

Industria farmacéutica: medidas preventivas de la exposición a principios activos

Industrie pharmaceutique: prévention de l'exposition professionnelle à des ingrédients actifs
Pharmaceutical industry: preventive measures for working exposure to drugs

Redactores:

Xavier Solans Lampurlanés

Ldo. en Ciencias Biológicas

Jordi Obiols Quinto

Ldo. en Ciencias Biológicas y en Farmacia

Xavier Guardino Solá

Dr. en Ciencias Químicas

CENTRO NACIONAL DE
CONDICIONES DE TRABAJO

Esta Nota Técnica de Prevención resume la propuesta de clasificación de categorías de principios activos farmacéuticos establecida por SafeBridge® y propone un sistema de medidas de prevención y protección basado en esta clasificación y en la de Naumann (véase NTP 722). Estas medidas preventivas pueden ser aplicadas tanto a la fase investigación y desarrollo, como a plantas piloto y plantas de producción de principios activos farmacéuticos.

Grupo de Trabajo VGEL-PAIF (*)

VALORES GUÍA DE EXPOSICIÓN LABORAL A PRINCIPIOS
ACTIVOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Vigencia	Actualizada por NTP	Observaciones
VÁLIDA		

1. INTRODUCCIÓN

En las Notas Técnicas de Prevención 721, 722, 723 y 724 se revisa la problemática relacionada con la exposición laboral a principios activos farmacéuticos, desde la etapa de investigación de nuevas sustancias hasta la elaboración de los fármacos en la industria químico-farmacéutica. Es evidente que los riesgos higiénicos derivados de esta actividad pueden suponer daños sobre la salud de los trabajadores y por ello es necesario realizar una evaluación de riesgos específica basada en la peligrosidad y potencia terapéutica conocida de estas sustancias y adoptar las medidas preventivas adecuadas.

Uno de los puntos de partida para estudiar esta exposición es el establecimiento de modelos de sistemas de categorización de principios activos farmacéuticos. Los más revelantes son el sistema de Naumann *et al.* (1996), descrito en la NTP 722 "Los fármacos en la industria farmacéutica (II). Control de la exposición por categorías", y el sistema propuesto por SafeBridge Consultants. Inc en 2002.

(*) En el momento de redactar la NTP, el grupo estaba formado por las siguientes personas:

Salvador Alfocea, Alex Arévalo, Montse Closa, Elvira Delfín y Mónica Safont (Boehringer Ingelheim España S.A.); M. Paz Arias y Begoña López (Esteve Química SA); Francisco Berbel (Unión Químico Farmacéutica, S.A.); Esther Bricios, Sonia Rubio y Alejo Torres (Grupo Uriach); Inma Cruz, Francesc Cussó y Mónica Hernández (Merck Farma y Química, S.A.); Serafín Barrena, Ramón Escamilla y Jordi Jansá (Grupo Ferrer Internacional); Verónica García (Ipsen Pharma); Xavier Guardino, Jordi Obiols, Xavier Solans, Dolores Solé y Elena Zaballa (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo); Antonio José Márquez (Farmhispania); Enric Moyés y Joan Portella (Almirall Prodesfarma); Gemma Vallés (Kern Pharma); Jose María Ruiz (Novartis Farmacéutica, S.A.); Margarita Martínez (Grupo Chemo); Carlos Berrade y Cristina Urrutia (Laboratorios Cínta SA).

Esta NTP presenta en primer lugar el sistema de categorías propuesto por SafeBridge para, a continuación, a partir de los dos sistemas de categorías revisados (Naumann y SafeBridge) y de la experiencia disponible, proponer un conjunto de medidas preventivas para la manipulación de principios activos farmacéuticos.

2. SISTEMA DE CATEGORIAS SAFEBRIDGE®

La clasificación de un principio activo mediante este sistema se basa en la toxicidad y la potencia farmacológica del mismo, datos que se obtienen a partir de los estudios toxicológicos llevados a cabo para evaluar los efectos de estas sustancias en animales. Los mecanismos de la acción farmacológica, dosis terapéutica y el espectro y gravedad de los efectos clínicos observados proporcionan la base para evaluar la toxicidad. El proceso de evaluación implica clasificar el compuesto químico en una de las cuatro categorías siguientes:

- 1: Toxicidad baja
- 2: Toxicidad intermedia
- 3: Potente / Tóxico
- 4: Muy potente / Muy tóxico

Así, por ejemplo, un compuesto clasificado en la categoría 3 ó 4 se asocia a bajas dosis terapéuticas (por ejemplo, efecto terapéutico a dosis de, aproximadamente, 10 mg o menor), y/o a un potencial efecto genético en individuos expuestos (por ejemplo, carcinógeno, mutágeno o tóxico para la reproducción en estudios con animales y/o en ensayos clínicos en humanos).

Las características de potencia y toxicidad del compuesto utilizados por el sistema SafeBridge para establecer cada una de estas categorías se indican en la tabla 1.

CATEGORÍA 1
<ul style="list-style-type: none"> • Irritante para los ojos y la piel. • Efectos sistémicos agudos o crónicos poco importantes. • Baja potencia farmacológica (efectos a 10-100 mg/kg o superiores). • Efectos reversibles. • Aparición de los síntomas de forma inmediata. • No es mutágeno, cancerígeno ni tóxico para la reproducción. • Tiene buenas propiedades de alarma: el umbral de olor es inferior a la concentración a la que causa el efecto tóxico. • Límites de exposición laboral, en su caso, $\geq 0,5 \text{ mg/m}^3$.
CATEGORÍA 2
<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad sistémica aguda (por ejemplo, efectos sobre el corazón y el hígado) entre moderada y elevada. • Toxicidad sistémica reversible. • Toxicidad sistémica crónica moderada, de baja gravedad (toxicidad observada a 1-10 mg/kg). • Corrosivo. • Sensibilizante dérmico y respiratorio débil. • Se absorbe de forma moderada por vía inhalatoria o dérmica. • La aparición de los síntomas puede ser inmediata o retardada. • Puede ser necesaria una intervención médica, aunque no supone una amenaza para la vida. • Puede carecer de propiedades de alarma o ser insuficientes. • No es mutágeno, cancerígeno ni tóxico para la reproducción*. • Límites de exposición laboral, en su caso, entre $10 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ a $0,5 \text{ mg/m}^3$. <p>* En algunos casos, el compuesto puede producir efectos crónicos o genéticos a dosis elevadas (normalmente $> 20 \text{ mg/kg/día}$) pudiendo ser necesaria una opinión científica acerca de la posibilidad que esto suceda por exposición laboral, clasificando en consecuencia el riesgo asociado.</p>
CATEGORÍA 3
<ul style="list-style-type: none"> • Mutágeno*. • Cancerígeno. • Tóxico para la reproducción. • Potencia farmacológica significativa (efectos a aproximadamente $0,01\text{-}1 \text{ mg/kg}$ o dosis clínicas de 10 mg). • Sensibilizantes. • Buena absorción por las vías de exposición laboral. • Efectos irreversibles. • Efectos sistémicos agudos graves. • Efectos sistémicos crónicos graves. • Posible necesidad de intervención médica inmediata. • Malas, o no posee, propiedades de alarma. • Límites de exposición laboral, en su caso, entre 30 ng/m^3 a $10 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. <p>* La mutagenicidad en el Test de Ames únicamente, sin información en células de mamíferos u otros endpoints, puede ser una excepción para la clasificación en esta categoría; en este caso, puede ser también necesaria una opinión científica, basada en la clase de compuesto y su actividad media.</p>
CATEGORÍA 4
<ul style="list-style-type: none"> • Actividad farmacológica muy potente (observada a aproximadamente $10 \text{ } \mu\text{g/Kg}$). • Efectos irreversibles. • Mutágeno. • Cancerígeno. • Tóxico para la reproducción. • Buena absorción por las vías de exposición laboral. • Efectos sistémicos agudos y crónicos graves. • Puede afectar de forma significativa a subpoblaciones sensibles (p.e. asmáticos). • Límites de exposición laboral, en su caso, $\leq 30 \text{ ng/m}^3$.

Tabla 1. Criterios SafeBridge de potencia y toxicidad para el establecimiento de categorías

Es habitual que sean utilizados solamente uno o dos criterios o características para clasificar un compuesto dentro de una determinada categoría, y no es de esperar que todos los criterios enumerados en cada categoría se cumplan. En líneas generales, los compuestos clasificados en la categoría 1 pueden ser irritantes, sin efectos sistémicos, o éstos limitados, y sin efectos genéticos (sin efectos mutagénicos, carcinogénicos ni efectos sobre la reproducción (que pueden incluir efectos teratógenos)).

La categoría 2 incluye una gran variedad de sustancias farmacéuticas, y se puede caracterizar por compuestos con efectos sistémicos (efectos sobre el corazón, hígado, pulmones, etc.) pero no efectos genéticos, o éstos limitados, a las dosis que se espera hallar en el puesto de trabajo.

Los compuestos de la categoría 3 se consideran potentes y/o tóxicos e incluyen sustancias que pueden producir efectos sobre la salud a bajas dosis y pueden tener efectos irreversibles y graves, como pueden ser efectos genéticos.

La categoría 4 se reserva para aquellas sustancias muy potentes y/o muy tóxicas, que a dosis extremadamente bajas tienen efectos irreversibles y graves. Esta categoría también incluye aquellas sustancias que pueden tener un efecto grave a bajas dosis en subpoblaciones de la población trabajadora, como mujeres que puedan estar embarazadas, asmáticos y trabajadores con alteraciones hemáticas y hepáticas no graves, que pueden ver incrementado su riesgo cuando manipulan estas sustancias.

En general, en el caso de compuestos nuevos, o en situaciones donde la información disponible no es suficiente para llevar a cabo una evaluación, se asume que presentan las características de un compuesto potente, hasta que no se demuestre lo contrario. Por lo tanto, se recomienda que se asigne por defecto a estos compuestos la categoría 3 (compuesto tóxico/potente) hasta que se disponga de información suficiente para decidir la categoría que le corresponda. La información necesaria para establecer una categoría en el caso de compuestos nuevos podría ser: mecanismos de acción farmacológica, la relación estructura-actividad e indicación terapéutica.

3. RECOMENDACIONES PREVENTIVAS

Una vez establecida la categoría de una sustancia se pueden asociar unas determinadas medidas relativas a los ambientes de trabajo, controles de ingeniería, prácticas de trabajo, equipos de protección personal, tratamiento de residuos, etc. para esta categoría (véase un ejemplo en la figura 1).



Figura 1. Cabina de pesada para principios activos

	CATEGORÍA 1	CATEGORÍA 2	CATEGORÍA 3	CATEGORÍA 4
RECOMENDACIONES GENERALES	<ul style="list-style-type: none"> • Limitar la entrada en el área a personas autorizadas exclusivamente. • Limpiar periódicamente las superficies de trabajo y siempre tras derrames, según procedimiento. • Prohibición terminante de comer, beber, fumar y aplicar cosméticos en el área de trabajo. • La ropa de trabajo no debe entrar en contacto con la ropa de calle (doble taquilla). • Todos los procedimientos deben ser desarrollados cuidadosamente para minimizar la exposición a través de todas las rutas potenciales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Limitar la entrada en el área a personas autorizadas exclusivamente. • Limpiar periódicamente las superficies de trabajo y siempre tras derrames, según procedimiento. • Prohibición terminante de comer, beber, fumar y aplicar cosméticos en el área de trabajo. • La ropa de trabajo no debe entrar en contacto con la ropa de calle (doble taquilla). • Todos los procedimientos deben ser desarrollados cuidadosamente para minimizar la exposición a través de todas las rutas potenciales. • La ropa y equipos de protección no se deben llevar en las áreas comunes (p.e. cafetería) ni en el exterior de la planta. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda control de acceso al área de trabajo o acceso restringido. • Descontaminar las superficies de trabajo tras la realización de actividades potencialmente de alto riesgo. • Prohibición terminante de comer, beber, fumar y aplicar cosméticos en el área de trabajo. • La ropa de trabajo no debe entrar en contacto con la ropa de calle (doble taquilla). • La ropa y equipos de protección no se deben llevar fuera del área de trabajo. • Delimitar áreas limpias, sucias y zona intermedia de descontaminación. • Establecer un medio de descontaminación del personal antes de acceder a los vestuarios (p.e. duchas de agua pulverizada). • Relación de presiones negativa-positiva y zonas de separación (p.e. antecámara, vestuarios, cierre). • Deben establecerse buenas prácticas de trabajo, formar de manera específica por sustancia y ponerlas en práctica de manera obligatoria. Se evitará cualquier desviación respecto a lo establecido. • Señalización de las áreas de trabajo, indicando el compuesto y los riesgos asociados. • Es necesario, conforme al procedimiento de cada empresa, realizar una evaluación de riesgos del proceso. Deben tenerse en cuenta las desviaciones respecto al proceso. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se requiere control de acceso al área de trabajo o acceso restringido. • Establecer áreas de trabajo separadas y exclusivas. • Descontaminar las superficies de trabajo tras la realización de actividades potencialmente de alto riesgo. • Prohibición terminante de comer, beber, fumar y aplicar cosméticos en el área de trabajo. • La ropa de trabajo no debe entrar en contacto con la ropa de calle (doble taquilla). • La ropa y equipos de protección no se deben llevar fuera del área de trabajo. • Delimitar áreas limpias, sucias y zona intermedia de descontaminación. • Establecer un medio de descontaminación del personal antes de acceder a los vestuarios (p.e. duchas de agua pulverizada). • Relación de presiones negativa-positiva y zonas de separación (p.e. antecámara, vestuarios, cierre). • Deben establecerse buenas prácticas de trabajo, formar de manera específica por sustancia y ponerlas en práctica de manera obligatoria. Se evitará cualquier desviación respecto a lo establecido. • Señalización de las áreas de trabajo, indicando el compuesto y los riesgos asociados. • Es necesario, conforme al procedimiento de cada empresa, realizar una evaluación de riesgos del proceso. Deben tenerse en cuenta las desviaciones respecto al proceso.
NIVEL DE CONTENCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • No son necesarios sistemas de contención especiales. • Manipulación abierta únicamente para operaciones que generen poco polvo o para soluciones. • Encerramiento de las operaciones que generen polvo o extracción localizada en el foco de contaminación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Encerramiento de las operaciones que generen polvo o extracción localizada en el foco de contaminación. • Sistemas cerrados para el trasvase de material y contención del proceso, limitando la manipulación abierta de polvo. • Operaciones como molienda, tamizado, pulverización o fluidificación se deben realizar con control de emisiones higiénicas o sistemas de contención garantizados. 	<ul style="list-style-type: none"> • En el caso de polvo, sistemas cerrados para el trasvase del material y contención del proceso para reducir la potencial exposición. • Se requiere realizar la transferencia de sólidos por medio de válvulas (p.e. válvulas de mariposa) que permitan alcanzar el límite de exposición del diseño. Si no es posible, utilizar <i>glove box</i> de presión controlada con, por ejemplo, válvulas de mariposa dobles conectadas al recipiente. • Limitar la manipulación por sistemas abiertos únicamente a cantidades muy pequeñas. • Las cabinas u otros sistemas de contención deben garantizar aspiraciones de una velocidad superior de 0,4 m/seg. • Evitar el paso del compuesto a otras áreas. • Para soluciones, sistema cerrado cuando sea posible, y los tanques de proceso deben mantenerse cerrados. Se requiere el uso de tuberías soldadas para evitar fugas y vertidos. Utilizar bombas selladas mecánicamente y fácilmente limpiables. Las desconexiones rápidas son aceptables si los puntos de empalme están libres de contaminación. • Operaciones como molienda, tamizado, pulverización o fluidificación se deben realizar con control de emisiones higiénicas o sistemas de contención garantizados. 	<ul style="list-style-type: none"> • En el caso de polvo, sistemas cerrados para el trasvase del material y contención del proceso para reducir la potencial exposición. • Se requiere realizar la transferencia de sólidos por medio de válvulas (p.e. válvulas de mariposa) que permitan alcanzar el límite de exposición del diseño. Si no es posible, utilizar <i>glove box</i> de presión controlada con, por ejemplo, válvulas de mariposa dobles conectadas al recipiente. • Prohibir la manipulación en sistemas abiertos. • Emplear sistemas de contención para prevenir derrames en el lugar de trabajo. • En general, se debe disponer de <i>glove boxes</i>, de procesos totalmente cerrados y de procedimientos para el transporte de materiales. • Todos los sistemas de contención deben disponer de procedimientos de control que garanticen la ausencia de fugas, adaptándose al criterio de "pérdidas cero". • Automatización de los procesos y sistemas a prueba de fallo. • Cuando sea posible, realizar las operaciones a distancia. • Minimizar la intervención humana.

Tabla 3. Recomendaciones preventivas para la manipulación de principios activos farmacéuticos

	CATEGORÍA 1	CATEGORÍA 2	CATEGORÍA 3	CATEGORÍA 4
VENTILACIÓN GENERAL	<ul style="list-style-type: none"> Se requiere un mínimo de 7 renovaciones de aire por hora. Se permite la recirculación de aire si se dispone de un adecuado sistema de lavado/filtrado para mantener los niveles de exposición por debajo del 50% del límite de exposición en el área de producción. Impedir o evitar la recirculación del aire del área de producción a otras áreas. 	<ul style="list-style-type: none"> Se requiere un mínimo de 7 renovaciones de aire por hora. Se permite la recirculación de aire si se dispone de un adecuado sistema de lavado/filtrado para mantener los niveles de exposición por debajo del 50% del límite de exposición en el área de producción. Impedir o evitar la recirculación del aire del área de producción a otras áreas. 	<ul style="list-style-type: none"> Los sistemas de molturación deben ser cerrados. Conexión/desconexión del recipiente de alimentación mediante, por ejemplo, válvulas de mariposa dobles. El molino debe estar conectado a un sistema de venteo dedicado exclusivo. Si la hermeticidad de los equipos no es fiable se deberá utilizar un aislador. Se requiere un mínimo de 10 renovaciones de aire por hora. Sólo se permite la recirculación de aire en situaciones concretas y con garantías. El flujo de aire debe ser dirigido fuera de la zona respiratoria del trabajador. Presión de aire negativa respecto a las áreas adyacentes. Se recomienda sistema de esclusas de apertura combinada alterna. 	<ul style="list-style-type: none"> Para soluciones, sistema cerrado cuando sea posible, y los tanques de proceso deben mantenerse cerrados. Se requiere el uso de tuberías soldadas para evitar fugas y vertidos. Utilizar bombas selladas mecánicamente y fácilmente limpiables. Las desconexiones rápidas son aceptables si los puntos de empalme están libres de contaminación. Operaciones como molienda, tamizado, pulverización o fluidificación se deben realizar con control de emisiones higiénicas o sistemas de contención garantizados. Los sistemas de molturación deben ser cerrados. Conexión/desconexión del recipiente de alimentación mediante, por ejemplo, válvulas de mariposa dobles. El molino debe estar conectado a un sistema de venteo dedicado exclusivo. Si la hermeticidad de los equipos no es fiable se deberá utilizar un aislador. Se requiere un mínimo de 12 renovaciones de aire por hora. Excluir totalmente la recirculación del aire. El flujo de aire debe ser dirigido fuera de la zona respiratoria del trabajador. Presión de aire negativa respecto a las áreas adyacentes. Sistema de esclusas de apertura combinada alterna.
VENTILACIÓN LOCALIZADA	<ul style="list-style-type: none"> Extracción localizada en el foco de contaminación empleando los criterios habituales de diseño de ventilación de higiene industrial, cuando la operación lo permita. Se permite la recirculación del aire pero sólo a través de filtros HEPA. 	<ul style="list-style-type: none"> Extracción localizada en el foco de contaminación empleando los criterios habituales de diseño de ventilación de higiene industrial, cuando la operación lo permita. No se permite la recirculación del aire. 	<ul style="list-style-type: none"> Excepcionalmente, y de forma temporal, extracción localizada en el foco de contaminación empleando los criterios habituales de diseño de ventilación de higiene industrial. No se permite la recirculación del aire. El aire se debe filtrar con filtros HEPA 13 o superior, antes de expulsar al exterior. Sistema de ventilación altamente eficaz con protección ante fallo. 	<ul style="list-style-type: none"> Excepcionalmente, y de forma temporal, extracción localizada en el foco de contaminación empleando los criterios habituales de diseño de ventilación de higiene industrial. No se permite la recirculación del aire. El aire se debe filtrar con filtros HEPA 13 o superior, antes de expulsar al exterior. Sistema de ventilación altamente eficaz con protección ante fallo.
SUPERFICIES	<ul style="list-style-type: none"> No existen necesidades especiales. 	<ul style="list-style-type: none"> Superficies de fácil limpieza. 	<ul style="list-style-type: none"> Lisas, sin poros, no absorbentes, con el mínimo de salientes y de fácil limpieza. Atención especial a la construcción de juntas de estanqueidad. 	<ul style="list-style-type: none"> Lisas, sin poros, no absorbentes, con el mínimo de salientes y de fácil limpieza. Siempre que sea posible, se recomienda que las superficies sean continuas. Atención especial a la construcción de juntas de estanqueidad.

Tabla 3. Recomendaciones preventivas para la manipulación de principios activos farmacéuticos (continuación)

	CATEGORÍA 1	CATEGORÍA 2	CATEGORÍA 3	CATEGORÍA 4
MANTENIMIENTO, LIMPIEZA, ELIMINACIÓN DE RESIDUOS Y DESCONTAMINACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda sustituir las operaciones de barrido de polvo de superficies. Utilizar sistemas de aspiración previamente a la limpieza en húmedo. Todos los residuos deben ser depositados en doble bolsa y etiquetados de forma clara y se eliminarán siguiendo la normativa local. Evitar el aplastamiento y/o triturado durante la manipulación de los residuos. 	<ul style="list-style-type: none"> Sustituir totalmente las operaciones de barrido de polvo de superficies. Utilizar sistemas de aspiración con filtro HEPA previamente a la limpieza en húmedo. Elaborar procedimientos y técnicas de limpieza para limitar la potencial exposición. Todos los residuos deben ser depositados en doble bolsa y etiquetados de forma clara y se eliminarán siguiendo la normativa local. Evitar el aplastamiento y/o triturado durante la manipulación de los residuos. 	<ul style="list-style-type: none"> Sustituir totalmente las operaciones de barrido de polvo de superficies. Utilizar sistemas de aspiración con filtro HEPA previamente a la limpieza en húmedo. Los equipos de recogida de polvo no pueden tener ninguna salida al exterior sin filtración previa (filtros HEPA 13 o superior). Recogida y filtración del polvo local en todos los lugares en que se genere. Elaborar procedimientos y técnicas de limpieza para limitar la potencial exposición. Para la desclasificación de los residuos, incluyendo los filtros del sistema de climatización, deben ser depositados en doble bolsa y etiquetados de forma clara y se eliminarán siguiendo la normativa local. Se prohíbe el aplastamiento y/o triturado durante la manipulación de los residuos. Las aguas residuales deberán gestionarse según la normativa local vigente. Siempre que sea posible, se recomienda aplicar sistemas de limpieza en el sitio (CIP -<i>clean in place</i>-). Se requiere asignar un área específica para la descontaminación de los útiles de trabajo, incluida la documentación en soporte papel. Se recomienda un sistema de etiquetado especial y un sistema de comprobación de los dispositivos que entren y salgan del área. Se requieren puntos de acceso para inspección y limpieza durante el cambio de filtros. Se debe realizar prueba de integridad con cada cambio de filtros. Sustitución segura de los filtros de los sistemas de ventilación (p.e. <i>bag in/ bag out</i> en el caso de filtros HEPA). Cuando sea posible, los equipos dispondrán de un acceso para realizar el mantenimiento desde el exterior del área de contención. No se permite utilizar aire o agua a alta presión para la limpieza de salas. 	<ul style="list-style-type: none"> Sustituir totalmente las operaciones de barrido de polvo de superficies. Utilizar sistemas de aspiración con filtro HEPA previamente a la limpieza en húmedo. Los equipos de recogida de polvo no pueden tener ninguna salida al exterior sin filtración previa (filtros HEPA 13 o superior). Recogida y filtración del polvo local en todos los lugares en que se genere. Elaborar procedimientos y técnicas de limpieza para limitar la potencial exposición. Para la desclasificación de las instalaciones y equipos, deben realizarse ensayos de contaminación de superficies. Todos los residuos, incluyendo los filtros del sistema de climatización, deben ser depositados en doble bolsa, colocado en un contenedor rígido, y etiquetados de forma clara y se eliminarán siguiendo la normativa local. Se prohíbe el aplastamiento y/o triturado durante la manipulación de los residuos. Las aguas residuales deberán gestionarse según la normativa local vigente. Considerar la posibilidad de realizar pretratamiento para desactivar la molécula antes de su eliminación. Utilizar sistemas de limpieza en el sitio (CIP -<i>clean in place</i>-). Se requiere asignar un área específica para la descontaminación de los útiles de trabajo, incluida la documentación en soporte papel. Se requiere un sistema de etiquetado especial y un sistema de comprobación de los dispositivos que entren y salgan del área. Es necesario el cierre de conductos durante el cambio de filtros. Se debe realizar prueba de integridad con cada cambio de filtros. Sustitución segura de los filtros de los sistemas de ventilación (p.e. <i>bag in/ bag out</i> en el caso de filtros HEPA). Cuando sea posible, los equipos dispondrán de un acceso para realizar el mantenimiento desde el exterior del área de contención. No se permite utilizar aire o agua a alta presión para la limpieza de salas.
EQUIPOS DE PROTECCIÓN INDIVIDUAL	<ul style="list-style-type: none"> Es recomendable el uso de bata de laboratorio, ropa de trabajo, cubretodo o traje desechable. Protección respiratoria con máscara, o superior, en las operaciones que generen polvo abundante. Si la evaluación de la exposición indica que ésta es menor que el valor límite, la protección respiratoria puede no ser necesaria. 	<ul style="list-style-type: none"> Es muy recomendable el uso de bata de laboratorio, ropa de trabajo, cubretodo o traje desechable (p.e. tipo Tyvek). Protección respiratoria adecuada. Sin limitaciones en cuanto a la protección respiratoria siempre que no se superen los factores de protección. 	<ul style="list-style-type: none"> Equipo de Protección Individual (EPI) traje completo (p.e. tipo Tyvek) impermeable a las sustancias químicas empleadas. Guantes adecuados. Asegurarse que protegen contra los disolventes empleados. Gafas de protección adecuadas. Calzado de seguridad adecuado y polainas desechables. Para polvo, utilizar EPI respiratorio independiente del medio ambiente, o dependiente con filtro HEPA, hasta que el proceso haya sido evaluado y muestre que no se requiere protección respiratoria. 	<ul style="list-style-type: none"> Equipo de Protección Individual (EPI) traje completo, impermeable a las sustancias químicas empleadas. Doble guante adecuados. Asegurarse que protegen contra los disolventes empleados. Gafas de protección adecuadas. Calzado de seguridad adecuado y polainas desechables. Para polvo, utilizar EPI respiratorio independiente del medio ambiente, o dependiente con filtro HEPA, hasta que el proceso haya sido evaluado y muestre que no se requiere protección respiratoria.

Tabla 3. Recomendaciones preventivas para la manipulación de principios activos farmacéuticos (continuación)

	CATEGORÍA 1	CATEGORÍA 2	CATEGORÍA 3	CATEGORÍA 4
	<ul style="list-style-type: none"> Sin limitaciones en cuanto a la protección respiratoria siempre que no se superen los factores de protección. Guantes adecuados. Gafas de protección adecuadas. Calzado de seguridad adecuado. 	<ul style="list-style-type: none"> Guantes adecuados. Gafas de protección adecuadas. Calzado de seguridad adecuado. Utilizar EPI respiratorio dependiente con filtro HEPA, a menos que los niveles ambientales muestren que se requiere una protección menos exigente. 	<ul style="list-style-type: none"> Para soluciones, utilizar mascarilla autofiltrante para nieblas/polvo certificado, o un sistema más eficaz, hasta que el proceso haya sido evaluado y muestre que no es necesaria la protección respiratoria. 	<ul style="list-style-type: none"> Para soluciones, utilizar mascarilla autofiltrante para nieblas/polvo certificado, o un sistema más eficaz, hasta que el proceso haya sido evaluado y muestre que no es necesaria la protección respiratoria.
CONTROL DE LA EXPOSICIÓN	<ul style="list-style-type: none"> Obtención de muestras personales ponderadas en el tiempo para la determinación de la exposición inicial. No es necesario realizar controles periódicos si no se supera el límite de acción. 	<ul style="list-style-type: none"> Obtención de muestras personales ponderadas en el tiempo para la determinación de la exposición inicial. Realizar controles periódicos. Comprobar el funcionamiento de la ventilación. 	<ul style="list-style-type: none"> Obtención de muestras personales ponderadas en el tiempo para la determinación de la exposición inicial. Realizar controles periódicos. Comprobar el funcionamiento de la ventilación. 	<ul style="list-style-type: none"> Obtención de muestras personales ponderadas en el tiempo para la determinación de la exposición inicial. Realizar controles periódicos. Comprobar el funcionamiento de la ventilación.
VIGILANCIA DE LA SALUD	<ul style="list-style-type: none"> Se debe realizar de acuerdo con lo que determine el Servicio Médico. 	<ul style="list-style-type: none"> Se debe realizar según se determine por el Servicio Médico y atendiendo a los efectos previstos sobre la salud, la exposición potencial y los ensayos disponibles, considerando la elevada actividad del principio activo. 	<ul style="list-style-type: none"> Se debe realizar según se determine por el Servicio Médico y atendiendo a los efectos previstos sobre la salud, la exposición potencial y los ensayos disponibles, considerando la elevada actividad del principio activo. 	<ul style="list-style-type: none"> Se debe realizar según se determine por el Servicio Médico y atendiendo a los efectos previstos sobre la salud, la exposición potencial y los ensayos disponibles, considerando la elevada actividad del principio activo.
PLANIFICACIÓN DE EMERGENCIAS	<ul style="list-style-type: none"> Se debe contemplar en el Plan de Autoprotección. 	<ul style="list-style-type: none"> Se debe contemplar en el Plan de Autoprotección. 	<ul style="list-style-type: none"> Deberá preverse, en función de la evaluación de riesgos del proceso, los dispositivos de descontaminación, medicamentos, sistemas de comunicación, controles y necesidades en cada caso para que el impacto de la emergencia sea mínimo. 	<ul style="list-style-type: none"> Deberá preverse, en función de la evaluación de riesgos del proceso, los dispositivos de descontaminación, medicamentos, sistemas de comunicación, controles y necesidades en cada caso para que el impacto de la emergencia sea mínimo.

Tabla 3. Recomendaciones preventivas para la manipulación de principios activos farmacéuticos (continuación)

Sin embargo, aparte de la potencia farmacológica y la toxicidad, que definen la categoría, deben tenerse en cuenta otros factores que no afectan directamente a la potencia y la toxicidad propias del principio activo (y por lo tanto no varían su categoría), pero sí que pueden hacer variar los requerimientos de seguridad para su manipulación y la adopción de medidas preventivas concretas (véase tabla 2).

Variables como la cantidad de producto a manipular (no es lo mismo una planta de producción que un laboratorio), o su concentración, las características físicas, especialmente las referentes al tamaño de partícula en el caso de polvo, o de presión de vapor en el caso de líquidos, la duración del trabajo o la escala de operación del propio proceso de fabricación o manipulación, deben ser consideradas a la hora de abordar el problema.

Basándose en las medidas de prevención asociadas a los criterios de clasificación de los principios activos establecidos por Naumann y por *SafeBridge Consultant Inc.*®, en la tabla 3 se indican las principales medidas preventivas a adoptar en función únicamente de la categoría específica del fármaco a manipular.

Es necesario indicar que las medidas preventivas propuestas además de no ser exhaustivas, sino sólo indicativas, deben tomarse exclusivamente como referencia, y según las variables comentadas en la tabla 2, adecuarse específicamente en cada caso a los resultados de la evaluación de riesgos del proceso, asociado al conjunto de características del propio proceso o de la fase productiva y del principio activo farmacéutico o del fármaco en cuestión.

Finalmente, otro aspecto a tener en cuenta en estos procesos es la protección contra explosiones (ATEX) que debe considerarse en todas y cada una de las operaciones en las que intervengan sólidos y líquidos inflamables y combustibles.

TIPO DE MATERIAL (POLVO)	
Alto:	Polvo fino
Medio:	Granular o cristalino, polvo visible y asentamiento rápido.
Bajo:	Sólidos no desmenuzables o húmedo
DURACIÓN DEL TRABAJO	
Plazo corto:	Se considera duración corta tiempos de < 30 min.
Plazo largo:	Se considera duración larga tiempos de > 30 min.
ESCALA DE OPERACIÓN	
(estas cantidades son orientativas, pudiendo ser inferiores en caso de potencia farmacológica alta del principio activo)	
Escala muy pequeña (laboratorios):	0-10 g
Escala pequeña (laboratorio y/o planta piloto):	10 g - 10 kg
Escala media (planta piloto y/o semiindustrial):	10 kg - 100 kg
Escala alta (planta producción):	más 100 kg

Tabla 2. Factores a considerar para la adopción de medidas preventivas para la manipulación de principios activos

BIBLIOGRAFÍA

- (1) OBIOLS, J.
Los fármacos en la industria farmacéutica (I): exposición peligrosidad y riesgos para la salud.
NTP 721 - Notas Técnicas de Prevención. Barcelona, INSHT, 2006.
- (2) OBIOLS, J.
Los fármacos en la industria farmacéutica (II): control de la exposición por categorías.
NTP 722 - Notas Técnicas de Prevención. Barcelona, INSHT, 2006.
- (3) OBIOLS, J.
Los fármacos como agentes químicos en la industria farmacéutica. (I): Evaluación de los principios activos.
NTP 723 - Notas Técnicas de Prevención. Barcelona, INSHT, 2006.
- (4) OBIOLS, J.
Los fármacos como agentes químicos en la industria farmacéutica. (II): Valores límite y vigilancia de la salud.
NTP 724 - Notas Técnicas de Prevención. Barcelona, INSHT, 2006.
- (5) BRUCE D. NAUMANN, EDWARD V. SARGENT, BARRY S. STARKMAN, WILLIAM J. FRASER ET AL.
Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients.
American Industrial Hygiene Association Journal 1996: Vol 57; 33-42.
- (6) ADER A. W., FARRIS J. P. AND KU R. H.
Occupational health categorization and compound handling practice-systems-roots. Application and future.
Chemical Health and Safety, July/August 2005: 20-26.
- (7) FARRIS J., ADER A. W. AND KU, R. H.
History, implementation and evolution of the pharmaceutical hazard categorization and control system.
Chemistry Today, 2006: Vol 24 (2); 5-10.

