



AISLADORES EN PRODUCCIÓN DE TERAPIAS AVANZADAS: SOSTENIBILIDAD ENERGÉTICA, REDUCCIÓN DE COSTES Y MÁXIMA SEGURIDAD EN PREVENCIÓN DE CONTAMINACIONES

Las terapias avanzadas (ATMPs) están transformando la medicina al ofrecer tratamientos personalizados capaces de abordar enfermedades hasta ahora incurables. Sin embargo, su fabricación plantea retos importantes, entre ellos la elevada huella energética de las salas blancas, con consumos muy superiores a los de un edificio convencional ^[1], debido a la necesidad de flujos laminares constantes, altas tasas de renovación del aire y una climatización precisa para mantener temperatura y humedad en rangos estrictos. Se estima que una sala blanca típica puede requerir entre 30 y 50 veces más energía que un edificio similar sin estas exigencias ambientales ^[2]. Este impacto adquiere especial relevancia en el contexto actual de descarbonización, impulsado por reguladores como EMA y AEMPS ^[3] y por marcos como los objetivos de neutralidad climática de la Unión Europea ^[5], el RITE en España ^[6] y las directrices GMP para ATMPs ^[4].

NÚRIA NIETO NICOLAU,

Responsable de Terapias Avanzadas en Klinea Biotech & Pharma Engineering.

JORDI GIBERT AMAT,

Responsable de la unidad de Biotecnología en Klinea Biotech & Pharma Engineering.

LENOARDO GUASCO,

Responsable de área de ventas en Litek Pharma.

En este escenario, los aisladores emergen como una solución clave: reducen el área crítica sometida a condiciones de grado A, alivian la carga sobre los sistemas HVAC, minimizan el riesgo de contaminación y simplifican la validación ^[3]. Además, la revisión en curso de la Parte IV de las GMP ^[4] refuerza el papel de los sistemas cerrados como opción preferente en la fabricación de ATMPs. Así, los aisladores no solo responden a una exigencia regulatoria, sino que constituyen también una

ventaja competitiva al reducir la demanda energética, contener los costes operativos y mejorar el coste total de propiedad de la instalación.

Presentación de aisladores: fundamentos y ventajas

El aislador se define como un sistema cerrado con una barrera física continua entre el operador y el producto. Esto

Smart Engineering for Real Impact.

We are an engineering firm
specialised in designing
manufacturing plants for
the biotechnology and
pharmaceutical industries.

Barcelona
Madrid
Copenhagen

www.klinea.eu



Biotech & Pharma
Engineering

Característica	Sistema abierto (A en B)	Aislador en sala de menor (clasificació)
Clasificación ambiental	Grado A en ambiente circundante B	Grado A en D
Recirculaciones de aire por hora en salas limpias	40-60 renovaciones por hora	5-15 renovaciones por hora
Influencia del operador en la esterilidad	Alta - Requiere formación intensiva, disciplina en vestimenta y estricta adhesión a Procedimientos normalizados de trabajo (PNTs)	Muy baja - a barrera física reduce la dependencia del operador
Descontaminación	Manual y por zonas	Automática e integrada
Consumo HVAC	Elevado (por altas tasas de renovación en toda la sala)	Reducido - por menores tasas de renovación en C y D
Complejidad de monitorización	Alta	Menor y más localizada

Tabla 1. Ventajas funcionales de un aislador respecto la producción en sistemas abiertos grado A en B.

permite asegurar condiciones de grado A (ISO 5 según la norma EN ISO 14644-1) ^[7] dentro del mismo, recirculando el aire interior y sometiéndolo a filtración HEPA, para mantener la esterilidad del ambiente. Así estos equipos pueden instalarse en áreas de grado D como mínimo, según establece el Anexo 1 de EU GMP (2022) ^[8], dado que el entorno crítico se mantiene dentro del propio aislador cerrado. No obstante, en determinados procesos de medicamentos estériles con mayor riesgo, como manipulaciones frecuentes o alta carga microbiológica, puede requerirse un entorno de fondo de Grado C, siempre en función de la Contamination Control Strategy (CCS).

Entre sus componentes y funcionalidades esenciales destacan los sistemas de descontaminación automatizada, capaces de realizar ciclos completos con vapor de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) u otros agentes esterilizantes, eliminando la intervención humana directa en la desinfección de la zona crítica. Dispone además de guantes integrados que permiten manipular materiales sin comprometer la barrera estéril, y de mecanismos de filtrado de alta eficiencia que protegen tanto al producto como al operador. Las cámaras de carga y descarga con esclusas o RTP (Rapid Transfer Ports) garantizan la introducción y retirada de materiales sin romper la integridad del entorno estéril.

El uso de aisladores, frente a sistemas abiertos en salas blancas, ofrece ventajas operativas y económicas claras (Tabla 1). Mientras que en un sistema abierto se debe cumplir las exigencias de un grado A en un entorno de grado B^[8], lo que implica un elevado consumo energético, tasas de recambio de aire muy altas y una carga continua sobre el sistema HVAC. En un aislador solo el espacio contenido dentro del mismo necesita esas condiciones críticas, lo que se traduce en menor volumen de aire a tratar y, por tanto, menor consumo energético

El uso de aisladores,
frente a sistemas abiertos
en salas blancas, ofrece
ventajas operativas y
económicas claras.

y costes de operación. Además, la barrera física reduce drásticamente el riesgo de contaminación por intervención humana y simplifica el cumplimiento de los requisitos de monitorización ambiental y validación ^[3]. Sumado a la protección del producto, la barrera del aislador actúa en ambos sentidos y proporciona una capa adicional de bioseguridad para el operario, reduciendo la exposición a materiales biológicos manipulados en la fabricación de ATMPs, como células o vectores virales no replicativos.

En la práctica, los aisladores han demostrado su idoneidad para procesos de fabricación de ATMPs que requieren manipulación aséptica prolongada o manipulación de productos de alto riesgo. Ejemplos de su aplicación incluyen la producción de células TIL para inmunoterapia, células dendríticas alogénicas para vacunas personalizadas, o determinados procesos de terapia génica que implican vectores virales sensibles a la contaminación cruzada.

En ATMPs, los aisladores constituyen dispositivos separativos cerrados y estancos capaces de mantener un entorno interno de grado A, físicamente aislado del operador y del entorno mediante barrera rígida, guantes y sistemas seguros de transferencia.

Pasar de un sistema abierto a un aislador no solo ahorra dinero: es una decisión estratégica que combina sostenibilidad, eficiencia y cumplimiento normativo.

Esta solución resulta especialmente adecuada en procesos con manipulación aséptica prolongada, células vivas o vectores virales, donde no existe esterilización terminal y la garantía de esterilidad depende del control integral del proceso. En el caso de Litek Pharma, dispone de aisladores modulares para ATMPs con cámara en acero inoxidable AISI 316L pulido, flujo laminar, biodescontaminación integrada por VHP/H₂O₂, automatización mediante PLC/HMI, opciones de doble filtración HEPA H14, monitorización ambiental y posibilidad de integrar centrífugas, incubadores, microscopios, equipos de modificación genética y soluciones de *fill & finish*. Asimismo, incorporan esclusas, RTP y sistemas de salida de residuos seguros, lo que facilita la transferencia de materiales y la reducción del riesgo de contaminación cruzada.^[9]

Análisis de sostenibilidad energética

La comparación publicada entre un sistema abierto A en B y un sistema cerrado con aisladores A en D para producción de ATMPs mostró una reducción muy marcada del consumo HVAC, una disminución relevante del consumo energético total y una caída aproximada del 50 % en las emisiones de gases de efecto invernadero, atribuibles principalmente a la menor clasificación ambiental del fondo y al menor volumen de aire sometido a tratamiento intensivo. Este comportamiento es además coherente con el Anexo 1 de EU GMP, que establece que el fondo de un aislador cerrado debe corresponder, en general, a grado D, siempre bajo justificación en la CCS. El análisis no solo muestra el ahorro, sino también su impacto ambiental: menor consumo eléctrico significa menos emisiones y también una menor demanda de refrigeración, lo que se traduce en un uso reducido de agua, en línea con el Pacto Verde Europeo.

En definitiva, pasar de un sistema abierto a un aislador no solo ahorra dinero: es una decisión estratégica que combina sostenibilidad, eficiencia y cumplimiento normativo.^[3]

Análisis económico: CAPEX, OPEX, amortización

Además del ahorro energético, la implantación de aisladores impacta en la estructura de costes, tanto en la inversión inicial (CAPEX) como en los gastos operativos anuales (OPEX). Mientras un sistema abierto en sala B requiere infraestructuras más complejas (construcción de salas de alta clasificación, HVAC de gran capacidad y accesos adicionales), el aislador en sala D reduce estas necesidades, aunque añade el coste del propio equipo.

En OPEX, la diferencia es aún mayor: el sistema abierto implica consumos energéticos elevados y gastos recurrentes en validaciones, mantenimiento, monitorización, y consumibles de salas limpias (en especial la vestimenta); el aislador reduce la necesidad de entorno en grado crítico, y simplificando el control ambiental. Así, la inversión inicial extra se compensa con ahorros operativos que permiten un retorno en un plazo de dos a cinco años, dependiendo del proceso y de la intensidad de uso de la instalación.

La reducción de gastos operativos puede mejorar de forma sustancial la rentabilidad del proyecto a lo largo de la vida útil de la instalación, aunque el plazo exacto de retorno debe evaluarse caso por caso en función de la tipología de proceso, la intensidad de uso, el diseño de la planta y los costes locales de operación.

Cumplimiento regulatorio y calidad

El uso de sistemas cerrados como los aisladores cuenta con un claro respaldo normativo en la producción de medicamentos estériles. El Anexo 1 de las EU GMP, revisado en 2022, establece que, siempre que sea viable, los procesos asépticos deben realizarse en sistemas cerrados para reducir al mínimo el riesgo de contaminación microbiana y de partículas^[9]. En el caso de los ATMPs, la Parte IV de las GMP, precisa que este Anexo solo resulta de aplicación en las operaciones que impliquen esterilización, remitiendo expresamente a él para orientación en estos procesos^[10]. Aunque su aplicación a ATMPs está acotada, el principio que promueve el Anexo 1, favorecer los sistemas cerrados frente a los abiertos, refuerza la justificación técnica y regulatoria del uso de aisladores también en este campo.

Los aisladores permiten cumplir estos requerimientos de forma más sólida que los sistemas abiertos, al mantener un entorno de grado A independiente del resto de la sala. La barrera física reduce la exposición a partículas viables e inviables, estabiliza parámetros críticos (temperatura, humedad, flujo de aire) y simplifica la monitorización ambiental. El resultado son menos desviaciones, validaciones más ágiles y mayor consistencia entre lotes. Este control estricto no solo facilita la inspección por

autoridades como EMA, AEMPS o FDA, sino que también reduce el riesgo de contaminación cruzada y acorta los tiempos de liberación de producto ^[10].

Además, el uso de aisladores encaja de forma natural en los enfoques de análisis de riesgos requeridos por la normativa GMP ^[9]. Al reducir los factores ambientales no controlados y la dependencia de la intervención manual, el riesgo global para el producto se minimiza, lo que repercute directamente en la calidad final y en la consistencia entre lotes. Este control más estricto no solo facilita el cumplimiento regulatorio, sino que también aporta ventajas operativas: menos necesidad de revalidaciones, menor riesgo de contaminación cruzada y un impacto positivo en los tiempos y costes de liberación de producto.

Más allá de las ATMPs: versatilidad y escalabilidad de la tecnología

Los aisladores han demostrado su utilidad al permitir escalar procesos con condiciones reproducibles y validadas ^[12]. Esta capacidad de mantener entornos críticos de forma consistente en diferentes volúmenes los convierte en una herramienta estratégica para la industrialización de procesos complejos, como la fabricación de ATMPs.

De cara al futuro, la revisión en curso de la Parte IV de las GMP específicas para ATMPs se prevé que refuerce todavía más este papel. En su *Concept Paper*, la EMA destaca la necesidad de actualizar los requisitos de diseño de las áreas de producción, alineándolos con el Anexo 1 y promoviendo el uso de tecnologías cerradas como estándar ^[4]. De confirmarse este enfoque, los aisladores dejarán de ser una opción recomendada para convertirse en la solución preferente para cumplir con las exigencias regulatorias y garantizar un control ambiental robusto en la fabricación de ATMPs. Esto se prevé que entre en vigor en Marzo de 2027.

Conclusiones

El aislador no es simplemente una herramienta de contención: es un pilar que integra sostenibilidad ecológica, eficiencia económica y excelencia operativa sin comprometer calidad de producto final. Ecológicamente, reduce el consumo energético y la huella de carbono al minimizar el área crítica que requiere condiciones de máxima limpieza. Económicamente, disminuye de forma sustancial los costes operativos y facilita una amortización rápida de la inversión inicial. Operativamente, estabiliza las condiciones críticas del proceso, reduce la variabilidad y simplifica las tareas de validación y monitorización ambiental.

Además, su versatilidad y escalabilidad permiten que la misma tecnología se aplique desde la producción de terapias avanzadas hasta otros medicamentos estériles,

El aislador no es simplemente una herramienta de contención: es un pilar que integra sostenibilidad ecológica, eficiencia económica y excelencia operativa sin comprometer calidad de producto final.

sin perder eficacia ni comprometer la calidad. Con la inminente revisión de la Parte IV de las GMP para ATMPs, el papel de los aisladores se consolidará aún más como una solución estratégica para las instalaciones que buscan combinar cumplimiento normativo, competitividad y sostenibilidad en la fabricación de ATMPs. ducción de compuestos de alto valor añadido.

Bibliografía

- [1] <https://tus.ie/app/uploads/Study/Undergrad/Engineering/Showcase/2025/4thYearMechanical/Muhammad-Khan.pdf>
- [2] <https://www.amrindustryalliance.org/mediaroom/presentation-mounts-on-pharma-to-act-on-environmental-targets/>
- [3] Pinnetta G, Adamini A, Severina F, Fagioli F, Zanini C, Ferrero I. Evaluating Ecological Impact and Sustainability in the Manufacturing of Advanced Therapies: Comparative Analysis of Greenhouse Gas Emissions in the Production of ATMPs in Open and Closed Systems. *Bioengineering* (Basel). 2023 Sep 6;10(9):1047. doi: 10.3390/bioengineering10091047. PMID: 37760149; PMCID: PMC10525939.
- [4] https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-revision-part-iv-guidelines-good-manufacturing-practice-specific-advanced-therapy-medical-products_en.pdf
- [5] <https://www.consilium.europa.eu/en/topics/climate/>
- [6] <https://www.miteco.gob.es/es/energia/eficiencia/rite.html>
- [7] <https://www.iso.org/standard/53394.html>
- [8] <https://litek-pharma.com/en/products/atmp-isolator-advanced-therapies/>
- [9] https://www.gmp-compliance.org/files/guide-mgr/20220825_gmp-an1_en_0.pdf
- [10] <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Sterile-Drug-Products-Produced-by-Aseptic-Processing-%E2%80%9494-Current-Good-Manufacturing-Practice.pdf>
- [11] <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/november-december-2020/flexible-facility-design-multiple-cell-therapy>