

◀ DUPONT™

**Tyvek®**

IsoClean®

ANEXO 1 DE LAS BPF DE LA UE

**¿CÓMO VALIDAR  
LAS PRENDAS  
DE PROTECCIÓN  
PARA SALAS  
LIMPIAS?**



# Introducción

**Se ha publicado la revisión del Anexo 1 de las buenas prácticas de fabricación (BPF) de la UE para la fabricación de productos estériles, que entrará en vigor el 25 de agosto de 2023. Este documento pretende ofrecer información valiosa sobre esta revisión y sus nuevos requisitos.**

De forma concisa, exige que los fabricantes de productos estériles apliquen los principios de la gestión de riesgos para la calidad (QRM) al diseño y control de las instalaciones, equipos (como la vestimenta para salas limpias), sistemas y procedimientos utilizados para la fabricación de todos los productos estériles.

Los fabricantes de productos estériles necesitan proporcionar un medio proactivo para identificar, evaluar científicamente y controlar los riesgos potenciales para la calidad a fin de garantizar que se evita la contaminación microbiana y por partículas en los productos finales. También deben aplicar una estrategia de control de la contaminación (CCS) en todas las instalaciones con el fin de definir todos los puntos críticos de control y evaluar la eficacia de todos los controles (de diseño, de procedimiento, técnicos y organizativos), así como las medidas de seguimiento empleadas para gestionar los riesgos para la calidad y la seguridad de los medicamentos.

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

La evaluación de las prendas para salas limpias se debe realizar conforme a los principios de la 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 representan el 75 % de todos los agentes contaminantes<sup>1</sup>. 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. 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 Anexo 1 de las BPF de la UE de 2022 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 (no el material para las prendas de un solo uso ni el material 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

M. Pavičić es propietario y director de Pavičić Pharmaceutical Microbiology (PPM) y GOP - Innovations, así como experto en BPF y en garantía de esterilidad. T. Wagner es Director global de regulaciones y estándares de DuPont Healthcare.

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 validado de prendas para salas limpias. En su artículo «Risk & Science-Based Validation of Cleanroom Garments» de 2019, M. Pavičić y T. Wagner han ofrecido un enfoque estructurado, basado en la gestión de riesgos para la calidad (QRM) para validar prendas para salas limpias que cumplen las directrices generales de la UE sobre validación (Anexo 1519 de las BPF).<sup>2</sup> Este enfoque se ha integrado en la norma ISO 13408-1 Procesamiento aséptico de productos sanitarios - Parte 1: Requisitos generales aprobados en junio de 2023.



# Principales etapas de la validación

El Anexo 1 de las BPF de la UE exige una evaluación científica y un control de todos los riesgos potenciales para la calidad. La evaluación de las prendas para salas limpias también se debe basar 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 que 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).

Cualificación de materiales	Pruebas de rendimiento	Pruebas de estabilidad	Evaluación de la facilidad de uso
Prendas para salas limpias	Prendas para salas limpias	Prendas de un solo uso	Escenarios de usuario
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desprendimiento de fibras y partículas</li> <li>• Compatibilidad con la esterilización</li> <li>• Nivel de garantía de esterilidad</li> <li>• Eficiencia de la filtración de partículas</li> <li>• Grado de rendimiento de la filtración bacteriana</li> <li>• Porosidad</li> <li>• Resistividad superficial</li> <li>• Resistencia a la perforación</li> <li>• Resistencia mecánica</li> <li>• Protección contra agentes biológicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas de caja para todo el cuerpo</li> <li>• Prueba de tambor de Helmke</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Propiedades y características al final de la vida útil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traslado a la zona de almacenamiento clasificada</li> <li>• Legibilidad de las etiquetas</li> <li>• Fácil apertura del embalaje</li> <li>• Desdoblado aséptico de prendas</li> <li>• Vestirse</li> <li>• Colocación de accesorios adicionales (p. ej., guantes estériles, mascarilla, gafas)</li> <li>• Situaciones de trabajo</li> <li>• Seguridad, bioseguridad</li> <li>• Desvestirse</li> </ul>
Embalaje	Embalaje estéril	Embalaje estéril	Embalaje
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desprendimiento de fibras y partículas</li> <li>• Carga biológica</li> <li>• Penetración de desinfectantes de uso común</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Influencia del transporte en la integridad/esterilidad (ISO 11607-1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Integridad/esterilidad del embalaje al final de la vida útil (ISO 11607-1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presentación aséptica de prendas (múltiples capas)</li> </ul>
Embalaje estéril			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ISO 11607-1</li> </ul>			

# Pruebas para la cualificación de materiales

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

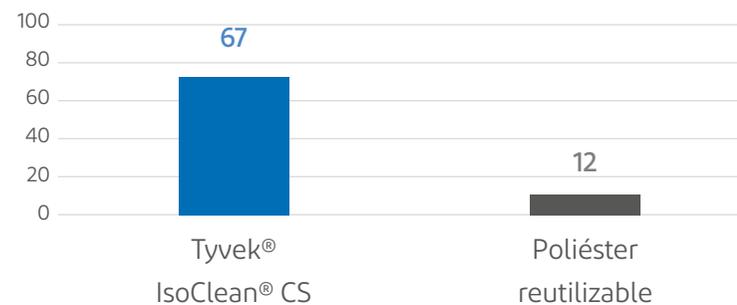
Como ya se ha dicho, la función más importante de las prendas para salas limpias es asegurarse de retener al máximo las partículas desprendidas por los operadores. Dado que el ser humano desprende constantemente partículas y microorganismos, debemos confiar en las prendas para salas limpias y asegurarnos 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) EFICIENCIA DE FILTRACIÓN DE PARTÍCULAS

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  $\mu\text{m}$  o más).

La filtración de partículas secas de los materiales depende principalmente del tamaño de los poros del material: cuanto menor sea el tamaño de los poros, mayor será la eficacia de filtración. Puede evaluarse con métodos de ensayo como el EN 143 (TSI 8130), que mide la eficiencia de filtración utilizando partículas de sal con un diámetro de 0,3  $\mu\text{m}$ . 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  $\mu\text{m}$ , esta prueba es muy adecuada para evaluar la PFE de los materiales, pero como evalúa solo los materiales, no puede utilizarse sola. Por ejemplo, la PFE medida según la norma EN 143 para el Tyvek® IsoClean® limpio y estéril es >67 % para partículas mayores de 0,3  $\mu\text{m}$ , mientras que es solo del 12 % para un material reutilizable para salas limpias fabricado con monofilamento de poliéster.

Eficiencia de filtración de partículas (%)



Fuente: Prueba interna de DuPont

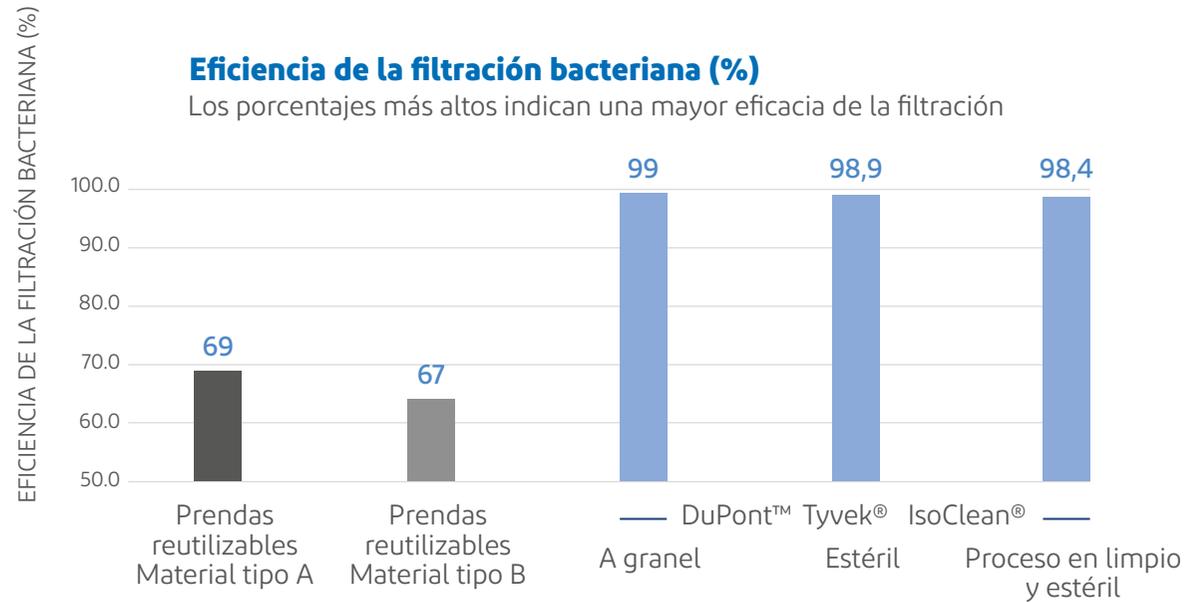
# Pruebas para la cualificación de materiales

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

## 2) EFICIENCIA DE LA FILTRACIÓN BACTERIANA

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 principalmente 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 µm. Aunque esta prueba se desarrolló originalmente para mascarillas médicas, también se puede utilizar para evaluar otros materiales y, por tanto, es aplicable a las prendas para salas limpias, ya que el *Staphylococcus aureus* representa

una de las mayores fuentes de contaminación microbiana en la superficie exterior de la ropa para salas limpias, como demostró la Dra. Laurie Smith en su estudio<sup>4</sup>. Aunque arroja resultados pertinentes, se trata también de una prueba meramente material, por lo que no debe utilizarse como único punto de evaluación. A continuación, se ofrece una descripción general de los resultados de las pruebas de BFE.



\*Resultados medios de 10 mediciones por tipo de material a partir de prendas «tal y como se reciben».

\*\*Resultados según los informes de SafeSPEC™

# Pruebas para la cualificación de materiales

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.

# Método de ensayo del tambor de Helmke según IEST-RP - C003.4

El tambor de Helmke 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 µm y 0,5 µm. A continuación, los resultados se clasifican en 3 categorías en función del número por tamaño de las partículas liberadas (véase el cuadro siguiente).

Categoría	Tipo de prenda	≥ 0,3 µm	≥ 0,5 µm
I	Mono	< 2 000	< 1200
II	Mono	2 000 - 20 000	1200 - 12 000
III	Mono	20 000 - 20 0000	12 000 - 12 0000

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<sup>5</sup>.

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. La inspección visual de las prendas después del lavado es inadecuada para detectar la degradación de la liberación de partículas de las prendas para salas limpias y la §7.11. «Las prendas reutilizables (incluidas las protecciones para ojos) deben sustituirse si se identifican daños o con una frecuencia establecida que se determina durante los estudios de cualificación. Es posible que los daños en las prendas no puedan identificarse únicamente mediante una inspección visual, por lo que la cualificación debe tener en cuenta cualquier requisito necesario de prueba de las prendas». Sin embargo, el método de prueba del tambor de Helmke no proporciona datos sobre la eficiencia de filtración de partículas de las prendas para salas limpias, por lo que no debe utilizarse como único criterio de cualificación.

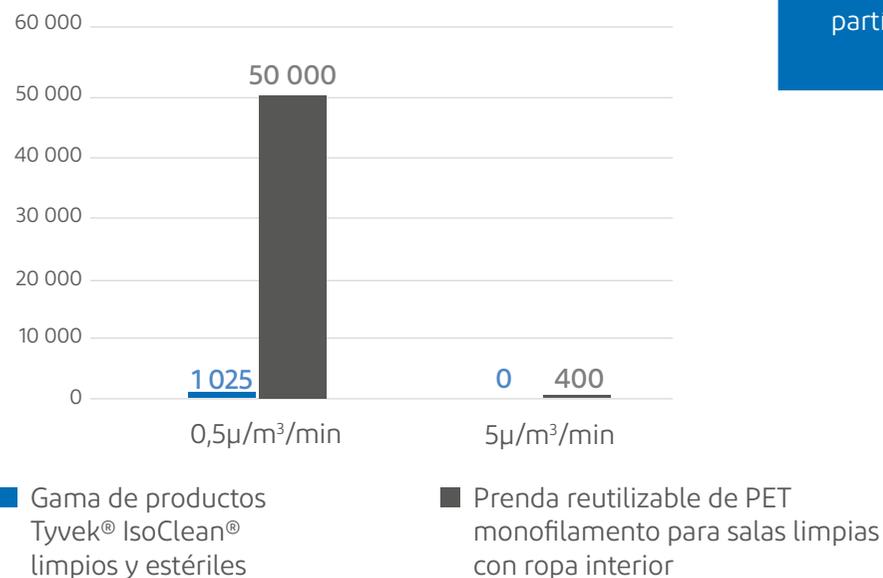
**Los resultados de la prueba del tambor Helmke deben documentarse en un certificado de conformidad. He aquí un ejemplo:**



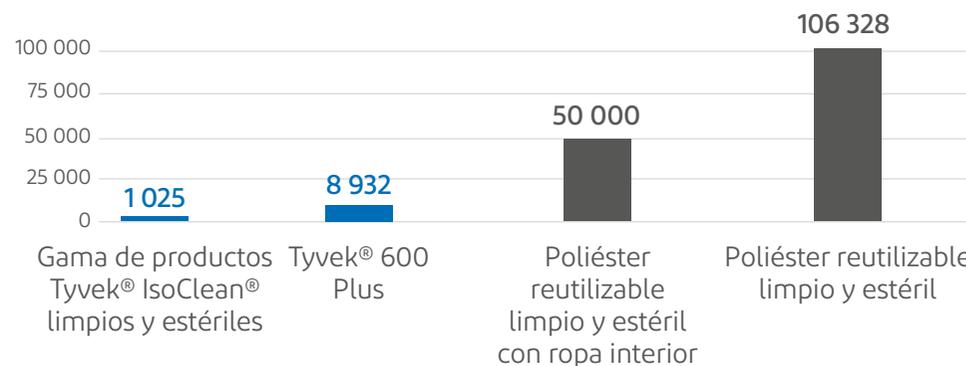
<sup>5</sup> Por ejemplo: Romano F., Ljungqvist B., Reinmüller B., Gustén J. and Joppolo C.M., Performance test of technical cleanroom clothing systems, 2016 or Ljungqvist B. and Reinmüller B., Aseptic Production, Gowning Systems and Airborne Contaminants, 2004

# La prueba de la caja corporal (IEST-RP-CC003.4)

Esta prueba 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. Esta prueba es la que mejor imita las condiciones reales de uso dentro de una sala limpia. 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. He aquí algunos ejemplos:



## Cuerpo caja (partículas/m³/min) 0,5 µm en funcionamiento



Fuente: Estudio de DuPont & C. Moschner, [Kontaminationsquelle Mensch\\_2020\\_\(01-2010\).indd \(dastex.de\)](#) para las prendas reutilizables

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.<sup>6</sup>, 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.<sup>7</sup>, 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 las condiciones de prueba adecuadas, la caja corporal es una prueba excelente para validar los sistemas de prendas para salas limpias.

<sup>6</sup> Ljungqvist B. and Reinmüller B., Aseptic Production, Gowning Systems and Airborne Contaminants, 2004

<sup>7</sup> Whyte, W. and 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

# Evaluación de la esterilidad de las prendas para salas limpias

En la fabricación aséptica (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 validado 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. A continuación se muestra un ejemplo de certificado de esterilidad Tyvek® IsoClean®.

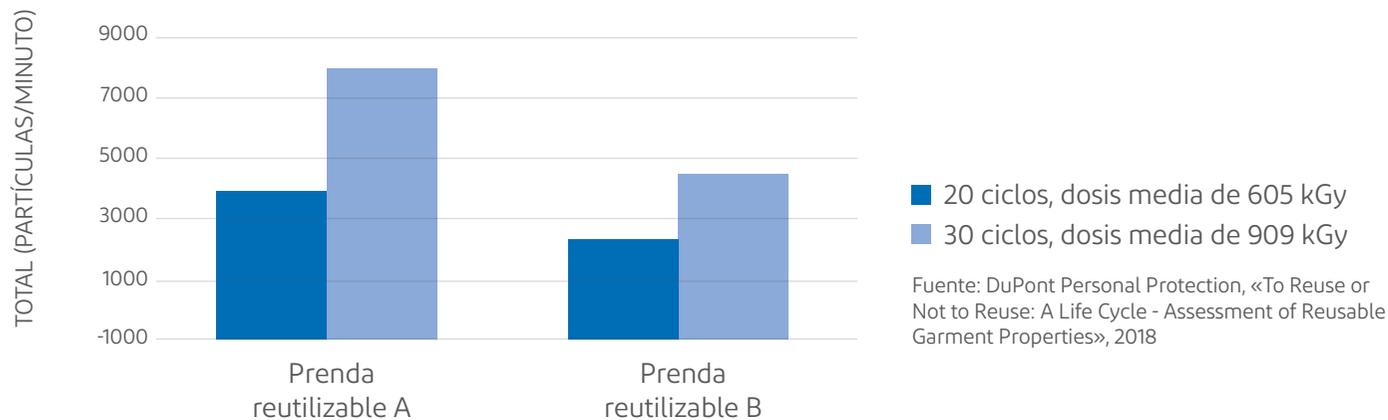


# Pruebas de estabilidad

Con el fin de mantener el control de los riesgos de contaminación en todo momento, es importante asegurarse de que las prendas para salas limpias mantienen sus niveles de rendimiento cada vez que se utilizan dentro de la sala limpia. Todos los ensayos mencionados anteriormente se pueden utilizar en las pruebas de estabilidad, lo que resulta fácil para las prendas de un solo uso, como las prendas para salas limpias Tyvek® IsoClean®; sin embargo, son más complejos para las prendas para salas limpias reutilizables. En el caso de los productos de un solo uso, se deben probar prendas elegidas al azar que estén próximas a su fecha de caducidad o la hayan superado, para comprobar si conservan sus prestaciones con el paso del tiempo. En cuanto a las prendas reutilizables, es más complejo porque se lavan, se secan y se esterilizan después de cada uso. Como han demostrado numerosos estudios, el ciclo de lavado-secado-esterilización tiene un efecto perjudicial sobre las prendas para salas limpias reutilizables de poliéster monofilamento y sus niveles de rendimiento se deterioran<sup>8</sup>. En DuPont hemos realizado nuestro propio estudio utilizando el método de prueba de la caja corporal y hemos demostrado que tras 20 ciclos de lavado-secado-esterilización el desprendimiento de partículas ya ha aumentado significativamente.



**Evaluación de la caja corporal - Suma de los desprendimientos de todas las actividades (>0,5 micras)**



<sup>8</sup> Por ejemplo: Romano F., Ljungqvist B., Reinmüller B., Gustén J. and Joppolo C.M., Performance test of technical cleanroom clothing systems, 2016 or Ljungqvist B. and Reinmüller B., Aseptic Production, Gowning Systems and Airborne Contaminants, 2004

# Conclusión

Dado que los operadores representan el mayor riesgo de contaminación dentro de las salas limpias farmacéuticas, 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 de la UE pide una validación del proceso proactiva, integral, basada en el riesgo y en los datos. Es 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. Para evaluar las prestaciones de los sistemas de prendas para salas limpias y determinar el final de su vida útil se deben realizar ensayos acreditados. Esta evaluación debe 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

1. Ramstorp M., "Introduction to Contamination Control and Cleanroom Technology", Wiley VCH, 2000, Weinheim (Germany)
2. Pavičić M. & Wagner T., "Risk & Science-Based Validation of Cleanroom Garments", IVT Network 2019
3. <https://www.dupont.com/products/tyvek-isoclean-ic669b-option-0s.html>
4. Smith, L. [Identification of Bacterial Isolates Recovered from the Surface of Cleanroom, Operators' Garments following Wear](#), 2022
5. Romano F., Ljungqvist B., Reinmüller B., Gustén J. and Joppolo C.M., Performance test of technical cleanroom clothing systems, 2016
6. Ljungqvist B. and Reinmüller B., Aseptic Production, Gowning Systems and Airborne Contaminants, 2004
7. Whyte, W. and Hejab, M., Particle and microbial airborne dispersion from people, European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences, 12 (2). pp. 39-46. ISSN 0964-4679, 2007
8. DuPont Personal Protection, "To Reuse or Not to Reuse: A Life Cycle - Assessment of Reusable Garment Properties", 2018
9. 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>
10. European Standards s.r.o. , EN 143, [BS EN 143:2021 Respiratory protective devices. Particle filters. Requirements, testing, marking - European Standards \(en-standard.eu\)](#)
11. European Standards s.r.o. , [ISO 22612 - European Standards \(en-standard.eu\)](#)

Para obtener más información sobre cómo DuPont™ Tyvek® puede ayudarle a satisfacer sus necesidades de protección farmacéutica, visite [dpp.dupont.com](https://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. DuPont no garantiza los resultados y no asume obligación o responsabilidad en relación con esta información. Esta información debe ser utilizada por personas con experiencia técnica para llevar a cabo una evaluación bajo sus condiciones de uso específicas, según su parecer y asumiendo sus propios riesgos. 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.

© 2023 DuPont. Todos los derechos reservados. 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.