

VERSION 1.0

PROTOCOLO DE MEDICIÓN DE PARTICULAS EN ÁREAS DE PREPARACIÓN DE AGENTES CITOSTÁTICOS

DICIEMBRE, 2013

EDITOR RESPONSABLE:

Miguel Camus, Jefe Sección Tecnologías en el Trabajo

COMITÉ DE EXPERTOS:

Juan Yáñez, Laboratorios LBC Ltda.

Carlos Medina, Indfar S.A.

Marcela Cantillana, Fresenius Kabi Chile Ltda.

Esteban Villarroel, Asociación Chilena de Seguridad (ACHS)

Florín Moreno, Instituto de Salud Pública de Chile (ISP)

Edith Rodríguez, Instituto de Salud Pública de Chile (ISP)

Raúl Quevedo, particular

Ricardo Cavada, particular

REVISOR:

José Espinosa Robles, Jefe Subdepartamento Seguridad y
Tecnologías en el Trabajo

D010-PR-500-02-001

Versión 1.0

Diciembre, 2013

Para citar el presente documento:

Instituto de Salud Pública de Chile, "Protocolo de Medición de
Partículas en Áreas de Preparación de Agentes Citostáticos"

Primera versión 2013. Disponible en:

<http://www.ispch.cl/saludocupacional>, en publicaciones de referencia.

Consultas o comentarios: Sección OIRS del Instituto de Salud
Pública de Chile, www.ispch.cl.

PROTOCOLO DE MEDICIÓN DE PARTICULAS EN ÁREAS DE PREPARACIÓN DE AGENTES CITOSTÁTICOS

INDICE

1. ANTECEDENTES	4
2. OBJETIVO	4
3. ALCANCE	4
3.1 Teórico	4
3.2 Población Objetivo	4
3.3 Población Usuaria	4
4. MARCO LEGAL	4
5. DESARROLLO	4
5.1 Condiciones de Medición	4
5.2 Materiales, Insumos y Equipos	4
5.3 Metodología	5
5.3.1 Procedimiento Toma de Muestra	5
5.3.2 Cálculo del Volumen de Muestreo por Localización	5
5.3.3 Cálculos de los Resultados (Basado en norma ISO 14644 -1, Anexo C)	6
5.3.3.1 Procedimiento de Análisis Estadístico de datos obtenidos	6
5.3.4 Comparación de los resultados obtenidos	6
5.3.5 Registros	6
6. DEFINICIONES	7
7. BIBLIOGRAFÍA	7
ANEXO 1:	
Niveles propuestos según referencias	8

1.- ANTECEDENTES

Los medicamentos citostáticos son sustancias citotóxicas que se utilizan específicamente para causar un daño celular, por lo que el avance tecnológico médico ha permitido utilizarlos para la aplicación de terapias contra el cáncer (quimioterapia antineoplásica) entre otras. Sin embargo, a los conocidos efectos en pacientes, la creciente exposición continuada de los trabajadores que preparan y manipulan estos agentes, sumada a la toxicidad de los mismos, obliga a tomar precauciones para minimizar sistemáticamente esta exposición a través de la evaluación y control de diferentes variables que permitirán minimizar la exposición y contaminación del personal que los manipula.

Actualmente el país no cuenta con un instrumento estandarizado que proponga una metodología para la medición de partículas en áreas donde se preparan y manipulan agentes citotóxicos. Por este motivo, es que el Instituto de Salud Pública de Chile, a través de su Departamento Salud Ocupacional, ha elaborado el presente protocolo, tomando en consideración su rol de referencia en Salud Ocupacional a nivel nacional.

2.- OBJETIVO

Proporcionar herramientas que permitan estandarizar el procedimiento de medición para la determinación del número de partículas en áreas y zonas limpias destinadas a la manipulación y preparación de agentes citostáticos.

3.- ALCANCE

3.1.- Teórico

Determinación del número de partículas en áreas y zonas limpias destinadas a la manipulación y preparación de agentes citostáticos

3.2.- Población Objetivo

Todo el personal que se desempeña (trabajadores expuestos), en áreas de preparación y manipulación de agentes citostáticos.

3.3.- Población Usuaría

Laboratorios que prestan servicios de verificación de cumplimiento normativo en áreas de preparación y manipulación de agentes citostáticos junto con empresas proveedoras e instaladoras de CSB para estas áreas.

4.- MARCO LEGAL

- Decreto Supremo N° 594, de 1999, Reglamento de las condiciones sanitarias y ambientales básicas en los lugares del trabajo, del Ministerio de Salud.
- Decreto Supremo N° 1222, de 1996, Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile, del Ministerio de Salud.

5.- DESARROLLO

5.1.- Condiciones de Medición

- a) Al término de la construcción (as built):** Condición donde la instalación está completa, con todos los servicios conectados y funcionando, pero con ningún equipo de producción, materiales o personal presente.
- b) En reposo (at rest):** Condición donde la instalación se completa con equipos instalados y funcionando normalmente, pero sin personal presente.
- c) En Operación (in operational):** Condición donde la instalación está funcionando en forma especificada, con personal presente y trabajando normalmente.

5.2.-Materiales, Insumos y Equipos

Para fines de realización del presente protocolo, es necesario contar con un medidor de partículas que cumpla con los siguientes requisitos:

- Contador óptico de partículas (que cumpla como mínimo los requisitos establecidos en el Anexo N° 3 de la norma ISO - 14644 Parte N° 3)

- Flujo de muestreo mínimo de 28,3 l/min (1,0 pie³/min.)¹
- Medición simultánea, como mínimo, de partículas de tamaño de: 0,3 – 0,5 y 5 µm.
- Sistema de registro y almacenamiento de datos.
- Calibración vigente de acuerdo a lo establecido en la Norma ISO – 14644 Parte N°3.
- Adicionalmente, se deberá contar con los siguientes insumos:
- Mangueras de material que no desprenda partículas
- Filtro para cuenta cero del equipo
- Cabezal isocinético
- Trípode

Es importante mencionar que el evaluador deberá utilizar la vestimenta y recomendaciones de seguridad propias de área donde se desarrollará la medición.

5.3.- Metodología.

5.3.1.- Procedimiento Toma de Muestra

- Determinar dimensiones del recinto.
- Determinar número de puntos de muestreo mediante:

$$N_L = \sqrt{A}$$

donde :

N_L = Número mínimo de puntos de muestreo

A = Área de la sala (largo multiplicado por ancho expresado en m²)

- Se tomará el número de puntos de muestreo redondeado a la cifra superior de la raíz cuadrada del área
- Tomar tres muestras por punto de muestreo con flujo de 28,3 l/min (1 pie³/min) (o menor), du-

rante el tiempo necesario de acuerdo al volumen mínimo requerido y la clasificación de la sala.

- En ningún caso el número de puntos de muestreo deberá ser inferior a 2 (aunque por aplicación de la ecuación así resulte).
- Los puntos de muestreo se distribuirán lo más homogéneamente posible alrededor de la sala y a la altura de la zona de trabajo (entre 1,0 y 1,5 m.)
- Registrar datos obtenidos.

5.3.2.- Cálculo del Volumen de Muestreo por Localización

Para calcular el volumen de aire necesario a muestrear por cada localización se aplica la siguiente ecuación de acuerdo al tamaño de partícula elegido:

$$Vs = 20Cn, mx 1000$$

donde:

Vs = Caudal mínimo a muestrear por localización (expresado en litros)

Cn, m = N° máximo permitido de partículas en la clase requerida para el tamaño elegidos según tabla N° 1 de la norma ISO 14644-1.

Por ejemplo, si se cuenta con una sala clase ISO Clase 6, el valor máximo de partículas permitido para 0,5 y 5 µm es de 35200 y de 293 respectivamente (ver Anexo 1 del presente protocolo). Si se considera el caso del tamaño de partículas de 5 µm, al aplicar la ecuación anterior se obtiene un $Vs = 68.26 \text{ L} ((20 / 293) \times 1000)$. Ahora bien, si el equipo posee un flujo de 28,3 L/min, se procede a calcular la razón entre ambos valores para determinar el tiempo de muestreo por locación, quedando 2.4 min (68.26 L / 28.3 L/min).

El cálculo de tiempo de muestreo para partículas de 0,5 µm se realiza en forma análoga.

Nota: Cabe señalar, que según sea el tipo de equipo utilizado, el tiempo de muestreo variará, pero en ningún caso (aunque por cálculos así resulte), el tiempo de muestreo será menor a 1 minuto.

¹ Se podrá utilizar equipos con menor flujo siempre y cuando se aumente el tiempo de muestreo dependiendo de la clasificación del área.

5.3.3.- Cálculos de los Resultados (Basado en norma ISO 14644 -1, Anexo C)

5.3.3.1.- Procedimiento de Análisis Estadístico de datos obtenidos

- a) Determinación del Promedio de la Concentración de Partículas por punto de muestreo:

$$\bar{X}_i = \frac{X_{i1} + X_{i2} + \dots + X_{in}}{n}$$

Donde:

X_i = Concentración Promedio en la localización i

X_{i1} a X_{in} = Concentración de individual de Partículas

n = Número de muestreos por punto de muestreo

- b) Determinación del Valor Medio del Promedio:

$$\bar{X} = \frac{(\bar{X}_{i1} + \bar{X}_{i2} + \dots + \bar{X}_{im})}{m}$$

Donde:

\bar{X} = Valor medio de los promedios por localización

\bar{X}_{i1} a \bar{X}_{im} = Valores promedios por localización individual

m = Número de puntos de muestreo

- c) Determinación de la Desviación Estándar

$$s = \sqrt{\frac{(\bar{X}_{i,1} - \bar{X})^2 + (\bar{X}_{i,2} - \bar{X})^2 + \dots + (\bar{X}_{i,n} - \bar{X})^2}{(m - 1)}}$$

- d) Determinación de Límite Superior de Confianza (UCL)

$$95 \% UCL = \bar{X} + t_{0,95} \left(\frac{s}{\sqrt{m}} \right)$$

Donde "t" se determina según tabla para el 95% UCL y con (n-1) grados de libertad:

Número Promedio Individual (m)	2	3	4	5	6	7-9
t	6,3	2,9	2,4	2,1	2,0	1,9

5.3.4.- Comparación de los resultados obtenidos

Comparar los valores de concentración obtenidos (valor medio del promedio y límite superior de confianza), con las concentraciones límites máximas entregadas por la Norma ISO-14644-1 y/o GMP (ver Anexo 1 del presente protocolo), según corresponda, y para cada tamaño de partículas.

El área será clasificada considerando el valor de concentración de partículas más alto entre los parámetros Valor Medio del Promedio y el Límite Superior de Confianza para cada tamaño de partícula.

5.3.5.- Registros

- a) La impresión entregada por el equipo medidor contador de partículas, donde entrega la distribución del número de partículas según su tamaño y el número acumulado de partículas. Este registro además, entrega fecha, hora y flujo de medición
- b) Registro computacional de determinación de parámetros estadísticos (promedio, valor medio del promedio, desviación estándar, error estándar y UCL 95% (planilla de cálculo).

Nota: No obstante lo ya mencionado en este punto, el evaluador deberá completar la información solicitada por los protocolos de áreas de preparación

de agentes citostáticos y evaluación de cabinas de seguridad biológica del Instituto de Salud Pública de Chile en cuanto a la medición de partículas.

6.- DEFINICIONES

- a) **Área Limpia:** Es un sala o pieza en la cual la concentración de las partículas transportadas por el aire se encuentra controlada, y que ha sido construida y usada de manera de minimizar el ingreso, generación y la retención de partículas al interior de la sala, y en la que otros parámetros pertinentes, (temperatura, humedad, y la presión), es necesario que se encuentren controlados.
- b) **Calibración:** Operación que bajo condiciones especificadas, en una primera etapa establece una relación entre los valores de la magnitud y sus incertidumbres de medida obtenidos de los patrones de medida y las correspondientes indicaciones con sus incertidumbres asociadas, y, en una segunda etapa, usa esta información para establecer una relación que permita obtener un resultado de medición a partir de una indicación. Una calibración puede expresarse por una declaración, una función de calibración, un diagrama de calibración, una curva de calibración o una tabla de calibración. En algunos casos puede dar lugar a una corrección aditiva o multiplicativa de la indicación con su respectiva incertidumbre. Una calibración no debería confundirse con el ajuste de un sistema de medición, a menudo llamada incorrectamente "autocalibración", ni con la verificación de la calibración. (Vocabulario Internacional de Términos Fundamentales y Generales de Metrología 3^a. Edición).
- c) **Concentración de Partículas:** Número de partículas individuales por unidad de volumen de aire
- d) **Distribución de Students "t":** Distribución estadística simétrica usada con muestras con tamaño menor de 30, que se caracteriza porque los intervalos de confianza calculados de la media varían de amplitud según el grado de

libertad usado (n-1). Con número infinito de observaciones, la curva de "t" converge exactamente a la curva Gaussiana (normal).

- e) **Límite Superior de Confianza (UCL):** Es el límite superior de la estimación por intervalo de confianza de la media, calculado de tal manera que en un porcentaje dado de casos (por ejemplo, 95%), el límite superior de ese estimado sea mayor que la verdadera media si es que ella fue obtenida por muestreo de una distribución Gaussiana (normal).
- f) **Partículas:** Son objetos sólidos o líquidos los cuales para los propósitos de clasificación de aire limpio, caen dentro de una distribución acumulada que está basada en un tamaño de umbral (límite inferior) en un rango que va de 0,2um a 5 um.
- g) **Partícula No Viable:** Partícula de carácter inorgánico.
- h) **Tamaño de Partículas:** Diámetro de una esfera que produce una respuesta en un instrumento que evalúa el tamaño dado por una partícula, el cual es equivalente a la respuesta producidos por la partícula que está siendo medida.
- i) **Zona Limpia:** Espacio en que la concentración de partículas en el aire está controlada, que ha sido construida y utilizada en manera de minimizar el ingreso, generación, retención de partículas dentro de la zona, y en la que otros parámetros pertinentes (temperatura, humedad, y la presión), es necesario que se encuentren controlados.

7.- BIBLIOGRAFÍA

- a) Norma Técnica N° 25 "Para la Manipulación de Medicamentos Antineoplásicos en las Farmacias de Hospitales". Ministerio de Salud. Chile. 1998.
- b) Norma ISO 14644/1999. International Standard "Cleanrooms and Associated Controlled Environments".
- c) Guía de Buenas Prácticas de Manufacturas (GMP); Manufacture of Sterile Medicinal Products.

ANEXO 1: NIVELES PROPUESTOS SEGÚN REFERENCIAS

a) Tabla de clasificación de tipos de aire limpio según norma ISO – 14644 – 1: Salas Limpias y Controles Ambientales Asociados

Clasificación ISO (N)	Concentración Límite Máxima de Partículas (Partículas/m ³)					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1,0 µm	5,0 µm
ISO Clase 1	10	2				
ISO Clase 2	100	24	10	4		
ISO Clase 3	1.000	237	102	35	8	
ISO Clase 4	10.000	2.370	1.020	352	83	
ISO Clase 5	100.000	23.700	10.200	3.520	832	29
ISO Clase 6	1.000.000	237.000	102.000	35.200	8.320	293
ISO Clase 7				352.000	83.200	2.930
ISO Clase 8				3.520.000	832.000	29.300
ISO Clase 9				35.200.000	8.320.000	293.000

b) Tabla de clasificación de tipos de aire limpio según Guía de Buenas Prácticas de Manufacturas (GMP) Manufactura de Productos Médicos Estériles

Tipo	Concentración Máxima Permitida (Número de partículas/m ³)			
	En Reposo (at rest)		En Operación (In operation)	
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	No definido	No definido