

- James Tucker, Portfolio Manager, Sterile Environments Hygiene EMEA, Shield Medicare Ltd. jtucker@shieldmedicare.com
- Neil Simpson, R&D Project Manager, Shield Medicare Ltd.
- Steve Moss, Technical Service Manager, Facility Monitoring Systems (Validair Group).

*Los autores agradecen la ayuda prestada por el consultor de sala limpia, John Neiger, para la recopilación de este artículo. www.shieldmedicare.com
Traducido por Mar Tintore, www.tiselab.com

“Trigger happy”

Los sprays en pistola son una forma conveniente de dispensación de desinfectantes, pero no todos los sprays son iguales. Los autores presentan un estudio que demuestra cómo algunos sistemas de pistola se ven afectados por una aspiración retrógrada.

El nuevo sistema de administración *SteriShield Delivery System* mantiene la esterilidad del contenido de las botellas del spray en pistola al eliminar los riesgos asociados con la “aspiración retrógrada”. En el spray en pistola convencional, la aspiración retrógrada permite la entrada de aire potencialmente contaminado en la botella, que a su vez puede contaminar el líquido contenido en ella. Desde su presentación, el sistema ha sido ampliamente utilizado para proteger la integridad de los alcoholes estériles, los biocidas y los detergentes neutros presentados en spray en pistola para aplicaciones farmacéuticas.

Se diseñó un estudio de validación para explorar el posible riesgo de contaminación impuesto al sistema a través del único punto de entrada posible: la cabeza de rociado. El estudio comparó el número de partículas de 0,5 μm y de 5 μm encontradas durante el empleo de distintos sistemas de pistola, incluyendo el sistema de administración *SteriShield Delivery System*, para obtener una valoración cuantitativa de los riesgos de aspiración retrógrada.

El nuevo sistema de pistola tiene dos componentes principales: la botella con una bolsa integral *Surlyn* coextrudida, y la cabeza de rociado. El líquido se mantiene dentro de la bolsa y la función de la botella es simplemente cerrar y proteger la bolsa en su uso.

La cabeza de rociado funciona como un mecanismo sin entrada de aire, pero tiene aspectos singulares patentados. El gatillo impulsa un pistón en la cámara de la cabeza de rociado. Al presionar sobre el gatillo, el líquido de la cámara se ve forzado a salir por la boquilla de rociado al tiempo que



Figura 1: Sistema de administración *SteriShield*

una válvula unidireccional impide que el líquido regrese hacia el tubo de aspiración. Al soltar el gatillo, la aspiración resultante lleva al líquido de la bolsa a través del tubo de aspiración hacia la cámara, dejándola preparada para la siguiente pulsación.

La bolsa integral se colapsa a medida que se utiliza el líquido y se forma vacío, lo que garantiza la dispensación de todo el contenido. Dos pequeños agujeros en la base de la botella permiten que la presión del aire se equipare a la del ambiente, impidiendo así el colapso de la botella.

El único punto de entrada a la bolsa es a través del tubo de aspiración, que está totalmente sellado por la cabeza de rociado, de forma que crea un sistema cerrado. Esto impide que el aire regrese al líquido de la bolsa al hacer funcionar el mecanismo de rociado.

Por el contrario, en una botella de pistola de rociado convencional no existe bolsa y la cabeza de rociado tiene una entrada de aire, de forma que permite que el aire regrese a la botella para sustituir al líquido extraído. Este sistema trata de impedir el colapso de la botella, pero en este caso el líquido está en la botella, de forma que puede ser contaminado por el aire que penetra en ella.

Protocolo del estudio

El desarrollo de este nuevo gatillo llevó a la investigación de vías de validación más estrictas que sólo los simples análisis con medio de cultivo.

Las dos maneras estándar de control de la contaminación de una sala limpia son el recuento de partículas y análisis, con medio de cultivo. Por ello se decidió incluir el recuento de partículas en la validación.

El objetivo de la prueba fue determinar lo que sucedía realmente con el aire de la bolsa durante el empleo, es decir, ¿penetra algo de aire, creando así una posibilidad de contaminación?

No es posible colocar un contador de partículas en la bolsa para controlar la contaminación por aire, pero sí podemos crear un sistema de ensayo sellado para la cabeza de rociado con pistola, sellándola en una botella de estudio especial. Luego se puede pasar el aire del interior de la botella de estudio especial a través de un contador de partículas, para ver si ha penetrado alguna contaminación a través de la cabeza de la pistola de rociado.

Método de ensayo: Se montó una botella de 1 litro con una entrada con filtro HEPA y la salida conectada a un contador de partículas *Lighthouse Remote 5104* y a



Retirar un producto del mercado debido a contaminación por residuos puede costar hasta 69 M€*

3 pasos para ahorrar lotes desperdiciados, tiempo y dinero

Paso uno: Desinfección

La contaminación y los residuos en una sala limpia de grado alto son inaceptables. Usando la solución completa de bajos residuos de Shield Medicare (Biocidas Klercide WFI, Alcoholes y toallitas Klerwipe de grado alto) minimizará el impacto inicial de los residuos.

Paso dos: Detección

Hacer visible lo invisible con la linterna de validación Klercide UV, que permite detectar zonas problemáticas y confirmar que su programa de control de contaminación es efectivo.

Paso tres: Eliminación

Los operarios pueden concentrarse en las áreas identificadas con la linterna de validación Klercide UV y retirar eficazmente los residuos restantes usando toallitas impregnadas de alto grado Klerwipe, ayudando a asegurar la máxima limpieza de la sala limpia.

Siguiendo estos tres simples pasos, verá una significativa reducción de los residuos, lotes desperdiciados, tiempo y dinero. Para poner en marcha esta solución hoy, contacte con nosotros ahora.



Albareda, 6-8 entlo.
Barcelona 08004
Tel.: +34 93 322 06 36
Fax: +34 93 441 65 90
info@tiselab.com
www.tiselab.com



Use los biocidas con seguridad. Lea siempre la etiqueta y la información del producto antes de usar. *Información extraída de un informe de una compañía en 2006/07 - datos en línea.

SALAS BLANCAS

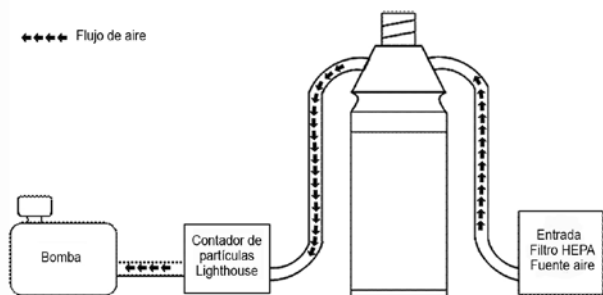


Figura 2: Diagrama del montaje para el estudio.

una bomba de aire mediante una tubuladura, como muestra la figura 2. Fue necesario colocar la entrada con filtro HEPA para impedir el colapso de la botella. El aire circuló por el sistema a un flujo de 3 pies³/minuto.

Recuento basal: En primer lugar se montó el sistema de ensayo sin una cabeza de rociado, es decir con el cuello de la botella abierto (figura 3), tomándose tres muestras durante un período de un minuto cada una. Los datos de estas muestras indicaron la posible contaminación aérea en el cuello de la botella al inicio del estudio (tabla 1).

	partículas = 0,5 micras/m ³	partículas = 5 micras/m ³
Prueba 1	1.071.373	14.535
Prueba 2	1.065.758	13.903
Prueba 3	1.073.156	13.457

Tabla 1: Recuento basal (antes del estudio)

Tras ello se repitieron los tres recuentos basales (también tras la retirada de la cabeza de rociado) para confirmar que el proceso no había limpiado el ambiente de estudio (tabla 2). Esto no fue posible con Trigger Z, porque tiene un cuello antimaniculaciones. No obstante, realizamos el recuento con una nueva botella en cada cambio de gatillo y al final del proceso.

	partículas = 0,5 micras/m ³	partículas = 5 micras/m ³
Prueba 1	1.645.180	13.977
Prueba 2	1.778.118	20.432
Prueba 3	1.825.984	27.810

Tabla 2: Recuento basal (después del estudio)

Sistema de estudio con el gatillo: El gatillo en estudio fue fijado a la botella (figura 3) y se hizo circular el aire a través del sistema mediante la bomba de aire hasta alcanzar un recuento de cero, demostrando que el aire del interior de la botella estaba totalmente limpio. Luego se utilizó el gatillo durante aproximadamente un minuto, con el número de pulsaciones necesario para extraer 100 ml de líquido. (El número de pulsaciones se calculó a partir del volumen de dispensación del gatillo). Se anotó

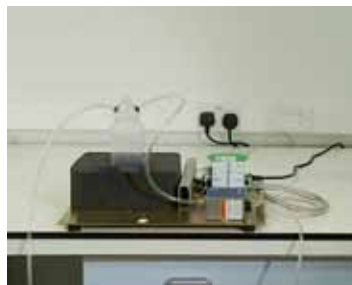


Figura 3: Botella conectada al contador de partículas, con el cuello de la botella abierto



Figura 4: Botella conectada al contador de partículas, con la cabeza en estudio colocada

la lectura del recuento de partículas de ese minuto.

Se dejó actuar a la bomba en el sistema, pero sin utilizar el gatillo, para permitir la limpieza del aire de la botella (resultado en reposo). Una vez alcanzado el recuento cero, por lo general al cabo de un minuto, se pudo repetir el estudio. Se permitió la limpieza del aire y se repitió el estudio.

Para cada tipo de gatillo se aplicó un tamaño de muestra de tres cabezas de rociado. El estudio se repitió tres veces en cada cabeza de rociado, lo que da un total de nueve resultados por tipo de gatillo.

Fueron realizados los siguientes estudios:

- Control negativo – cabezas de rociado sin ventilación de dos fabricantes distintos, gatillos A y B. El gatillo sin ventilación está diseñado para impedir cualquier paso de aire por el gatillo (en realidad actúa como tapón en la botella). Esta prueba fue realizada para demostrar que el sistema de estudio era hermético y que el aire ambiente no pudo penetrar en el sistema de ninguna manera (a menos que la cabeza de rociado fuera defectuosa o con ventilación) (tabla 3).

	Gatillo A					
	partículas ≥ 0,5 µm			partículas ≥ 5 µm		
	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba
Gatillo A1	1	2	3	1	2	3
Gatillo A2	0	0	0	0	0	0
Gatillo A3	0	0	0	0	0	0

	Gatillo B					
	partículas ≥ 0,5 µm			partículas ≥ 5 µm		
	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba
Gatillo B1	0	0	0	0	0	0
Gatillo B2	0	0	0	0	0	0
Gatillo B3	0	0	2,1	0	0	0

Tabla 3: Controles negativos – gatillos sin ventilación

- Control positivo – cabezas de rociado estándar con ventilación de dos fabricantes distintos, P y Q. El gatillo con ventilación estándar permite el regreso del aire a la botella para impedir su colapso. Esta prueba fue realizada para demostrar que el sistema puede detectar

la entrada de aire ambiente en el sistema de estudio (tabla 4).

	Gatillo P					
	partículas ≥ 0,5 µm			partículas ≥ 5 µm		
	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba
Gatillo P1	1.021	774	821	1	2	3
Gatillo P2	1.466	1.281	951	0	0	0
Gatillo P3	1.080	535	790	1,0	0	1,0

	Gatillo Q					
	partículas ≥ 0,5 µm			partículas ≥ 5 µm		
	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba
Gatillo Q1	2.263	2.670	1.557	5,3	8,4	4,3
Gatillo Q2	1.788	2.171	1.701	9,5	6,3	7,5
Gatillo Q3	1.450	2.680	1.667	3,2	8,4	3,2

Tabla 4: Controles positivos – gatillos estándar con ventilación

- El nuevo sistema de administración SteriShield, que actúa como cabeza de rociado sin ventilación. Esta prueba fue realizada para demostrar la imposibilidad de regreso de aire al líquido al utilizar el nuevo sistema (tabla 5). Fueron utilizados dos lotes distintos de la nueva cabeza de rociado.

Lote 1	partículas ≥ 0,5 µm			partículas ≥ 5 µm		
	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba
Gatillo 1	0	0	0	0	0	0
Gatillo 2	0	0	0	0	0	0
Gatillo 3	0	0	0	0	0	0

Lote 2	partículas ≥ 0,5 µm			partículas ≥ 5 µm		
	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba
Gatillo 1	0	0	0	0	0	0
Gatillo 2	0	0	0	0	0	0
Gatillo 3	0	0	0	0	0	0

Tabla 5: Gatillos del nuevo sistema de administración SteriShield

- Cabezas de rociado utilizadas por otros fabricantes del mercado de salas limpias, gatillos X e Y. Esta prueba fue realizada para comparar el rendimiento de los productos de la competencia (tabla 6) y el nuevo sistema de administración SteriShield. En la inspección, el gatillo X no tenía ventilación, el gatillo Y tenía un agujero de ventilación y el gatillo Z también tenía ventilación y afirmaba tener un filtro para el aire de retorno.

Resultados ambientales: Los resultados ambientales mostrados en las tablas 1 y 2

Visítanos en

PHARMAPROCESS

del 14 al 18 de noviembre
Hall Palacios 4-6
Stand A152
Recinto Gran Via
Fira de Barcelona



EMTE Cleanroom Technology*,
30 años de experiencia en
ingeniería e instalación de salas
limpias y áreas críticas


EMTE
CLEANROOM
TECHNOLOGY

* Antes LUWA (LUWA Española S.A.)

www.emtecleanroom.com

SALAS BLANCAS

	partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$			partículas $\geq 5 \mu\text{m}$		
	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba
	1	2	3	1	2	3
Gatillo X1	0	0	0	0	0	0
Gatillo X2	421	15	103	4,2	1,1	0
Gatillo X3	0	0	0	0	0	0
Gatillo Y1	249	64	123	0	2,1	2,1
Gatillo Y2	368	82	82	24,6	0	0
Gatillo Y3	105	100	150	2,1	0	0
Gatillo Z1	28	26	74*	4	4	15*
Gatillo Z2	62	353	56	0	21	8
Gatillo Z3	189	25	251	21	1	29

Tabla 6: Otros gatillos comercializados (X, Y, Z). *En estas dos pruebas se observó la imposibilidad de limpiar la combinación de gatillo y botella tras su utilización. Esto indicó que el empleo del gatillo lo había comprometido de forma permanente. (No hubo pruebas de daño alguno del gatillo).

demuestran claramente la posibilidad de contaminación por el ambiente basal. Los resultados fueron comparables a la norma GMP de la UE respecto a una sala limpia de grado D.

Además, las lecturas ambientales al final del estudio fueron similares a las iniciales. Esto demuestra que el estudio, por sí mismo, no varió el grado de contaminación en el aire ambiente y que la posibilidad de contaminación del sistema seguía siendo elevada al final del estudio (es decir, el paso de aire a través de los filtros HEPA no purificó lo suficiente el aire ambiente para disminuir el riesgo de contaminación).

Resultados del gatillo: Gatillo sin ventilación de control negativo (tabla 3). Los resultados del control negativo (para gatillos sin ventilación) demostraron que el sistema de estudio actúa como un sistema cerrado. No hubo pérdidas en el sistema que pudieran contribuir a la entrada de aire en la botella. Igual que en cualquier otro tipo de gatillo, si se registrasen lecturas en el recuento de partículas, deberían obedecer a la entrada de aire a través del gatillo.

La opinión del fabricante del equipo de control de partículas fue que las partículas de tamaño inferior a $0,5 \mu\text{m}$ serían consecuencia de la degradación de partículas en el interior de la botella y no debían ser atribuidas a fugas en el sistema.

Control positivo: gatillo estándar con ventilación (tabla 4). Los resultados del control positivo (para gatillos estándar con ventilación con paso de aire a través de ellos) muestran claramente mayores recuentos de partículas en la botella. Estos resultados demuestran que el sistema de estudio pudo detectar la entrada de aire ambiente a la botella. También confirman el trabajo anterior realizado por la compañía al utilizar estudios de medios, que demostraron cómo, con un gatillo de rociado convencional, el aire penetra en la botella y, por lo tanto, en

el líquido estéril.

Los resultados promedio del gatillo P fueron 968,80 partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$ y 0,71 partículas $\geq 5 \mu\text{m}$. Los resultados promedio del gatillo Q fueron 1.994,31 partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$ y 6,22 partículas $\geq 5 \mu\text{m}$. Estos resultados corresponden al número de pulsaciones necesarias para extraer 100 ml de líquido. Por lo tanto, deben ser multiplicados por 10 para mostrar la contaminación total en una botella completa de 1 litro.

Así pues, una botella de 1 litro contendría, utilizando el gatillo P, 9.688 partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$ y 7 partículas $\geq 5 \mu\text{m}$ y, utilizando el gatillo Q, 19.943 partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$ y 62 partículas $\geq 5 \mu\text{m}$.

Gatillo del sistema de administración SteriShield: Los resultados del gatillo del sistema de administración SteriShield, mostrados en la tabla 5, demuestran la ausencia de paso de aire a la botella a través del gatillo. Todas las determinaciones, con cada uno de los gatillos utilizados, obtuvieron un valor cero del recuento de partículas. Por lo tanto, el gatillo impidió la entrada en el líquido estéril de contaminación por aire.

Gatillos de otros fabricantes (tabla 6): Es posible argumentar que, por tratarse de un estudio del gatillo y no del sistema, pudiera existir una incompatibilidad entre la cabeza de rociado y la botella que condujera a la entrada de aire en el sistema. Sin embargo, aunque los gatillos fueran distintos, el cierre fue del mismo tamaño para todos los gatillos estudiados y se consiguió un buen sellado. El que la botella pudiera ser limpiada en reposo hasta un recuento cero de partículas demuestra que cualquier entrada de aire tuvo lugar a través del gatillo en uso y no a través de fisuras en el cierre.

El gatillo X es del tipo sin ventilación. Por lo tanto, no era de esperar que permitiese la entrada retrógrada de aire a la botella. Los resultados demuestran que así sucedió en los gatillos 1 y 3. No obstante, el inesperado resultado del gatillo 2 sugiere que ese gatillo pudiera ser defectuoso.

El gatillo Y mostró un recuento significativo tanto de partículas de $0,5 \mu\text{m}$ como de $5 \mu\text{m}$; sus resultados fueron comparables a los del control positivo, por lo que el aire debía pasar en sentido retrógrado a la botella, comprometiendo así a cualquier líquido estéril.

El gatillo Z mostró un recuento significativo tanto de partículas de $0,5 \mu\text{m}$ como de $5 \mu\text{m}$, con unos resultados comparables o peores que los del control positivo. Se suponía que el producto filtraba el aire en

sentido retrógrado. Sin embargo, el aire que regresó a la botella a través del gatillo no fue sometido a un filtrado suficiente para eliminar las partículas en estudio en un ambiente de sala limpia, por lo que pudo comprometer a cualquier líquido estéril.

El resultado corresponde al número de pulsaciones necesarias para extraer 100 ml de líquido, de forma que deben multiplicarse por 5 en los gatillos X y Z, y por 9 en el gatillo Y, para tener en cuenta los respectivos volúmenes y ofrecer una cifra representativa de la evacuación completa del producto.

Esto daría un resultado promedio de 299 partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$ y 3 partículas $\geq 5 \mu\text{m}$ aspiradas hacia el líquido estéril con el gatillo X, 1.323 partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$ y 30,6 partículas $\geq 5 \mu\text{m}$ con el gatillo Y y 591 partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$ y 55 partículas $\geq 5 \mu\text{m}$ con el gatillo Z.

Resumen

Los resultados de este estudio de validación demuestran el gran riesgo real de comprometer el contenido de una botella estéril de pistola de rociado mediante el empleo de un sistema de gatillo con ventilación o de un sistema no validado de gatillo sin ventilación. Así lo señalan los resultados de los controles positivos, con empleo de cabezas de rociado convencionales con ventilación, y los de los estudios de otros gatillos con y sin ventilación.

Los resultados de los estudios con el gatillo del fabricante Y demostraron que el aire podía regresar a la botella. Por lo tanto, no se trata de un sistema verdaderamente cerrado y su empleo podría no ser fiable para ofrecer un producto estéril.

Los resultados de los estudios con el gatillo del fabricante Z demostraron que el aire no estaba suficientemente filtrado y que podría existir una contaminación retrógrada de la botella. Por lo tanto, no constituye una solución al problema de la "aspiración retrógrada" y su empleo podría no ser fiable para ofrecer un producto estéril.

La cabeza de rociado recién desarrollada utilizada en el sistema de administración SteriShield ha demostrado claramente que no arrastra aire hacia el sistema, por lo que preserva la integridad del contenido y que su empleo ofrece un producto estéril. Estos resultados se han confirmado también con el estudio convencional con medios de cultivo con el nuevo gatillo, que demostró la ausencia de contaminación del producto tras tres meses de estudios rigurosos, CT.

Determinación de endotoxinas en 15 minutos

Este es el tiempo que se tarda ahora en realizar un ensayo LAL con la seguridad de un método conforme a la farmacopea y validado por la FDA.

Estamos tan convencidos de los beneficios del **PTS** y el **MCS** que os invitamos a una prueba gratuita.

www.stopwastingtimeandmoney.net




charles river

endotoxin and
microbial detection

esendo@crl.com
00.800.15.78.97.43