpias multifuncionales en 3 ramales (A, B y C) donde cada ramal tiene 6 áreas de operación (1 a 6).

Estas instalaciones contarían con equipamiento que permita la producción de proteínas recombinantes y la aplicación de tecnología de mRNA.

Se tomaron también en cuenta los conceptos de Levine (Howard L. Levine J. E., 2012) (Howard L. Levine R. S., 2013) que enfatizan el uso de tecnologías de un solo uso y de Bozenhardt (Bozenhardt, Layout rules, 2021) (Bozenhardt, Intro, 2021).

Control de calidad, incluyendo:

- a. Bioterio (a evaluar si se incorpora o si se tercerizará localmente o en el exterior).
- b. Sector fisicoquímico
- c. Sector microbiológico
- d. Sector biológico

Formulación / envasado dotado de equipamiento para:

- a. Liofilización
- b. Envasado en viales
- c. Envasado en jeringas pre-llenadas

Dependiendo del mercado objetivo y del estudio de riesgo realizado en cada caso, este módulo podría utilizarse para productos no biológicos / biotecnológicos.



MEMORIA TÉCNICA
ARQUITECTURA + LAB-PLANNING



5. MEMORIA TÉCNICA

ARQUITECTURA & LAB-PLANNING

El diseño del actual documento tiene por objeto el desarrollo de un **LAYOUT ARQUITECTÓNICO** para el nuevo edificio para PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS de carácter *GMP* (Good Manufacturing Practices).

5.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LAYOUT (ARQUITECTÓNICO)

PROGRAMA y CRITERIOS GENERALES de DISEÑO.

El diseño del edificio para productos biotecnológicos esta pensado con una lógica de Master Plan que prevé su crecimiento de forma natural, con una circulación estratégicamente diseñada para optimizar la ampliación de distintos sector y funcionar con un esquema circulatorio en peine. La circulación jerarquiza sectores, moldea espacios programáticos y distribuye las actividades para dar núcleos de funcionamiento adecuados a los requisitos de trabajo.

Los bloques programáticos responden a esquemas de funcionamiento aplicados a respetar las pautas sanitarias, evitar la contaminación cruzada y permitir una dinámica de producción adaptada a los distintos equipos de trabajo previstos en un único edificio.

Los distintos sectores están preparados para dialogas adecuadamente con el entorno y las distintas actividades relacionadas con el exterior y terceros. El edificio propone accesos claros de personal de oficina y de planta sobre el sector frontal, brinda un acceso vehicular de trabajo (Materia Prima y Producto Terminado) hacia un lateral, y finalmente busca volcar los servicios y equipos y maquinaria hacia la zona posterior del edificio.

El sistema de loop de ingreso de materia prima por el depósito genera una circulación con un diagrama de retorno llegando al mismo punto con otro depósito de producto terminado alcanzando la misma playa de maniobras y docks de carga.

El actual proyecto se ha diseñado y configurado basado en conceptos y criterios arquitectónicos que aplican y respetan lineamientos *GMP* .



Las zonas y grandes ítems previstos a tratar en el **LAYOUT Arquitectónico** han sido definidos de esta forma:

- Zona 1. Acceso + Administración + Oficinas
- Zona 2. LCC
- Zona 3. API
- Zona 4. Preparado, Llenado y Acondicionado
- Zona 5. Depósitos de Materia Prima y Producto Terminado.
- Zona 6. Entrepiso Técnico
- Zona 7. Zona Servicios Exteriores

La planta tiene como fin principal el desarrollo de procesos farmacéuticos GMP. La planta busca acoplarse a los requisitos pautados por el Ministerio de Salud Pública. El bloque programático de salas limpias que se contempla, responde a un diseño de clases CNC, D, C, y B.

El lay out del bloque farmacéutico nos permite definir la circulación de materia prima, insumos, personal, materiales y producto terminado, en cumplimiento con las buenas prácticas de manufactura (GMP).

CUADRO de SUPERFICIES (incluye exteriores).

COLOR	REFERENCIA DE ZONAS TIPO	ÁREA (m ²)
	Circulación Limpia	828,73
	Depósito MP	270,00
	Depósitos PT	270,00
	Entrepiso Técnico	500,00
	Laboratorio	1.061,21
	Servicios	121,50
	Vestuarios	99,00
	Zona Administrativa + Acceso	170,10
		3.320,54 m²

CONFIGURACIÓN GENERAL de LABORATORIOS.

La planta tendrá una configuración típicamente de laboratorios de producción, donde exista un sector definido de salas limpias con todos los servicios requeridos en condiciones sanitarias adecuadas (GMP) y un sector de cielorraso técnico donde se disponga la infraestructura de servicios, tendido de ductos, caños, cableado y equipos.

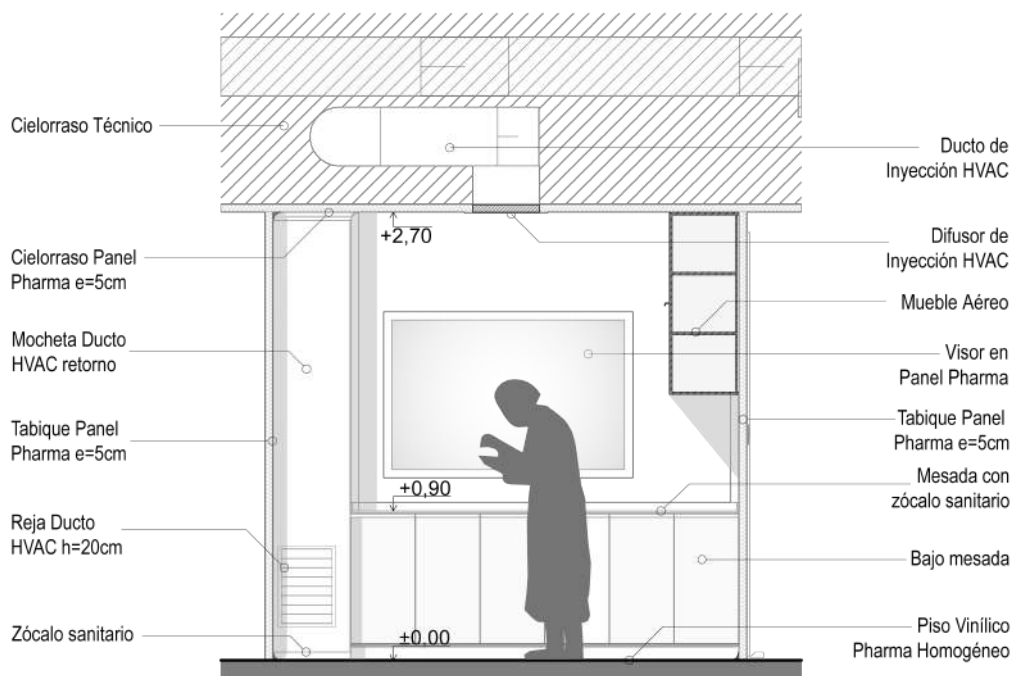


Imagen. Sección arquitectónica de sala limpia con vistas al cielorraso técnico transitable.

5.2. MATERIALES y EQUIPAMIENTO ARQUITECTÓNICO.

5.2.1 SISTEMA de PANELERÍA.

PANELES (SISTEMA CONSTRUCCIÓN CIVIL ENVOLVENTE).

Sistema : **Panel Lana Roca**

Zona / Sector: **General Exterior / Envolverte**

La panelería exterior para paredes será de tipo PANEL LANA ROCA PIR

Panel constituido por dos placas de acero y núcleo aislante de poliuretano rígido tipo sándwich inyectado en línea continua y ambas caras en lámina de acero galvanizada prepintada.

Color: Blanco (ambas caras) (Ref.: Bianco Grigio - RAL 9002)

Alma: PIR

Caras: Acero Prepintado e = 0.5 mm.

Espesor: 80 mm

Mayor poder aislante

Buena resistencia mecánica

Mayor durabilidad

Ejecución rápida

Disposición flexible



Foto. Sistema de Panelería de Lana Roca para envolvente.

PANELES PHARMA GMP (SISTEMA CONSTRUCCIÓN PLANTA).

Sistema : **Panel**

Zona / Sector: **Planta de Producción / Laboratorios**



El sistema de panelería propuesto es el que se utilizará para las zonas de áreas limpias de acuerdo a los estándares GMP. Se maneja un sistema de panelería prefabricado multicapa de tipo panel sandwich. El panel será de ancho 1,12m/1,16m (promedio) y largo variable de acuerdo a lo indicado en los recaudos. Los espesores mencionados son de 50 mm (en tabiques) y 50 mm (en cielorraso). El sistema posee un sistema multiencastrado en sus cantos –tipo machimbrado-. El panel será de alma PIR o PUR, con revestimiento bilateral de chapa de acero galvanizado repintado epoxi y acabado poliéster color blanco.

Será imprescindible asignar un personal con comprobada experiencia en el montaje del sistema de panelería farmacéutica propuesto.

Se entiende que la opción panelería es un “sistema”, por lo cual, las puertas, visores y demás complementos y accesorios pueden suministrarse e instalarse de acuerdo a lo conveniente para el sistema correspondiente contratado y seleccionado.



Todos los accesorios necesarios deberán ser tenidos en cuenta para el montaje. No utilizarlos puede dar fallas a nivel sanitario, constructivo, estructural o de estanqueidad.

Implementar parcialmente el sistema o combinarlo con otros sistemas constructivos, puede evitar alcanzar el objetivo. Esto deberá ser dirigido y controlado por profesionales y/o técnicos con experiencia en el diseño de estas instalaciones.

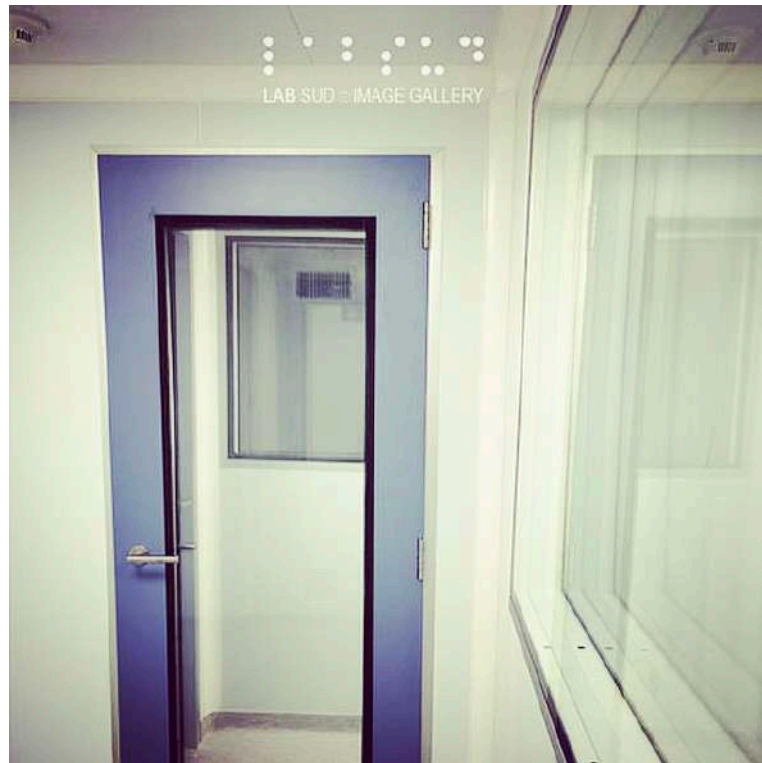


Foto. Ej. Sistema GMP de Panelería aplicado en un bloque de salas farmacéuticas.

Todas las uniones entre panelería, visores, puertas, luminarias, rejillas de HVAC, plaquetas de instalación eléctrica o tensiones débiles, o cualquier otra hendidura que pudiera existir en la zona de laboratorios, deberá quedar perfectamente sellada brindando estanqueidad total.

VISORES (SISTEMA PHARMA).

Los visores serán parte del sistema pharma al igual que las puertas. Es fundamental que estas aberturas tengan una estanqueidad perfecta, ya que el proceso de tratamiento del aire no permite filtraciones. Las ventanas o visores, en todos los casos, serán colocadas aplomados a ambas caras del tabique o panel, de manera que las siempre quedarán coplanares a ambas caras de las salas.



PUERTAS (SISTEMA PHARMA).

Las puertas serán parte del sistema pharma al igual que los visores. Estas corresponden a parte de los sistemas constructivos con el foco en desarrollo de programas farmacéuticos.



Foto. Aberturas del sistema de panelería farmacéutica GMP.



PANELES (SISTEMA CÁMARA de FRÍO).

Para el cerramiento y construcción de la Cámara de Frío Y Freezer. Para este fin se prevee implementar paneles lisos -sin estrias- de forma de mejorar la superficie expuesta al interior de la cámara.

Estos sistemas presentados están diseñados mediante un sistema de encastre tipo machihembrado que luego se sella con silicona neutra en su junta de unión con un cordón continuo.



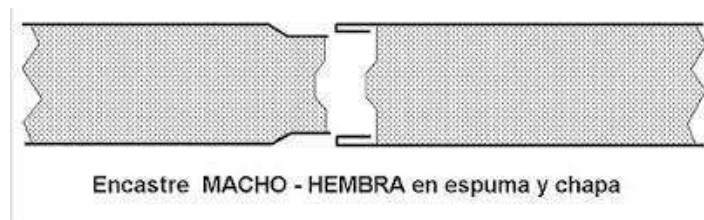
Sistema : **Panel EPS** (Isopanel)

Zona / Sector: **Cámara de Frío 2 a 7°C y Freezer**

Las láminas exteriores del Isopanel son de chapa de acero de espesor 0.5mm con un recubrimiento anticorrosivo de zinc, formando una protección catódica y una pintura de fondo primario, que actúa como primer y finalmente una pintura poliéster de alto rendimiento.

Esta última viene recubierta por un film de polietileno a manera de protección, el cual se recomienda retirar en el momento justo de terminar la obra. El núcleo del Isopanel® es de poliestireno expandido Espumaplast®, de peso específico aparente tipo II (16-20 Kg/m).

Mismo está catalogado por la norma DIN 4102 como difícilmente inflamable, no presentando cambios físicos entre los -150°C y los 90°C , momento en el que comienza a reducirse. El coeficiente de conductibilidad térmica es 0.035 W/mK . La resistencia a la compresión del núcleo de poliestireno expandido -con un 10% de recalcado- es de $0.11\text{-}0.16 \text{ N/mm}^2$.



Los paneles poseen superficies totalmente lisas y encajes perfectos, garantizando un acabado higiénico sanitario y excelente resistencia mecánica y térmica. Ideal para diseños de salas limpias u oficina, montaje fácil, rápido y modular.

- Superficies lisas e higiénicas
- Excelente acabado
- Agilidad en la instalación
- Excelente aislamiento térmico
- Economía en energía y equipo de climatización
- Buen comportamiento ante el fuego

Características técnicas:

Panel sala limpia de caras metálicas y núcleo de poliuretano rígido, con un excepcional aislamiento térmico, alta durabilidad y juntas machimbradas que garantizan su estanqueidad y facilidad de montaje.

Revestido de acero de ambas caras: 0.5 mm y 0.5 mm

5.2.2 ABERTURAS INDUSTRIALES.

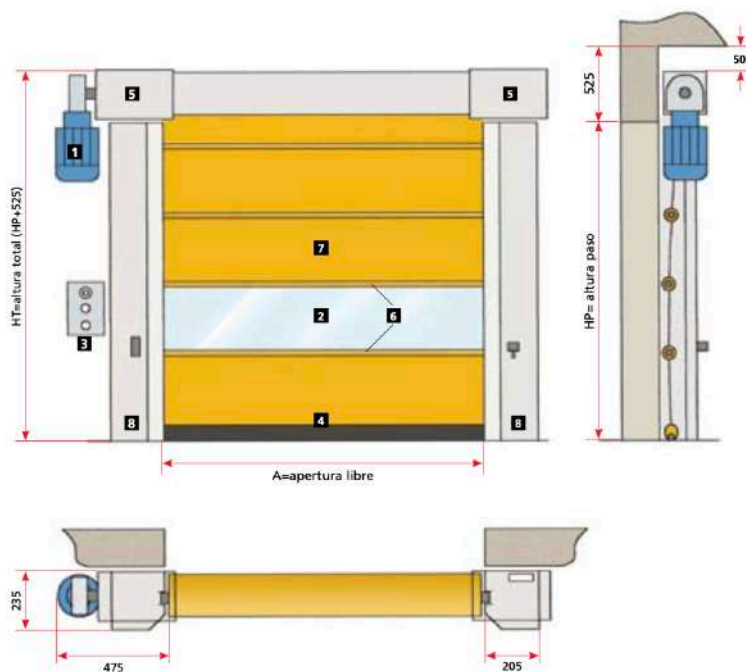
ABERTURAS (LOGÍSTICA)

Sistema : **Puerta Rápida Enrollable**

Zona / Sector: **Logística + Depósito CRT**

Puertas rápidas enrollables para interior de depósitos fundamentalmente, donde el tránsito de vehículos con elevador y carga de material requiera facilidad y eficiencia de traslados.

La puerta Fast Zip es una gran solución para aislar entornos que tienen un alto flujo de personas o equipos. Con sistema de auto reparación, en caso de impactos, debido al cierre lateral en forma de cremallera. Esta puerta es ideal para operaciones que no se pueden detener, generando además un muy bajo costo de mantenimiento.



- 1 Grupo motriz autofrenante.
- 2 Línea de ventana (60 cm de altura).
- 3 Cuadro de maniobras y seguridades que permite todo tipo de accionamientos en baja tensión (12 V.D.C.), con grado de protección IP-55.
- 4 Banda inferior anti-impactos con ajuste al pavimento.
- 5 Tapas externas.
- 6 Barras de rigidez.
- 7 Tela de P.V.C. autoextinguible.
- 8 Estructura autoportante de acero.

Sistema : **Puerta Rápida**

Zona / Sector: **Cámara de Frío 2 a 7°C y Freezer.**

Puerta Rápida FAST 30.

La puerta Fast 30 tiene una alta capacidad de aislamiento térmico y, combinada con su rápida apertura y cierre, ahorra energía y reduce los costos operativos. El Fast 30 se puede utilizar para temperaturas de hasta -30°C, una opción ideal para aplicaciones en interiores entre ambientes fríos o helados.

Marco: Acero pintado o acero inoxidable

Características de hoja: Thermoflex de 15 mm, con coeficiente de transmisión térmica 0,035 W / (m.K) a 0 ° C

Sistema : **Portón Seccional.**

Zona / Sector: **Dock de Carga**

El portón seccional (ZONA DE DOCK DE CARGA) será de panel aislante de 40 mm (exterior), tipo modelo ECO DOCK con materiales y aislantes que dan perfecta estanqueidad. Estas serán de movimiento y apertura vertical para minimizar el espacio físico.



Sistema : **Fuelle de Dock de Carga**

Zona / Sector: **Dock de Carga**

Se instalará un sistema de abrigo retráctil en la zona de dock de carga.



5.2.3 INSTALACIÓN HVAC

Se trata una nueva planta de productos biotecnológicos y consta de un edificios con distintos bloques programáticos, entre ellos destinado a oficinas, laboratorio de control de calidad, planta de producción API y depósito.

El sistema consta inicialmente de un acondicionamiento térmico con las siguientes características:

2 enfriadores de agua polivalente

5 manejadoras de aire

Sistema de ductos con filtros terminales HEPA para planta

Ventiladores de extracción.

Sistema VRF para las oficinas con su ventilador de inyección de aire fresco.

Cañerías, tanques, bombas, etc., para el sistema hidráulico.

Debido a las características sanitarias exigidas por normativa se requiere que los locales de planta cuenten con una clase de aire específica y necesaria para salas Clase D, C y B, dependiendo según su destino, y respondiendo correspondientemente a temperatura, humedad,

recirculaciones de aire y una diferencia de presiones que se indicará en el futuro proyecto de HVAC del proyecto ejecutivo en la planilla de requisitos de locales y salas.



Foto. Chiller de equipo de HVAC.

Se incluyen en el sistema de HVAC distribución de aire en su totalidad (inyección y retorno). Se instalarán difusores de inyección de aire y bocas de retorno por local de acuerdo a la necesidad de un flujo uniforme adecuado para salas en base a requerimientos y planos de HVAC. Se deberán incluir todas las persianas de regulación y cierre, dampers, o cualquier otro terminal necesario para un correcto funcionamiento del sistema.

5.2.4 INSTALACIONES GENERALES.

Las siguientes instalaciones mencionadas a continuación, son las incorporadas en el alcance de la construcción prevista dentro del diseño arquitectónico e ingeniería de proyecto. Todas serán llave en mano y coordinadas de acuerdo a un alcance configurado y ordenado para responder a los requisitos constructivos y sanitarios previstos en el programa.

INSTALACIÓN SANITARIA (Abastecimiento + Desagüe)

INSTALACIÓN CONTRA INCENDIO (Detección + Extinción)

INSTALACIÓN ELÉCTRICA e ILUMINACIÓN



INSTALACIÓN TENSIONES DÉBILES

- INSTALACIÓN CCTV
- INSTALACIÓN DE CONTROL DE ACCESO
- INSTALACIÓN CONTRA INTRUSOS
- INSTALACIÓN UPS
- REDES + TELEFONÍA

5.2.5 TERMINACIONES GENERALES

Las terminaciones aquí citadas están comprendidas para todo el edificio.

Los detalles y aplicaciones deberán estudiarse puntualmente y desarrollarse en un Proyecto Ejecutivo ajustado para cada sector que se vaya a ejecutar. Las soluciones aquí previstas en esta memoria, plantean la selección primaria que de acuerdo a nuestra experiencia son adecuadas y coherentes con lo requerido.

PISOS INDUSTRIALES.

Los pisos serán de hormigón armado con fibra en su masa y/o armadura complementaria donde así se lo indique. Será un piso de resistencia tipo C30 con endurecidos superficial y acabado con helicóptero con perfecta nivelación.

PISO VINÍLICO (Salas limpias).

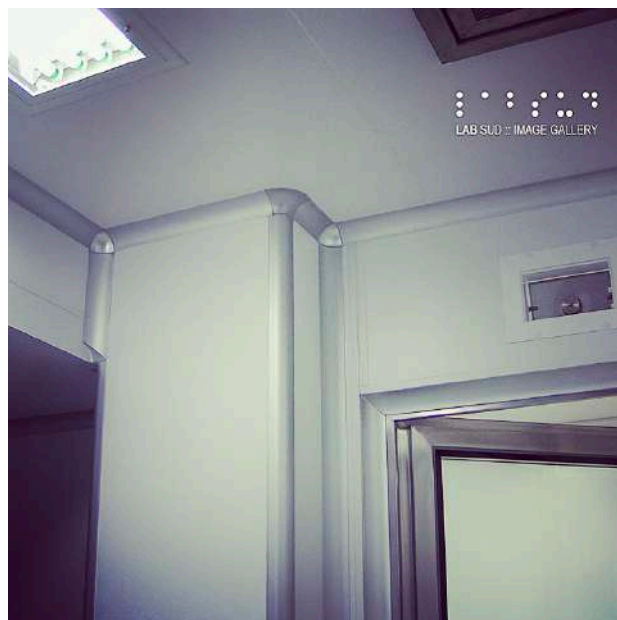
Todos los locales con destino de salas limpias se aplicará un piso vinílico farmacéutico, tipo homogéneo de 2mm de espesor, específicos para laboratorios farmacéuticos GMP de carácter homogéneo y monocapa. El piso será en presentación tipo rollo de 2m de ancho. Todas las juntas deberán ser selladas con cordón térmico.



Foto. Sala limpia terminada con piso vinílico y zócalo sanitario vinílico.

ZÓCALOS SANITARIOS.

Todas las aristas de la zona de laboratorio GMP llevará aristas de sala en piso-pared, pared-pared y pared-cielorraso. Los locales llevarán zócalo sanitario tipo metálico de aluminio de media caña, con dimensiones de 5 cms. de lado, preferiblemente en color blanco prepintado al horno.



ILUMINACIÓN.

Todas las zonas del laboratorio se consideran bajo criterios GMP, por lo cual se utilizarán luminarias estancas de características IP65 (mínimo necesario). La luminaria deberá ser totalmente protegida contra la penetración de polvo y contra chorros de agua en todas las direcciones.

Dadas las alturas planteadas, la iluminación deberá ser especialmente diseñada para tal fin y corresponderse con un buen desempeño en el plano de trabajo.

GUARDARAILS.

Se implementarán guardrails industriales para contención y guía de vehículos y carros logísticos fundamentalmente. Estos evitarán el deterioro y rotura del edificio y mobiliario, además de proteger al personal general del edificio.



5.2.6 EQUIPAMIENTO de PLANTA + MOBILIARIO

MESADAS.

Las mesadas a colocar en el edificio serán en material sintético termomoldeable o epoxi, con características sanitarias adecuadas al programa, sin porosidad y pulidas, todas con zócalo sanitario de 7 cms de altura color blanco.



MOBILIARIO de OFICINAS.

El mobiliario previsto incluye el equipamiento para salas administrativas, recepción, sala de reuniones y cualquier otra sala afectada a dicho bloque programáticos. Este equipamiento incluye mesas, sillas, escritorios, bibliotecas y aparadores, muebles de acopio general y de trabajo, así como accesorios puntales de funcionamiento básico de oficina.



MOBILIARIO de PLANTA.

El mobiliario de planta incluye la carpintería fija de la planta de producción, laboratorios y vestuarios. En este alcance se incluyen los muebles de carpintería tipo bajomesadas, aéreos, bancos sanitarios, gabinetes, mesadas y divisorios de boxes de vestuarios y baños. También se incluyen sillas y muebles complementarios tipo cajoneras o similar.



Imagen. Ejemplo de muebles de laboratorio con bajomesada, aéreo y mesadas con zócalo sanitario.

HERRAJES

Todos los herrajes serán de acero inox.

GRIFERÍA

Toda la grifería será cromada, de tipo comercial de alta resistencia o industrial, con un mínimo de 5 años de garantía.

5.2.7 EQUIPAMIENTO LOGÍSTICO

Sistema : **Racks Selectivos**

Zona / Sector: **Logística 15 a 25 °C**

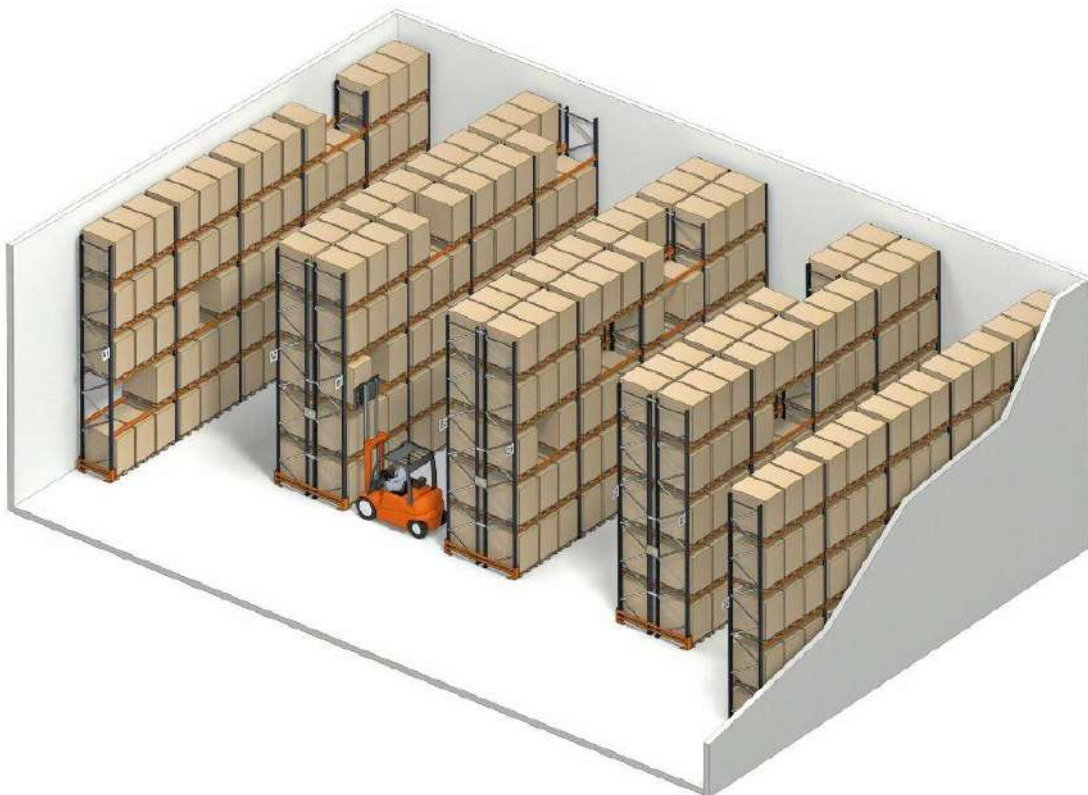
El sistema más universal para el acceso directo y unitario a cada pallet. Por ello, es la solución óptima para depósitos en los que es necesario almacenar productos paletizados con gran variedad de referencias.

La distribución y altura finales de las estanterías se determinan en función de las características de los autoelevadores, de los elementos de almacenamiento y de las dimensiones del local.

Ventajas:

- + Excelente control del stock; cada hueco es un pallet.
- + Adaptable a cualquier espacio, peso o tamaño de la mercadería a almacenar.
- + Combinable con estanterías para picking manual.

Para almacenar un mayor número de pallets se pueden instalar estanterías de doble fondo que permiten almacenar un pallet delante de otro a cada lado del pasillo.





5.2.8 SUSTENTABILIDAD + EFICIENCIA ENERGÉTICA

Recursos y sistemas complementarios:

Se destaca la posible incorporación, incentivo en aplicación y utilización de tecnologías y sistemas eficientes, con capacidad y carácter de ahorro energético y no contaminantes.

Estos sistemas y dispositivos pueden ser paneles fotovoltaicos, captación y uso de agua de lluvia para riego, uso operativo/mantenimiento o uso sanitario, dispositivos de iluminación de bajo consumo (ej. lámparas LED, etc.), vehículos de baja emisión de CO₂ como bicicletas o vehículos eléctricos, implementación de fuentes de energía no contaminante, etc.

+ **Paneles solares (fotovoltaicos).** Posible uso y aplicación de sistemas de tecnología solar para la generación de energía eléctrica y calentamiento de agua sanitaria en el predio, tanto a nivel parque como a nivel usuarios.



+ **Captación de agua de pluviales para riego y agua de servicio.** Aprovechamiento del agua de lluvia con la captación y la acumulación en tanques para su reutilización. Ej. Riego del parque o uso para mantenimiento .



+ **Iluminación pública LED solar.** Uso de tecnologías de bajo consumo y alto rendimiento, desestimando las tecnologías y dispositivos más contaminantes y de menor eficiencia funcional y operativa para destino industrial o logístico.

+ **Reciclaje.** Reciclaje de basura del predio de forma organizada y eficiente.





MEMORIA TÉCNICA
INGENIERÍA FARMACÉUTICA



6. MEMORIA TÉCNICA INGENIERÍA FARMACÉUTICA

6.1 INTRODUCCIÓN

El proyecto de diseño, construcción y puesta en marcha de la Planta de Productos Biotecnológicos está enmarcado dentro de los requerimientos vigentes para plantas que manejan materiales de origen biológico obtenidos a través de ingeniería genética.

El alcance del mismo va desde la etapa de investigación, pasando por el desarrollo del proceso de obtención en cantidad y calidad adecuada del ingrediente farmacéutico activo biotecnológico, pasando por la formulación, fraccionamiento en sus envases primarios hasta el acondicionamiento final.

Con el objeto de poder definir cuáles son las operaciones unitarias críticas y los sistemas de apoyo crítico asociados a ellas es que se establece un análisis de riesgo basado en que el RIESGO ES UNA CONTAMINACION a tres niveles: OPERARIO, PRODUCTO y MEDIO AMBIENTE.

6.2 EVALUACIÓN DE RIESGO

Como primer factor de riesgo a evaluar es la CONTAMINACIÓN DEL PRODUCTO. En este sentido el proyecto propone soluciones tanto al riesgo de la contaminación del producto por contaminantes propios del proceso cómo por contaminantes microbiológicos.

En áreas de producción y purificación de las proteínas farmacológicamente activas, los procesos serán llevados a cabo en forma independiente para células eucariotas cómo procariontas, salvo en aquellos casos donde un análisis de riesgo por fallas arroje un riesgo por debajo del establecido como crítico.

La mayoría de los equipos propuestos deberán tener como base el criterio de uso único (single use) de modo de minimizar el riesgo de contaminación cruzada. En los casos en que esto no fuera posible por razones técnicas o económicas, se deberán asegurar que los materiales utilizados permiten una correcta limpieza, ya sea del área de trabajo cómo del equipamiento utilizado en el proceso.



Para minimizar el riesgo de contaminación microbiológicos las áreas donde se desarrollan los procesos tendrán niveles de clasificación acorde a las operaciones unitarias llevados a cabo y el riesgo asociado.

El diseño, instalación y control del sistema de AIRE ACONDICIONADO (HVAC) es un elemento clave en la disminución de la probabilidad de que se desarrolle el peligro.

CONTAMINACION DEL OPERADOR o que el mismo pueda contaminar áreas externas a las zonas de trabajo. Con el objeto de disminuir la PROBABILIDAD de que el OPERADOR se contamine está previsto el uso de equipos de protección personal (PPE) de acuerdo con la actividad que se desarrolle. Asimismo, el proyecto considera, para operaciones críticas, la construcción de esclusas de personal para el ingreso diferente a las de egreso o la utilización de Sistemas Barreras de Acceso Restringido (RABS) en áreas de alta criticidad: Operario en contacto directo con material contaminante o en una condición que un análisis de fallas determine una alta probabilidad de que se contamine o contamine el producto.

Al igual que en el riesgo de CONTAMINACIÓN DEL PRODUCTO, en este caso el sistema de AIRE ACONDICIONADO (HVAC) tiene una gran importancia ya el diseño de la posición de los sistema de inyección y retorno son utilizados como eficientes medidas para minimizar el riesgo.

CONTAMINACION DEL MEDIO AMBIENTE. El diseño de la planta permite implementar diferentes mecanismos para minimizar el riesgo como el manejo de presiones diferenciales adecuadas, el desarrollo de un flujo de residuos que evite la contaminación cruzada y un mecanismo de deposición final de los desechos sólidos que minimice el riesgo de contaminación y el adecuado tratamiento de efluentes.

6.3. PLANTA INDUSTRIAL

La planta industrial contará con un sistema de gabinetes higiénicos y vestuarios generales de acceso separados por sexos.

A través de los mismos se podrá acceder a la circulación general y tener accesos a las esclusas de personal y materiales que siempre anteceden a los lugares de trabajo más críticas.

Los materiales de construcción serán paneles farmacéuticos de acero de 0,8 mm cubiertos en algunos casos con pinturas epoxídicas y en otros de acero inoxidable.

Con el objeto de optimizar los recursos energéticos y hacer la planta ignífuga, el aislante entre los metales será de lana de roca.

Las ventanas serán de doble vidrio con vacío en el medio para evitar la condensación y asegurar la estanqueidad del sector.

Las puertas serán de resina tipo HPL y contarán con doble apoyo y sistema de guillotina en la parte inferior de modo de que al momento de cerrar la puerta se logre la hermeticidad y evite fluctuaciones en las presiones diferenciales entre áreas. Tanto las puertas de las esclusas de personal como las esclusas tendrán enclavamiento, evitando la simultaneidad de la apertura a los efectos de minimizar el riesgo de contaminación y contaminación cruzada.



Figura 4 - Ejemplo del sistema constructivo propuesto

Si por razones de aseguramiento de la limpieza en áreas críticas se tuviera que instalar sistemas de aspersión de HPV (vapor de peróxido de hidrógeno) los materiales de construcción deberán ser resistentes a este producto.

Se prevé la instalación de piso de PVC especialmente diseñado para áreas de producción farmacéutica con baja generación de partículas.

El mobiliario en áreas de producción a ser instalado es todo en acero inoxidable AISI 304 de modo que tengan una fácil limpieza y durabilidad.

Se tendrán depósitos climatizados de acuerdo a los requerimientos de los productos a ser manipulados, inclusive ultra freezer de -50°C .

Las materias primas se pesarán en un sector de pesada provisto de cabinas de dispensación (dispensing booths) como se muestra en el diagrama siguiente:

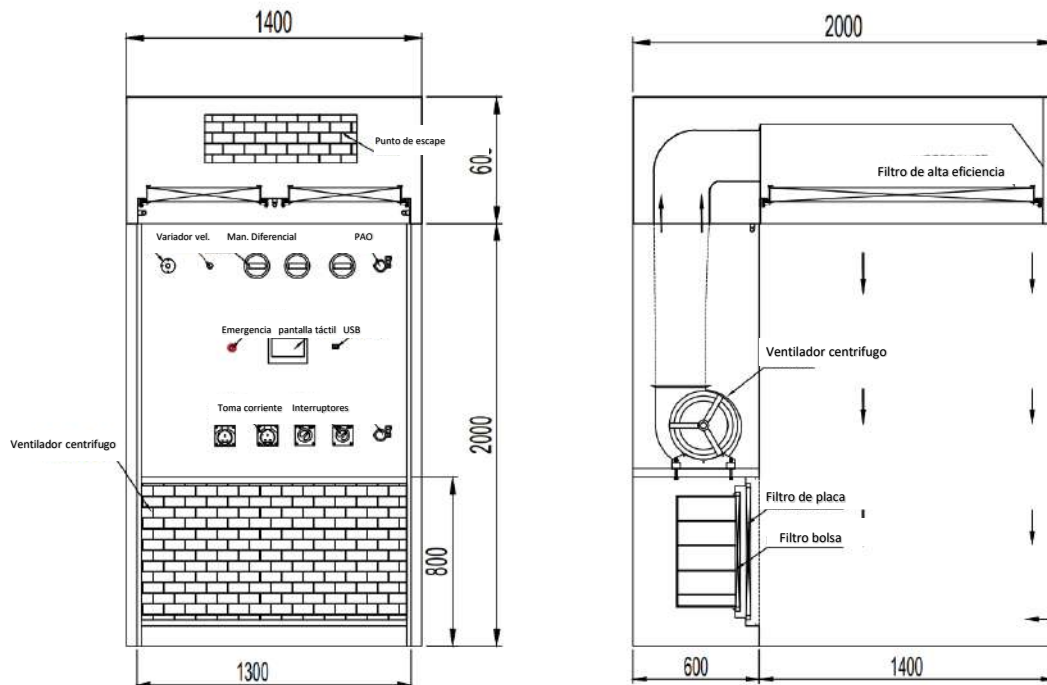


Figura 5. Centrales de pesadas con Flujo Laminar (LF).

Estos sistemas previenen el riesgo de contaminación de los envases conteniendo a las materias primas y al operador que realiza la tarea de pesar los integrantes de la formulación. Además, está previsto un área para la limpieza de los materiales utilizados y un almacén de utensilios limpios.

El flujo de avance de los materiales deberá ser tal que evite la contaminación cruzada de las materias primas en sus envases originales y los envases que irán a producción.

El sistema de AIRE ACONDICIONADO (HVAC) está diseñado para dar servicio a los diferentes sectores industriales en base a los propios requerimientos en temperatura y humedad.

El proyecto prevé la utilización de un banco de agua fría distribuido por cañerías y bombas a las diferentes unidades de tratamiento de aire (UTA).

Los ductos de inyección de aire a las áreas serán aislados y contendrán bridas que garanticen la estanqueidad.

Los retornos en áreas críticas serán al suelo, mientras que en áreas no clasificadas serán en techo.

Los caudales y características de cada equipo serán definidos en el momento de la ingeniería de detalle de manera de adecuar cada equipo a las necesidades del sector.

La temperatura, humedad relativa y presiones diferenciales entre áreas serán monitoreadas en tiempo real contando con sistemas visuales de advertencia en el caso de



alejarse de las condiciones establecidas. Asimismo, el sistema será auditable y deberá cumplir con los requerimientos de integridad de datos (21CFR11, Anexo 11).

La planta tendrá un sistema de prevención de incendios (PCI) que cumpla con la normativa vigente, dando seguridad a las personas, instalaciones y productos.

6.4. PRODUCCION (INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS)

A la hora de elegir el concepto de diseño para el módulo de producción de ingredientes farmacéuticos activos, se puede trabajar con alguno de los siguientes conceptos descritos por Herman & Erich Bozenhardt (Bozenhardt, Layout rules, 2021).

Tren

Un "tren" de salas secuenciales con un corredor común, cada una de las cuales está orientada a una operación de proceso específica. Esto permite que el procesamiento comience en la primera sala / / upstream / aguas arriba (por ejemplo, biorreactor) y progrese por el tren (por ejemplo, operaciones de cromatografía). Cuando un producto está en la etapa downstream (por ejemplo, cromatografía), un nuevo biorreactor puede estar ejecutando el proceso upstream del mismo producto en una campaña. Los autores señalan que este modelo es adecuado para varios tipos de aplicaciones comerciales, especialmente instalaciones de un solo producto que manejan un compuesto de baja potencia. El tren tiene corredores logísticos para actuar como ruta de suministro y para el movimiento de personal. El corredor de suministro tiene un número significativo de esclusas de materiales (MAL – Materials Air Lock) y esclusas de personal (PAL – Personnel Air Lock) que aíslan el proceso y los materiales infecciosos en el interior.

Este ejemplo es especialmente adecuado para la fabricación de biotecnología tradicional a gran escala, como vacunas de cultivo celular o anticuerpos monoclonales. En esta aplicación, las materias primas / buffer / medios se bombean desde salas adyacentes y el producto se bombea hacia afuera. El corredor logístico debe acomodar los desechos y el personal mediante un control coordinado de las esclusas de materiales. Esto claramente no es ideal (por el mismo corredor circulan productos y desechos), pero es viable con una adecuada separación temporal de las operaciones.

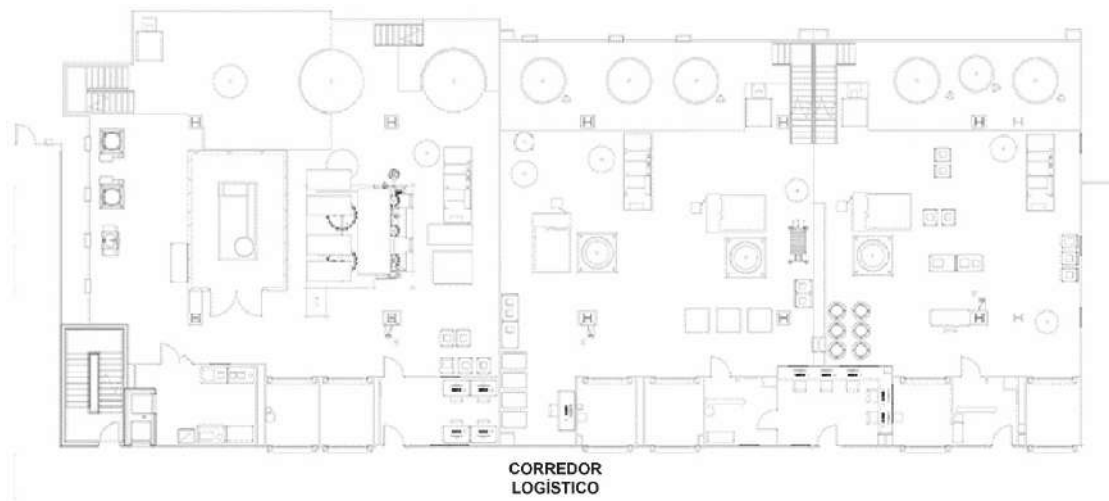


Figura 6 - Ejemplo de tren (Bozenhardt)

Apilado.

Una "pila" de varias salas paralelas de usos múltiples con un corredor de suministro limpio en un lado y un corredor de retorno sucio en el lado opuesto. Esta configuración aísla cada sala a través de sistemas de esclusas, por lo que cualquier proceso importante se realiza de forma independiente y está contenido. Si las MAL y las PAL son una "burbuja" de aire, se podrían realizar simultáneamente tres operaciones independientes (upstream / aguas arriba, downstream / aguas abajo y llenado). Esta configuración es la configuración más ideal desde el punto de vista del cumplimiento regulatorio y la minimización de riesgos. El producto de cualquier sala puede ser bombeado o transferido a través de sistemas de uso único (SUS) para ser procesado en la siguiente sala. Este diseño funciona mejor para la bioproducción comercial de múltiples productos o para un fabricante por contrato (CMO - Contract manufacturing organization).

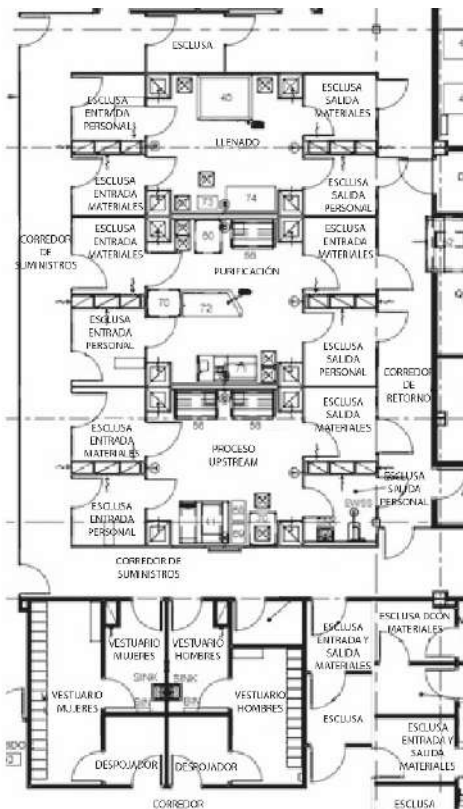


Figura 7 - Diseño apilado (Bozenhardt)

Ballroom – sala de baile

La última configuración implica una serie de salas de preparación que conducen a un gran "salón de baile" multipropósito que da servicio a varios procesos y productos. Esto es ideal para la eficiencia en el uso de técnicos y científicos, ya que pueden monitorear varias operaciones. El salón de baile tendrá varias rutas de salida dependiendo del manejo del granel y su envasado. Esta configuración es ideal para investigación y desarrollo y producción clínica. La debilidad de este enfoque es la falta de segregación de productos y procesos, que implica un riesgo importante de contaminación cruzada.

El diseño del salón de baile tiene una aplicación en medicina personalizada, terapia celular y eventualmente en producción de terapia génica. Si el centro operativo de un salón de baile fuera estrictamente un área de preparación de medios/buffer/material de suministro y los procesos de producción, manipulaciones y operaciones estuvieran en aisladores u otros sistemas verdaderamente cerrados, entonces podríamos imaginar una capacidad de producción ampliada para lotes pequeños.



Se trabajó con el concepto de líneas apiladas utilizando 2 líneas “espejadas” para el manejo por separado de cultivos de eucariotas y procariotas.

Cada una de las líneas cuenta con circulaciones separadas de ingreso y egreso de personal y materiales y de retorno de equipos / materiales utilizados.

El personal que realiza la limpieza y preparación de materiales accede al corredor central de retorno, toma los materiales a procesar de los pasamateriales de salida y procesa lo recolectado, descartando lo que corresponda y lavando / esterilizando lo que sea reutilizable a los efectos de permitir el reingreso a los sectores de producción.

Cada línea está constituida por un sector upstream que incluye un sector para la inoculación y procesamiento de la semilla seguido de dos salas de purificación (downstream).

Al final de cada línea se cuenta con un sector para el envasado aséptico del IFA como granel.

Cada línea cuenta con un sector de preparación de buffers y medios que pueden ser trasladados a las esclusas respectivas.

Las áreas de producción de los IFA y sus esclusas son clase C, excepto el sector de procesado de la semilla y las áreas de envasado que son clase B.

6.5. PRODUCCIÓN (PRODUCTO TERMINADO)

La planta tendrá la capacidad industrial de elaborar 3.500.000 unidades por año, considerando un turno simple de 8 horas/día.

Se prevén dos tipos de presentaciones:

- Jeringas pre llenas con o sin dispositivos de seguridad.
- Viales que pueden contener líquidos o polvos liofilizados.

6.5.1 ELABORACION DE SEMIELABORADOS

Los equipos en el proyecto son fundamentalmente basados en el sistema de único uso (single use) de manera de minimizar riesgos de contaminación cruzada y evitar los costosos procesos de validación de limpieza.

Los volúmenes y características de los equipos serán definidos en el momento que queden establecidos los productos y sus cantidades.

Todo el proceso de elaboración se llevará a cabo en áreas clase B (ISO 5 – norma 14644) pudiéndose en algunos casos requerir trabajar en clase A (ISO 5) para lo cual está prevista la instalación de flujos laminares en dichas zonas.

6.5.2 FRACCIONAMIENTO EN ENVASES PRIMARIOS

El producto SEMIELABORADO será filtrado a través de un skid de doble filtración de 5" cada uno con filtros de cartuchos de 0,22 μm para lograr una esterilización de la solución.

La solución estéril es fraccionada en sus envases primarios utilizando un equipo automático capaz de producir 3.000 unidades/hora.

Este equipo recibirá los envases primarios limpios y estériles en sistema de NEST como está representado en la figura:

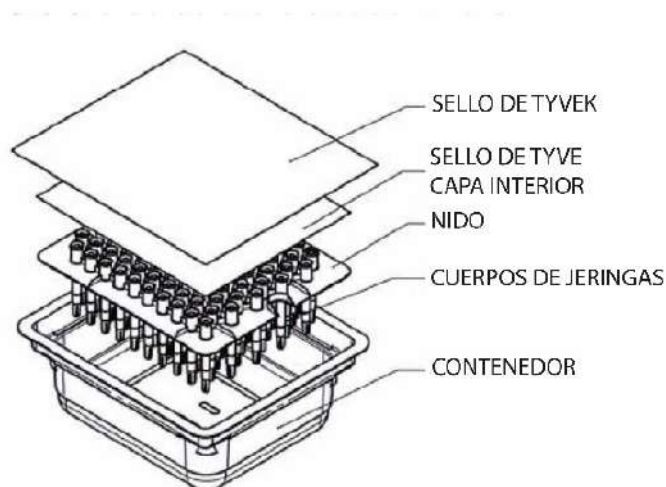


Figura 9 - Sistema de NEST

El mismo equipo será capaz de llenar viales y jeringas pre llenas de modo que permita reducir el espacio requerido para la instalación de los equipos y la facilidad en la operación de acuerdo al siguiente diagrama de funcionamiento:

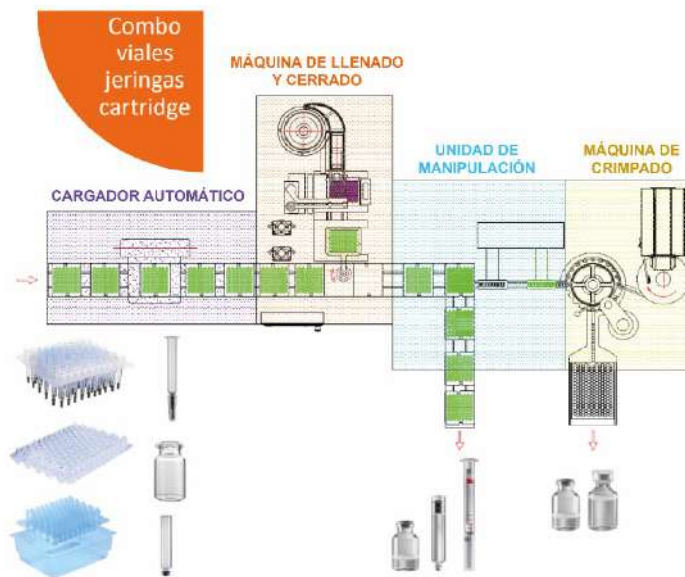


Figura 10 - Sistema de llenado en línea

Todas las operaciones críticas se llevarán a cabo bajo flujos laminares con Sistemas de Barreras de Acceso Restringido (RABS) buscando minimizar el riesgo de contaminación del operador y del producto.

El tamaño de lote previsto para ambos envases es de 18.000 a 20.000 unidades/día

Una vez que los envases primarios son cargados, serán revisados en su totalidad por un sistema de inspección que verificará la ausencia de partículas visibles y la integridad del envase.

Concluida la etapa de verificación de la inocuidad del producto, el envase es etiquetado automáticamente y en el caso de las jeringas pre llenas, se coloca el vástago (plunger rod) para finalmente acondicionarlo en su envase secundario, cuyas características dependerá del producto.

El producto terminado será almacenado en condiciones ambiental adecuadas monitoreadas.

6.6. SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO

Para la habilitación, operación y correcta producción GMP de la planta, se requerirán los siguientes servicios auxiliares.

- Aire comprimido farmacéutico ISO 8573-1.1
- Agua purificada (PW), según USP 43
- Agua para inyección (WFI), según USP 43



- Vapor puro (PS), según USP 43
- Distribución de Nitrógeno gas
- Planta de tratamiento de aguas residuales industriales.

6.6.1 Aire comprimido farmacéutico ISO 8573-1.1

El aire comprimido es requerido en varias etapas y operaciones de la planta, como ser:

- Sistemas neumáticos. (transporte, automatismos, potencia, etc.).
- Limpieza y secado de envases.
- Aireación de fermentadores.
- Agitación.
- Instrumentación.

Dado que puede requerirse para estar en contacto directo durante el proceso de producción biológica que requiere de un importante control microbiológico, se ha determinado la clase 1 de ISO 8573-1.

Las especificaciones que deberá calificar esta instalación son las siguientes:

- Punto de rocío: $<-70^{\circ}\text{C}$
- Contenido de aceite: $<0,01 \text{ mg/m}^3$
- Numero de partículas por m^3 :
 - Tamaño $0,1 < d < 0,5$ micras: <20.000
 - Tamaño $0,5 < d < 1$ micras: <400
 - Tamaño $1 < d < 5$ micras: <20

El aire comprimido se requerirá a una presión de 7,5 bar, y el sistema deberá tener una capacidad de producción mayor de 160 m^3/h FAD. Se dispondrá de un tanque de almacenamiento de volumen real de 1000 litros, de acero inoxidable 304 (podrá acumular hasta 7.500 Nm^3 de aire comprimido a 7,5 bar). La distribución se realizará a través de tubo de AISI 304 de $\frac{3}{4}$ " soldado, con bajadas en $\frac{1}{2}$ ", y llaves de $\frac{1}{2}$ " en cada punto de uso.



El aire comprimido estará presente en todas las salas de producción, así como en las salas de llenado, envasado, y estuchado. También deberá alimentar los sistemas de control neumático de planta de purificación de agua, generador de vapor puro, autoclaves, y planta de tratamiento de efluentes.

Los componentes de este sistema serán los siguientes:

- Compresor de tornillo libre de aceite, refrigerado por aire, de 20 HP, de accionamiento directo y con VSD (variable speed drive).
- Secador frigorífico, que asegure obtener un aire comprimido con un punto de rocío menor de 3°C, en las peores condiciones de temperatura y humedad el aire de alimentación.
- Secador regenerativo, de absorción, para una temperatura de rocío menor de -70°C.
- Sistema de filtración adecuado para alcanzar los valores especificados por la norma.
- Reguladoras de presión con filtro en cada uno de los puntos de uso de aire comprimido.

Ubicación:

La planta de aire comprimido farmacéutico estará localizada en la zona de servicios de la planta en sala específica para tal fin, con adecuados sistemas de entrada y salida de aire, con sus respectivos filtros. La sala estará acondicionada térmicamente para mantener una temperatura nunca mayor de 25°C en la sala.

6.6.2 AGUA PURIFICADA PW SEGÚN USP 43

El agua purificada es un producto fundamental que se usa en la producción como en el lavado y enjuague de equipamiento, reactores, y envases.

Las especificaciones generales que deberá calificar este servicio de agua son la siguientes:

- | | |
|--------------------------------|------------------------------|
| - Conductividad eléctrica: | < 1,3 microsiemens/cm @ 25°C |
| - pH: | entre 5 y 7 |
| - TOC (carbono orgánico total) | < 500 ppb |
| - Conteo microbiológico | < 100 UFC/ml |



El sistema de agua purificada deberá mantener las condiciones especificadas en todo momento, por lo tanto, todo su diseño en cuanto a equipamiento y funcionamiento deberá tener en cuenta dicha condición.

Se propone un sistema de generación de 500 l/h de agua purificada, cuya materia prima será agua potable que cumpla con el reglamento bromatológico nacional (podrá ser agua de perforación, o agua de la red potable municipal). Las operaciones unitarias requeridas para obtener esta calidad de agua serán las siguientes:

- Cloración de agua de alimentación a 1,5 ppm de cloro libre
- Filtración por medios
- Inyección de antiincrustantes.
- Inyección de reductores de cloro.
- Inyección de bases para ajustar pH.
- Sistema de Osmosis Inversa de doble paso.
- Electrodeionizador,
- Sistema de desinfección UV.
- Sistema de control automático, con trazabilidad total de parámetros de operación y alarmas.
- Toda la construcción será sanitaria, en Acero inoxidable 316L, con soldaduras sanitarias automáticas orbitales,
- Dispondrá de los siguientes instrumentos:
 - Manómetros
 - Transmitter de presión sanitarios donde corresponda
 - Monitores y controladores de la concentración de cloro libre
 - Monitor y controlador de ORP
 - Monitor y controlador de pH
 - Monitores de conductividad en cada uno de los pasos de Osmosis y salida final de agua
 - Monitor de TOC.

El agua purificada será almacenada en tanque de 1000 litros de capacidad. El tanque será de construcción sanitaria en AISI 316L, con terminación superficial interior promedio menor de 0,6 micrones. Dispondrá de entrada de hombre en su tapa superior, sprayball en la entrada de retorno de agua, filtro absoluto de venteo de 0,2 micrones, entrada de agua de alimentación, y salida inferior para vaciado y salida a distribución. Su geometría, será un cilindro vertical con fondo y tapa torisféricos. En el fondo del tanque se colocará un transmitter de presión, que



reportará el total de agua contenido en el tanque, y gobernará el encendido y parada de la generación de PW.

El agua purificada deberá estar en continuo movimiento, para ello, se instalará bomba centrífuga sanitaria de rotor abierto en AISI 316L con rugosidad interna promedio de superficie menor de 0,6 micrones, que impulsará el agua a través de un circuito cerrado (loop), que devolverá el agua al tanque a través de la sprayball luego de recorrer todos los lugares donde se requiera el uso de PW. La bomba dispondrá de un variador de velocidad para asegurar en todo momento una velocidad lineal en el retorno al tanque mayor de 1,5 m/s.

El loop de agua purificada, será construido en tubo sanitario de 38,1 mm de AISI 316L, con rugosidad promedio interior menor de 0,6 micrones. Su construcción se realizará con soldaduras sanitarias, y en los casos en que sea imposible esta unión se usarán uniones DIN triclamp, debiéndose minimizar estas uniones. Tendrá pendiente de 2 % hacia los puntos mas bajos, para que sea completamente drenable. Los puntos de uso serán tipo ZDL (cero pierna muerta). Deberán evitarse y minimizarse los espacios muertos y en caso de ser necesarios, los mismos no deberán tener mas de 1,5 radios de longitud. El loop de PW será sanitizado automáticamente (CIP) con ozono, para ello se instalará un generador de ozono alimentado con oxígeno, que será inyectado en el retorno del loop a través de Venturi sanitario de PVDF. La sanitización del sistema será realizada automáticamente. Todo el sistema de almacenamiento y distribución serán controlado por el mismo control del sistema de generación, dejando registros trazables de los parámetros operativos y alarmas.

El loop dispondrá de los siguientes equipos e instrumentos.

- Sistema UV sanitario con dosis mayor de 60 mJ/cm² a la salida del tanque.
- Transmisor de presión en salida de bomba y retorno de loop.
- Flujoímetro sanitario para asegura la velocidad lineal.
- Sensor de conductividad en el retorno del loop.

UBICACIÓN:

La planta generadora y tanque de agua PW estarán ubicado en la zona de servicios del edificio, en sala exclusiva para el tratamiento de agua, que estará acondicionada térmicamente, manteniendo en todo momento una temperatura menor de 25°C. La sala dispondrá de adecuados desagües requeridos para los drenajes de los equipos purificadores.



6.6.3 AGUA PARA INYECTABLES Y VAPOR PURO (WFI Y PS) SEGÚN USP

El agua para inyectables WFI, se usa como excipientes de aquellos productos inyectables acuosos, así como para lavar y enjuagar equipos y envases que vayan a estar en contacto con productos inyectables.

El vapor puro, es vapor generado a partir de agua purificada o inyectable, y que su principal uso es en la esterilización de equipamientos y productos, alimentación de autoclaves, calentamiento mediante vapor vivo, y eventualmente como fluido de calefacción.

Las especificaciones generales de la WFI según la USP 43, son las siguientes:

- Conductividad eléctrica: < 1,3 microsiemens/cm @ 25°C
- pH: entre 5 y 7
- TOC (carbono orgánico total): < 500 ppb
- Conteo microbiológico: < 10 UFC/100ml
- Endotoxinas LAL: < 0,25 UE/ml

Las especificaciones generales del vapor puro, según la USP 45, son las mismas que WFI, aplicadas al condensado del vapor.

El agua WFI y el vapor puro se obtendrán a partir de un mismo equipo destilador de 200 l/h. El destilador será alimentado con agua purificada, y el vapor producido, podrá liberarse como tal o ser condensado para conducirlo al tanque de WFI. La WFI será obtenida a temperatura mayor de 85°C.

El destilador/ generador de vapor puro será sencillo, construido en AISI 316L debidamente aislado, calefaccionado eléctricamente, e instrumentado con sensores de nivel sanitarios, termocuplas sanitarias, y conductímetro sanitario, y monitor de TOC.

La WFI será recibida en tanque sanitaria de AISI 316L, de 500 litros, compuesto por cilindro vertical con tapas torisféricas, el pulido interior será de una rugosidad promedio menor de 0,6 micrones.

El tanque dispondrá de:

- Sensor de volumen de agua contenida mediante trasmitter de presión colocado en el fondo.
- Sensor de temperatura en el cuerpo del tanque.
- Válvula de salida y desagote.



- Paso de hombre superior,
- Spray ball en retorno de agua de loop.
- Entrada de agua.
- Disco de ruptura con sensor de apertura.
- Filtro de venteo absoluto calefaccionado.
- Las paredes y fondo del tanque serán aislados con lana de roca, y tendrán cubreaislación de AISI 304.

El vapor puro será dirigido directamente hacia la cañería de distribución, el vapor puro se producirá a presión mayor de 3 bar, y tendrá una temperatura mayor de 121°C.

El vapor puro se distribuirá en tubería de AISI 316L de 1" de diámetro, que deberá tener una rugosidad interna promedio menor de 0,6 micrones, la construcción será sanitaria, todas las conexiones triclamp y las soldaduras automáticas, orbitales en atmósfera de argón. En las partes más bajas se deberán colocar trampas de condensado sanitarias. Los puntos de uso serán válvulas de diafragma con diafragma de EPDM revestido con PTFE.

Toda la cañería deberá ser aislada con lana de roca, y deberá tener cubre-aislación sanitario de AISI304, en las bajadas interior.

La WFI deberá estar en continuo movimiento, y se mantendrá a 85°C; para ello se instalará calefactor eléctrico sanitario para mantener temperatura y bomba centrífuga sanitaria de rotor abierto en AISI 316L con rugosidad interna promedio de superficie menor de 0,6 micrones, que impulsará el agua a través de un circuito cerrado (loop), que devolverá el agua al tanque a través de la sprayball luego de recorrer todos los lugares donde se requiera el uso de WFI. La bomba dispondrá de un variador de velocidad para asegurar en todo momento una velocidad lineal en el retorno al tanque mayor de 1,5 m/s.

El loop de WFI, será construido en tubo sanitario de 25.4 mm de AISI 316L, con rugosidad promedio interior menor de 0,6 micrones. Su construcción se realizará con soldaduras sanitarias, y en los casos en que sea imposible esta unión se usarán uniones DIN triclamp, debiéndose minimizar estas uniones. Tendrá pendiente de 2 % hacia los puntos más bajos, para que sea completamente drenable. Los puntos de uso serán tipo ZDL (cero pierna muerta) y dispondrán de intercambiador de calor sanitario en aquellos puntos que se requiera agua a temperatura ambiente. Deberán evitarse y minimizarse los espacios muertos y en caso de ser necesarios, los mismos no deberán tener más de 1,5 radios de longitud.

El loop dispondrá de los siguientes equipos e instrumentos.

- Transmitter de presión en salida de bomba y retorno de loop.
- Flujímetro sanitario para asegura la velocidad lineal.
- Sensor de conductividad en el retorno del loop.
- Sensor monitor de TOC en línea



UBICACIÓN:

La planta generadora y tanque de WFI estarán ubicado en la zona de servicios del edificio, en sala exclusiva para el tratamiento de agua, que estará acondicionada térmicamente, manteniendo en todo momento una temperatura menor de 25°C. La sala dispondrá de adecuados desagües requeridos para los drenajes de los equipos purificadores.

6.6.4 DISTRIBUCIÓN DE NITRÓGENO GASEOSO

Será un baral de conexión a tubos con reguladora de presión, y tubo de ½ " en acero inoxidable con válvulas de conexión de AISI 316L. con regulador de presión final.

6.6.5 PLANTA DE AGUA RESIDUALES INDUSTRIALES

Será una planta de tratamiento físico, para filtración de sólidos, ajuste de pH, tratamiento biológico, para posterior filtrado, oxidación final y vertido a deposición final.

Se considerará la posibilidad de instalación de un biorreactor de membranas, y posibilidad de tratamiento final para reuso como agua sanitaria.

Deberá tener la capacidad de tratar hasta 5 m³ por día de agua residual con una DQO estimada de 10,000 y DBO de 5.000

El efluente industrial deberá cumplir con las regulaciones ambientales existentes.

6.6.6 EQUIPAMIENTO PARA SERVICIOS AUXILIARES

6.6.6.1 AIRE COMPRIMIDO

- Compresor de aire libre de aceite de 20HP VSD.
- Secador de aire frigorífico para generar aire a 3°C de temperatura de rocío
- Secador de aire regenerativo para temperatura de rocío de -70°C
- Tren de filtración para alcanzar especificación de tamaño de partículas requerido.
- Tanque de almacenamiento
- Cañerías de AISI 304

Potencia estimada total en máxima capacidad: 25 kW.



6.6.6.2 AGUAS FARMACEUTICAS

- Tanque de almacenamiento y cloración controlada de agua de alimentación,
- Filtros de medios
- Dosificadoras de químicos.
- Filtros de sedimentos.
- Sistema de Osmosis Inversa de doble paso para 600 l/h
- Electrodeionizador para 500 l/h
- Equipos de tratamiento UV
- Sistema de generación de ozono.
- Tanque de agua purificada
- Circuito (loop) de agua purificada
- Destilador, generador de vapor puro
- Tanque de agua para inyectable,
- Circuito (loop) de agua para inyectable.
- Cañería de distribución de vapor puro
- Intercambiadores de calor varios
- Instrumentos varios para medición de:
 - ORP (potencial de Oxído reducción)
 - pH
 - Cloro libre
 - Ozono
 - Conductividad
 - Carbono orgánico total (TOC)
 - Temperatura.
- Sistemas de control y automatización.

Potencia estimada TOTAL en máxima capacidad: 30 kW.

6.6.6.3 TRATAMIENTO DE AGUAS RESIDUALES INDUSTRIALES

- Tanques varios,
- Filtros de rejillas,
- Dosificadoras de químicos
- Sopladores y difusores de aire
- Reactores de biomembranas
- Bombas varias
- Instrumentos de medición de UV para TOC, turbidez, pH.
- Sistema de desinfección final por UV, o químicos.

Potencia estimada TOTAL en máxima capacidad: 8 kW

6.7. SISTEMAS INFORMÁTICOS

Se prevé un Sistema SCADA centralizado para monitoreo y control de sistemas de apoyo crítico, procesos y condiciones ambientales.

La planta deberá contar asimismo con un ERP para la gestión integral de procesos.

En todos los casos los equipos informáticos deberán cumplir con 21CFR11 / Anexo 11 a los efectos de garantizar la integridad de datos.

6.8. EQUIPOS PRINCIPALES

Sector	Tipo	Proveedor (tentativo)	Modelo (tentativo)	Descripción
Control de Calidad / I+D	Equipo	A definir	A definir	CABINA DE BIOSEGURIDAD
				CABINA DE FLUJO LAMINAR
				Estufa de incubación
				Microscopio
		AGILENT	BIOANALYZER 2100	Sistema de electroforesis automatizado
	AIFOS	-	Campana de gases	



Sector	Tipo	Proveedor (tentativo)	Modelo (tentativo)	Descripción
		AKSO	86505	PHMETRO
		AOC	-	Pantalla
		APPLIED BIOSYSTEMS	QUANTSTUDIO 3	TERMOCICLADOR REAL TIME
			QUANTSTUDIO 5	TERMOCICLADOR REAL TIME
			QUANTSTUDIO 7 PRO	TERMOCICLADOR REAL TIME
		AUTOKUN	HGS1D1	Dispensador continuo - JETSPRAY
			HGS201	Guillotina automática
		AVESTINI	C3	HOMOGENEIZADOR EMULSIFLEX
				HOMOGENEIZADOR EMULSIFLEX COM BOMBA
		BAKER COMPANY BECKMAN	BEC404XD-I	Cabina de seguridad biológica
		BECKMAN	CYTOFLEX SRT	Citómetro
			DXFLEX	Citómetro
		BECKMAN COULTER	AVANTI J-265XP	Centrífuga de alta performance
		BIO AMERICA	2105ABA	MINI CENTRÍFUGA - MINI SPIN
		BIOMIXER	TS-2000A	AGITADOR TIPO KLINE
		BIO-RAD	CHEMIDOC	FOTO DOCUMENTADOR
				FOTODOCUMENTADOR
			POWER PAC BASIC	FUENTE DE ELECTROFORESIS
			POWER PAC HC	FUENTE DE ELECTROFORESIS
			SMARTSPEC 3000	ESPECTROFOTÓMETRO DE CUBETA
		BRSTEMP	BRM39E	HELADERA
			BRM44	HELADERA
			BVG24H	FREEZER -20°C
			BVG24HBANA10	FREEZER -20°C
			BVR28B	FREEZER -20°C
			BVR28MBANA30	FREEZER -20°C
		BUZATTOS	-	Cabina de seguridad biológica
		CIENTEC	C7703	ESTUFA - INCUBADORA BOD - DEMANDA BIOLÓGICA DE OXIGENO



Sector	Tipo	Proveedor (tentativo)	Modelo (tentativo)	Descripción
			CT-151	AGITADOR TIPO KLINE
		CONSUL	BIPLEX CRD37EBANA	HELADERA
			BIPLEX CRM45	HELADERA
			CRC12ABANA10	FRIGOBAR
			CRC12C	FRIGOBAR
			CRC12CBANA	FRIGOBAR
			CRD37	HELADERA
			CVI10BB	FREEZER -20°C MINI
			CVT10BBANA50	FREEZER -20°C MINI
			CVU26FBANA	FREEZER -20°C
		CONTROLAR	BIOSAFE 12 CLASSE II TIPO A2	Cabina de seguridad biológica
		CORNING	LSE DRY BATH	Baño seco
			LSE DRY BATH 6887-DB	Baño seco
			PC103	Agitador magnético
		CYTIVA / GE	AKTA PURE 25L	Cromatógrafo líquido
		Dell	-	Pantalla
		DESIDRAT	PLUS 1500	Deshumidificador
		DIGIMED	DM-22	PHMETRO
		ELECTROLUX	DC44	HELADERA
			DFH41	HELADERA
			MEF41	MICROONDAS
		EPPENDORF	5301	Concentrador
			5415R	Centrífuga
			5416	Centrífuga
			5418R	Centrífuga
			5425R	Centrífuga
			5810R	CENTRIFUGA
				Centrífuga
			A definir	MICROPIPETA P1200 MULTICANAL ELETRÓNICA - 12
			EXCELLA 25R	Incubadora con agitación orbital INCUBADORA CON AGITACION ORBITAL - SHAKER



Sector	Tipo	Proveedor (tentativo)	Modelo (tentativo)	Descripción
		ETHIK TECHNOLOGY	114-1	AGITADOR MAGNÉTICO CON CALENTAMIENTO
		FANEM	-	BOMBA DE VACÍO
			502/2C	Estufa de incubación
			515	ESTUFA DE SECADO
		FISATOM	752	Agitador magnético
			752A	Agitador magnético
		FISHER SCIENTIFIC	ISOTEMP 3016HD	BAÑO DE AGUA
				Baño maría
		GE	AKTA PRIME PLUS	Cromatógrafo líquido
			WAVE POD II	Bioreactor
		GLOBAL EQUIPAMENTOS	XH-D	VORTEX
		HEXPORT	MGE50020-03	MÁQUINA DE HIELO
		HP	CZ165A	IMPRESORA MULTIFUNCIONAL
		IKA	LAB DISC	Agitador magnético
			MS3BS36	VORTEX
			MV1	VORTEX
			RH B2 S032	Agitador magnético
		INFORS HT	MINITRON	Estufa de incubación de CO2
		INVITROGEN	COUNTESS II FL	Contador de células
			QUBIT FLEX	Fluorómetro
		ION	VX-38	VORTEX
		KNAUER	K-7400S SEMI-MICRO	OSMÓMETRO
			KNAUER K-7400S	OSMÓMETRO
		LABNET INTERNATIONAL	D1200	Baño seco
		Lenovo	Thinkvision	Pantalla
		LIFE TECHNOLOGIES	4001P	FUENTE DE ELECTROFORESIS
			9902	TERMOCICLADOR
		LOCCUS	FLEX VORTEX 2	VORTEX
			LFS-01	CABINA DE FLUJO LAMINAR



Sector	Tipo	Proveedor (tentativo)	Modelo (tentativo)	Descripción
			LWS-02	DNA WORKSTATION - cabina para PCR
		LONZA	2B	NUCLEOFECTOR
		LUCADEMA	LUCA 81/42	Estufa de incubación
		MABTECH	IRIS	LECTOR DE ELISPOT/ FLUOROSPOT
		Malvern	ZSU3305	Zetasizer
		MALVERN PANALYTICAL	ZETASIZER ULTRA	ANALIZADOR DE TAMAÑO DE PARTÍCULAS
		MARTE	MB10	PHMETRO
		MI RESEARCH INC.	PTC-100	TERMOCICLADOR
		MVECR40SYSTE M 6000	11756831	Balón de nitrógeno
		NANODROP TECHNOLOGIES	ND-1000	Espectrofotómetro
		Nanotemper	Prometheus Panta	Mediciones de estabilidad
		OLYMPUS	CH30RF200	MICROSCÓPIO BINOCULAR
		PACHANE	PCR	CABINA DE FLUJO LAMINAR
		PANASONIC	NN-ST25JWRUN	MICROONDAS
			NR-BT40BD1WA	HELADERA
		Peak Scientific	Genius XE 35	Generador de nitrógeno
		PHOENIX LUFERCO	-	Válvula
			AUTOCLAVE	Manómetro
			AV-100	AUTOCLAVE VERTICAL
			AV-30	AUTOCLAVE VERTICAL
			NÃO CONSTA	MANÓMETRO - AUTOCLAVE AUV 03
		PLASMAQ	SMT40	Sellador
		QIAGEN	QIAAMPLIFIER 96	TERMOCICLADOR
		QSONICA	Q500	SONICADOR
		QUANTO BRASIL	F1	Pesas patrón
		REVCO	ELITE II RCO3000T-5VBC	Estufa de incubación de CO2
		SARTORIUS	ARIUM MINI	SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA



Sector	Tipo	Proveedor (tentativo)	Modelo (tentativo)	Descripción
			BIOSTAT B PLUS	FERMENTADOR
			Octet BLI	Interacciones moleculares
			Practum3102 – 10BR	BALANZA DE PRECISIÓN
		SCIENTIFIC INDUSTRIES	G560	VORTEX
			VORTEX GENIE 2 G560	VORTEX
		SHIMADZU	ATY224	BALANZA ANALITICA Balanza analítica
		SCIENTIFIC INDUSTRIES	G560	VORTEX
		SM	CO2 MODELO 300	Manómetro
		SOLIDSTEEL	SSB30L	Estufa de incubación
			SSD-5L	Baño maría
		TECNAL	TE 382	INCUBADORA BOD
		THERMO	FINNPIPETTE F1	MICROPIPETA P100 MONOCANAL MICROPIPETA P1000 MONOCANAL MICROPIPETA P1000 MONOCANAL ELETRÓNICA MICROPIPETA P2 MONOCANAL MICROPIPETA P20 MONOCANAL MICROPIPETA P200 MONOCANAL
		Thermo Scientific	4111	Estufa de incubación de CO2
			88000 SERIES	ULTRAFREEZER -80°C
			A definir	ESPECTRÓMETRO DE MASAS
			CIMAREC BASIC	Agitador magnético
			Dionex ultimate 3000 SLC Nanosistem	Cromatógrafo líquido de ultra performace
			FDE SERIES	ULTRAFREEZER -80°C
			FR-DRIFING DIGITAL	LIOFILIZADOR
			LP VORTEX MIXER	VORTEX
			LUMINOSKAN	Luminómetro



Sector	Tipo	Proveedor (tentativo)	Modelo (tentativo)	Descripción
			MAXQ4000	Incubadora con agitación orbital INCUBADORA COM AGITAÇÃO ORBITAL - SHAKER
			MULTIFUGE X3R	CENTRIFUGA Centrífuga
			MULTISKAN GO	ESPECTROFOTÓMETRO DE MICROPLACA Espectrofotómetro de microplacas
			MYSPI6	MINI CENTRÍFUGA - MINI SPIN
			Orbitrap Exploris 240	Espectrómetro de masa
			SPROUT MYSPI6	MINI CENTRÍFUGA - MINI SPIN
			VANQUISH ADHD	HPLC
			Vanquish Core DAD	Cromatógrafo líquido de ultra performace
			WELLWASH	LAVADORA DE MICROPLACAS
			WX ULTRA 80	ULTRACENTRÍFUGA
		THERMOLYNE	DB16525	Baño seco
		THERMOMATIC	DESIDRAT PLUS IV	Deshumidificador
		ULTRONIQUE	Q3.8/40A	Baño ultrasonido
		VECO	BIOSEG 12 CLASE II TIPO A1	CABINA DE BIOSEGURIDAD Cabina de seguridad biológica
		WHEATON SCIENCE PRODUCTS	753680	ESTUFA ROTATIVA ROLLER
		WORTHINGTON INDUSTRIES	LS4800	Balón de nitrógeno
		ZEISS	AXIOLAB	MICROSCÓPIO BINOCULAR
			AXIO	Microscopio binocular invertido de fluorescencia
			AXIOVERT 25C	MICROSCÓPIO BINOCULAR INVERTIDO
			PRIMOVERT	MICROSCÓPIO BINOCULAR INVERTIDO
Producción (IFA+PT)	Equipo	A definir	A definir	Autoclave sanitario – doble puerta – vapor puro - 450 L Blistera para PFS y Viales



Sector	Tipo	Proveedor (tentativo)	Modelo (tentativo)	Descripción
				Colocador de rod – plunguers para las PFS en forma automática.
				Estuchadora horizontal para acondicionamiento de blisters en estuches.
				Etiquetadora automática
				Liofilizador compacto para 20.000 unidades/ lote de viales 4 R – cargado automático desde la máquina de llenado.
				Llenadora de viales/Pre-Filled Syringes (PFD) en NEST de por lo menos 3500 unidades/hora para cada tipo de envase - sistema RABS
				Reactor de 120 L – sistemas de bolsas descartables.
				Reactor de 25 L – sistemas de bolsas descartables.
				Reactor de 70 L – sistemas de bolsas descartables.
				Revisadora automática para PFS & viales .
				Sistema crimping para viales – RABS
				Sistema de denesting – RABS
		Bioquell	Bioquell QUBE	Aislador
			QUBE	Aislador
		Cytiva	A definir	SISTEMA DE CROMATOGRAFIA AKTA READY 450
				ENSAMBLADO DE BOLSA DE BIOREACTOR XDA
				MEZCLADORA Xcellerex XDM
				Consola de control móvil X-Station
			AKTA Ready 450	Sistema cromatográfico FPLC
			AKTA Readyflux	Bagkart
				Sistema principal de filtración tangencial



Sector	Tipo	Proveedor (tentativo)	Modelo (tentativo)	Descripción
			XDA	ENSAMBLADO DE BOLSA DE BIOREACTOR XDA
			X-Station	CONSOLA DE CONTROL MOVIL
		Gea Niro Soavi	GEA - HOMOGENIADORES	Equipo para lisis celular
		Microfluidics	MF-M110EH	PROCESADOR MICROFLUIDIZADOR
		Nova Técnica	A definir	Microcentrífuga de laboratorio refrigerada modelo NT805
			NT805	Microcentrífuga de laboratorio refrigerada
		ONIX CIENTÍFICA	OHFV-TS	Autoclave
		Thermo Scientific	A definir	Cámara climática con control de humedad
	Sistema de apoyo crítico	A definir	A definir	Agua para inyección (WFI), según USP 43
				Agua purificada (PW), según USP 43
				Aire comprimido farmacéutico ISO 8573-1.1
				Distribución de Nitrógeno gas calidad 99,999 % y acorde a ISO 8573
				Planta de tratamiento de aguas residuales industriales.
				Vapor puro (PS), según USP 43



CONSIDERACIONES SOBRE ALGUNOS DE LOS EQUIPOS PRINCIPALES

EQUIPAMIENTO	CARACTERISTICAS	COMENTARIOS
Cámara fría 2° - 8° - MP	Sistema de control y monitoreo	36 m ³
Freezer -50°C	Sistema de control y monitoreo	600 L
Cámara fría 2° - 8 – PT	Sistema de control y monitoreo	60 – 100 m ³
Sistema de preparación de soluciones en bolsas 20 L y 50 L	Equipos que permitan agitado magnético, sistema de control de pH y concentración de oxígeno	
Reactor de preparación de soluciones 100 L	Deberá contar con sistema de agitación magnética, celdas de carga, control de pH y concentración de oxígeno. Sistema automático de CIP/ SIP	El equipo deberá estar controlado por un PLC que cumpla con los requerimientos CFR 21 – part 11
Autoclave 450 L	Autoclave sanitario , doble puerta , capaz de trabajar a 121°C y 134°C utilizando línea de vapor puro .	El equipo deberá estar controlado por un PLC que cumpla con los requerimientos CFR 21 – part 11.
Liofilizador 5m2 carga automática para viales.	Equipo capaz de trabajar a -50°C y una presión de 0,01 mbar . Condensador que trabaje a -70° y con capacidad de hielo de 80 Kg , sistema de cerrado automático. Sistema CIP/SIP	El equipo deberá estar controlado por un PLC que cumpla con los requerimientos CFR 21 – part 11.
Llenadora de jeringas pre – llenas & viales en NEST.	El equipo deberá cargar 3.500 uph para jeringas y viales 4R. Sistema RABS	El equipo deberá contar con sistema de manejo de NEST automático durante la operación. El mismo deberá estar controlado por un PLC que cumpla con los requerimientos CFR 21 – part 11.



EQUIPAMIENTO	CARACTERÍSTICAS	COMENTARIOS
Sistema de cerrado de viales con precintos tipo FlipCap .	Sistemas RABS	El equipo deberá estar controlado por un PLC que cumpla con los requerimientos CFR 21 – part 11.
Sistema de inspección de envases primario automático.		Deberá inspeccionar partículas según la USP <788>. Deberá controlar integridad de envases según USP <1207>. El equipo deberá estar controlado por un PLC que cumpla con los requerimientos CFR 21 – part 11.
Sistema de etiquetado y codificado	El equipo deberá colocar etiquetas en los envases primarios	El equipo debe tener sistema de visión para identificar la etiqueta El equipo deberá estar controlado por un PLC que cumpla con los requerimientos CFR 21 – part 11.
Sistema de blisteado	El equipo deberá blistear los envases primarios producidos	El equipo deberá estar controlado por un PLC que cumpla con los requerimientos CFR 21 – part 11.
Sistema de acondicionamiento en cajas de cartón (estuches)	Equipo que permita el acondicionamiento en cajas de cartón , coloque prospecto	El equipo deberá colocar el envase primario en forma automática dentro de una caja de cartón . Deberá tener sistema de visión para las cajas y los prospectos utilizados,

PERSONAL

El proyecto prevé la incorporación de un grupo de profesionales y técnicos con perfiles acorde a los diferentes sectores y tareas.



Sector	Cargo	Formación	Cantidad
Gerencia General	Gerente General	A definir	1
Total Gerencia General			1
Unidad de Calidad	Director Técnico / Jefe	Químico Farmacéutico	1
	Técnico	QF o profesional con probada formación en biotecnología	1
	Administrativo	Tecnólogo Químico, Bachiller en Química, Otro	1
Total Unidad de Calidad			3
Control de Calidad	Coordinador Biológico	QF o profesional con probada formación en biotecnología	1
	Analista Biológico	QF o profesional con probada formación en biotecnología	1
	Analista Fisicoquímico	Químico Farmacéutico	1
	Analista Microbiología	Químico Farmacéutico, Licenciado en Bioquímica o profesional con probada formación en biotecnología	1
	Idóneo Biológico	A definir	1
	Idóneo Fisicoquímico	A definir	1
	Idóneo Microbiología	A definir	1
Total Control de Calidad			7
I+D	Jefe	QF o profesional con probada formación en biotecnología	1
	Científico	QF o profesional con probada formación en biotecnología	2
	Técnico	A definir, Tecnólogo Químico, Bachiller en Química, Otro	2
Total I+D			5
Producción Ingrediente Activo	Jefe de Producción IFA	QF o profesional con probada formación en biotecnología	1
	Personal Buffers	A definir	1
	Personal Downstream	A definir	1



	Personal Lavado	A definir	1
	Personal Medios	A definir	1
	Personal Upstream	A definir	1
Total Producción Ingrediente Activo			6
Producción Producto Terminado	Jefe de Producción PT	Químico Farmacéutico	1
	Coordinador Acondicionamiento	Químico Farmacéutico	1
	Personal Acondicionamiento Primario	A definir	2
	Personal Acondicionamiento Secundario	A definir	2
	Personal Lavado	A definir	1
	Personal Llenado	A definir	2
	Personal Pesada	A definir	1
	Personal Preparación	A definir	1
	Personal Revisado	A definir	3
Total Producción Producto Terminado			14
Administración y Logística	Jefe Administración y Logística	A definir	1
	Coordinador de Administración	A definir	1
	Coordinador de Depósitos	A definir	1
	Personal de Administración	A definir	1
	Personal de Depósito	A definir	1
Total Administración y Logística			5
Mantenimiento	Jefe Mantenimiento	Ingeniero Industrial, Ingeniero Químico	1



Personal de lavandería	A definir	1
Personal de limpieza de planta	A definir	1
Personal de Mantenimiento	A definir	1
Total Mantenimiento		4
Total general		45

El siguiente es un organigrama tentativo indicando sectores y el despliegue de cada uno.

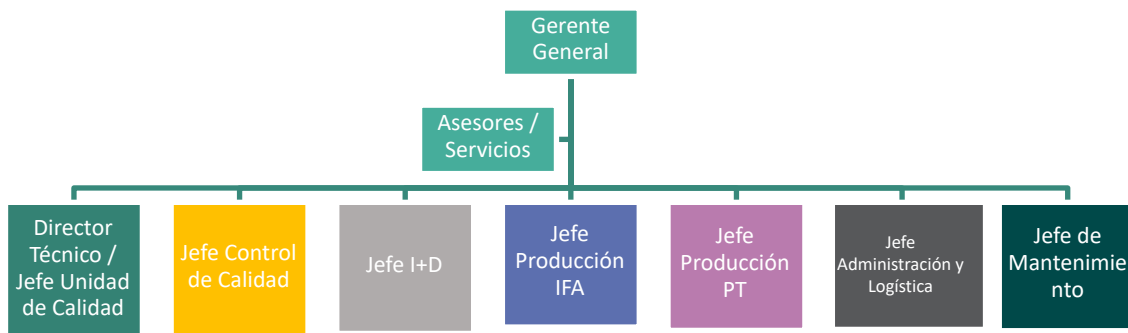


Figura 11 - Organigrama general

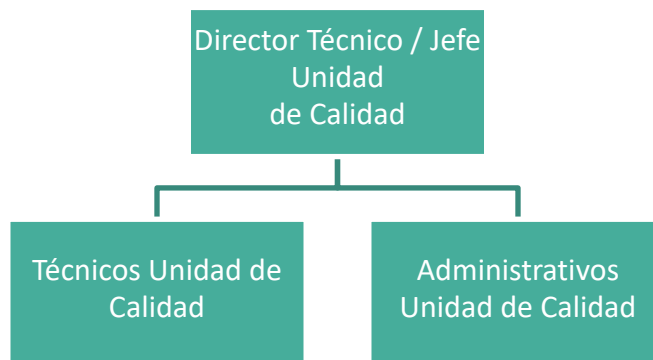


Figura 12 - Organigrama Unidad de Calidad

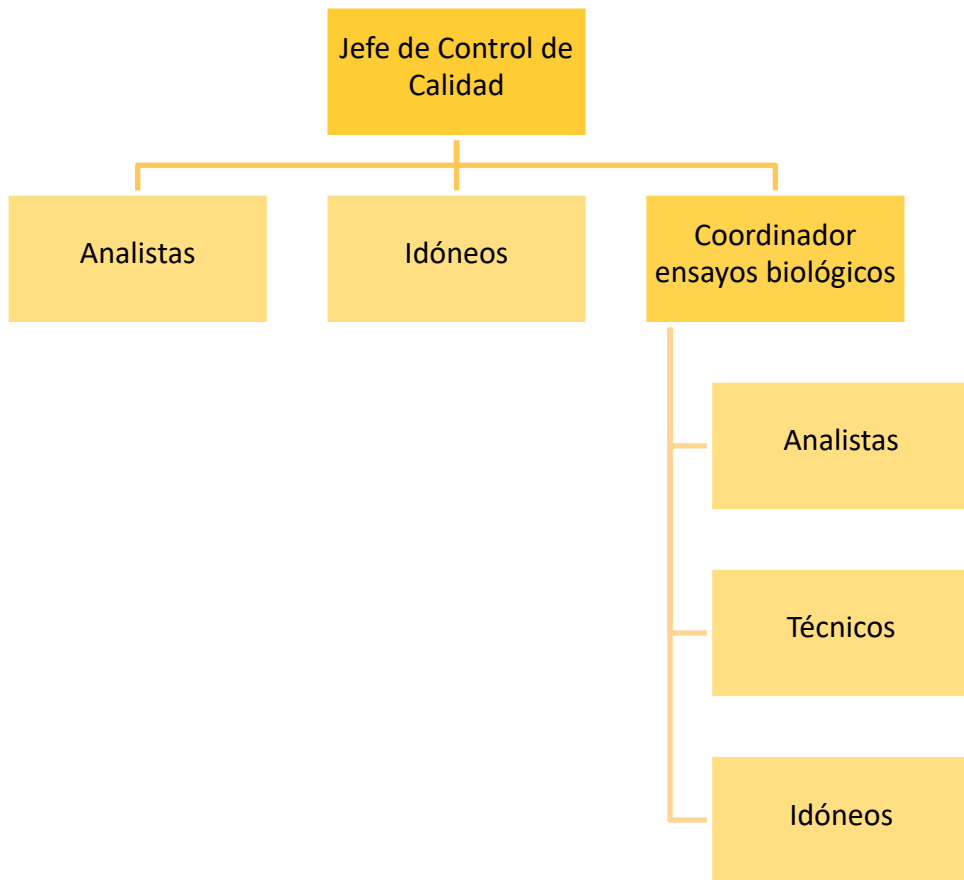


Figura 13 - Organigrama Control de Calidad

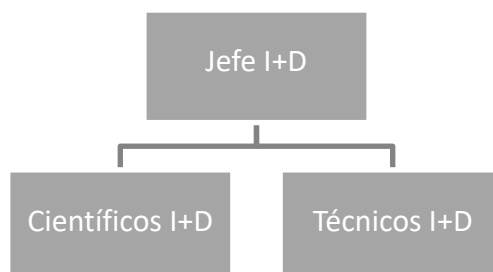


Figura 14 - Organigrama I+D

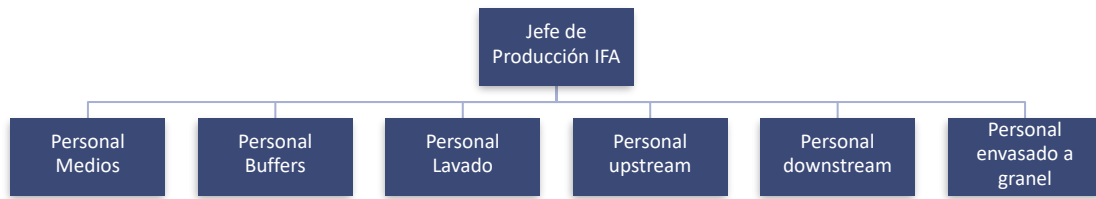


Figura 15 - Organigrama producción ingrediente activo

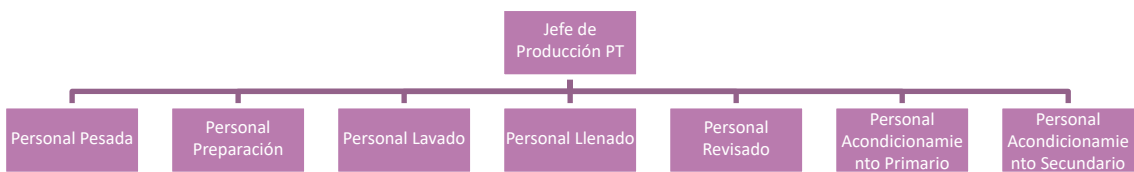


Figura 16 - Organigrama producción producto terminado

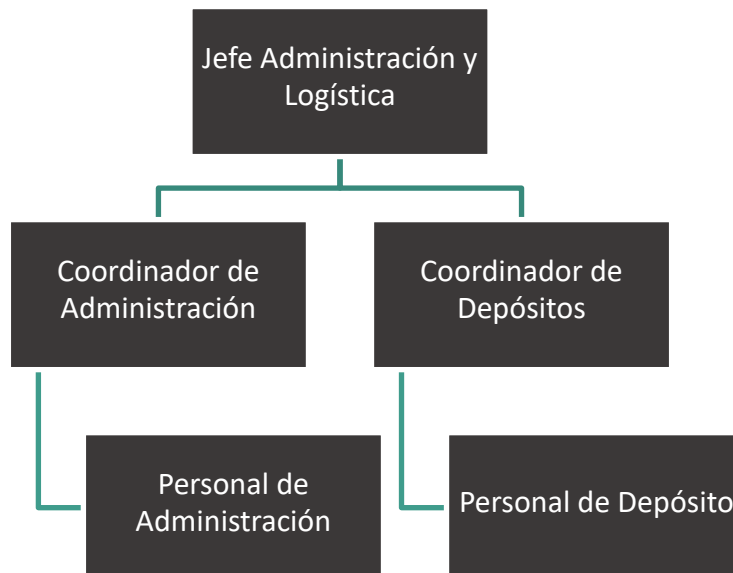


Figura 17 - Organigrama Administración y Logística

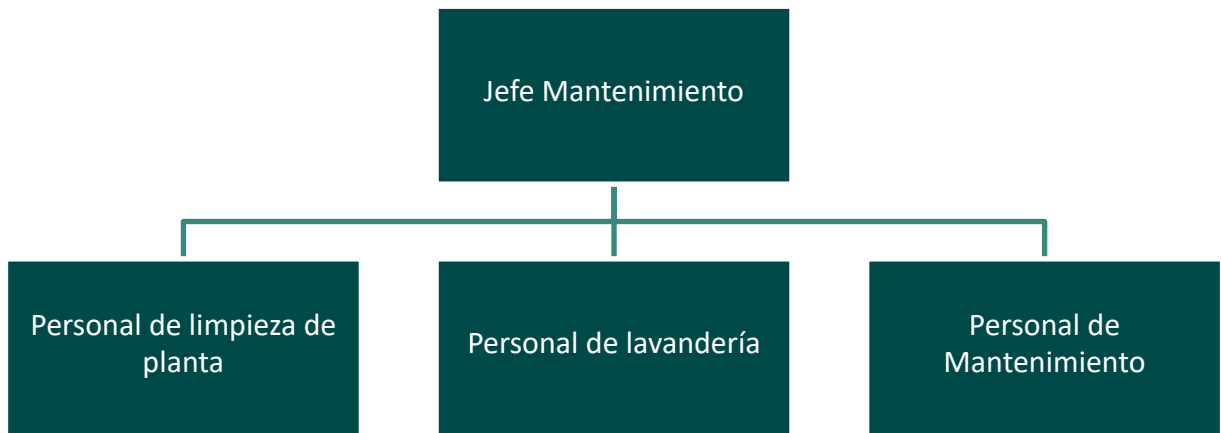


Figura 18 - Organigrama Mantenimiento



INVERSIÓN ESTIMADA



7.1 ESTIMACIÓN DE LA INVERSIÓN INICIAL

Considerando los puntos anteriores, presentamos acá la inversión inicial estimada en equipamiento, para las diferentes áreas.

• Equipamiento para producción de API:	U\$S 6.800.000
• Equipamiento para control de calidad e investigación:	U\$S 4.500.000
• Equipamiento para formulación, envasado y acondicionamiento:	U\$S 3.700.000
Total, equipamiento de investigación, producción y control:	U\$S 15.000.000
• Equipamiento de sistemas de apoyo crítico:	U\$S 850.000

7.2 ESTIMACIÓN DE LOS COSTOS OPERATIVOS

Los costos operativos se han estimado sin contar con los costos de materia prima, debido a que se desconoce cuáles serán los productos que fabricar, ni las presentaciones, y por lo tanto no conocemos las materias primas requeridas.

Se pueden estimar los costos normales de operación de una planta considerando pleno uso, y de acuerdo con las consideraciones que anteceden, y se subdividen en:

- Salarios y cargas sociales:	U\$S 2.500.000 por año
- Mantenimiento, recalificaciones, y calibraciones	U\$S 1.200.000 por año
- Servicios públicos (agua, electricidad, comunicaciones)	U\$S 120.000 por año

Material single use:

Precio estimado promedio de las diferentes bolsas: U\$S 250.

No se está en condiciones de determinar cuántas bolsas se consumirán por año.



REFERENCIAS



8. REFERENCIAS

- Abhinav A. Shukla, U. G. (2013, Mar). Single-use disposable technologies for biopharmaceutical manufacturing. *Trends in Biotechnology*, 31(3). doi:<https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.10.004>
- Bozenhardt, H. &. (2021, Oct 11). An Introduction To Biopharmaceutical Facility Design & Layout. *Bioprocess Online*, Guest Column. Retrieved Feb 2, 2023, from <https://www.bioprocessonline.com/doc/an-introduction-to-biopharmaceutical-facility-design-layout-0001>
- Bozenhardt, H. &. (2021, Dec. 9). *Bioprocess Facility Design — Layout Rules And Configurations*. *Bioprocess Online*, Guest Column.
- Howard L. Levine, J. E. (2012, December). Efficient, Flexible Facilities. *BioProcess International* , 10((11)supplement), 20.30. Retrieved Feb 2, 2023
- Howard L. Levine, R. S. (2013, Apr). Single-Use Technology and Modular Construction. *BioProcess International*, 11(4 Supplement), 40-45. Retrieved Feb 2, 2023, from <https://bioprocessintl.com/upstream-processing/upstream-single-use-technologies/single-use-technology-and-modular-construction-341774/>
- Mark Witcher, H. S. (2018, September 2). Multi-Purpose Biopharmaceutical Manufacturing Facilities Part 1: Product Pipeline Manufacturing. *Pharmaceutical Technology*, 42(9), 34,38-41. Retrieved Feb 2, 2023, from <https://www.pharmtech.com/view/multi-purpose-biopharmaceutical-manufacturing-facilities-part-1-product-pipeline-manufacturing>
- Mark Witcher, H. S. (2018, Sept 2). Multi-Purpose Biopharmaceutical Manufacturing Facilities Part II: Large-Scale Production. *Pharmaceutical Technology*, 42(9), -. Retrieved Feb 2, 2023, from <https://www.pharmtech.com/view/multi-purpose-biopharmaceutical-manufacturing-facilities-part-ii-large-scale-production>