

DuPont Personal Protection



Guía del responsable de HSE sobre prendas para salas limpias en la fabricación de principios farmacéuticos activos de alta potencia

Cómo proteger a los trabajadores y prevenir la
contaminación según el anexo 1 de las BPF

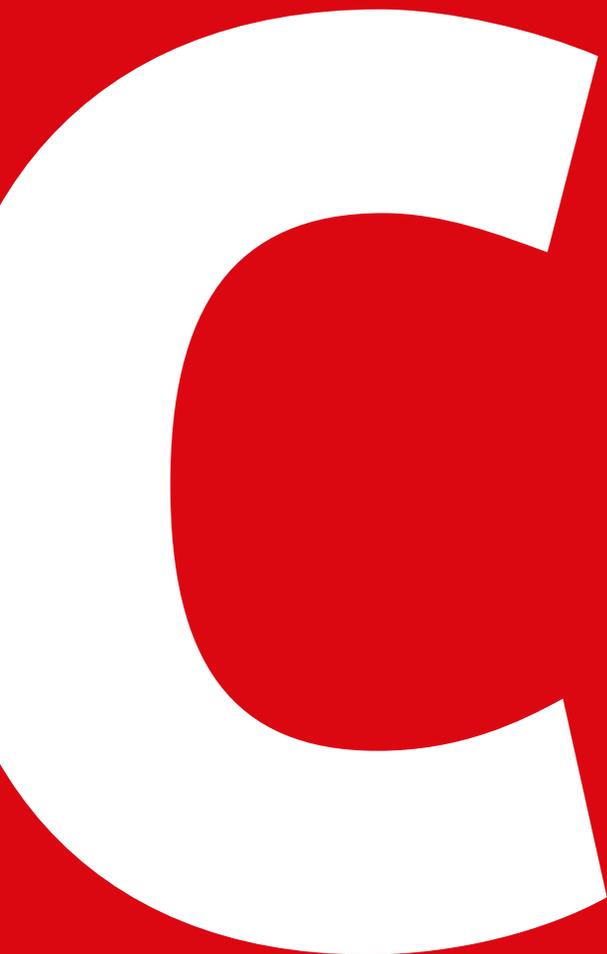




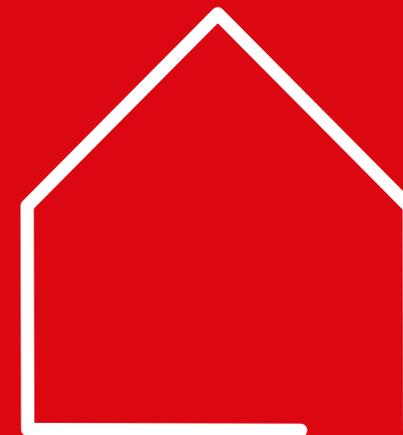
Introducción

Los principios farmacéuticos activos de alta potencia (HPAPI) están permitiendo avances sin precedentes en el campo de la medicina. Sin embargo, estas sustancias pueden ser perjudiciales para los trabajadores durante todo el proceso de fabricación. Los equipos de protección individual (EPI), como los monos de trabajo, son fundamentales para mantener la seguridad de los trabajadores y evitar la contaminación que puede poner en riesgo la calidad y la seguridad de los medicamentos basados en HPAPI. Esta guía electrónica examina los factores clave que los responsables de salud, seguridad y medio ambiente (HSE), junto con los responsables de control de calidad (QC) del sector de fabricación de HPAPI, deben tener en cuenta a la hora de seleccionar prendas de protección para sus trabajadores.

La guía analiza los principales riesgos de contaminación y seguridad de los trabajadores, así como los requisitos específicos del anexo 1 de las buenas prácticas de fabricación (BPF). Examina cómo proteger a los trabajadores y evitar la contaminación, centrándose en el papel de las prendas de protección para cumplir diversos requisitos de las salas limpias. La sección final examina otros factores a tener en cuenta a la hora de seleccionar monos de protección, incluida la estructura del material y el diseño de la prenda.



Descripción del contenido





Definición de HPAPI y tendencias del mercado

Los HPAPI son la espina dorsal de la innovación médica. Son muy eficaces, incluso a dosis bajas, porque se dirigen selectivamente a las células. Esta selectividad permite a los investigadores desarrollar una atención personalizada y centrada en el paciente que maximice la eficacia con efectos secundarios mínimos. Dadas estas características, la oncología es actualmente una de las principales aplicaciones de los HPAPI. [La investigación muestra](#) que el mercado de HPAPI está experimentando una tasa de crecimiento anual compuesto (CAGR) de más del 10 %, con previsiones que predicen un tamaño de mercado de algo menos de 40 000 millones de dólares en 2027.





Riesgos de HPAPI

Existen dos riesgos principales asociados a la fabricación de HPAPI. El primero es el daño potencial a los trabajadores y el segundo, la contaminación de los productos farmacéuticos. Ambos riesgos pueden tener graves consecuencias, lo que obliga a los fabricantes a mitigarlos.

Riesgos para la seguridad en la fabricación de HPAPI

Los fabricantes farmacéuticos garantizan la seguridad de los trabajadores limitando su exposición a sustancias peligrosas. [Los organismos reguladores especifican los límites de exposición ocupacionales](#) (OEL, por sus siglas en inglés), que representan niveles seguros de exposición (basados en la salud) para una sustancia química en el aire de un lugar de trabajo. El riesgo de exposición más predominante en la fabricación de productos farmacéuticos es la inhalación, y la siguiente fuente más probable es la exposición cutánea. Por definición, [los compuestos HPAPI cumplen los criterios](#) de tener un OEL de $\leq 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ o una dosis terapéutica de $<10 \text{ mg}$. Los OEL pueden variar según las regiones y los organismos reguladores pueden incluir diferentes sustancias en esta categoría.

Los trabajadores del sector farmacéutico realizan diversas tareas que pueden dar lugar a una exposición a los HPAPI, como la preparación de ingredientes, la formulación, el rellenado y el acabado, y la limpieza y la desinfección. La limpieza y desinfección es una de las tareas más peligrosas que requieren los niveles más altos de protección EPI. El rellenado aséptico conlleva un riesgo menor, y el envasado tiene los requisitos de EPI menos estrictos.





Riesgos de contaminación en la fabricación de HPAPI

La última revisión del anexo 1 de las BFP de la UE, [publicada por primera vez en 2022](#), entró en vigor el 25 de agosto de 2023. Las nuevas directrices hacen recaer en los fabricantes de productos farmacéuticos la responsabilidad de gestionar la calidad de forma proactiva. El anexo clasifica las salas limpias en cuatro grados, definidos por el número máximo admisible de partículas en suspensión por metro cúbico (m³) de aire y los límites máximos de contaminación microbiana durante la cualificación, como se indica en los cuadros siguientes.

Grado	Límites máximos de partículas totales $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Límites máximos de partículas totales $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	En reposo	En funcionamiento	En reposo	En funcionamiento
A	3 520	3 520	No especificado ^(a)	No especificado ^(a)
B	3 520	352 000	No especificado ^(a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	No predeterminado ^(b)	29 300	No predeterminado ^(b)

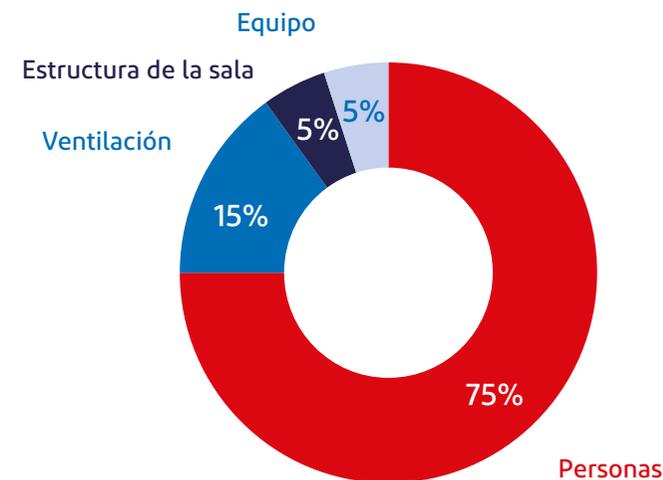
(a) Podrá considerarse una clasificación que incluya partículas de 5 μm cuando así lo indique la estrategia de control de la contaminación (CCS, por sus siglas en inglés) o las tendencias históricas.

(b) Para el grado D, los límites de funcionamiento no están predeterminados. El fabricante debe establecer límites de funcionamiento basados en una evaluación de riesgos y en datos rutinarios, cuando proceda.

Grado	Muestra de aire UFC/m ³	Placas de sedimentación (diam. 90 mm) UFC/4 horas ^(a)	Placas de contacto (diam. 55 mm), UFC/placa ^(b)	Impresión de guantes, incluye 5 dedos en ambas manos UFC/guante
A	Sin crecimiento ^(c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

- (a) Las placas de sedimentación deben exponerse en zonas de grado A y B durante la duración de las operaciones (incluida la preparación del equipo) y cambiarse según sea necesario después de un máximo de 4 horas (el tiempo de exposición debe basarse en la validación, incluidos los estudios de conversión, y no debe tener ningún efecto negativo sobre la idoneidad de los medios utilizados).
 - Para las zonas de grado C y D, el tiempo de exposición (con un máximo de 4 horas) y la frecuencia deben basarse en QRM.
 - Las placas de sedimentación individuales pueden exponerse durante menos de 4 horas.
- (b) Los límites de la placa de contacto se aplican a las superficies del equipo, la sala y la bata dentro de las zonas de grado A y grado B. El control rutinario de la bata no suele ser necesario para las zonas de grado C y D, dependiendo de su función.
- (c) Debe tenerse en cuenta que para el grado A cualquier crecimiento debe dar lugar a una investigación.

Para las empresas farmacéuticas, es fundamental garantizar la calidad del producto evitando la contaminación por partículas extrañas. Las personas son el principal factor de contaminación, responsables del 75 % del riesgo. El siguiente factor de riesgo más elevado es la ventilación, con un 15 %.



Fuente: Ramstorp M., "Introduction to Contamination Control and Cleanroom Technology", Wiley VCH, 2000, Weinheim (Alemania).

Las personas contribuyen a la contaminación de dos maneras. En primer lugar, el cuerpo humano desprende continuamente escamas de piel y bacterias. Las prendas de protección están diseñadas para evitarlo, pero tienen sus propios riesgos. Las fibras o partículas de material podrían desprenderse de la ropa y contaminar el producto.



Pasos clave para proteger a los trabajadores y evitar la contaminación en la fabricación de HPAPI

La mitigación de los riesgos de la fabricación de HPAPI comienza con una estrategia de contención, que incluye el aislamiento completo de la sustancia peligrosa mediante reactores y material de vidrio de sistema cerrado. En el otro extremo de la escala, los EPI constituyen la última barrera que impide que los trabajadores entren en contacto con sustancias peligrosas.



DuPont recomienda un proceso de evaluación exhaustivo para identificar los riesgos y seleccionar las prendas de protección más adecuadas. El proceso se ilustra en el siguiente organigrama.

La guía en 9 pasos para la selección de prendas DuPont



El material Tyvek® IsoClean® CS tiene un rendimiento excepcional, con una PFE del 67 %, en comparación con el material reutilizable de poliéster para salas limpias, con una PFE de solo el 12 %.

La identificación del peligro implica una evaluación de los HPAPI y del riesgo para el trabajador mediante preguntas como las siguientes:

- ¿En qué estado físico se encuentran los HPAPI (sólido, líquido, ceroso, gaseoso)?
- ¿Cómo pueden entrar en los sistemas corporales (inhalación, inyección accidental, absorción dérmica, etc.)?
- ¿Cómo podrían atravesar el EPI?

La finalidad de los EPI es evitar que la sustancia peligrosa migre a través de la prenda hasta el trabajador. Existen diferentes pruebas para verificar el rendimiento del material en función del estado físico de la sustancia peligrosa. La penetración de líquidos puede comprobarse mediante la prueba del canalón (EN ISO 6530) o la prueba en cabina tipo 6 utilizada para comprobar la estanqueidad de la ropa de protección química (EN ISO 17491-4). La penetración de partículas sólidas puede comprobarse mediante el ensayo en cabina tipo 5 (EN ISO 13982-2). Para probar la permeabilidad de líquidos y gases, pueden utilizarse las normas EN ISO 6529 o ASTM F739.

Por un lado, los medicamentos fabricados también corren el riesgo de contaminarse por las partículas, gotitas o escamas de piel generadas por el operario al penetrar a través de los poros del material del que están hechos los monos de protección. Por otro lado, la penetración se produce cuando sustancias líquidas, gaseosas o sólidas o escamas de piel desprendidas por el usuario penetran en un material atravesando los poros. Este riesgo puede evaluarse midiendo la prueba de Eficacia de filtración de partículas (EN 143) y la prueba de Eficacia de filtración de bacterias (ASTM F2101).

El anexo 1 de BPF especifica los requisitos de las prendas para cada clase de sala limpia en función del tipo de actividad y el riesgo de contaminación, mientras que el reglamento europeo 425/2016 cubre los requisitos para los equipos de protección individual (EPI). Las salas limpias de grado A y B suelen estar situadas una junto a otra. El personal debe ponerse ropa protectora antes de entrar en una sala limpia de grado A/B para actividades como el rellenado aséptico. Las salas limpias de grado C suelen utilizarse para la limpieza y desinfección o la síntesis de HPAPI, mientras que las salas limpias de grado D suelen utilizarse para el envasado.

Requisitos de las prendas de grado A/B

En las salas limpias de grado A y B, las prendas de protección deben ser estériles y, junto con los guantes, la mascarilla y las gafas, garantizar que no haya piel de los operarios expuesta.

El personal de las salas limpias de grado A y B necesita monos con cuello atado o capucha incorporada. Las costuras deben ser internas y estar selladas y cubiertas por un material que refuerce la protección de la costura y reducir la posibilidad de penetración de líquidos y partículas. Las cremalleras delanteras deben cerrarse con una solapa de protección. Los monos de trabajo de los grados A/B deben estar provistos de trabillas elásticas cubiertas para los pulgares y de elásticos con canutillos en muñecas y tobillos. Aunque el riesgo de contaminación para los operarios es mucho menor que en el grado C/D, la limpieza de los productos es mucho más crítica. Por lo tanto, es fundamental proteger los productos acabados de la contaminación de los operarios*. No

obstante, sigue siendo necesario proteger al operario del riesgo residual de exposición a la dosis acabada de los HPAPI. Por lo tanto, las prendas de protección de grado A/B deben cumplir tanto los requisitos del anexo 1 de BPF como la clasificación de EPI como prendas de protección química y biológica.

* Las prendas de grado A/B deben estar limpias (lavadas en una lavandería de sala limpia y dobladas y empaquetadas en una sala limpia ISO de clase 4) y esterilizadas de acuerdo con un proceso de esterilización validado con un doblado especial para el uso de batas asépticas. Deben contar con un sistema de embalaje de doble barrera para el control de la contaminación y la gestión del riesgo de esterilidad. Estas prendas deben cumplir los criterios de la categoría 1 del tambor de Helmke sobre limpieza y un nivel de garantía de esterilidad (SAL, por sus siglas en inglés) de 10^{-6} (ISO 11137).

Requisitos de las prendas de grado C/D

Los requisitos de las prendas de protección para las salas limpias de grado C/D varían ampliamente, con diferentes categorías de prendas que representan distintos niveles de protección, y el anexo 1 de BPF permite una serie de opciones. Aunque los requisitos de limpieza son menos estrictos que en las salas limpias de grado A/B, el riesgo de contaminación para los operarios es significativamente mayor, ya que las cantidades de HPAPI que se manipulan son mayores y su potencia mucho mayor. Por tanto, la protección de los operarios tiene prioridad sobre los requisitos de limpieza. Estos operarios deben llevar una prenda de protección química y biológica con certificación CE (cat. III) que también debe cumplir los requisitos de limpieza de una sala limpia de grado C/D (para más detalles, véase el anexo 1 de las BPF). La siguiente tabla destaca algunas características clave para los diferentes niveles de protección (denominados "Tipos") dentro de la ropa de protección química de categoría III y las prácticas comunes en la fabricación de HPAPI:



Tipo	Riesgo químico	Definición	Recomendaciones sobre EPI
3	Líquidos a presión	HPAPI líquidos	Mono de protección química de tipo 3 con costuras estancas a los líquidos junto con una mascarilla completa, capucha ventilada, línea de aire o respirador purificador de aire motorizado (PAPR, por sus siglas en inglés), guantes de protección química y protección ocular.
4	Pulverizador de alto nivel	HPAPI en aerosol	Mono de protección química de tipo 4 con costuras estancas a las partículas junto con una mascarilla completa o PAPR, guantes de protección química y protección ocular.
5	Aerosol de partículas y tipo	HPAPI sólido o dosis acabada	Mono de protección química tipo 5 y 6 con costuras cosidas (grado C/D) o unidas (grado A/B) junto con una mascarilla FFP2/3 (grado C/D) o una mascarilla estéril para sala limpia (grado A/B), guantes de protección química (no estériles para el grado C/D y estériles para el grado A/B) y protección ocular adecuada (según la clase de sala limpia).
6	Pulverización de bajo nivel		



Otras consideraciones relativas a la selección

Además de la certificación de tipo, deben tenerse en cuenta otros factores a la hora de comparar las prendas de protección para la fabricación de HPAPI.





Estructura material

Un material no tejido, como DuPont™ Tyvek® que está hecho de filamentos continuos de HDPE, ofrece transpirabilidad y una excelente protección de tipo 5 y 6 frente a HPAPI sólidos o líquidos en dosis acabadas, al tiempo que desprenden pocas pelusas y están disponibles en las opciones de prenda limpia y estéril, solo estéril y no estéril.

Por otro lado, el material de protección química recubierto o laminado como el material DuPont™ Tychem® tiene barreras químicas más altas (tipo 3 y tipo 1) específicamente diseñadas para ayudar a proteger a los trabajadores contra sustancias peligrosas altamente concentradas como HPAPI, pero no son transpirables.

Diseño de prendas

El diseño puede desempeñar un papel importante en el rendimiento y la comodidad. Varias prendas diferentes pueden cumplir los requisitos reglamentarios para una aplicación, pero unas características de diseño bien pensadas hacen que algunas prendas destaquen sobre otras. Por ejemplo, las cremalleras de las prendas DuPont™ Tyvek® que tienen solapas adhesivas ofrecen una protección óptima a los trabajadores, y las solapas integradas en la barbilla ofrecen una mayor protección frente a los líquidos.

La prenda DuPont™ Tychem® 6000 AL es un mono ventilado diseñado para la manipulación de HPAPI con varias características de diseño: la capucha permite libertad de movimiento, una visión panorámica >180°, la iluminación dentro del traje y la visión por encima marcan una diferencia significativa en cuanto a comodidad, junto con las trabillas elásticas para los pulgares, los puños, los tobillos y la cintura. Los cierres simplificados facilitan el procedimiento de colocación, mientras que las bandas de salida ayudan a los trabajadores a quitarse el traje rápidamente en caso de emergencia.



Presión del aire y ventilación



La presión del aire es una consideración importante a la hora de seleccionar trajes ventilados para entornos de fabricación de HPAPI que requieran una alta protección contra productos químicos peligrosos en forma líquida, aerosol pulverizado y niebla ([Categoría III, tipo 3-B, 4-B y 6-B](#)). La presión del aire de interior del traje es significativamente superior que en el entorno circundante, lo que ayuda a evitar la entrada de gotas y partículas peligrosas.

El sistema de ventilación de un traje puede ayudar a mejorar la comodidad del usuario. El traje de ventilación Tychem® 6000 AL, por ejemplo, tiene tres válvulas de escape, dos en las caderas y una en la parte trasera de la capucha, y un plenum de aire de material distribuye el aire de refrigeración y respiración de forma eficaz, reduciendo el calor y ayudando a garantizar un suministro de aire seguro.

La ubicación del cinturón de aire es otro factor a tener en cuenta. Los cinturones de aire del interior del mono están protegidos contra los contaminantes, evitando que los trabajadores inhalen sustancias nocivas. Además, estos cinturones de aire son reutilizables, lo que ayuda a reducir costes.

Conclusión

La rápida expansión de la fabricación de HPAPI para satisfacer la demanda de acción terapéutica específica significa que muchos trabajadores farmacéuticos pueden estar expuestos a los riesgos de estas sustancias peligrosas. Normativas como el anexo 1 de las BPF especifican requisitos estrictos para la ropa de protección utilizada en cada clasificación de grado de sala limpia. Las prendas de protección tienen la doble función de proteger a los trabajadores y evitar la contaminación, que puede poner en peligro la calidad y la seguridad de los medicamentos. Los proveedores globales como DuPont Personal Protection cuentan con la experiencia y la tecnología necesarias para permitir a los fabricantes de HPAPI llevar la salud y la seguridad al siguiente nivel sin tener que elegir entre la protección del producto o la protección del operario.

Para obtener más información sobre las soluciones DuPont™ Tyvek® para el sector farmacéutico, visite:

<https://www.dupont.es/personal-protection/pharmaceutical-industries-ppe.html>





Póngase en contacto con nosotros

DuPont Personal Protection

DuPont de Nemours (Luxembourg) S.à r.l.
Contern - L-2984 Luxembourg

Servicio al cliente

T. +352 3666 5111
mycustomerservice.emea@dupont.com

dpp.dupont.com



Esta información está basada en datos técnicos que DuPont considera que son fiables. Está sujeta a revisiones cuando se disponga de más información y experiencia. Es responsabilidad del usuario determinar el nivel de toxicidad y el equipo de protección individual adecuado que se necesita. Esta información debe ser utilizada por personas con experiencia técnica para llevar a cabo una evaluación con su propias condiciones específicas de uso, según su cuenta y riesgo. Cualquier persona que intente utilizar esta información debería comprobar primero que la prenda seleccionada es adecuada para el supuesto uso. El usuario deberá dejar de utilizar la prenda si el material está rasgado, desgastado o agujereado, para evitar la exposición potencial a agentes químicos. Debido a que las condiciones de uso están fuera de nuestro control, DUPONT NO OFRECE GARANTÍAS, EXPLÍCITAS O IMPLÍCITAS, INCLUYENDO, PERO NO LIMITADO A, LAS GARANTÍAS DE COMERCIALIZACIÓN O ADECUACIÓN PARA UN PROPÓSITO PARTICULAR Y NO ASUME RESPONSABILIDAD ALGUNA EN RELACIÓN CON CUALQUIER USO DE ESTA INFORMACIÓN. Esta información no supone una licencia para operar con ella o una recomendación para infringir cualquier patente o información técnica de DuPont u otras personas que presenten cualquier material o su utilización.

DuPont™, el logotipo ovalado DuPont y todas las marcas comerciales y marcas de servicio señaladas con ™, SM o ® pertenecen a filiales de DuPont de Nemours, Inc., a menos que se indique lo contrario. No se debe utilizar sin el consentimiento de DuPont. © 2024 DuPont. Todos los derechos reservados.