

Industria farmacéutica: control de las medidas de contención y de protección

*Pharmaceutical industry: Control of containment and protection measures
Industrie pharmaceutique: contrôle des mesures de confinement et de protection*

Redactores:

Xavier Guardino Solá
Doctor en Ciencias Químicas

M^a Gracia Rosell Farrás
Ingeniero Técnico Químico

Xavier Solans Lampurlanés
Licenciado en Ciencias Biológicas

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES
DE TRABAJO

Grupo de trabajo VGEL-PAIF¹
VALORES GUÍA DE EXPOSICIÓN LABORAL
A PRINCIPIOS ACTIVOS EN LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA

Para verificar el correcto funcionamiento de los equipos e instalaciones en cuanto a su estanqueidad y nivel de contención, comprobar la eficacia de un equipo de protección respiratoria o comprobar la ausencia de exposición laboral por parte de los trabajadores, es recomendable llevar a cabo mediciones ambientales, personales o estáticas, y/o de superficies de los principios activos manipulados, determinando las concentraciones o cantidades presentes en el ambiente de trabajo. Para ello se debe disponer de los procedimientos de toma de muestras y análisis y las correspondientes estrategias de muestreo, adecuadas a cada objetivo.

Las NTP son guías de buenas prácticas. Sus indicaciones no son obligatorias salvo que estén recogidas en una disposición normativa vigente. A efectos de valorar la pertinencia de las recomendaciones contenidas en una NTP concreta es conveniente tener en cuenta su fecha de edición.

1. INTRODUCCIÓN

Las instalaciones en que se fabrican y manipulan principios activos farmacéuticos (Active Pharmaceutical Ingredient -API) reúnen tradicionalmente unas características de estanqueidad y limpieza basadas en los principios de las GMP (Good Manufacturing Practices), que constituyen su garantía de calidad y buen funcionamiento. A los requerimientos técnicos relacionados con la fabricación y manipulación de los API cabe añadir los referentes a la protección de la salud de los trabajadores de dichas instalaciones, ya que la actividad farmacológica de aquéllos puede llegar a constituir un peligro importante para su salud.

La acción fundamental de protección de los trabajadores consiste en evitar su exposición a los API, eliminando o reduciendo al máximo su presencia en el aire inhalado por el trabajador, aspecto coincidente también con el principio de estanqueidad. En este sentido, todas las acciones encaminadas a evitar su presencia en el ambiente son adecuadas para ambos propósitos. Cuando no exista evidencia científica o no se pueda demostrar

experimentalmente esta ausencia se deberá recurrir a la utilización de equipos de protección individual, que aíslan al trabajador del medio ambiente.

Para verificar la ausencia o cuantificar la presencia de API en el medio ambiente de trabajo se recurre a la utilización de las técnicas tradicionales de medición, de manera idéntica a como se valora la exposición a los agentes químicos que puedan estar presentes en cualquier puesto de trabajo en que se manipulen o exista riesgo de su presencia.

Estos procedimientos de medición constan de tres etapas: 1) la toma de muestras, ligada en parte a la estrategia del muestreo, 2) el transporte, conservación y tratamiento de la muestra, y 3) su análisis instrumental.

La forma física del API es determinante para definir la toma de muestras. Cuando se trata de materia particulada se deberá medir la cantidad de API presente en el aerosol inhalable (fracción másica del aerosol total que se inhala a través de la nariz y la boca durante la respiración y que, por lo tanto, puede depositarse en cualquier parte del tracto respiratorio), mientras que si se trata de un API en forma líquida, se deberá conocer si se encuentra en forma de vapor y/o aerosol, es decir, su capacidad de vaporización o de generación de nieblas.

La experiencia existente en las plantas de fabricación, tanto de API como de especialidades farmacéuticas, indica que la potencial exposición laboral se produce mayoritariamente durante la manipulación del API en forma sólida y raramente en forma líquida. Por este motivo, la presente Nota Técnica de Prevención hace referencia a su determinación ambiental en forma de materia particulada.

Finalmente, dónde y cuándo medir son preguntas que deben tener respuesta antes de iniciar el proceso de determinación ambiental de los API.

¹ Han colaborado en la redacción de la presente NTP los siguientes miembros del grupo de trabajo: Àlex Arévalo y César Valera (Boehringer Ingelheim España S.A.); Begoña López y Sergi Palomino (Lab. Dr. Esteve); Estefanía Carrasco (Grupo Ferrer Internacional); Pilar Santana (Asepeyo-Grupo Ferrer Internacional); Margarita Martínez (León Farma -Grupo Chemo-); Verónica García (Ipsen Pharma); Enric Moyés (Almirall Ranke Química SL); Carlos Berrade (Laboratorios Cinfa SA); Esther Bricios y Concepción González (Grupo Uriach); José Carlos González (Unión Químico Farmacéutica SA); Antonio José Márquez y Albert Nolla (Farmhispania); Raquel Bou (Medichem SA); Sílvia Moix (Interquim SA); Carolina Repiso (Novartis Farmacéutica); Josep M^a Sirvent (Sanofi Aventis).

2. OBJETIVO DE LAS MEDICIONES

La medición de la concentración ambiental de API en forma de aerosol puede llevarse a cabo con diferentes objetivos.

1. *Evaluar la exposición del trabajador.* Se trata de la determinación habitual en higiene industrial, con el objetivo de medir la concentración de contaminante en el aire que previsiblemente respirará el trabajador. Para ello se toman muestras personales en el área o zona respiratoria del trabajador, es decir, en el espacio alrededor de la cara, y se asume que la concentración de la muestra de aire tomada es representativa de la concentración del aire que respira el trabajador.
2. *Comprobar la estanqueidad de un proceso.* En general, una parte importante de los procesos en la industria farmacéutica se consideran estancos, en el sentido que están concebidos y trabajan en unas condiciones que evitan el paso del API al ambiente. Ello se logra mediante el "sellado" de la instalación o proceso o bien empleando procesos cerrados que impidan la emisión del API al exterior, acompañados a veces con el trabajo en depresión. En esta situación, la toma de muestras ambientales se puede realizar con equipos estáticos, que permiten muestrear un mayor volumen de aire y sin necesidad de que sean portátiles. Por otro lado, el muestreo de superficies puede ser también una alternativa útil para este objetivo.
3. *Comprobar el nivel de contención de las instalaciones.* Para aquellos procesos en los que las técnicas y diseños de funcionamiento no permitan por sí mismos lograr una estanqueidad absoluta, se llevarán a cabo determinaciones ambientales en el interior y el exterior de la instalación. Comparando los resultados obtenidos en ambas determinaciones, se verifica el nivel de contención del sistema.
4. *Comprobar la eficacia de un EPI.* Cuando el EPI respiratorio lo permite, por ejemplo si se emplean equipos en sobrepresión (trajes ventilados, respiradores a presión positiva o cascos con aporte de aire), se pueden hacer determinaciones "dentro" del equipo y otras en el exterior empleando los equipos específicos del muestreo personal. Por comparación de los resultados obtenidos en ambas determinaciones se valora la eficacia del equipo de protección respiratoria.

Por lo tanto, antes de efectuar cualquier medición, es muy importante tener en cuenta el objetivo que se persigue, es decir, qué se pretende verificar, ya que este objetivo determinará la estrategia de la toma de muestras.

3. ¿DETERMINAR EL PRINCIPIO ACTIVO O UNA SUSTANCIA INDICADORA?

Según el objetivo perseguido en cada caso, se plantea la posibilidad de muestrear directamente el API que se está manipulando en cada momento o bien utilizar una sustancia, de características conocidas y contrastadas, como indicador o trazador.

Como indicador o trazador, se entiende aquella sustancia, activa o inerte, de comportamiento físico (tamaño de partícula, densidad, higroscopia, etc.) asimilable al API objeto del estudio. El empleo de una sustancia indicadora tiene la ventaja inicial de que evita el uso del API para emplearlo en ensayos de verificación de instalaciones, pudiendo extrapolar los resultados obtenidos a todos los API fabricados en cada momento y cuyo comportamiento sea similar al indicador.

La decisión de determinar el API directamente o, en su lugar, una sustancia indicadora, puede depender de cada situación de trabajo en la planta de fabricación:

- Cuando se manipulan uno o pocos API la mejor opción puede ser determinar directamente el API manipulado.
- Cuando se manipulan muchos API distintos, puede ser preferible el uso de un indicador (por ejemplo, lactosa). Otra posibilidad en esta situación es determinar alguno/s de los API utilizados que, a su vez, harían la función de indicadores del resto de API empleados.
- Cuando se trata de la puesta en marcha de las instalaciones el uso de un indicador permite verificar las instalaciones para el nivel de contención requerido sin necesidad de manipular el API. Sin embargo, también se puede utilizar como indicador un API de interés, ya sea por sus características, porque es ampliamente extendida su manipulación en diferentes áreas de la planta, etc.

La medición directa del API implica la validación de un método analítico para cada API utilizado, lo que representa un mayor coste económico y de tiempo. En cambio, la utilización de un indicador de exposición implica una sola validación, aunque hay que señalar la dificultad que puede plantear su elección así como su aplicación operativa.

En cualquier caso, hay que tener en cuenta que si se utiliza un indicador, deberían estar perfectamente especificadas:

- Las características que debe cumplir, ya comentadas.
- El método analítico, que permita determinar concentraciones ambientales muy bajas.
- Disponer de una estrategia de muestreo. El caso más simple es hacer las mediciones en aquellas situaciones u operaciones potencialmente más contaminantes ("the worst case").

Obviamente, las dos últimas condiciones son también aplicables en el caso de la determinación del API.

4. DETERMINACIÓN AMBIENTAL

Los procedimientos de toma de muestras y análisis, una vez están claros los objetivos de las determinaciones y la estrategia de muestreo a aplicar, comprenden las siguientes etapas:

- Captación de la muestra. Los sistemas de toma de muestras de aerosoles constan, en general, de un muestreador, que selecciona la fracción de interés por tamaño de partícula del aerosol, un elemento de retención que recoge las partículas del aerosol que han entrado en el muestreador y una bomba que aspira el aire a través del elemento de captación.
- Transporte de la muestra al laboratorio y almacenamiento de la misma en condiciones adecuadas que aseguren su estabilidad hasta el momento de la determinación analítica.
- Análisis instrumental de las muestras.

La forma más sencilla para determinar la presencia ambiental de un API es la gravimetría. Consiste en hacer pasar un volumen conocido de aire a través de un filtro. La cantidad de materia particulada retenida en el elemento de retención se obtiene como diferencia entre el peso del filtro después del muestreo y su peso antes del mismo. A partir de dicha cantidad, y teniendo en cuenta el volumen de aire muestreado, se obtiene la concentración de materia particulada en aire. Por lo tanto, el resultado obtenido es de "concentración de materia particulada en aire" y no "concentración de API en aire".

Esta metodología sólo se puede aplicar en aquellas situaciones y API que reúnen las siguientes características:

- el ambiente ha de ser pulverulento,
- el valor límite del API en aire ha de ser elevado,
- la concentración de API en el medicamento ha de ser elevada.

Es necesario señalar que, dado que las masas que se pesan son muy pequeñas, debe controlarse de manera especialmente cuidadosa la humedad retenida en el filtro, motivo por el cual éste debe ser acondicionado a una humedad conocida antes de cada pesada. Es decir, esta operación se debe realizar tanto en la pesada previa a la toma de muestras, como en la posterior a la misma.

La ventaja de esta metodología es que no se requiere disponer de un procedimiento analítico. Sin embargo, presenta una serie de dificultades relacionadas con su sensibilidad y, en consecuencia, con el requerimiento de unos volúmenes de muestreo muy elevados (el tiempo de toma de muestra debe ser suficiente para que la cantidad de muestra recogida sea unas 10 veces superior al límite de detección de la balanza), pero también con la discriminación de la materia particulada por su tamaño y la limitada fiabilidad que presenta en general el muestreo de aerosoles.

Si el método gravimétrico no es válido para la determinación en aire del API a estudiar, se deberán utilizar otras técnicas analíticas más específicas y sensibles.

Cuando lo que se determina analíticamente es el propio API (o el indicador seleccionado) el procedimiento de captación es equivalente al ya comentado en el caso anterior, aunque sin emplear filtros prepesados y sin la pesada posterior. Sin embargo, una vez finalizada la captación ambiental, los filtros deberán ser tratados para la recuperación del API; a continuación se debe proceder a su análisis instrumental, que se puede basar en el que se emplea de manera rutinaria para los distintos procesos de control, tanto de fabricación como de investigación y desarrollo, ajustándolo a los requerimientos de sensibilidad y margen de trabajo requeridos según la potencia farmacológica del API y, en consecuencia, al valor límite en aire objeto de la determinación.

A continuación se comentan las distintas variables que se deben tener en cuenta para la toma de muestras y análisis de estas sustancias.

Muestreadores

Existe una gran variedad de muestreadores de partículas, desarrollados por diferentes organizaciones e institutos

europeos y de otros países, así como por diferentes fabricantes. En la tabla 1 se muestran los principales muestreadores personales de la fracción inhalable disponibles en el mercado.

Los equipos de toma de muestras serán válidos siempre que permitan muestrear un volumen de aire suficiente para determinar la concentración de API con el método analítico correspondiente. Si el volumen de aire no es suficiente, se deberá recurrir a los muestreadores estáticos, que permiten captar un volumen de aire más elevado.

Por lo tanto, una variable importante a la hora de seleccionar el equipo de muestreo es el volumen mínimo de aire necesario exigido por el límite de detección del procedimiento analítico y la concentración del API a determinar. Así, por ejemplo, tanto el muestreador IOM como el Button tienen caudales de captación relativamente bajos, de 2 l/min y 4 l/min, respectivamente; por lo tanto, si es necesario muestrear un volumen de aire muy elevado puede resultar recomendable el muestreador CIP-10-I, que admite caudales de hasta 10 l/min.

Por otro lado, actualmente se encuentran en el mercado equipos de lectura directa de partículas que permiten obtener la concentración de partículas en tiempo real aunque la eficacia y utilidad de estos equipos debe ser contrastada en cada caso.

Filtro y soporte

El tipo de filtro utilizado debe ser resistente (inerte) al disolvente o tratamiento que se utilice en la extracción del API. Los más indicados son los de fibra de vidrio, cuarzo y policarbonato.

Las características del filtro están relacionadas con el tipo de soporte y con el caudal que se necesite para tomar la muestra. A título de ejemplo, tanto para el muestreador IOM como el Button se emplean filtros de fibra de vidrio o fibra de cuarzo de 25 mm mientras que el muestreador CIP-10-I emplea una espuma porosa, lo que dificulta la recuperación del API.

Bombas de muestreo

Algunos muestreadores, como el CIP-10-I, tienen la bomba integrada, pero la mayoría requieren una bomba externa.

Para la captación de muestras personales de aerosoles, las bombas de muestreo deben ser del tipo P, con un caudal nominal suficiente para que con la pérdida de carga del filtro sea capaz de mantener el caudal de for-

EQUIPO DE MUESTREO	MATERIAL	ORIFICIO (Ø)	CAUDAL (l/min)	FILTRO (mm)
IOM	Plástico o metálico	15 mm	2,0	25
PGP-GSP	Metálico/plástico	8 mm	3,5	37
PAS-6	Metálico	6 mm	2,0	25
CIP-10-I	Plástico	Cabeza rotatoria	10	Espuma porosa
BUTTOM	Metálico	Multiorificios 381 mm	4,0	25
SHS o 7HH	Metálico	7 orificios de 4 mm	2,0	25

Tabla 1. Características de distintos muestreadores personales de la fracción inhalable

ma constante a lo largo de toda la toma de muestras. El margen de caudal que operan habitualmente es de 1 L/min a 5 L/min, con la excepción ya comentada del CIP.

Es importante señalar que previamente a la toma de muestras se deben cargar las baterías de las bombas y calibrar el caudal con el mismo equipo con el que se va a tomar la muestra. El ajuste del caudal depende de la combinación bomba-muestreador (existen unos valores recomendados y unos máximos), pero también del tiempo de toma de muestras, del límite de detección del método instrumental y de la concentración ambiental a determinar (véase NTP 587).

Para la determinación de muestras ambientales (estáticas) se emplean bombas de caudal superior a 5 l/min.

Volumen de aire

El volumen de aire a muestrear dependerá del valor límite a comprobar y del límite de detección del método analítico. Este valor límite vendrá fijado por el objetivo de la determinación, según se pretenda verificar:

- la no presencia del API en aire,
- que el API se encuentra por debajo de un valor previamente fijado como objetivo en la empresa,
- cumplir con un valor límite ambiental (VLA) fijado formalmente o calculado según las características del API (véase NTP 724).

Hay que señalar que cuando en esta NTP se habla de "valores límite" se pueden diferenciar básicamente dos situaciones:

- Que el API a determinar no disponga de VLA pero sí se ha calculado un valor guía o se dispone de un valor de referencia "in house".
- Que el API disponga de un valor límite ambiental (VLA). En caso de emplear una sustancia indicadora, se debe considerar que el valor límite en aire o su VLA a considerar se corresponderá con el valor límite del API al cual se quiere asimilar.

El cálculo del volumen de aire a muestrear se lleva a cabo según la fórmula:

$$V_M = \frac{LD \text{ (muestra)}}{VL} \cdot 10^3$$

donde:

V_M es el volumen mínimo a muestrear en litros

LD es el límite de detección en $\mu\text{g}/\text{muestra}$ del método analítico

VL es el valor límite en aire en $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Ejemplo: El volumen mínimo a muestrear para poder determinar un API de categoría 3 (SafeBridge®) que tiene un valor límite de $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y el método analítico un límite de detección (LOD) de $1 \text{ ng}/\text{muestra}$ será:

$$\frac{1 \cdot 10^{-3} \mu\text{g}}{0,1 \mu\text{g}} \cdot 10^3 \text{ L} = 10 \text{ L}$$

Esto significa que, en principio, se necesita, como mínimo, captar 10 litros de aire para poder detectar el contaminante si en el ambiente hubiera una cantidad igual al valor límite. Sin embargo, y según la Norma UNE-EN 689:1996, para considerar una situación como "segura" es necesario determinar concentraciones ambientales del orden de una décima parte del valor límite en aire; por ello, en este caso, el volumen de muestreo debería ser de 100 litros de aire.

Como ya se ha comentado, el muestreo personal a veces no permite llegar a obtener el volumen de aire necesario para determinar las concentraciones requeridas; en este caso, la toma de muestras estáticas, con equipos con un mayor caudal de muestreo, puede permitir valorar ese ambiente.

Transporte y conservación de la muestra

Una vez obtenida la muestra, ésta debe guardarse en unas condiciones determinadas que garanticen su estabilidad hasta que sea sometida a su tratamiento y análisis instrumental. Las condiciones del almacenamiento dependen de las características del API y el tiempo máximo de almacenamiento se establece en función de los resultados obtenidos en el proceso de validación (véase NTP 587).

Análisis

El procedimiento analítico consta de dos fases: la recuperación del API del soporte en el que se halle y la aplicación posterior de un método analítico instrumental.

Recuperación del API

En la elección del medio de extracción del API del filtro deben tenerse en cuenta las características fisicoquímicas de éste, sobretodo su solubilidad, pero también las condiciones en las que se pretende realizar la medida, así como la técnica analítica a utilizar con posterioridad. Por ejemplo, si la técnica analítica a emplear es HPLC, puede interesar llevar a cabo la recuperación empleando como medio de extracción la propia fase móvil que se utilizará en el proceso cromatográfico. Puede tomarse como guía la información disponible sobre el comportamiento de compuestos de la misma familia, si bien deberán estudiarse en cada caso las condiciones óptimas de extracción incluyendo: volumen de extracción, tiempo, temperatura, agitación, etc. Todo ello debe constar en el proceso de validación del método, junto con los cálculos para obtener el rendimiento de esta operación, el llamado coeficiente de recuperación.

Análisis instrumental

El análisis instrumental (HPLC, UPLC, HPLC-MS, HRGC-MS, etc.) se llevará a cabo empleando los métodos disponibles para la determinación del API en las distintas fases de control de calidad e investigación y desarrollo, y ajustándolo a los requerimientos de sensibilidad necesarios, que puede significar en algunos casos operaciones de concentración o de *clean-up* de las muestras.

Este análisis debe realizarse en un laboratorio con experiencia, que conozca los procesos de validación y aplicación de técnicas analíticas instrumentales y, preferiblemente, acreditado por la UNE-EN-ISO 17025 o por GLP (Good Laboratory Practices).

5. MUESTREO DE SUPERFICIES

El muestreo de superficies está asociado, en principio, a valorar la eficacia de las operaciones de limpieza, tanto de tipo general como específica de equipos e instalaciones, para evitar la contaminación cruzada, aunque también se emplea como control de los procedimientos de trabajo y de la estanqueidad del proceso a largo plazo.



Figura 1. Muestreo de superficies

El material requerido para el muestreo es el siguiente:

- Una plantilla (cuadrado de 10x10 cm) de un material que no reaccione con el disolvente.
- Solución disolvente para tratar la superficie, que dependerá del tipo de API y está relacionado con su solubilidad.
- Torunda de papel u otro material absorbente que humectado con la solución disolvente capture el API de la superficie, mediante un movimiento suave de fricción reiterado.
- Tubos de ensayo u otro recipiente adecuado con tapón de rosca hermético para guardar el material una vez tomada la muestra.

El procedimiento incluye también una estimación de la eficiencia en la limpieza de la superficie. Su validación se lleva a cabo siguiendo las mismas pautas que se describen en el apartado de validación del método analítico.

Según el objetivo que se plantee, la determinación de API en superficies, así como la interpretación de los resultados obtenidos, pueden tener distintos enfoques. En la mayor parte de casos se tratará de “asegurar” la no presencia del API en un lugar o momento en que no debe estar presente: después de una limpieza, fuera del sistema estanco y, por descontado, fuera de las zonas donde se manipula. El parámetro analítico que nos estimará la capacidad de cumplir con este objetivo es la sensibilidad del método, expresada como el límite de detección obtenido; cuanto más bajo sea éste, mayor será la probabilidad de su ausencia, aunque en ningún caso se podrá afirmar con rotundidad que no está presente.

En consecuencia, antes de llevar a cabo la determinación se ha de tener claro el objetivo de la misma y las acciones a considerar en función del resultado. La empresa puede establecer unos valores de referencia para cuantificar el nivel de “ausencia” y asumir el proceso como un control de calidad. Sin embargo, el propio proceso de fijar estos valores de referencia puede ser complejo. El punto de partida sería el valor límite ambiental fijado previamente para el API, según las consideraciones que se han hecho antes. Si el objetivo es controlar la posible exposición de los trabajadores por vía dérmica, los parámetros relacionados con la capacidad de penetración del API, como su liposolubilidad, serán fundamentales en la derivación del valor ambiental de superficies, aparte de los posibles requerimientos a considerar en cuanto a la utilización de guantes y ropa de protección individual, tanto por lo que se refiere a la obligación de su uso, como a sus características de protección.

6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

El análisis de las muestras se debe llevar a cabo con un método analítico validado. La validación del método im-

plica la comprobación de una serie de parámetros cuantitativos del mismo que deben tenerse en cuenta para asegurar su robustez (véase NTP 547).

A modo de resumen, el proceso de validación del método debe cumplir los siguientes requisitos:

- El procedimiento de medida debe cubrir el intervalo de concentración de 0,1 a 2 veces el valor límite (10 según OSHA para el muestreo de superficies).
- La eficacia de recuperación para cada nivel de concentración ensayado será > 75%.
- El tiempo de almacenamiento admitido será el tiempo máximo ensayado en el que la diferencia con los resultados de las muestras analizadas inmediatamente sea < 10%.
- La desviación típica relativa o coeficiente de variación (CV) para cada nivel de concentración debe ser < 7%.
- El sesgo relativo para cada concentración y condición ensayada será < 10%, siendo x_{ref} el valor verdadero o aceptado y \bar{x} el valor medio de los resultados obtenidos para cada concentración:

$$100 \cdot \frac{\bar{x} - x_{ref}}{x_{ref}}$$

Finalmente, deben llevarse a cabo los correspondientes ensayos para evaluar la presencia de interferencias que pudieran alterar el resultado cuantitativo final de la determinación. Para ello, se toman dos muestras impregnadas con la solución de recuperación, sin haberse usado; se colocan en los frascos y se analizan junto con las demás.

Para el estudio de superficies se deben preparar otras dos muestras y limpiar con ellas la superficie de referencia empleada para el cálculo de la eficacia de recuperación y analizarlas también con las demás para detectar en ellas la presencia del API y/o las sustancias que pudieran interferir.

Informe del proceso de validación

En el caso que se requiera, a efectos formales, un informe del proceso de validación, éste deberá incluir al menos la siguiente información:

- Descripción completa de la muestra.
- Descripción completa del equipo y condiciones de muestreo.
- Descripción completa del método analítico.
- Valores calculados para la eficacia de recuperación.
- Concentraciones ensayadas.
- Valores obtenidos en los ensayos realizados.
- Valores calculados para la precisión, sesgo, r y R para cada concentración.
- Justificación técnica de la omisión de algún ensayo.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

BOUNDY, M., LEITH, D., POLTON T.

Method to evaluate the dustiness of pharmaceutical powders.

Ann. Occup. Hyg. 2006 Vol 50 (5). 453-458.

GUARDINO, X., RAMOS, J.

NTP 587. Evaluación de la exposición a agentes químicos: condicionantes analíticos.

Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo

LUNA, P.

NTP 554. Agentes químicos: estrategias de muestreo y valoración (II).

Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo

MARTÍ, A.

NTP 764. Evaluación de la exposición laboral a aerosoles (II): muestreadores personales de las fracciones del aerosol.

Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo

MARTÍ, A.

NTP 765. Evaluación de la exposición laboral a aerosoles (III): muestreadores de la fracción torácica, respirable y multifracción.

Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo

MARTÍ, A.

NTP 547. Evaluación de riesgos por agentes químicos. El método analítico: aspectos básicos.

Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo

OBIOLS, J

NTP 724. Los fármacos en la industria farmacéutica (IV): valores guía de exposición laboral

Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo

ZUGASTI, A., QUINTANA, M.J.

NTP 799. Evaluación de la exposición laboral a aerosoles (IV): selección del elemento de retención.

Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo

CR-03/2006. Criterios y recomendaciones. Toma de muestras de aerosoles. Muestreadores de la fracción inhalable de materia particulada.

Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 2006.

MTA/PV-I (2)/98. Protocolo de validación para la determinación de gases y vapores orgánicos en aire mediante su captación en un adsorbente sólido utilizando un sistema activo.

Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

CR-01/2006. Bombas para el muestreo personal de agentes químicos.

Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 2006.

MTA/MA – 014/A11. Determinación de materia particulada (fracciones inhalable, torácica y respirable) en aire –Método gravimétrico. Métodos de toma de muestras y análisis.

Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

UNE-EN: 12919:2000. Atmósferas en lugar de trabajo. Bombas para el muestreo de los agentes químicos con un caudal volumétrico superior a 5 l/min.

UNE-EN 1232:1997. Atmósferas en el lugar de trabajo. Bombas para el muestreo personal de los agentes químicos. Requisitos y métodos de ensayo.

UNE-EN 689:1996. Atmósferas en el lugar de trabajo. Directrices para la evaluación de la exposición por inhalación de agentes químicos para la comparación con los valores límite y estrategia de la medición.

OSHA. Evaluation guidelines for surface sampling methods (<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/surfacesampling/surfacesampling.pdf>).