

Anexo 1 de las BPF (GMP) de la UE: ¿Cómo validar las prendas para salas limpias?

Tras un largo periodo de consulta, la revisión del Anexo 1 de las BPF para la fabricación de productos estériles se publicó finalmente el 25 de agosto de 2022. Tanto el largo periodo de consulta previo como la ampliación del documento de 16 a 58 páginas anuncian que esta revisión tendrá repercusiones en las tecnologías y los procedimientos utilizados en la fabricación de productos farmacéuticos y en el enfoque que debe adoptarse a la hora de validar las salas limpias.

STEVE MARNACH
TRAINING MANAGER EMEA & CONTROL
ENVIRONMENT SPECIALIST EN DUPONT

El siguiente extracto de la primera página del segundo borrador resume el nuevo enfoque: *“Los procesos, los equipos, las instalaciones y las actividades de fabricación deben gestionarse de acuerdo con los principios de la gestión de riesgos para la calidad (QRM, por sus siglas en inglés) que pro-*

porcionan un medio proactivo para identificar, evaluar científicamente y controlar los riesgos potenciales para la calidad”. Prevé que todas las actividades de fabricación de productos farmacéuticos se registrarán de forma integral por los principios de la gestión de riesgos para la calidad (QRM) y se documentarán en la estrategia de control de la contaminación (CCS, por sus siglas en inglés). Se espera que

la CCS sea un documento vivo, con base en un enfoque científico basado en datos. Deberá actualizarse y mejorarse continuamente para controlar los posibles riesgos para la calidad. El nuevo proyecto exige un enfoque proactivo, ya no bastará con supervisar, reaccionar y corregir la contaminación detectada. Se espera que los fabricantes comprendan plenamente sus procesos y procedimientos,



Fuente: Pavičić M. & Wagner T., «Risk & Science-Based Validation of Cleanroom Garments», IVT Network 2019

 **Litek**

Passion for life science

litek-pharma.com

Aisladores y RABS

para soluciones de llenado aséptico
en pequeña escala



LITEK PHARMA

Barrio Usilla, 28 - 48490, Ugao-Miraballes, Bizkaia.

Telf.: +34 946 959 930 • info@litek-pharma.com

de modo que puedan identificar los riesgos potenciales para la calidad, implantar todos los medios técnicos y de procedimiento para controlar estos riesgos y aspirar a una mejora continua. Dado que los sistemas de prendas para salas limpias constituyen una parte fundamental en la fabricación estéril y aséptica, también deben gestionarse con arreglo a los principios de la gestión de riesgos para la calidad. En el nuevo Anexo 1 de las BPF se indica claramente lo siguiente: “Las prendas de protección deben minimizar el desprendimiento de fibras o partículas y retener las partículas desprendidas por el cuerpo. El desprendimiento de partículas y la eficacia de retención de partículas de las prendas deben evaluarse durante el proceso de cualificación de las prendas”.

Principios de gestión de riesgos para la calidad (QRM) que deben aplicarse a las prendas para salas limpias

La evaluación de las prendas para salas limpias debe realizarse de conformidad con los principios de gestión de riesgos para la calidad. Dicha gestión comienza con el análisis y la comprensión de todos los riesgos para la calidad asociados a los operadores de salas limpias que utilizan prendas de vestir destinadas a este entorno. Mediante un análisis completo basado en datos, se podrán diseñar

procedimientos de certificación, cualificación, validación y control que incorporen la calidad, de modo que formen parte de una estrategia integral de control de la contaminación. Es necesario realizar un análisis para comprender los riesgos de contaminación procedentes de los operadores que usan prendas para salas limpias. Se ha demostrado científicamente que los operadores suponen la mayor fuente de contaminación dentro de las salas limpias, y que representan el 75 % de todos los agentes contaminantes. Esta contaminación proviene tanto de los propios operadores como de las prendas que usan en la sala limpia. La contaminación humana procedente de los operadores se debe tanto a nuestra naturaleza humana (una persona corriente desprende 40 000 partículas por minuto y el 10 % de ellas son portadoras de microorganismos), como al comportamiento humano. Si bien es posible mitigar este último aspecto mediante una cuidadosa selección de operadores, formación, movimientos lentos o una higiene impecable, seguirá siendo inevitable que los operadores desprendan partículas, como han demostrado múltiples estudios. La única medida para evitar que las partículas generadas por los operadores no contaminen la sala limpia son las prendas para salas limpias, ya que son la única barrera entre el operador y el entorno de producción. El borrador

del Anexo 1 de 2020 lo señala claramente: «(las prendas para salas limpias) deben retener las partículas expulsadas por el cuerpo».

Conviene recordar que las propias prendas para salas limpias pueden ser una fuente de contaminación, por lo que también es necesario evaluar este riesgo. Por ejemplo, el material utilizado para confeccionar las prendas (tejido no-tejido para las prendas de un solo uso o tejido para las reutilizables) puede desprender más o menos partículas en función de la naturaleza de las fibras o filamentos utilizados, de su resistencia a la abrasión o de su fabricación, así como del efecto de los múltiples ciclos de lavado-secado-esterilización. Los acabados (cremallera, botones, elásticos o hilos de coser) también pueden representar una fuente de contaminación. El diseño de la prenda también influye, por lo que debe ser evaluado. Un detalle que a menudo se descuida es el embalaje en el que vienen las prendas para salas limpias, que podría ser una fuente adicional de contaminación (es decir, bolsas de papel frente a bolsas de plástico).

Principales etapas de la validación

Una vez evaluados los riesgos, deben eliminarse o sustituirse por medios técnicos u organizativos en la medida de lo posible. Además, los riesgos residuales deben mitigarse siempre que se pueda mediante un sistema

CALIFICACIÓN DE MATERIALES	PRUEBAS DE RENDIMIENTO	PRUEBAS DE ESTABILIDAD	EVALUACIÓN DE LA FACILIDAD DE USO
<i>Prendas para salas limpias</i>	<i>Prendas para salas limpias</i>	<i>Prendas de un solo uso</i>	<i>Escenarios de usuario</i>
<ul style="list-style-type: none"> Desprendimiento de fibras y partículas Compatibilidad con la esterilización Nivel de garantía de esterilidad Eficiencia de la filtración de partículas Grado de rendimiento de la filtración bacteriana Porosidad Resistividad superficial Resistencia a la perforación Resistencia mecánica Protección contra agentes biológicos 	<ul style="list-style-type: none"> Pruebas de caja para todo el cuerpo Prueba de tambor Helmke 	<ul style="list-style-type: none"> Propiedades y características al final de la vida útil 	<ul style="list-style-type: none"> Traslado a la zona de almacenamiento clasificada Legibilidad de la etiqueta Fácil apertura del embalaje Desdoblado aséptico de prendas Vestirse Colocación de accesorios adicionales (p. ej., guantes estériles, mascarilla, gafas de seguridad) Situaciones de trabajo Seguridad, bioseguridad Quitarse la ropa
		<p><i>Prendas reutilizables</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Propiedades y características después del número máximo de ciclos de lavado y esterilización 	
<i>Embalaje</i>	<i>Embalaje estéril</i>	<i>Embalaje estéril</i>	<i>Embalaje</i>
<ul style="list-style-type: none"> Desprendimiento de fibras y partículas Carga biológica Penetración de desinfectantes de uso común 	<ul style="list-style-type: none"> Influencia del transporte en la integridad/esterilidad (ISO 11607-1) 	<ul style="list-style-type: none"> Integridad/Esterilidad del embalaje al final de la vida útil (ISO 11607-1) 	<ul style="list-style-type: none"> Presentación aséptica de prendas (múltiples capas)
<i>Embalaje estéril</i>			
<ul style="list-style-type: none"> ISO 11607-1 			

Fuente: Pavičić M. & Wagner T., «Risk & Science-Based Validation of Cleanroom Garments», IVT Network 2019

validado de prendas para salas limpias. En su artículo *“Risk & Science-Based Validation of Cleanroom Garments”* de 2019, M. Pavičić y T. Wagner ofrecen un enfoque estructurado basado en las QRM para validar las prendas para salas limpias que cumple las directrices generales de la UE sobre validación (Anexo 1519 de las BPF).

El Anexo 1 de las BPF de la UE exige una evaluación científica y un control de todos los riesgos potenciales para la calidad. Por lo tanto, es lógico que la evaluación de las prendas para salas limpias también deba basarse en datos de pruebas científicas que permitan evaluar las prestaciones de las prendas, así como un control de dichas prestaciones a lo largo de la vida útil de las prendas. Los organismos reglamentarios ya no se conforman con confiar en la experiencia, las comprobaciones visuales y las recomendaciones de los proveedores. En su artículo M. Pavičić y T. Wagner han sugerido una serie de criterios para validar prendas para salas limpias que se pueden medir, probar científicamente y documentar. De este modo, se cumplen las expectativas del nuevo Anexo 1 de las BPF de la UE (véase más abajo).

En este artículo se explicarán algunos de estos métodos de ensayo junto con sus ventajas, así como sus inconvenientes.

Pruebas para la cualificación de materiales

Como ya se ha dicho, la función más importante de las prendas para salas limpias es asegurarse de retener al máximo las partículas desprendidas por los operadores. Dado que el ser humano desprende constantemente partículas y microorganismos, debemos confiar en las prendas para salas limpias y asegurarnos de que permanecen dentro de la prenda y no corren el riesgo de contaminar la sala limpia. Por lo tanto, es importante evaluar la eficacia de filtración de las prendas, que viene determinada tanto por la estructura del material con el que se fabrican, como por la fabricación de las prendas (es decir, las costuras y el diseño). El primero se tratará en este apartado y el segundo en la sección sobre la cualificación de la prenda.

1. La eficiencia de filtración de partículas (PFE) mide el grado de rendimiento de filtración del material utilizado para las prendas para salas limpias frente a las partículas secas desprendidas por los

operadores (es decir, las escamas de piel, incluso cuando están inmóviles, las personas generan aproximadamente 100 000 partículas de 0,3 µm o más). La filtración de partículas secas de los materiales depende del tamaño de los poros del material: cuanto menor sea el tamaño de los poros, mayor será la eficacia de filtración. Puede evaluarse con el método de ensayo EN 143 (TSI 8130), que mide la eficiencia de filtración utilizando partículas de sal con un diámetro de 0,3 µm. Dado que este es el tamaño más pequeño de las partículas desprendidas por los seres humanos y que el tamaño más pequeño de las partículas utilizadas para la clasificación de las salas limpias farmacéuticas es de 0,5 micrones, esta prueba es muy adecuada para evaluar la PFE de los materiales, pero como evalúa solo los materiales, no puede utilizarse sola.

2. La eficiencia de filtración bacteriana (BFE) mide el grado de rendimiento de filtración del material utilizado para las prendas para salas limpias frente a las bacterias desprendidas por los operadores. Los seres humanos liberan microorganismos a través de las escamas de la piel (partículas portadoras de microbios) o el sudor. La eficiencia de la filtración de partículas portadoras de microbios viene determinada de nuevo por el tamaño de los poros y puede evaluarse también mediante la prueba EN 143 o mediante la ISO 22612, que mide la resistencia a la penetración de partículas sólidas contaminadas biológicamente. La eficiencia de filtración de líquidos viene determinada por la absorbencia de los materiales: cuanto más repelente a los líquidos sea un material, mayor será su eficiencia de filtración. El método de ensayo normalizado ASTM F2101 evalúa el grado de rendimiento de la filtración bacteriana utilizando un aerosol biológico (*Staphylococcus aureus*) con un tamaño de gota de 3 micrones. Aunque esta prueba se desarrolló originalmente para las mascarillas médicas, también puede utilizarse para evaluar otros materiales y es pertinente para las prendas de salas limpias, ya que los estafilococos representan una de las mayores fuentes de contaminación humana dentro de las salas limpias. Aunque arroja resultados pertinentes, se trata también de una

prueba meramente material, por lo que no debe utilizarse como único punto de evaluación.

Pruebas para la cualificación de las prendas

La capacidad de retención de partículas no solo viene determinada por los materiales utilizados, sino también por la fabricación y el diseño de las propias prendas para salas limpias. El IEST (Instituto de Ciencias Medioambientales y Tecnología) ha formulado recomendaciones de pruebas y métodos para evaluar las prestaciones de desprendimiento y retención de partículas de las prendas para salas limpias que resultan muy útiles para la cualificación de los sistemas de prendas para salas limpias.

1. Método de ensayo del tambor de Helmke según IEST-RP - C003.4: Es un tambor giratorio, con una velocidad de rotación de 10 vueltas por minuto, en el que se están volteando las prendas para salas limpias mientras un contador de partículas situado en el interior del tambor mide la concentración de partículas por minuto para los tamaños de 0,3 micrones y 0,5 micrones. A continuación, los resultados se clasifican en 3 categorías en función del número por tamaño de las partículas liberadas.

Este método de prueba no destructivo solo mide la liberación de partículas de las prendas para salas limpias. Por ello, es un método bastante utilizado por las lavanderías de salas limpias para controlar el grado de eficiencia de sus procesos de lavado, pero también ha sido utilizado por estudios científicos para evaluar la liberación de partículas a lo largo del tiempo en prendas para salas limpias que se lavan varias veces. Dado que estos estudios han demostrado que el desprendimiento de partículas aumenta con cada ciclo de lavado-secado-esterilización, el método de ensayo del tambor de Helmke también puede utilizarse para evaluar el desprendimiento de partículas a lo largo del tiempo con el fin de definir el momento en el que es necesario sustituir las prendas para salas limpias. Una inspección visual de las prendas después del lavado no es suficiente para detectar la degradación de la liberación de partículas de las prendas de salas blancas. Sin embargo, el método de prueba

Clasificación de los resultados de la prueba de tambor Helmke para monos de trabajo

Categoría	Concentración de partículas	
	Partículas ≤0,3 µm/minuto	Partículas ≤0,5 µm/minuto
I	<2000	<1200
II	2000 – 20 000	1200 – 12 000
III	20 000 – 200 000	12 000 – 120 000

del tambor de Helmke no es capaz de evaluar la eficiencia de filtración de partículas de las prendas para salas limpias, por lo que no debe utilizarse como único criterio de cualificación.

- La prueba de la caja corporal (IEST-RP-CC003.4) se realiza en el interior de una pequeña cabina de sala limpia en la que un operador que lleva puesto un sistema de prendas de sala limpia realiza una serie de movimientos predefinidos, durante los cuales se miden y cuentan las partículas del interior de la caja. Por el momento, ésta es la prueba que más se aproxima a las condiciones reales de desgaste dentro de las salas limpias. Mide tanto la liberación de partículas de las prendas para salas limpias mientras se llevan puestas, como la eficiencia de filtración de partículas de las prendas. Cuantas menos partículas desprendan las prendas y mejor sea su eficiencia de filtración de partículas, menores serán las partículas medidas. En el gráfico de abajo a la derecha algunos ejemplos.

Al tratarse de una prueba no destructiva, también se puede emplear para evaluar el rendimiento de las prendas para salas limpias que se lavan varias veces, con el fin de valorar el momento en que es necesario sustituirlas. Diversos estudios, como los de Ljungqvist B. y Reinmüller B., demuestran también en este caso que el rendimiento de las prendas para salas limpias reutilizables va disminuyendo con el tiempo. Por muy parecida a las condiciones de trabajo reales que sea la caja corporal, tiene el inconveniente de que la prueba también mide la liberación de partículas de las personas sometidas a la prueba sin poder distinguir qué partículas proceden del operador y cuáles son liberadas por la propia prenda. Como muestra el estudio de Whyte et al., los seres humanos tienen una tasa muy variable de desprendimiento de partículas. Por lo tanto, las pruebas comparativas solo tienen sentido si se utiliza la misma persona para realizar las pruebas de caja de cuerpo de diferentes

sistemas de prendas para salas limpias o de prendas para salas limpias más o menos antiguas. Con los procedimientos de prueba adecuados, la caja corporal es una prueba excelente para validar los sistemas de prendas para salas limpias.

Evaluación de la esterilidad de las prendas para salas limpias

En la fabricación aseptica (grados A/B) solo se pueden utilizar sistemas de prendas para salas limpias estériles. Se espera que el proceso de esterilización que se base en datos, esté totalmente documentado y forme parte de la estrategia de control de la contaminación. Se recomienda seguir un proceso de esterilización de radiación que pueda garantizar un nivel de esterilidad de 10⁻⁶ según ANSI/AAMI/ISO 11137-1 para asegurarse de que el proceso de esterilización está validado y controlado. El esterilizador, el fabricante o la lavandería de las prendas para salas limpias deben poder proporcionar un certificado de esterilidad. Ya no basta con un simple certificado de irradiación o un protocolo que indique la temperatura y la duración del proceso de esterilización en autoclave.

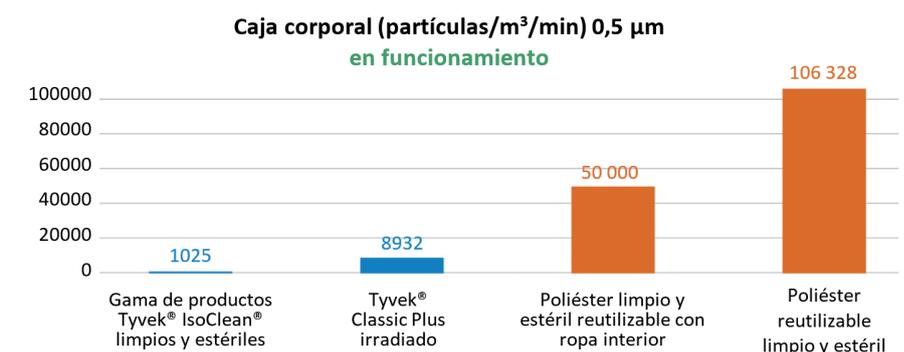
Conclusión

Dado que los operadores representan el mayor riesgo de contaminación dentro de las salas limpias, los sistemas de prendas para salas limpias son una parte fundamental de la estrategia de control de la contaminación.

El nuevo Anexo 1 de las BPF pide una validación del proceso proactiva, integral, basada en el riesgo y en los datos. Va a ser necesario que la selección de los sistemas de prendas para salas limpias se base en datos científicos y no solo en la experiencia, la comodidad de los usuarios o los costes. La utilización de métodos de prueba reconocidos como los sugeridos en este artículo para la evaluación del rendimiento de los sistemas de prendas para salas limpias y para determinar su vida útil debería formar parte de un enfoque estructurado y bien documentado que encaje bien en la estrategia de control de la contaminación basada en la gestión de riesgos para la calidad y cumpla así las expectativas de los últimos requisitos normativos ●

Referencias

- ASTM. "Standard Test Method for Evaluating the Bacterial Filtration Efficiency (BFE) of Medical Face Mask Materials, Using a Biological Aerosol of *Staphylococcus aureus*". <https://www.astm.org/f2101-19.html>
- Cherwell Laboratories, *The Weakest Link in the Cleanroom Environment? Humans* (cherwell-labs.co.uk)
- Normas europeas s.r.o. EN 143, BS EN 143:2021 Equipos de protección respiratoria. Filtros de partículas. Requisitos, pruebas y marcado - Normas europeas (en-standard.eu)
- Normas europeas s.r.o. ISO 22612 - Normas europeas (en-standard.eu)
- Ljungqvist B. y Reinmüller B., *Aseptic Production, Gowning Systems and Airborne Contaminants*, 2004
- Pavičić M. & Wagner T., "Risk & Science-Based Validation of Cleanroom Garments", IVT Network 2019, <https://www.ivtnetwork.com/article/risk-science-based-validation-cleanroom-garments>
- Ramstorp M., "Introduction to Contamination Control and Cleanroom Technology", Wiley VCH, 2000, Weinheim (Alemania)
- Ramstorp M., "Cleanroom Garments from a Quality Risk Management Approach", EJPPS 2019 Volumen 24 Número 3
- Romano F., Ljungqvist B., Reinmüller B., Gustén J. y Joppolo C.M., *Performance test of technical cleanroom clothing systems*, 2016
- Whyte, W. y Hejab, M., *Particle and microbial airborne dispersion from people*, European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences, 12 (2), págs. 39-46. ISSN 0964-4679, 2007



Fuente: Estudio de DuPont

Inspira Confianza



● Enforced
group

Cleanrooms & Technological Spaces
Ingeniería | Instalación | Equipamiento