

Guía de higiene industrial avanzada para el control en la industria farmacéutica de la exposición a principios activos sin valor LEO (límites de exposición ocupacional)

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de higiene industrial avanzada para el control en la industria farmacéutica de la exposición a principios activos sin valor LEO (límites de exposición ocupacional)

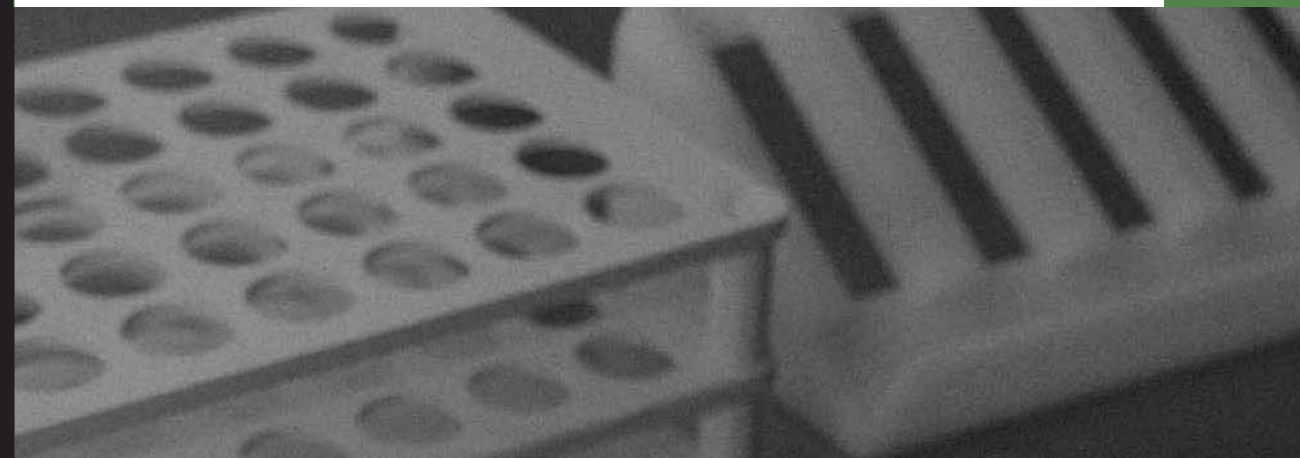
CON LA FINANCIACIÓN DE LA
FUNDACIÓN
PARA LA
PREVENCIÓN
DE RIESGOS
LABORALES

farmaindustria

fiteqa
CCOO
federación
de industrias textil-piel,
químicas y afines



SGS





Autores:

Sr. Ramón Pou, Licenciado en Ciencias Químicas. Técnico Superior de Prevención de Riesgos Laborales. SGS Tecnos.

Sr. Pere Sanz, Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina del Trabajo. Experto en Toxicología por EUROTOX. SGS Tecnos.

Sra. Anna Oubiña, Doctora en Biología. Técnica Superior de Prevención de Riesgos Laborales. SGS Tecnos.

Sra. Eva Dalmau, Doctora en Ciencias Químicas. Técnica Superior de Prevención de Riesgos Laborales. SGS Tecnos.

Equipo Técnico de SGS TECNOS.

Índice

Presentación	7
1. Primera fase: Clasificación estándar de los principios activos	10
1.1. Introducción	11
1.2. Límites de exposición ocupacional	14
1.2.1. LEO's Legales	14
1.2.2. LEOs Acreditados	15
1.2.3. LEO's Internos	16
1.2.4. LEO's Técnicos	16
1.2.5. Diferencias entre los LEO's Acreditados y los LEO's Internos	17
1.3. Clasificación de los principios activos	18
1.3.1. Toxicología. Conceptos generales	18
1.3.1.1. Tipos de efectos tóxicos	18
1.3.1.2. Relación dosis-respuesta y relación dosis-efecto	20
1.3.2. Clasificación de los principios activos	22
1.3.3. Empleo de los criterios de clasificación	28
1.3.3.1. Límites de exposición ocupacional LEO	28
1.3.3.2. Potencia	28
1.3.3.3. Propiedades de alerta y síntomas de exposición	29
1.3.3.4. Intervención médica	29
1.3.3.5. Severidad de los efectos agudos	30
1.3.3.6. Toxicidad aguda	31
1.3.3.7. Sensibilización	31
1.3.3.8. Severidad de los efectos crónicos	32
1.3.3.9. Efectos acumulativos	33
1.3.3.10. Mutágeno, carcinógeno, tóxico para el desarrollo y la reproducción	33
1.3.3.11. Reversibilidad de efectos	34
1.3.3.12. Alteración de la calidad de vida	34
1.3.3.13. Criterios complementarios	34
1.3.4. Cálculo de los límites de exposición ocupacional (LEO)	35

1.4. Casos prácticos de aplicación de la guía	38
1.4.1. Clorhexidina	39
1.4.2. Loxapina	44
2. Segunda fase: Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con p. activos	53
2.1. Introducción	53
2.2. Medidas técnicas de contención y control	56
2.2.1. Aspectos generales	56
2.2.2. Medidas de contención y control	59
2.2.2.1. Normas generales en las áreas de trabajo	59
2.2.2.2. Superficies de las áreas de trabajo	62
2.2.2.3. Limpieza de las áreas de trabajo	62
2.2.2.4. Equipos de protección individual	64
2.2.2.5. Contención	69
2.2.2.6. Ventilación localizada en sistemas abiertos	76
3. Tercera fase: Control de la eficacia de las medidas de contención de las instalaciones y de la exposición laboral de los trabajadores	93
3.1. Introducción	93
3.2. Control de la eficacia de las medidas de contención: validación de las instalaciones	96
3.2.1. Selección del sistema de indicadores	97
3.2.2. Validación de las instalaciones	101
3.2.3. Mediciones periódicas de comprobación de la eficacia del nivel de contención	104
3.3. Determinación de focos de emisión	104
3.4. Evaluación de la exposición de los trabajadores	106
3.4.1. Mediciones periódicas de comprobación de la aceptabilidad de la exposición laboral	107
3.5. Programa de Higiene Industrial	108
3.6. Problemática asociada a la toma de muestras de sustancias activas	110
4. Conclusiones	115
5. Resumen y propuestas de futuro	119
6. Bibliografía	123
7. Agradecimientos	131





Presentación

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

En la industria farmacéutica se pone de manifiesto la necesidad de establecer Programas de Higiene Industrial que solucionen las situaciones de riesgo para los trabajadores que están expuestos a principios activos sin valores LEO (Límites de Exposición Ocupacional) y por otra parte que la empresa pueda demostrar objetivamente que ha establecido medios de control de las situaciones de riesgo. Así, la gestión del riesgo por exposición a principios activos farmacéuticos, según los criterios clásicos de la Higiene Industrial, resulta compleja puesto que no existen datos epidemiológicos que permitan establecer para ellos unos valores LEO.

Algunos trabajos desarrollados por prevencionistas de la industria farmacéutica proponen un nuevo modelo que consiste en asignar cada principio activo a una determinada categoría, lo que implica un nivel de control y contención determinado. La clasificación en una categoría determinada se realiza en función de las propiedades toxicológicas y farmacológicas de los principios activos. Sólo, en segundo lugar, se establecen valores límite de la concentración ambiental, con el objeto de verificar si las medidas correctoras se cumplen. En este caso, el objeto del control ambiental no es el determinar si existe o no un riesgo para la salud de los trabajadores expuestos, sino el de comprobar que las condiciones técnicas de las instalaciones, como el cerramiento y hermeticidad de los procesos, la ventilación de los locales, etc., son adecuados para garantizar la protección que determina la “categoría” de la sustancia.

1. Clasificación estándar de los principios activos

La presente “Guía de Higiene Industrial Avanzada para el control en la industria farmacéutica de la exposición a principios activos sin límites de exposición ocupacional” se ha elaborado con el fin de ofrecer a las empresas farmacéuticas una herramienta de trabajo para poder valorar el riesgo de exposición a principios activos mediante una metodología sistematizada, y así poder determinar las medidas de contención específicas para cada principio activo y establecer un sistema de control para comprobar la eficacia de las medidas de contención y prevención establecidas.

En este sentido, en España el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo ha publicado en el año 2007 cuatro Notas Técnicas de Prevención sobre los Fármacos en la Industria Farmacéutica. De forma paralela, y con el objetivo de complementar estos trabajos, la Fundación para la Prevención de Riesgos Laborales, debido a la inquietud manifestada por la patronal Farmaindustria y las organizaciones sindicales FIA-UGT y FITEQA-CCOO, ha subvencionado los trabajos realizados en el presente proyecto.

Con el fin de facilitar la consulta, la presente guía se ha estructurado en tres partes, donde, en cada una de ellas, se aborda de forma detallada cada una de las fases que se describen a continuación:

FASE 1º: Clasificación estándar de los principios activos

Consiste en clasificar los principios activos en categorías, según sus propiedades toxicológicas y efectos farmacológicos (efectos agudos, crónicos, efectos a largo plazo, como serían los cancerígenos, enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, efectos adversos ocasionados por la exposición a principios activos, casos de sensibilización cutánea y/o respiratoria, etc.). En esta fase se pretende ofrecer a las empresas del sector farmacéutico una metodología para la clasificación de los principios activos en diferentes categorías en base el análisis cruzado de la información que se dispone.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

FASE 2º: Definición del nivel de contención tecnológica preventiva y de protección que han de presentar los laboratorios para trabajar con los principios activos.

En base a la clasificación anterior se establecerán las medidas de ingeniería necesarias para el control de la exposición (por ejemplo: manipular sólo en sistemas cerrados o en campanas de flujo laminar, manipular en sistemas bajo aspiración...). En definitiva, en esta fase se pretende especificar con que tecnología de contención y protección se debe trabajar con cada uno de los principios activos.

FASE 3º: Control de la eficacia de las medidas de contención de las instalaciones y de la exposición laboral de los trabajadores.

En esta fase se establecerá una sistemática de control de la eficacia de las medidas de contención y prevención establecidas en la fase anterior. Para ello, se definirán una serie de indicadores (controles de la exposición, muestreos ambientales de principios activos, mediciones de polvo con equipos de lectura directa,...). Estos indicadores servirán para que cada empresa pueda definir un Programa de Higiene Industrial Avanzada, estableciendo la periodicidad y tipo de mediciones que deben llevarse a cabo. En definitiva, se trata de posibilitar a las empresas farmacéuticas un control estadístico de las mediciones de los principios activos con el fin de demostrar que han establecido medios de control de las situaciones de riesgo.



1. Primera fase: Clasificación estándar de los principios activos

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

1.1. Introducción

El objeto de esta guía de “Clasificación estándar de los principios activos” es establecer una metodología que permita la clasificación de los principios activos, en función de sus propiedades toxicológicas y sus efectos farmacológicos y clínicos, en una serie de categorías para cada una de las cuáles se puedan definir las medidas de contención y protección adecuadas.

Este manual ofrece a los técnicos especialistas de las empresas farmacéuticas (técnicos de prevención, médicos del trabajo, toxicólogos, farmacólogos, etc.), una guía de las técnicas de consulta y clasificación de los datos toxicológicos, para poder asignar a cada principio activo una categoría determinada, en base el análisis cruzado de la información que se dispone.

Las empresas farmacéuticas tienen constancia que los principios activos empleados en la fabricación de sus productos, destinados a la corrección de las alteraciones fisiológicas del ser humano, pueden suponer un riesgo para los trabajadores sanos que están expuestos, sino se implementan las adecuadas medidas de control, tanto operacionales como preventivas. Así, mientras estos efectos son considerados deseables en los pacientes que están siendo tratados frente a una determinada patología bajo la supervisión médica, cualquier efecto farmacológico, clínicamente significativo, que ocurra como resultado de la exposición ocupacional, puede no ser aceptable.

1. Clasificación estándar de los principios activos

De todas formas, se han aportado muy pocos casos de efectos adversos sobre la salud resultantes de la exposición laboral a principios activos y otros productos químicos intermedios, manipulados durante el procesamiento de los compuestos farmacéuticos.

Históricamente, se establecieron los Límites de Exposición Ocupacional (LEOs) para proporcionar la guía necesaria, tanto a los higienistas industriales, ingenieros y a toda la línea de mando en general, para mantener las exposiciones lo suficientemente bajas como para prevenir los efectos adversos sobre los trabajadores expuestos.

En la actualidad, se están desarrollando muchos fármacos nuevos para ser mucho más selectivos, por ejemplo, para poder unirse a receptores específicos o inhibir enzimas específicos. Incrementar la especificidad supone incrementar la potencia farmacológica y, por lo tanto, las condiciones de aceptabilidad implican que los límites de exposición ocupacional han de ser más bajos.

La actuación práctica de la Higiene Industrial es tanto más compleja cuanto más bajos sean los límites de exposición ocupacional. Así, valores límite por debajo de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ son difíciles de evaluar debido a que la metodología analítica ha de ser sumamente sensible, especialmente si los períodos de exposición son cortos, como por ejemplo, muchas de las operaciones que se dan en la industria farmacéutica (dosificaciones, pesadas, etc.).

Existen principios activos que por sus propiedades farmacológicas o toxicológicas, se les asigna límites de exposición ocupacional muy bajos, como por ejemplo, agentes antineoplásicos que causan daños en el ADN, opioides y agentes despolarizantes neuromusculares que pueden causar parálisis respiratoria, antiarrítmicos de clase III, prostaglandinas, estrógenos o análogos liberadores de gonadotropina que causan efectos endocrinos.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

Por otra parte, existen otras sustancias, como por ejemplo, los agentes antineoplásicos, en los que no se puede establecer correlación dosis-respuesta, y por tanto no es posible establecer una dosis de no efecto, sobre los que basar el límite de exposición ocupacional.

Por tanto, a consecuencia de todo lo expuesto anteriormente, se pone de manifiesto la necesidad de establecer un método para la valoración del riesgo de los trabajadores que están expuestos a principios activos sin límites de exposición ocupacional (LEOs) y así poder definir las adecuadas medidas de control preventivo y operacional.



1. Clasificación estándar de los principios activos

1.2. Límites de exposición Ocupacional

Normalmente se utiliza el término genérico “Limite de Exposición Ocupacional” (LEO) (OEL en inglés: *Occupational Exposure Limit*) para designar al valor límite o concentración límite que se utiliza para evaluar la aceptabilidad o disconformidad de las exposiciones a sustancias químicas. Los LEO pueden ser de alguna de las siguientes categorías:

- Legales
- Acreditados
- Internos
- Técnicos

1.2.1. LEOs Legales

Son los establecidos por instituciones oficiales. En los Estados Unidos, por ejemplo, los valores PEL (*Permissible Exposure Limits*) que son promulgados por la *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) son los límites de exposición legales. En Europa, la Comisión de las Comunidades Europeas, ha establecido dos listas de valores límite de exposición profesional (Directiva 2000/39/CE y Directiva 2006/15/CE de la Comisión).

En España, además de los valores indicados en las dos listas de la Comisión, tienen la condición de “LEOs legales” los valores que se han establecido específicamente para las siguientes sustancias: plomo (RD 374/2001), amianto (RD 396/2006), benceno, cloruro de vinilo y polvo de maderas duras (RD 665/1997 modificado por RD 349/2003) y también, en ausencia de otros límites específicos, los indicados en el “Documento sobre límites de exposición profesional para agentes químicos en España” que anualmente actualiza y publica el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, ya que así lo indica el Art.3.4.b del RD 374/2001.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

1.2.2. LEOs Acreditados

Son los recomendados por organizaciones de reconocido prestigio, como la *American Conference of Governmental Industrial Hygiene* (ACGIH) o la *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (DFG). Los valores publicados por la ACGIH se conocen como TLVs (*Threshold Limit Values*) y los que publica la DFG se conocen como MAKs (*Maximale Arbeitsplatz-Konzentration*). Otras instituciones como la *American Industrial Hygiene Association* (AIHA) o el *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), también publican valores de referencia que pueden considerarse dentro de esta categoría.

Algunas de estas organizaciones, como la ACGIH, declaran, de forma explícita, que estos valores son directrices para ser utilizadas por profesionales entrenados en la práctica de la higiene industrial, y que no se establecen para ser usados como valores legales. No obstante, la mayoría de los LEOs legales se basan en ellos.

Los LEOs mejor acreditados, como los TLVs y los MAKs, están basados en una larga historia de experiencias profesionales que se han ido revisando año tras año con criterios científicos. Los estudios epidemiológicos relativos a medicina laboral han constituido la base más relevante de la información que ha permitido modificar y corregir estos valores. Asimismo, para su establecimiento se han considerado los niveles que no producen efectos adversos observados (“*No Observed Adverse Effect Level*” (NOAEL)) para el más sensible de los efectos que produce cada sustancia con relevancia para la salud, tanto para los efectos locales como para los sistémicos. Para el establecimiento de estos valores se tienen en cuenta prioritariamente los efectos conocidos sobre el ser humano. En otros casos, se consideran las analogías estructurales de composición química o los efectos obtenidos en estudios toxicológicos con animales.

1. Clasificación estándar de los principios activos

1.2.3. LEO's Internos

Los LEOs legales o acreditados sólo están establecidos para unas 600 sustancias de las más de 70.000 que se utilizan en la industria. Este vacío de datos ha impulsado a algunas organizaciones privadas y a fabricantes de productos químicos a establecer LEOs para los productos propios. Dentro de esta categoría hay que incluir los valores que los Laboratorios Farmacéuticos establecen para los principios activos que fabrican.

1.2.4. LEO's Técnicos

La ausencia de otros valores LEO, legales, acreditados o internos, ha motivado a los higienistas industriales a establecer LEOs “técnicos o de trabajo” para diferenciar las condiciones aceptables de las que no lo son. Los LEOs técnicos son criterios que surgen de la experiencia práctica. En ocasiones representan los valores que pueden ser alcanzables con la tecnología disponible, o que son presumiblemente seguros por similitud con otros productos o procesos similares.



Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

1.2.5. Diferencias entre los LEO's Acreditados y los LEO's Internos

Probablemente la principal diferencia entre los LEOs “acreditados” y los LEOs “internos” está en el proceso histórico de consolidación que los primeros tienen y los segundos no. Los LEOs “acreditados” se han ido afinando a lo largo del tiempo y en este proceso de elaboración se han tenido en cuenta aspectos médicos, diferencias individuales y sinergias con otros factores de exposición laboral, que sólo son observables a largo plazo.

En cambio, los LEOs “internos” normalmente se establecen a partir de datos toxicológicos y farmacológicos, quizás, en ocasiones a partir de resultados de ensayos clínicos, pero que normalmente no corresponden a exposiciones prolongadas en el tiempo. No obstante, la utilización práctica de estos LEOs es para evaluar la aceptabilidad de unas condiciones de trabajo que pueden ser mucho más extensas en el tiempo que la duración de los ensayos y pruebas a partir de las cuales se han obtenido los datos para su establecimiento. Por ello, los LEOs “internos” siempre habrá que considerarlos como valores provisionales, que sólo la evolución histórica y la vigilancia de la salud de los trabajadores a los que se les aplican dichos valores, podrá confirmar.

1. Clasificación estándar de los principios activos

1.3. Clasificación de los Principios Activos

1.3.1. Toxicología. Conceptos generales

La toxicología estudia las interacciones entre sustancias químicas y sistemas biológicos con el objetivo de determinar la capacidad de las sustancias para producir efectos adversos en los organismos, e investigar su naturaleza, incidencia, mecanismo de producción, los factores influyentes y la reversibilidad de dichos efectos adversos.

1.3.1.1. Tipos de efectos tóxicos

Los efectos tóxicos pueden ser de dos tipos: locales o sistémicos. Se habla de **toxicidad local** cuando el efecto tóxico se manifiesta en el lugar de contacto entre el sistema biológico y el tóxico (piel, ojos, vías respiratorias, tracto digestivo..).

Se habla, por otro lado, de **toxicidad sistémica** cuando los efectos adversos se producen después de ser distribuida la sustancia por el organismo. La toxicidad sistémica requiere la absorción y la distribución del principio activo desde el lugar de contacto hasta el sistema donde ejerce su acción tóxica. Se llaman órganos diana a los órganos selectiva o especialmente afectados por la acción de un tóxico.

Los efectos de un tóxico pueden producirse, o bien, como resultado de una exposición única, o bien, como resultado de exposiciones repetidas. En función de la duración de la exposición se habla de **toxicidad aguda** (la exposición ocurre en un corto periodo de tiempo, generalmente inferior a 24 horas) o **toxicidad crónica** (la exposición ocurre durante un largo periodo de tiempo, que puede ser de años).

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

En la **Tabla 1.1** se resumen las diferencias entre los efectos de toxicidad crónica y aguda.

Tabla 1.1 Diferencias entre los efectos de toxicidad crónica y aguda.

TOXICIDAD AGUDA	TOXICIDAD CRÓNICA
Ocurren inmediatamente después de la exposición.	Ocurren después de un largo tiempo de exposición.
A menudo son consecuencia de la exposición a altas dosis en un periodo de tiempo corto.	Son consecuencia de exposiciones a pequeñas dosis durante largos periodos de tiempo.
Generalmente los efectos son reversibles cuando cesa la exposición.	Algunos efectos son irreversibles.
Los efectos pueden ser leves moderados, graves o excepcionalmente mortales.	En muchos compuestos los efectos crónicos son aun desconocidos.
Generalmente existe una relación entre la exposición y los síntomas, aunque no siempre es evidente.	Es difícil establecer una relación entre la exposición y la enfermedad a consecuencia del largo periodo de latencia.

De hecho, los efectos de la toxicidad crónica se manifiestan cuando:

- Existe acumulación de sustancias en el organismo debido a exposiciones repetidas.
- Se acumulan los efectos producidos por las exposiciones repetidas, bien porque se producen efectos irreversibles, bien porque el intervalo entre exposiciones es insuficiente para reparar la lesión producida por la exposición anterior.

Los efectos tóxicos pueden ser temporales o permanentes. En el primer caso se habla de **efectos tóxicos reversibles** y en el segundo de **efectos tóxicos irreversibles**. La capacidad de regeneración del órgano afectado puede determinar la reversibilidad o irreversibilidad de un efecto tóxico. Así, por ejemplo, las agresiones tóxicas sobre el sistema nervioso son frecuentemente irreversibles debido a la escasa capacidad de regeneración de este sistema.

El efecto tóxico puede manifestarse inmediatamente después de la exposición (**toxicidad inmediata**) o bien presentarse tras un lapso de tiempo (**toxicidad retardada**).

1. Clasificación estándar de los principios activos

Finalmente, algunos individuos pueden presentar una respuesta anormalmente exagerada ante la exposición a cualquier sustancia extraña en el organismo. Nos referimos a una reacción alérgica en la que está implicada el sistema inmunitario y de toxicidad **idiosincrática**, la cual, a menudo, está relacionada con alguna deficiencia (principalmente de origen genético) en el metabolismo de detoxificación del tóxico, o en los mecanismos de reparación y/o defensa.

1.3.1.2. Relación dosis-respuesta y relación dosis-efecto

La dosis es la cantidad de sustancia a la que el organismo está expuesto, y se expresa como cantidad de sustancia en relación al peso corporal.

Se conoce como relación **dosis-efecto** la que describe la intensidad de respuesta (magnitud del efecto tóxico) de un solo individuo a diferentes dosis de un compuesto.

Se conoce relación **dosis-respuesta** la que caracteriza la distribución de respuesta (el número de individuos afectados) a diferentes dosis en una población de individuos.

En general, las relaciones dosis-efecto están caracterizadas por un aumento de la severidad del efecto al aumentar la dosis, mientras que las relaciones dosis-respuesta lo están por un aumento del número de individuos afectados por un aumento de la dosis.

Las relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta se representan gráficamente colocando en ordenadas la respuesta (magnitud del efecto o proporción de la población afectada) y en abscisas el rango de dosis administrada (en ocasiones en escala logarítmica), véase la **Figura 1.1**.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

La mayoría de individuos responden alrededor del punto medio, donde existe el 50% de la respuesta. Este punto se conoce como dosis efectiva 50 (DE_{50}). Si el efecto considerado es la mortalidad, se habla entonces de dosis letal 50 (DL_{50}) y se expresa en forma de cantidad de sustancia necesaria por unidad de peso del individuo (por ejemplo, mg/kg), para ocasionar el 50 % de letalidad en la población expuesta.

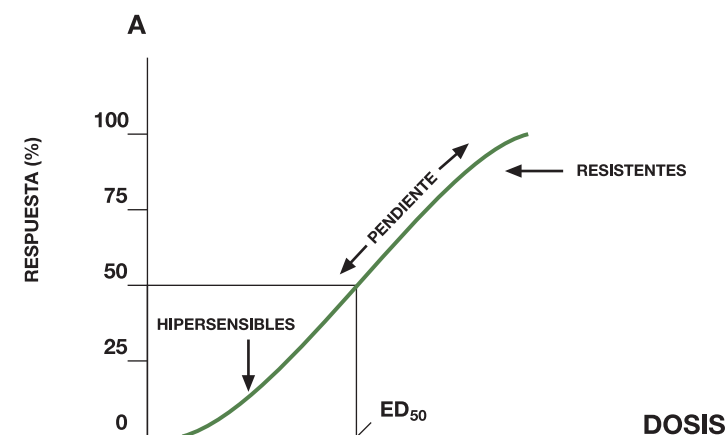


Figura 1.1 Representación gráfica de las relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta.

En este apartado es importante precisar que existen sustancias como los agentes carcinogénicos genotóxicos en los que no puede definirse un nivel de exposición por debajo del cual no se produce un efecto tóxico.

De estas relaciones también puede determinarse los NOEL (*No Observed Effect Level*) que corresponde a la dosis por debajo de la cual no se observan efectos y el NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) que en este caso corresponde a la dosis en que no se observan efectos adversos.

1. Clasificación estándar de los principios activos

1.3.2. Clasificación de los principios activos

En la literatura existen diferentes propuestas con la finalidad de clasificar los principios activos en diferentes categorías en base a su potencia/toxicidad.

Así, Naumann y col., 1996, proponen un sistema basado en 5 categorías con un rango de límites de exposición ocupacional (LEO) que van desde los 1000 - 5000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de la categoría 1 a los valores inferiores a los 100 ng/m^3 de la categoría 5. Por otro lado, el sistema de la Safebridge (SB) propone, al igual que la ISPE Engineering Pharmaceutical Innovation, un sistema basado, tan sólo, en cuatro categorías, proporcionando un rango de bandas más amplio que en el caso anterior. Así, por ejemplo, la Safebridge, propone en la categoría 1 a aquellos compuestos que presentan un LEO de 500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ o superior, mientras que en la categoría 4 se encontrarían aquellos compuestos con valores de concentración LEO de 30 ng/m^3 o inferiores.



Imagen gentileza de NOVARTIS

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

En la presente guía, se propone la categorización de los compuestos en base a los criterios propuestos por Naumann y col., 1996. Estos criterios tienen en cuenta aspectos como son: la potencia, la toxicidad aguda (DL_{50}), la severidad de los efectos agudos y crónicos, o los efectos génicos (incluyen la mutagenicidad, la carcinogenicidad, y alteraciones sobre la reproducción), entre otros (véase la **Tabla 1.2**).

De forma general, las características de los compuestos clasificados en las diferentes categorías son las siguientes:

- **Categoría 1:** son compuestos de baja toxicidad y potencia farmacológica y no producen efectos sistémicos.



1. Clasificación estándar de los principios activos

Tabla 1.2 Clasificación de compuestos por categorías en base a su potencia/toxicidad.

CRITERIOS	CATEGORÍAS				
	1	2	3	4	5
LEO ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	≥ 1000	100 – <1000	1 – < 100	< 1	$\ll 1$
Potencia (mg/día)	Baja > 100	> 10 – 100	0.1 – 10	Alta < 0.1	Alta < 0.1
Propiedades de alerta	Buenas	Regulares	Pobres	Pobres	Ninguna
Síntomas de la exposición	Inmediatos	Inmediatos	Inmediatos o con retraso	Con retraso	Ninguno
Intervención médica	No precisa	No precisa	Puede ser precisa	Inmediata	Inmediata
Severidad de los efectos agudos	Baja	Baja-Moderada	Moderada	Moderada-Alta	Alta
Toxicidad aguda (DL_{50}) (mg/kg)	Baja toxicidad > 2000	Nocivo > 200 – 2000	Tóxico > 25 – 200	Muy tóxico 5 – 25	Extremad. Tóxico < 5
Sensibilización	No sensibilizante	Bajo potencial sensibilizante	Sensibilizante moderado	Sensibilizante potente	Sensibilizante extremo
Severidad de los efectos crónicos	Sin efectos crónicos	Baja	Baja-Moderada	Moderada	Alta
Efectos acumulativos	Improbables / Ninguno	Improbables / Ninguno	Bajos	Moderados	Altos
Mutágeno, Carcinógeno, Tóxico para el desarrollo y la reproducción	Improbable	Improbable	Posible	Probable	Sí
Reversibilidad efectos	Reversibles	Reversibles	Puede no revertir	Puede no revertir	Irreversibles
Alteración en la calidad de vida (inhabilitación)	No	No	Sí / No	Sí	Sí

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

•**Categoría 2:** son compuestos que presentan baja potencia farmacológica y generalmente la toxicidad sistémica no existe o es muy baja. La sobreexposición a estos principios activos requiere sólo la aplicación de primeros auxilios o medidas terapéuticas básicas.

•**Categoría 3:** son compuestos que presentan efectos a corto plazo y que son normalmente reversibles, pero pueden producir efectos que pueden no ser completamente reversibles, especialmente después de una exposición prolongada. Generalmente estos efectos no producen incapacidad y la sobreexposición puede resolverse satisfactoriamente con tratamiento médico.

•**Categoría 4:** son compuestos que pueden originar una incapacidad que además de requerir una intervención médica inmediata, pueden presentar efectos irreversibles, tanto a corto como a largo plazo.

•**Categoría 5:** Serían compuestos extremadamente potentes y/o tóxicos, donde una única dosis puede significar una amenaza para la salud que requiera una intervención médica inmediata. Producen efectos irreversibles, incapacidad y reducen las expectativas de vida.

La clasificación de los principios activos en una determinada categoría no es un ejercicio matemático, preciso y exacto, sino que implica una cierta “lógica difusa”, que consiste en valorar la información que se dispone sacando conclusiones de los hechos observados más relevantes. Por ello, es conveniente que la categorización de los principios activos, se realice por un grupo de trabajo cuyos miembros dispongan de conocimientos médicos, toxicológicos y de higiene industrial, que analicen en su conjunto la información disponible.



1. Clasificación estándar de los principios activos

En todo este proceso es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones:

a) La mayoría de los compuestos farmacéuticos se administran a los pacientes por la vía digestiva o parenteral. Consecuentemente, los datos toxicológicos experimentales que se disponen en animales son a través de estas vías de entrada. Sin embargo, en los procesos de fabricación, bien de principios activos o de especialidades farmacéuticas, las vías de exposición más importantes son la vía inhalatoria y el contacto dérmico o de las mucosas con el polvo y/o aerosoles. En el caso de los aerosoles, el tamaño de partícula resulta importante, ya que las partículas más pequeñas podrían llegar con cierta facilidad hasta los alvéolos pulmonares, y de esta forma, se incrementa la absorción, la afectación sistémica y la toxicidad. En la mayoría de casos, no se disponen de datos toxicocinéticos por vía inhalatoria. Por ello, teniendo en cuenta el principio de la máxima cautela, se estima que para el establecimiento del LEO, en estos casos, debe considerarse una absorción por vía inhalatoria del 100%.

b) En el proceso de clasificación de los principios activos, es habitual emplear sólo uno, dos o tres criterios de los que se recogen en la **Tabla 1.2**, para determinar la categoría que finalmente se otorga a un compuesto, sin esperar que se cumplan todos los demás criterios. Normalmente, en base al principio de la máxima cautela, se considera determinante el criterio más restrictivo, aunque es importante tener en cuenta los puntos de vista profesionales de las personas que participen en la clasificación, que pueden aportar informaciones complementarias como los mecanismos de actuación, etc.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

c) Los compuestos farmacéuticos asignados a la categoría 1, según el rango propuesto por Naumann y col., 1996, son sustancias de baja toxicidad, semejantes a productos de uso cotidiano, y que, por ello no requieren más que seguir buenas prácticas de trabajo. La categoría 5 se reserva para aquellos compuestos extremadamente tóxicos en los que debe evitarse la intervención humana. No obstante, el número de compuestos asignados a esta categoría es reducido. Por consiguiente, el principal interés reside en las categorías intermedias, sobretodo en las categorías 2 y 3, donde se situarán la mayoría de los principios activos.

d) La clasificación propuesta por Naumann y col., 1996, presenta un amplio margen en la categoría 3, por ello, parecería lógico y apropiado dividir esta categoría en 2 subcategorías: la categoría 3a, que comprenda límites de exposición ocupacional de 10 a < 100 µg/m³ y la categoría 3b que comprenda límites de 1 a <10 µg/m³.



1. Clasificación estándar de los principios activos

1.3.3. Empleo de los criterios de clasificación

Como ya se ha comentado, el proceso de clasificación de compuestos farmacéuticos sigue una “*lógica difusa*” que requiere valorar toda la información en su conjunto, y establecer los criterios más significativos en base al conocimiento y experiencia que se dispone. En ocasiones, estos criterios se interrelacionan y no pueden considerarse de forma independiente, por ello a continuación se resumen de manera general los principios básicos para la utilización de estos criterios.

1.3.3.1. Límites de exposición ocupacional LEO

En algunos casos pueden encontrarse en la bibliografía el valor límite de exposición ocupacional LEO para un determinado compuesto farmacéutico. Este criterio no debe ser necesariamente prioritario para otorgar la categoría a un compuesto activo, puesto que debe valorarse el conjunto de efectos que produce y su severidad. No obstante, en el caso que se disponga de este dato bibliográfico puede emplearse para corroborar la clasificación establecida.

1.3.3.2. Potencia

Para evaluar la potencialidad del daño que pueden causar los compuestos farmacéuticos debe considerarse tanto la potencia farmacológica como la actividad del principio activo. La potencia farmacológica es la relación entre la respuesta farmacológica, (por ejemplo el efecto fisiológico esperado), y la intensidad del estímulo (dosis).

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

Las sustancias que con dosis muy bajas producen efectos fisiológicos, decimos que presentan una potencia alta, en cambio, las sustancias que requieren mayores dosis de principio activo para producir un efecto fisiológico, presentan una potencia baja. Cuanto mayor, sea la potencia de un principio activo, mayor será la categoría donde deberíamos clasificarlo.

Otras variables que pueden considerarse para evaluar la potencialidad del daño son el tipo de efectos farmacológicos esperados, los mecanismos de acción y la dosis requerida para producir estos efectos farmacológicos. En el caso que no se disponga de información suficiente, la dosis terapéutica diaria puede utilizarse como una aproximación a la potencia del fármaco.

1.3.3.3. Propiedades de alerta y síntomas de exposición

Otros criterios complementarios a considerar es si el principio activo presenta o no propiedades de alerta como olor, irritación y como son los síntomas de exposición, es decir, la manifestación inmediata de efectos farmacológicos leves. Generalmente, cuanto más evidentes sean ambas propiedades de aviso de un principio farmacéutico, menor categoría de protección se requerirá para este compuesto.

1.3.3.4. Intervención médica

Este criterio indica si es preciso o no la intervención médica en el caso de sobreexposición. Este criterio por sí sólo no es significativo, pero sirve de complemento para la valoración de la severidad de los efectos agudos.

1. Clasificación estándar de los principios activos

1.3.3.5. Severidad de los efectos agudos

La severidad de los efectos agudos se evalúa de forma cualitativa. En este apartado puede integrarse información relativa al tipo de intervención médica necesaria en caso de sobreexposición, la rapidez en que debe darse la respuesta de actuación, si se requiere ingresar en un centro hospitalario, si se debe disponer de un antídoto, si los efectos adversos pueden solucionarse mediante tratamiento médico y la rapidez de recuperación después del tratamiento. Esta información resulta complementaria para evaluar la severidad de los efectos agudos y a la vez puede servir de ayuda para elaborar una guía de las medidas de contención de tipo médico que pueden ser necesarias.

Síntomas leves de depresión del sistema nervioso central como cefaleas, cansancio, irritabilidad, que en pocas horas se recuperan y que no precisan intervención médica hospitalaria puede considerarse de severidad baja o de baja a moderada.

Aquellos efectos que puedan requerir atención médica hospitalaria, pero cuya recuperación es rápida una vez han sido tratados médicamente, como por ejemplo, convulsiones, espasmos, contracciones, mioclonias, etc., pueden considerarse de severidad moderada.

Finalmente, la severidad se determinará alta, cuando los efectos agudos requieran ingresar en un centro hospitalario, puedan significar una amenaza para la vida humana, o pueden producir secuelas importantes después del tratamiento médico. Ejemplo de este tipo de efectos puede ser el coma, cuadros neurológicos extrapiramidales de tipo parkinsoniano, cuadros de tipo coreico, etc.

En cada caso estudiado se valorará la información disponible considerando los efectos más significativos.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

1.3.3.6. Toxicidad aguda

Diferentes trabajos utilizan la dosis letal media 50 (DL₅₀) como indicador de la toxicidad. El principal recurso para establecer, de modo experimental, la toxicidad de los principios activos lo constituyen las pruebas de toxicidad en animales. Así, los estudios de toxicidad en animales facilitan información sobre la capacidad de los principios activos para producir efectos adversos inmediatos, efectos graves o la muerte.

Generalmente, los compuestos nocivos pertenecen a la categoría 2, los compuestos tóxicos a la 3 y los muy tóxicos a la categoría 4. Se reserva la categoría 1 para los compuestos de escasa o nula toxicidad y la categoría 5 para los extremadamente tóxicos.

Es importante destacar que compuestos con un alto nivel de toxicidad aguda y escasas o nulas propiedades de alerta deben ser los más preocupantes y por ello estos compuestos requieren de mayores medidas de contención y protección y en consecuencia clasificarse en categorías más altas que aseguren mayores niveles de protección.

1.3.3.7. Sensibilización

Un criterio importante en la clasificación de los principios activos es la sensibilización. Los compuestos sensibilizantes ocasionan una reacción de hipersensibilidad, de forma que una exposición posterior a este compuesto puede ocasionar reacciones severas de hipersensibilidad al principio activo. La exposición laboral a sensibilizantes puede inducir sensibilización respiratoria y/o dérmica. En la mayoría de ocasiones la información disponible proviene de la experimentación en animales y de forma ocasional en humanos. Debido a las características de los compuestos sensibilizantes, es importante disponer de información relativa a este criterio. Así, un principio activo no sensibilizante puede ser clasificado en las categorías

1. Clasificación estándar de los principios activos

más bajas de protección, en cambio, un compuesto farmacéutico con un potente poder de sensibilización asociado, debería clasificarse en las categorías que aseguren un mayor nivel de protección.

1.3.3.8. Severidad de los efectos crónicos

La severidad de los efectos crónicos como los efectos sistémicos en el sistema nervioso central (SNC), hígado, riñones, sistema cardiovascular y reproductivo tiene un impacto significativo en la determinación de la categoría de un determinado principio activo.

La información que se dispone sobre los posibles efectos crónicos de un compuesto farmacéutico proviene de los resultados de ensayos genotóxicos, experimentos in vitro, y estudios pre-clínicos y clínicos para determinar el daño potencial que este compuesto puede producir en un órgano diana, en la función reproductora o en el desarrollo, así como producir cáncer u otros efectos adversos. Esta información puede obtenerse de la bibliografía, de los estudios clínicos que se han realizado para la comercialización del principio activo y de las fichas de datos de seguridad.

Así, para valorar la severidad de los efectos crónicos debe considerarse la información documentada más relevante. Efectos crónicos del tipo neurológico (cefaleas, irritabilidad, mareos, etc.) y de tipo digestivo (náuseas, vómitos, dispepsia, malestar general) pueden considerarse como de severidad baja. Por otro lado, se considerará severidad alta efectos como cáncer, efectos sobre la fertilidad, enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (parkinson, corea, etc.). Y pueden considerarse de severidad moderada efectos como trastornos de la conducción cardíaca en forma de arritmias, alteraciones del tipo bronco-pulmonar (bronquitis, traqueitis, etc.) que requieren un control médico de tipo hospitalario. La determinación de la severidad de los efectos crónicos se realiza de una forma cualitativa y

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

todos estos ejemplos que se ilustran pueden servir de guía para establecer la clasificación de un principio activo, aunque en función de sus propiedades pueden establecerse otras consideraciones.

1.3.3.9. Efectos acumulativos

En la valoración de la severidad de los efectos crónicos también deberá valorarse si el principio activo se pueda acumular en el organismo, y como consecuencia presenta una eliminación lenta pudiendo ocasionar efectos o alteraciones durante mucho tiempo. En la valoración de este factor además de la información clínica disponible deben considerarse variables toxicocinéticas como la vida media del principio activo.

1.3.3.10. Mutágeno, carcinógeno, tóxico para el desarrollo y la reproducción

Entre los efectos crónicos deberá valorarse la toxicidad para la reproducción humana, (tanto efectos sobre la fertilidad como efectos sobre el desarrollo), el efecto cancerígeno y alteraciones hereditarias (mutágenos) debidas básicamente a la inducción de cambios en los cromosomas de las células. La confirmación o sospecha de este factor determinará la clasificación de un principio activo en las categorías superiores, es decir, que aseguren un mayor nivel de protección, y por ello este criterio resulta significativo para proceder a la clasificación en categorías de seguridad de los principios activos.



1. Clasificación estándar de los principios activos

1.3.3.11. Reversibilidad de efectos

Otro factor importante a considerar es la posibilidad de recuperación del estado normal tras la remisión de los cambios biológicos producidos por la sustancia, tanto después de una exposición aguda como crónica. Si estos efectos son transitorios (reversibles), podremos clasificar el principio activo en las categorías más bajas, en cambio, si un compuesto farmacéutico presenta efectos que pueden ser irreversibles determinará su clasificación en categorías de mayor seguridad.

1.3.3.12. Alteración de la calidad de vida

Este criterio sirve de complemento al criterio anterior y se basa de la determinación subjetiva de la capacidad de los efectos de alterar la calidad de vida, es decir de producir una incapacidad. Aquellos compuestos cuyos efectos originen una incapacidad se clasificaran en las categorías de seguridad superiores.

1.3.3.13. Criterios complementarios

Finalmente otros criterios complementarios a considerar son las interacciones que ocurren cuando la exposición a más de una sustancia tiene un efecto sobre la salud diferente al efecto que tendría una determinada sustancia de forma individual. Un tipo de interacción es la sinergia que ocurre cuando los efectos de dos o más sustancias son mayores que la suma de sus efectos individuales. Otro tipo de interacción es la potenciación que ocurre cuando el efecto de una sustancia se incrementa por la exposición de una segunda sustancia que de forma individual no produce dicho efecto.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

1.3.4. Cálculo de los límites de exposición ocupacional (LEO)

En la fase de control de las exposiciones se requerirá disponer de límites de exposición ocupacional para determinar si las medidas de contención y protección resultan adecuadas.

Cuando no se dispone de este valor puede emplearse una aproximación. A continuación se presenta una ecuación para calcular dicho valor que viene determinada por los siguientes parámetros⁽¹⁾ :

$$\text{LEO} = \frac{[(\text{NOAEL}) \times (\text{PESO CORPORAL HUMANOS})]}{[(\text{FACTOR SEGURIDAD}) \times (\text{TASA RESPIRATORIA})]}$$

NOAEL: *“No Observable Adverse Effect Level”*. Dosis en la cual no se observan efectos adversos.

(1) Cabe mencionar que esta ecuación es tan sólo una aproximación al cálculo del límite de exposición ocupacional y que como tal, deberá tener una lectura apropiada del valor que se obtiene. En cualquier caso, dado que actualmente no existe en la legislación ningún valor con el que poder trabajar, se ha optado por clasificar los productos en un sistema que tiene en cuenta parámetros de toxicidad, clínicos y farmacológicos y entre ellos se puede incluir el cálculo aproximado de un valor LEO.

1. Clasificación estándar de los principios activos

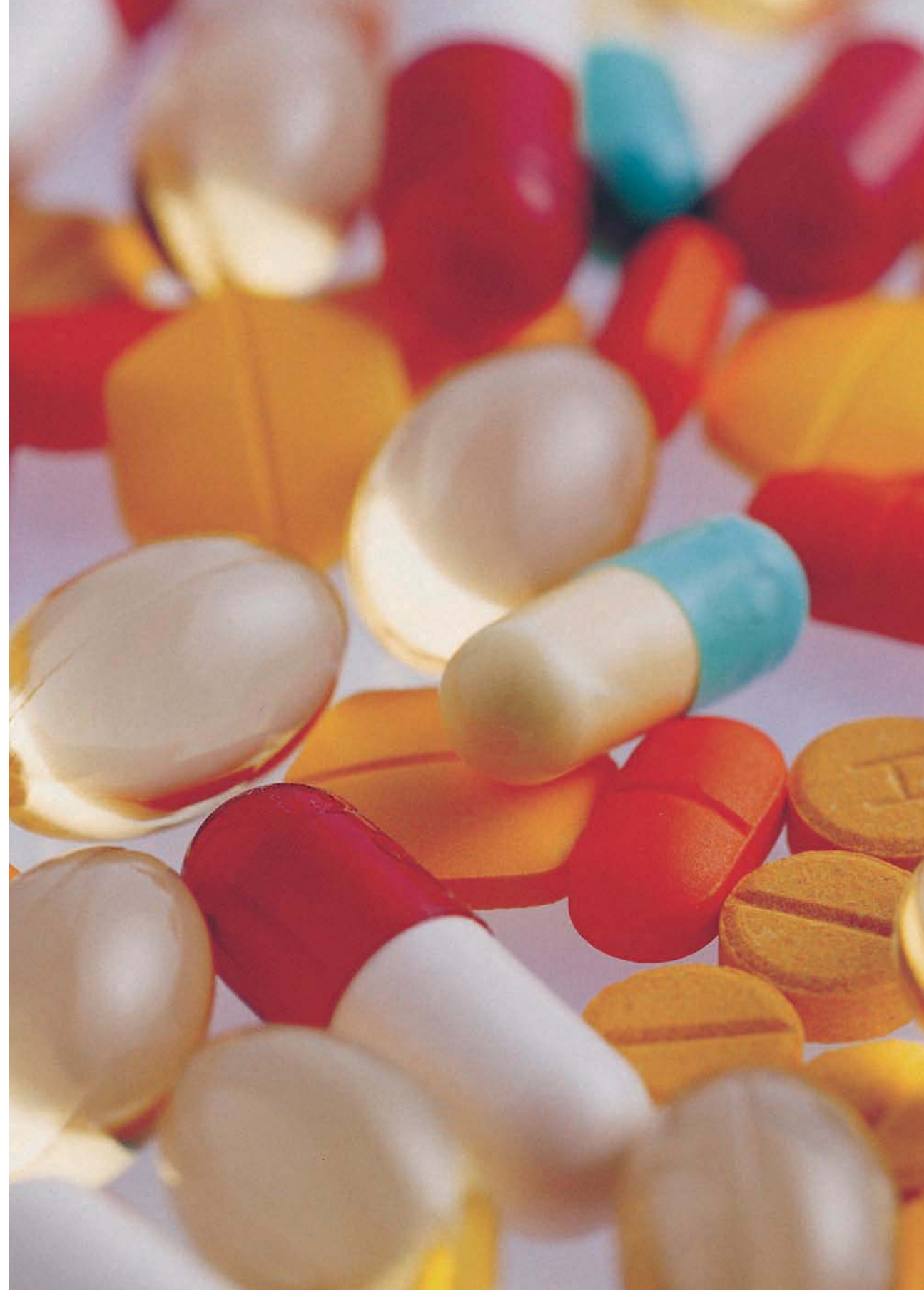
Peso corporal humano:	Típicamente se asumen 70 Kg para un hombre adulto.
Factor de seguridad:	Tradicionalmente se le asigna un factor de 10 para tener en cuenta la variabilidad humana; si los datos disponibles provienen de la experimentación en animales, se añade un factor de 10 debido a la extrapolación entre especies.
Tasa respiratoria:	En trabajadores se asume que es de $10 \text{ m}^3/\text{día}$ (8 horas de jornada laboral).



Cuando no se dispone del NOAEL se emplea el NOEL “*No-Observed-Effect-Level*” para el cálculo.

Esta ecuación puede además ajustarse teniendo en cuenta la diferencia entre la biodisponibilidad entre la vía de entrada por inhalación y la vía de entrada clínica a partir de la cual se ha determinado el NOAEL ó NOEL.

A continuación, se presenta un ejemplo de como calcular de forma aproximada el límite de exposición ocupacional del estrógeno sintético etinil estradiol. El NOEL en humanos se estima alrededor de $3.5 \mu\text{g}/\text{día}$ (como se dispone este valor en $\mu\text{g}/\text{día}$ no es necesario multiplicar por el peso corporal). Si además se asume un factor de seguridad de 10 en la respuesta para la variabilidad humana y 10 m^3 inhalados en una jornada de trabajo de 8 horas, entonces el límite de exposición ocupacional (LEO) es de $0.035 \mu\text{g}/\text{m}^3$.



1. Clasificación estándar de los principios activos

1.4. Casos Prácticos de Aplicación de la Guía

Con el fin de ilustrar la utilización de la presente guía, se proponen dos ejemplos de clasificación de principios activos: la clorhexidina y la loxapina.



Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

1.4.1. Clorhexidina

La clorhexidina es una clorofenilbiguanida y es el antiséptico más eficaz del grupo de las biguanidas. Su fórmula química es el 1,6-di(4-clorofenil-diguanido)-hexano.

La clorhexidina es una base fuerte. Sus distintas sales (diacetato, diclorhidrato, digluconato) son más solubles en alcohol que en agua. El digluconato es la sal más soluble en agua; a causa de su alta solubilidad no puede ser aislada como un sólido y se comercializa como materia prima en una solución acuosa al 20%. Es incolora, inodora (con excepción de las sales de diacetato) y tiene gusto amargo.

En la **Tabla 1.3**, a modo de ejemplo, se recoge la información más relevante disponible en la bibliografía. Una vez analizada esta información se propone una clasificación del principio activo destacando los factores más decisivos para su categorización.

Tabla 1.3 Propuesta de clasificación de la clorhexidina.

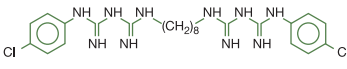
CLASIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS			
Nombre	CLORHEXIDINA	Estructura química:	
Familia / grupo	Clorofenilbiguanida		
Número CAS	---2		
CRITERIOS			
LEO³ (g/mg³)	Límite de exposición ocupacional alemán (MAK): 6 mg/m ³ . Límite de exposición ocupacional británico: 5 mg/m ³ .		
Uso terapéutico	Indicaciones terapéuticas: Antiséptico. Potencia: No disponible. Dosis terapéutica: 35 mg/día empleada como antiséptico en pacientes que presentan patología inflamatoria de vías respiratorias altas. NOAEL/NOEL: No disponible.		

(2) El número CAS no se indica porque depende de la sal concreta que se emplea.

(3) El límite de Exposición Ocupacional (LEO) se indicará en caso que esté disponible en la bibliografía, en caso contrario, puede calcularse de forma aproximada mediante la fórmula propuesta en el apartado 1.3.4.

1. Clasificación estándar de los principios activos

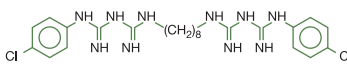
Tabla 1.3 Propuesta de clasificación de la clorhexidina (continuación).

CLASIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS			
Nombre	CLORHEXIDINA	Estructura química:	
Familia / grupo	Clorofenilbiguanida		
Número CAS	--- 2		
CRITERIOS			
Propiedades farmacológicas	<p>Propiedades de farmacocinética: La vida media en un adulto que ingirió 0.07 mg de clorhexidina por kg de peso corporal fue de 4 días.</p> <p>Propiedades de farmacodinámica: Bactericida que actúa sobre la pared celular bacteriana.</p>		
Propiedades de alerta. Síntomas de exposición Intervención médica	<p>Buenas propiedades de alerta debido a los efectos irritantes y cáusticas de la clorhexidina.</p> <p>Los síntomas de exposición de efectos leves se manifiestan de manera inmediata.</p> <p>En caso de sobreexposición la intervención médica puede ser precisa.</p> <p>Presenta efectos agudos de severidad baja-moderada, como:</p>		
Severidad de los efectos agudos	<ul style="list-style-type: none"> · Depresor del sistema nervioso central. · Trastornos de la conducción cardíaca (braquicardia). · Hemólisis (vía intravenosa). · Esofagitis, necrosis esofágica y colitis ulcerativa. · Insuficiencia hepática. · Asma y edema agudo de pulmón de origen no cardiogénico. · Dermatitis de contacto (irritativa y alérgica). · Se han descrito casos de anafilaxia grave. 		

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

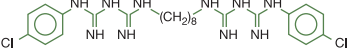
Tabla 1.3 Propuesta de clasificación de la clorhexidina (continuación).

CLASIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS			
Nombre	CLORHEXIDINA	Estructura química:	
Familia / grupo	Clorofenilbiguanida		
Número CAS	--- 2		
CRITERIOS			
Toxicidad aguda (DL₅₀) (mg/kg)	<p>Sustancia nociva.</p> <p>DL₅₀ en ratas por vía oral es de 1180 mg/kg en hembras y 1710 mg/kg en machos.</p>		
Sensibilización	Poder sensibilizante moderado.		
Severidad de los efectos crónicos	<p>Presenta efectos crónicos de severidad baja, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Irritación de piel y mucosa (dermatitis irritativa, conjuntivitis, faringitis, laringitis, etc.). · Cefaleas, mareos, náuseas y fatiga. · Dispepsia, gastritis, úlceras. · Aftas bucales, decoloración de los dientes y la lengua y alteración del gusto. · Opacidades corneales y otitis. 		
Efectos acumulativos	Improbable / Ninguno.		
Mutágeno, Carcinógeno, Tóxico para el desarrollo y la reproducción	No se conocen efectos cancerígenos, ni alteraciones mutagénicas, ni alteraciones de la fertilidad.		



1. Clasificación estándar de los principios activos

Tabla 1.3 Propuesta de clasificación de la clorhexidina (continuación).

CLASIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS		
Nombre	CLORHEXIDINA	Estructura química: 
Familia / grupo	Clorofenilbiguanida	
Número CAS	--- 2	
CRITERIOS		
Reversibilidad efectos	Presenta efectos reversibles.	
Alteración en la calidad de vida (incapacitación)	No.	
Interacciones o advertencias	Evitar contacto con fuentes de calor ya que se podría formar paracloroanilina que es una sustancia metahemoglobinizante y un potencial cancerígeno.	



PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN		CATEGORÍA
Factores principales	1. Sustancia clasificada como nociva.	2
	2. Efectos agudos de severidad baja / moderada.	
	3. Efectos crónicos de severidad baja.	
	4. No se dispone de conocimiento sobre efectos cancerígenos, mutágenos o alteración sobre la fertilidad.	

MEDICINA DEL TRABAJO	
Factores a tener en cuenta en los trabajadores expuestos	1. Detección de trabajadores alérgicos a antisépticos.
	2. Especial control de los trabajadores con alteraciones cardiológicas y/o enfermedades respiratorias.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

Cabe destacar, que según el LEO disponible en la bibliografía, la clorhexidina se clasificaría en la categoría 1, no obstante, en base al principio de máxima prudencia, y en base a los factores principales considerados, se clasifica dentro de la categoría 2.



1. Clasificación estándar de los principios activos

1.4.2. Loxapina

La loxapina, un agente antipsicótico de las dibenzoxazepinas tricíclicas, y que es clínicamente distinto de las fenotiazinas, los tioxantenos y las butirofenonas, produce respuestas farmacológicas en diferentes especies animales que son características respecto a las que se producen en la mayoría de drogas antipsicóticas.

La loxapina es una droga antipsicótica que presenta muchas de las acciones comunes de esta clase de drogas. La loxapina se ha comprobado que es eficaz tanto en el tratamiento de la esquizofrenia aguda como en la crónica. Como en el caso de otros antipsicóticos, el modo de acción no ha sido claramente establecido, pero se postula que está implicado en cambios en la transmisión sináptica a nivel subcortical del cerebro, dando lugar a una fuerte inhibición de la actividad motora espontánea.



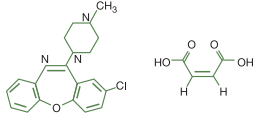
En la **Tabla 1.4** se propone la clasificación de la loxapina en base el análisis de la información disponible en la bibliografía.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).



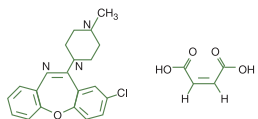
Tabla 1.4 Propuesta de clasificación de la loxapina

CLASIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS			
Nombre	LOXAPINA SUCCINATO	Estructura química:	
Familia / grupo	Dibenzoxazepinas tricíclicas		
Número CAS	27833-64-3		
CRITERIOS			
OEL⁴ (µg/m³)	Límite de exposición ocupacional: 0,2 mg/m ³ según la American Cyanamid Company.		

(4) El límite de Exposición Ocupacional (LEO) se indicará en caso que esté disponible en la bibliografía, en caso contrario, puede calcularse de forma aproximada mediante la fórmula propuesta en el apartado 1.3.4.

1. Clasificación estándar de los principios activos

Tabla 1.4 Propuesta de clasificación de la loxapina (continuación).

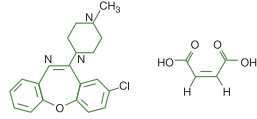
CLASIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS			
Nombre	LOXAPINA SUCCINATO	Estructura química:	
Familia / grupo	Dibenzoxazepinas tricíclicas		
Número CAS	27833-64-3		
CRITERIOS			
Uso terapéutico	Indicaciones terapéuticas: Agente antipsicótico.		
	Potencia: No disponible. Dosis terapéutica: 60 - 100 mg/día. NOAEL/NOEL: No disponible.		
Propiedades farmacológicas	Propiedades de farmacocinética: Absorción elevada por vía oral. Concentración máxima en sangre 2 horas después de la administración. Propiedades de farmacodinámica (mecanismos de acción): Potente inhibidor de la actividad motora espontánea.		
Propiedades de alerta. Síntomas de exposición Intervención médica	Puede producir somnolencia y letargia, por lo que las propiedades de alerta pueden calificarse como regulares. Los síntomas de exposición de efectos leves se manifiestan de manera inmediata. En caso de sobreexposición no es precisa una intervención médica inmediata y puede derivarse posteriormente a un centro hospitalario para diagnóstico y control.		



Exposición ocupacional, pongamos los límites

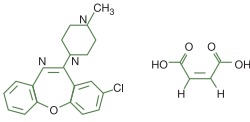
Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

Tabla 1.4 Propuesta de clasificación de la loxapina (continuación).

CLASIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS			
Nombre	LOXAPINA SUCCINATO	Estructura química:	
Familia / grupo	Dibenzoxazepinas tricíclicas		
Número CAS	27833-64-3		
CRITERIOS			
Severidad de los efectos agudos	Presenta efectos agudos de severidad moderada, como: <ul style="list-style-type: none"> · Insuficiencia respiratoria aguda. · Depresión del sistema nervioso central. · Taquicardia. · Insuficiencia renal aguda. · Acidosis metabólica. · Coagulopatía. · Rabdomiolosis. · Síntomas extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno. 		
Toxicidad aguda (DL₅₀) (mg/kg)	Sustancia tóxica La DL ₅₀ en ratas es de 40 mg/kg y 65 mg/kg en ratones.		
Sensibilización	Bajo potencial sensibilizante.		

1. Clasificación estándar de los principios activos

Tabla 1.4 Propuesta de clasificación de la loxapina (continuación).

CLASIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS			
Nombre	LOXAPINA SUCCINATO	Estructura química:	
Familia / grupo	Dibenzoxazepinas tricíclicas		
Número CAS	27833-64-3		
CRITERIOS			
Severidad de los efectos crónicos	Presenta efectos crónicos de severidad baja, como: <ul style="list-style-type: none"> · Somnolencia. · Sequedad bucal. · Trastornos de la conducta. 		
Efectos acumulativos	Improbables / Ninguno.		
Mutágeno, Carcinógeno, Tóxico para el desarrollo y la reproducción	No se conocen efectos cancerígenos ni alteraciones mutagénicas. Categoría C para la reproducción.		
Reversibilidad efectos	Efectos reversibles de recuperación lenta en algunos casos.		
Alteración en la calidad de vida (incapacitación)	No.		
Interacciones o advertencias	Posibilidad de ataques en trabajadores epilépticos.		

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

Tabla 1.4 Propuesta de clasificación de la loxapina (continuación).

PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN		CATEGORÍA
Factores principales	1. Sustancia clasificada como tóxica.	3
	2. Efectos agudos de severidad moderada.	


MEDICINA DEL TRABAJO		
Factores a tener en cuenta en los trabajadores expuestos	1. Los trabajadores epilépticos serían especialmente sensibles.	
	2. Control especial en trabajadores con alteraciones cardiovasculares.	
	3. Excluir a las trabajadoras que estén embarazadas.	

Cabe destacar, que según el LEO disponible en la bibliografía, la loxapina se clasificaría en la categoría 2, no obstante, en base al principio de máxima prudencia, y en base a los factores principales considerados se clasifica dentro de la categoría 3.



1. Clasificación estándar de los principios activos





**2. Segunda fase:
Definición del nivel de contención y protección
en los trabajos con principios activos**



Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

2.1. Introducción

Los principios activos usados en la industria farmacéutica son, en muchos casos, sustancias químicas de nueva síntesis de los que no se dispone de datos epidemiológicos de exposición laboral.

Es evidente, por otra parte, que dichas sustancias tienen probada actividad biológica, y que algunas de ellas pueden dar lugar a efectos tóxicos de diversa intensidad y persistencia en el caso de que se produzcan exposiciones laborales continuadas.

Por este motivo, se han propuesto Límites de Exposición Ocupacional (LEOs) de utilización interna para la industria farmacéutica, que puedan servir como guía para la adopción de medidas preventivas de protección de la salud de los trabajadores, en los casos que no existan otros Límites de Exposición Ocupacional legales o acreditados por alguna reconocida Institución de Higiene Industrial. Estos casos son los más frecuentes y, por ello, la industria farmacéutica que produce o utiliza principios activos ha de elaborar sus propios LEO's internos.

2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

En la Fase I de esta guía: **Clasificación estándar de los principios activos**, se establecen las bases para clasificar los principios activos farmacéuticos en función de sus efectos farmacológicos y toxicológicos. Ello conlleva la asignación de cada sustancia a una determinada categoría, a la que a su vez están asociados unos determinados valores LEO y unas determinadas medidas técnicas de control.

Existen varios sistemas de clasificación, que difieren algo entre sí respecto al número de categorías, y respecto al rango de concentraciones ambientales que abarcan cada una de ellas. No obstante, en esencia, todos los sistemas obedecen al mismo principio preventivo, el cual puede concretarse en la siguiente secuencia de acciones:

a) A partir de sus propiedades toxicológicas y farmacológicas, cada sustancia o principio activo farmacéutico, es asignado a una determinada categoría. La asignación de una sustancia a una categoría determinada debe hacerse a través de un juicio profesional por personas expertas en farmacológica, toxicología, higiene industrial y medicina laboral, que han de evaluar de forma congruente la información disponible.

b) Cada categoría se caracteriza por un determinado rango de Límites de Exposición Ocupacional (LEO) y de límites de contaminación superficial. En principio, los LEO de cada grupo o categoría de sustancias representan los límites o fronteras entre condiciones de trabajos aceptables y otras que no lo son, respecto a la protección de la salud de las personas que trabajan con ellas.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

c) Asimismo, cada categoría tiene establecidas unas determinadas medidas técnicas de prevención y contención para lograr que la exposición de los trabajadores sea aceptable. Estas medidas técnicas incluyen tanto las instalaciones, cerramientos, sistemas de ventilación industrial, como los equipos de protección personal, las prácticas higiénicas, y los procedimientos habituales de trabajo.

d) Mediante el control de las concentraciones ambientales, realizado a través de muestras de aire en las zonas de trabajo, análisis específicos de los principios activos involucrados y la evaluación de los resultados, comparándolos con los valores LEO que se hayan establecido, se verifica que las medidas técnicas preventivas de contención y control han sido implantadas con eficacia.

2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

2.2. Medidas Técnicas de Contención y Control

2.2.1. Aspectos generales

En principio, las medidas técnicas de contención y control que corresponden a una determinada instalación han de ser suficientes para garantizar que la sustancia de la más elevada categoría que se utilice en ella, lo sea en condiciones aceptables.

Según criterios establecidos por Naumann y col., 1996, las especificaciones generales sobre los niveles de contención se indican en la **Tabla 2.1**.

Tabla 2.1 Especificaciones generales de contención.

CATEGORÍA	LIMITE DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL	CRITERIO DE CONTAMINACIÓN SUPERFICIAL	NIVEL DE CONTENCIÓN
1	Mayor o igual a 1 mg/m ³	Menos de 100 mg/100 cm ²	Normales: Las derivadas de unas buenas prácticas de trabajo.
2	En el rango de 0,1 a < 1 mg/m ³	Menos de 1 mg/100 cm ²	Buenas prácticas de trabajo y control para verificar su cumplimiento.
3	En el rango de 1 a < 100 µg/m ³	Menos de 100 µg/100 cm ²	No manipular en instalaciones abiertas. Se recomienda la utilización de sistemas cerrados.
4	En el rango de 0,1 a < 1 µg/m ³	Menos de 10 µg/100 cm ²	Utilizar siempre sistemas cerrados.
5	Menor de 0,1 µg/m ³	Menos de 1 µg/100 cm ²	Utilización de sistemas robotizados. Realizar las operaciones por control remoto.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

Sobre estas especificaciones generales de contención y control, pueden hacerse las siguientes observaciones:

a) Además de la categoría de cada sustancia, hay que considerar las características o estado físico del producto que se manipula, que puede influir de forma significativa sobre la facilidad de emisión, como la humedad, granulometría y concentración.

b) Las instalaciones donde se utilicen sustancias de categoría 3 son las que probablemente requieran la mayor atención sobre las especificaciones preventivas, ya que las sustancias de categoría 1 y 2 son “normales”, equivalentes a la gran mayoría de productos químicos de uso industrial y, por el otro lado, las sustancias de la categoría 4 y 5 son escasas.

c) El objetivo de un determinado nivel de contención es el de limitar la exposición por debajo de un nivel preestablecido y, en consecuencia, el objetivo del control ambiental y superficial es el de verificar la efectividad de estas medidas técnicas. El control de la contaminación superficial de las superficies exteriores de las instalaciones de proceso, se aplica excepcionalmente para las sustancias de las categorías 1 y 2. Para las sustancias de la categoría 3, puede representar un valor de referencia que garantice la seguridad por vía de contacto dérmico. En las categorías 4 y 5 el objetivo del control de la contaminación superficial externa de las instalaciones de proceso es el de garantizar la hermeticidad, es decir, que se ha conseguido el nivel de contención requerido.

d) El control ambiental, a través de la medición de las concentraciones en aire de las sustancias consideradas, y las pruebas de contaminación superficial, han de servir para evaluar la eficacia de los sistemas técnicos de contención y prevención. Esto implica que previamente se hayan implantado los sistemas preventivos materiales (ingeniería de

2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

contención y prevención), se hayan desarrollado los aspectos preventivos de los procedimientos operativos de producción y se hayan adoptado medidas de protección individual. Este concepto preventivo representa un cambio, prácticamente la inversión del orden, de las fases de la actuación preventiva “clásica” en higiene industrial, que suponía una primera evaluación del riesgo higiénico, y la posterior aplicación de las medidas correctoras y protectoras, en caso necesario. En el presente caso, la asignación de los principios activos a una determinada categoría, es el paso previo y a su vez es la clave que ha de servir de guía para las especificaciones preventivas del proyecto de ingeniería. Posteriormente, los higienistas industriales de campo han de diseñar la estrategia de muestreo más adecuada para garantizar y validar que los sistemas de control se cumplen y se mantienen a lo largo del tiempo, de forma que el proceso de validación sea continuo. En la mayoría de las instalaciones se podrán utilizar aquellas sustancias químicas asignadas a las categorías más exigentes y que tengan un adecuado método analítico que facilite el control ambiental, como patrones o indicadores tipo en las pruebas de validación de las instalaciones y procedimientos preventivos.

e) Por último, hay que indicar que éste procedimiento no presupone que las condiciones de salud de los trabajadores expuestos esté totalmente garantizada, ya que, en muchos casos, las sustancias involucradas son nuevas y es probable que no exista la suficiente perspectiva histórica para que se hayan podido desarrollar estudios epidemiológicos de las exposiciones a largo plazo, que consoliden la validez de los LEO's internos que se hayan adoptado. Por tanto, deberá establecerse un programa de vigilancia de la salud de los trabajadores expuestos, aún cuando las condiciones ambientales sean admisibles de acuerdo con los LEO's establecidos.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

2.2.2. Medidas de contención y control

En la **Tabla 2.2** se resumen las medidas de contención y control que corresponden a cada categoría.

2.2.2.1. Normas generales en las áreas de trabajo

Las áreas de trabajo donde se utilicen principios activos farmacéuticos deben estar señalizadas permitiendo el acceso sólo al personal autorizado.

El personal que utilice sustancias de categorías 3, 4 ó 5 deberá estar especialmente formado y entrenado en las medidas preventivas que se requieren.

En todas las áreas de trabajo debe prohibirse fumar, comer, beber, mascar chicle, aplicarse cosméticos y almacenar artículos de comida y bebida. Asimismo, deben señalizarse las protecciones individuales obligatorias de cada área, incluyendo la ropa de trabajo. Cuando se trabaje con sustancias de categoría 3, 4 ó 5 deberá señalizarse la obligatoriedad de usar cabinas cerradas u otros sistemas de contención para el trabajo y la recogida y eliminación de residuos. En este caso, deberán indicarse, preferentemente mediante carteles, los procedimientos de actuación en el caso de derrames y como debe intervenir en caso de contactos dérmicos y oculares.



Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

Tabla 2.2 Resumen de las medidas de contención y control correspondiente a cada categoría.

Nivel de exigencia en la aplicación de la medida

- Exigible
- Recomendada
- No necesaria

MEDIDAS DE CONTENCIÓN Y CONTROL		CATEGORÍAS				
		1	2	3	4	5
NORMAS GENERALES EN LAS ÁREAS DE TRABAJO	Acceso restringido sólo a personal autorizado.					
	Acceso restringido sólo a personal formado y entrenado.					
	Prohibición de comer, beber, fumar, mascar chicle, aplicarse cosmético y almacenar alimentos.					
	Señalar las protecciones individuales obligatorias.					
	Señalar la obligatoriedad de trabajar con sistemas de contención					
	Indicar como actuar frente a contactos dérmicos y oculares.					
SUPERFICIES DE LAS ÁREAS DE TRABAJO	Deben de ser fáciles de limpiar.					
	Lisas, no porosas, sin repisas.					
	Superficies continuas sin juntas y con ángulos diedros redondeados.					
LIMPIEZA DE LAS ÁREAS DE TRABAJO	Diaria.					
	Inmediatamente después de un vertido o derrame.					
	Inmediatamente después de realizar trabajos con sustancias.					
PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA	Limpieza por aspiración previa al baldeo con sistemas húmedos.					
	Utilización de aspiradores con doble filtro, con segundo filtro HEPA.					
	Limpieza en húmedo después de la aspiración del polvo.					
	Aplicación de procedimientos específicos de descontaminación química.					

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

MEDIDAS DE CONTENCIÓN Y CONTROL		CATEGORÍAS				
		1	2	3	4	5
EQUIPOS DE PROTECCIÓN INDIVIDUAL	Ropa de trabajo específica.					
	Mono de trabajo desechable.					
	Doble mono de trabajo.					
	Dobles guantes.					
	Protección ocular.					
	Guantes.					
	Protección respiratoria con filtros de partículas.					
	Respiradores motorizados, depresión positiva con filtros HEPA, o con suministro de aire.					
	Protección del calzado.					
	Utilización de calzado específico impermeable y lavable.					
CONTENCIÓN	Prohibición de manipular sustancias en instalaciones abiertas.					
	Utilización de sistemas cerrados en depresión para la manipulación de sustancias.					
	Establecimiento de dos escalones de depresión respecto el exterior.					
	Robotización y control remoto de la manipulación de sustancias.					
VENTILACIÓN GENERAL	Ventilación general en los locales de trabajo.					
	No recirculación del aire filtrado.					
	Áreas de trabajo a depresión.					
	Entrada a través de compuertas con puertas engranadas.					
VENTILACIÓN LOCALIZADA	Doble cerramiento con compuertas del área de trabajo.					
	Diseño de campanas y conductos según criterios de buena práctica (INDUSTRIAL VENTILATION – ACGIH o equivalentes).					
	Emisión al exterior del aire aspirado previo filtrado del aire emitido.					
	Instalación de filtros HEPA en las emisiones de aire exterior.					
Los conductos y plenos de aire contaminado debe estar en depresión.						

2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

2.2.2.2. Superficies de las áreas de trabajo

Los suelos y paredes de las áreas de trabajo deberán ser fáciles de limpiar. En las zonas donde se utilicen sustancias de categoría 3, 4 y 5 las superficies deberán ser lisas, construidas con materiales no porosos y sin que existan repisas, molduras u otros elementos constructivos donde sea posible la acumulación de polvo. En las áreas donde se utilicen sustancias de categoría 4 ó 5, las superficies deberán ser construidas con materiales continuos, sin juntas ni rendijas y con los ángulos y cantos redondeados.

2.2.2.3. Limpieza de las áreas de trabajo

La norma general es que las áreas donde se manipulen principios activos se limpien diariamente mediante una aspiración previa del polvo y una limpieza posterior mediante procedimientos húmedos.

Siempre que se produzca algún derrame o vertido accidental, deberá procederse a su limpieza inmediata.

En las áreas donde se manipulen sustancias de las categorías 4 y 5 deberá procederse a la limpieza después de cada operación que implique la manipulación de sustancias. Esta norma también es conveniente establecerla en las áreas donde se manipulen sustancias de categoría 3.

Los equipos de aspiración utilizados para sustancias de categoría 2, 3, 4 y 5 deben tener doble filtro, siendo el segundo de ellos un filtro absoluto, tipo HEPA (*High Efficiency Particulate Arresting*), que garantice una retención de por lo menos el 99,97% respecto a partículas de 0,3 µm de diámetro.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

La limpieza en húmedo después de la aspiración, se aconseja realizarla con agua y detergente, seguida de un aclarado con agua. En general, no se aconseja utilizar otros limpiadores, salvo que se considere necesario descontaminar. En este caso, puede usarse alcohol etílico o isopropílico, siempre que las sustancias sean solubles en alcohol. En otros casos será necesario estudiar, de forma específica, el producto de descontaminación más adecuado.

No se aconseja aplicar los productos limpiadores y descontaminantes por pulverización, ya que los aerosoles pueden deteriorar los filtros HEPA.

Durante las operaciones de limpieza deberán mantenerse en funcionamiento los sistemas de aspiración siempre que sea posible, comenzando siempre a limpiar desde las zonas más sucias hacia las áreas que lo estén menos.

Los trabajadores que realicen las operaciones de limpieza han de utilizar los equipos de protección individual que se hayan establecido para la recogida de vertidos y derrames.



2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

2.2.2.4. Equipos de protección individual



Ropa de trabajo

En las instalaciones que utilicen sustancias de categorías 3, 4 y 5 es obligatorio utilizar ropa de trabajo específica, siendo recomendable que también se utilice con sustancias de categoría 2.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

Los trajes serán tipo “mono”, desechables, fabricados con un material que no produzca hilachas, de baja permeabilidad, con el pectoral cerrado, las mangas largas y puños elásticos que se ajusten bien a las muñecas. Los puños deben mantenerse dentro de los guantes. Si se utilizan dobles guantes el puño debe quedar situado entre el guante interior y el exterior.

Al desvestirse de la ropa de trabajo, los guantes interiores se quitarán después que el mono.

Sobre el tipo material o tejido con el que se deben confeccionar los trajes ha de existir, lógicamente, una gran evolución con el tiempo, aportando cada vez materiales más adecuados. Actualmente se utilizan materiales como Tyvek (®) y Kaycel (®) y/o materiales compuestos, como laminados de Saranex y Tyvek o Tyvek revestido con polietileno, que son menos porosos. Para evitar la baja transpiración de los trajes enteros confeccionados con estos últimos materiales, se han fabricado trajes con las mangas y el frontal reforzados con Saranex o Polietileno, con el fin de reducir la permeabilidad de las zonas expuestas.

Para trabajar con sustancias de categorías 4 y 5 deberá usarse doble mono de trabajo, siendo recomendable que el exterior disponga de refuerzos en las mangas y frontal para reducir la permeabilidad.

2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

Guantes

Es más importante el espesor de los guantes que el tipo de material con el que están fabricados para lograr una baja permeabilidad de paso de productos químicos. Por ello, se recomienda utilizar guantes del mayor espesor compatible con las operaciones que se tengan que realizar y de suficiente longitud para cubrir los puños del mono o traje de trabajo.

Para la manipulación de sustancias de las categorías 4 y 5 deberán usarse dobles guantes, siendo también recomendable hacerlo cuando se manipulan sustancias de la categoría 3.

La permeabilidad de los guantes se incrementa con el tiempo de uso, por ello se considera que deben substituirse de forma regular, cada hora por ejemplo cuando se trabaja con sustancias de las categorías 3, 4 y 5, y siempre después que se haya producido un contacto intenso con la sustancia.

Las manos deben lavarse antes de quitarse los guantes y también después. Los trabajadores deben estar entrenados para quitarse los guantes contaminados y evitar el contacto de la cara externa de los guantes con las manos desnudas.

Protección ocular o facial

Si es posible que ocurran salpicaduras, pulverizaciones o que se formen aerosoles, deben usarse gafas o pantallas de protección ocular en todos los casos. En los trabajos con sustancias de categoría 3, 4 y 5 la protección facial debe utilizarse siempre, aunque normalmente estará asociada a la utilización de protecciones respiratorias con máscaras enteras que cubran totalmente la cara.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

Protección del cabello

Es recomendable utilizar gorros o cofias que cubran el cabello cuando se trabaje con sustancias de categoría 2 y debe ser obligatorio hacerlo cuando se utilicen sustancias de categoría 3, 4 y 5.

Protección del calzado

Es recomendable utilizar polainas o cubrezapatos cuando se trabaja con sustancias de categoría 2 o superiores. Cuando se utilizan sustancias de categoría 4 y 5 deberá usarse un calzado específico que sea impermeable, liso y lavable, además de los peucos desechables. Esta precaución también se considera recomendable para los trabajos con sustancias de categoría 3.

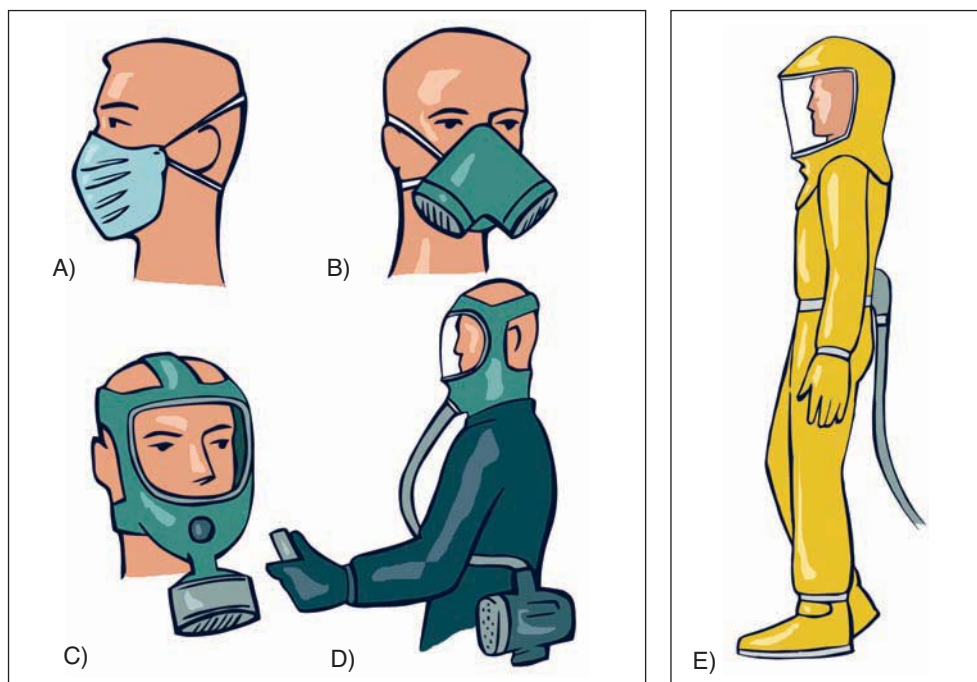


2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

Protección respiratoria

La utilización de equipos de protección respiratoria con filtros para partículas (ver **Figura 2.1**) es conveniente en todos los casos en que se manipulen principios activos farmacéuticos, debiendo ser obligatorio cuando se usen productos de la categoría 2 o superiores.

Figura 2.1 Equipos de protección respiratoria.



En caso de trabajos directos con productos de categoría 3, 4 y 5 deben usarse equipos respiratorios que generen presión positiva en la zona respiratoria del trabajador, ya sea utilizando equipos motorizados provisto de filtro HEPA o mediante líneas de suministro de aire a presión (ver **Figura 2.1. D.** y **2.1. E.**).

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

2.2.2.5. Contención

Para evitar que el polvo de principios activos pueda dispersarse a zonas donde existan trabajadores sin protección respiratoria, es necesario manipular las sustancias en sistemas cerrados y que éstos, a su vez, estén en depresión respecto a su entorno inmediato. Las sustancias de las categorías 3, 4 y 5 deben manipularse en instalaciones cerradas, como cabinas “de guantes” o cabinas “de medio traje” (ver las **Figuras 2.2 y 2.3**), que permiten la manipulación de las sustancias sin que se pueda producir contacto con el trabajador.

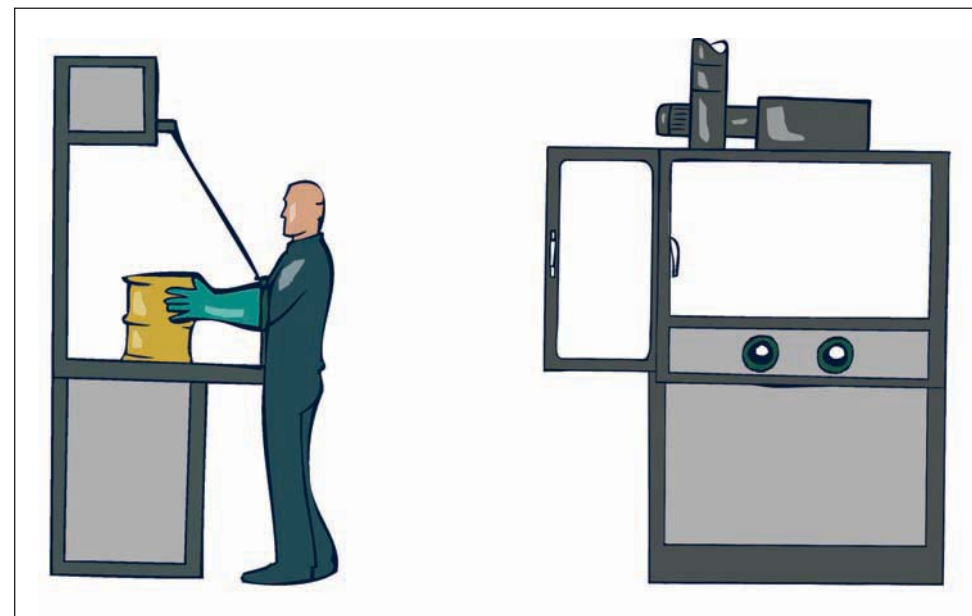


Figura 2.2 Sistemas cerrados: cabina de guantes.

2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

i

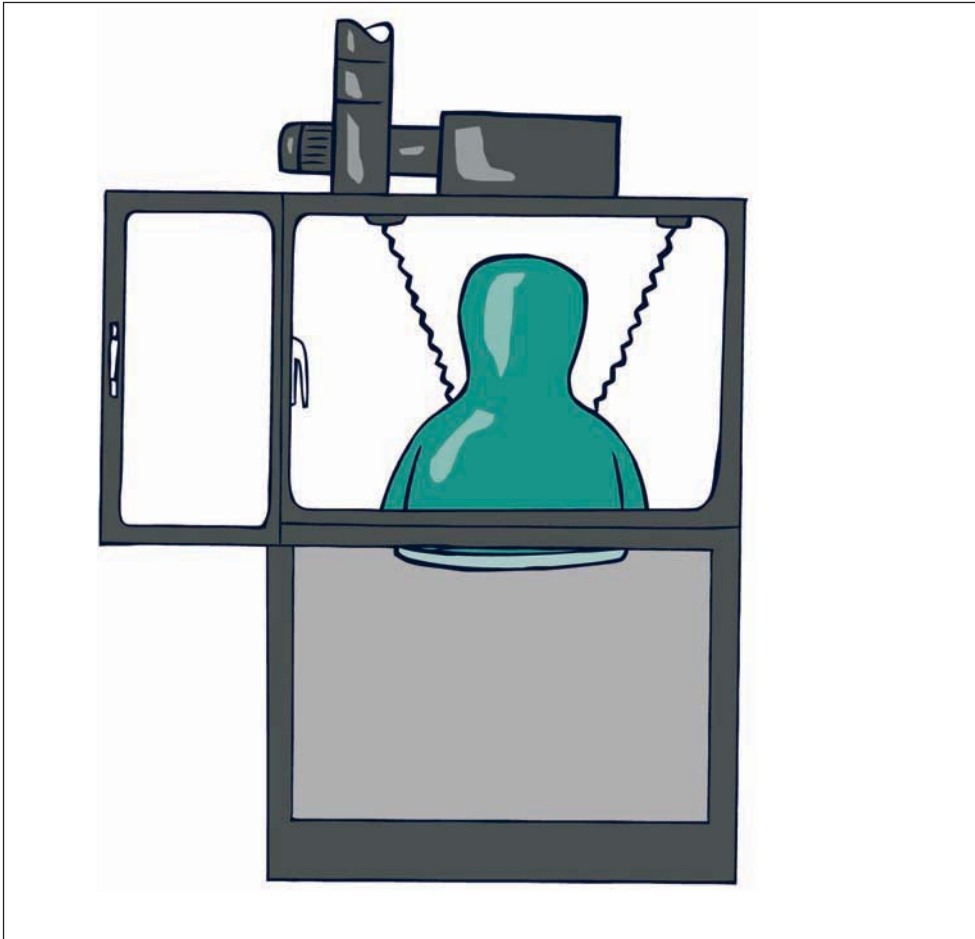


Figura 2.3.a. Sistemas cerrados: cabina de medio traje.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).



Figura 2.3.b. Sistemas cerrados: cabina de medio traje.

2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

El interior de las cabinas de guantes y de las cabinas de medio traje, debe mantenerse en depresión respecto a su entorno inmediato. Para ello es necesario instalar sistemas de aspiración provistos de filtros HEPA. El aire aspirado y filtrado es recomendable emitirlo al exterior, evitando que se recicle en los locales de trabajo. La prohibición de reciclar el aire aspirado debe establecerse en todos los casos cuando se trate de sistemas de **ventilación localizada** y también en los sistemas de **ventilación general** cuando se utilicen sustancias de categoría 4 y 5.

Las especificaciones técnicas de estos sistemas de contención son las siguientes:

- a) Caudal aspiración: 0,25 m³/s por m² de superficie de las puertas abiertas.
- b) Depresión: 6 mmcda (60 Pa) con las puertas cerradas.
- c) Filtros:
 1. Filtros de aire en las puertas de entrada de material.
 2. Filtros HEPA en la unión de la campana al conducto de extracción.
- d) La instalación de filtros HEPA a la salida de la campana garantiza que los conductos de aspiración no estén contaminados.
- e) La instalación del ventilador en el exterior del local garantiza que los conductos de aspiración estén en depresión.
- f) Todos los instrumentos deben estar en el interior de la campana. Debe preverse el control desde el exterior.
- g) Los guantes de goma largos están unidos a los orificios previstos al efecto con juntas estancas.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

En casos excepcionales, las sustancias de categoría 3 pueden ser utilizadas en instalaciones abiertas, como por ejemplo, vitrinas de gases de laboratorio. En este caso, las normas para las cabinas de seguridad biológica (BSC: Biological Safety Cabinets) pueden ser una referencia. Las cabinas de Clase II son abiertas y están provistas de filtro HEPA. Se diferencian por la tasa de circulación del aire y por el hecho de que los conductos contaminados estén a presión positiva o negativa.

Los diferentes tipos de las cabinas de Clase II son los siguientes:

Tipo A: Recirculan aproximadamente el 70% del aire aspirado y filtrado a través de filtros HEPA. El resto del aire se descarga dentro del local donde se halla la cabina. Los conductos contaminados (entre la cabina y el filtro) pueden estar a presión positiva.

Tipo B1: Recirculan el 30% de aire filtrado. El resto se emite al exterior. Tienen los conductos contaminados y los plenos a presión negativa.

Tipo B2: Semejantes a los de Tipo B1, excepto que no recirculan el aire aspirado.

Tipo B3: Son semejantes a los de Tipo A ya que recirculan aproximadamente el 70% del aire. Sin embargo el 30% de aire restante se emite al exterior y los conductos contaminados se mantienen a presión negativa.



2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

En la **Figura 2.4** se muestra un esquema de las cabinas de seguridad biológica de clase II.

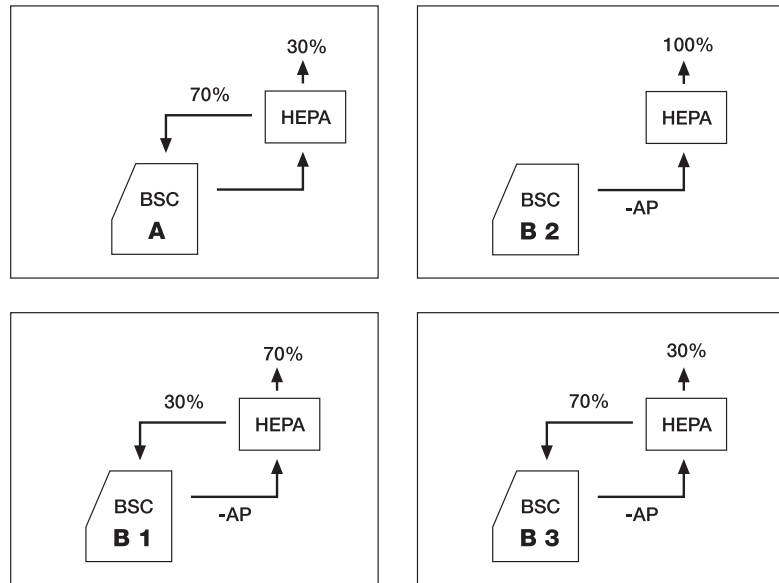


Figura 2.4 Diferentes tipos de cabinas de seguridad biológica de clase II. Cabina de tipo A (superior izquierda); cabina de tipo B1 (inferior izquierda); cabina de tipo B2 (superior derecha); cabina de tipo B3 (inferior derecha).

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

Las cabinas B1 y B2 son las más adecuadas en el caso en que deban manipularse principios activos en sistemas abiertos, ya que producen mayor velocidad de aspiración en la cara frontal de la cabina. En cualquier caso, se recomienda que la velocidad de control en el frontal de la cabina sea, como mínimo, de 0,4 m/s. Adicionalmente, este tipo de cabinas, al no recircular el aire aspirado al interior del local de trabajo, contribuyen a crear una depresión en la zona donde se manipulan las sustancias.

Las cabinas de seguridad biológica de Clase III han de ser totalmente cerradas y se han de mantener en presión negativa, filtrando el aire aspirado con filtro HEPA. Las operaciones se realizan con guantes acoplados a la cabina. La Clase III de seguridad biológica corresponde, por tanto, a los sistemas de contención propuestos para las sustancias de categorías 4 y 5 y recomendados para las de categoría 3 (ver las **Figuras 2.2 y 2.3**).

Los locales donde se manipulan sustancias de categorías 4 y 5 deben estar en depresión respecto a los locales que los circunscriben y éstos, a su vez, en depresión respecto al exterior. Para lograr dichas depresiones, los sistemas de aspiración han de estar provistos de filtros HEPA. La entrada a dichos recintos deberá hacerse a través de esclusas cuyas puertas estén engranadas de forma que las dos puertas de la esclusa no puedan permanecer abiertas simultáneamente.

2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

2.2.2.6. Ventilación localizada en sistemas abiertos

Los sistemas de ventilación localizada deberán diseñarse en cuanto a dimensiones y formas de las campanas, velocidades de captura y velocidades de control, según criterios técnicos de probada solvencia que garanticen un funcionamiento eficaz, como por ejemplo los establecidos en el manual de Ventilación Industrial de la ACGIH .

El aire aspirado no debe ser recirculado en ningún caso y debe filtrarse antes de emitirlo al exterior. Cuando se trabaje con sustancias de las categorías 3, 4 y 5 deberán utilizarse filtros HEPA.

El diseño de los conductos, plenos y la posición de los ventiladores deberá hacerse de forma que los tramos que puedan estar contaminados con sustancias estén en depresión.



Control de contaminantes en sistemas abiertos

La ventilación localizada se aplica para controlar la dispersión de contaminantes químicos cuando se trabaja en **sistemas abiertos**.

Se distinguen dos tipos de sistemas abiertos (ver la **Figura 2.5**):

1) Aquellos en que el foco de contaminación se halla en el interior de una cabina o vitrina, que solo tiene una cara abierta.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

2) Los que el foco de contaminación no está encerrado, y que está separado de la campana del sistema de aspiración localizada.

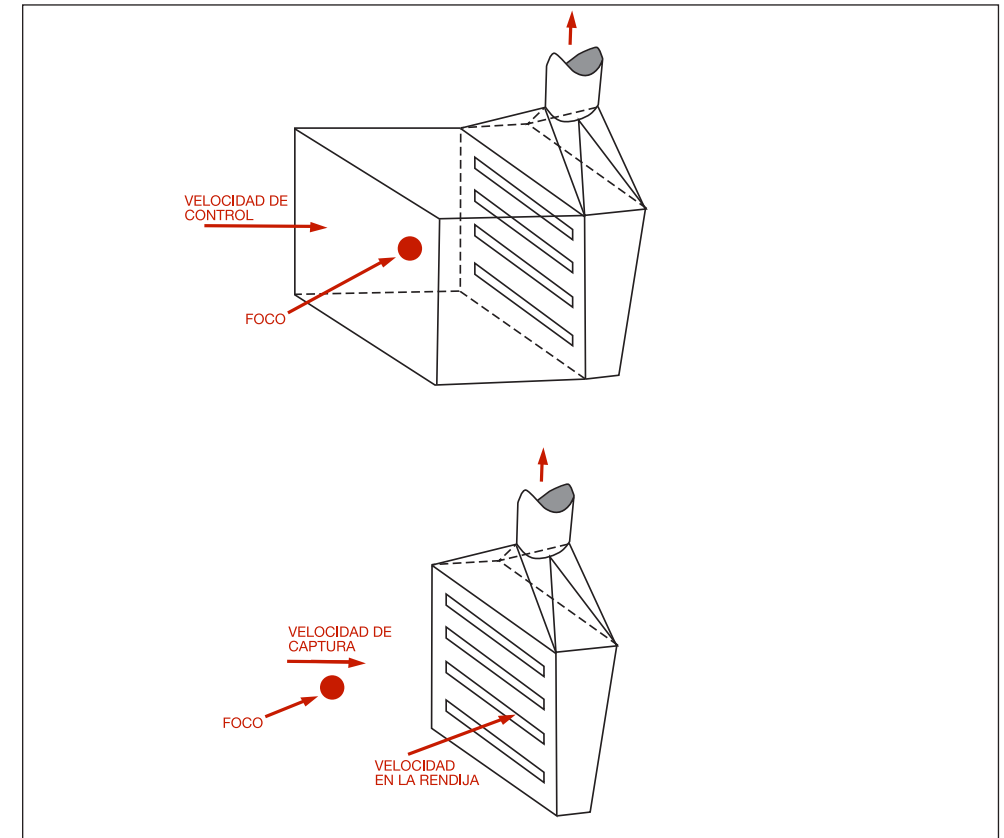


Figura 2.5 Sistemas de aspiración: cabina (superior) y campana (inferior).

2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

En el primer caso para evitar la dispersión de los contaminantes que se generan en el foco, debe mantenerse una **velocidad de control** en la boca de la cabina que evite que los contaminantes puedan salir de ella. En el siguiente punto se describen las características de las cabinas.

En el segundo caso, para lograr que los contaminantes generados en el foco sean conducidos hacia la campana de aspiración, se ha de alcanzar en el foco una **velocidad de captura** suficiente, que depende principalmente de tres factores:

- El **caudal** de aspiración.
- La **forma** de la campana.
- La **distancia** entre la campana y el foco.



La velocidad de captura disminuye muy rápidamente al alejarse de la boca de la campana. Para un conducto de aspiración de sección circular, la velocidad de captura se reduce al 30% del valor que tiene en la boca a una distancia de un radio y 7,5% a un diámetro.

Si se instalan deflectores o pestañas en las bocas de aspiración, se aumenta la eficacia, lo cual produce un aumento de la velocidad de captura.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

En las **Figuras 2.6, 2.7 y 2.8** se relacionan las velocidades de captura (V), con las distancias entre el foco contaminante y la campana (X), y el caudal de aspiración (Q).

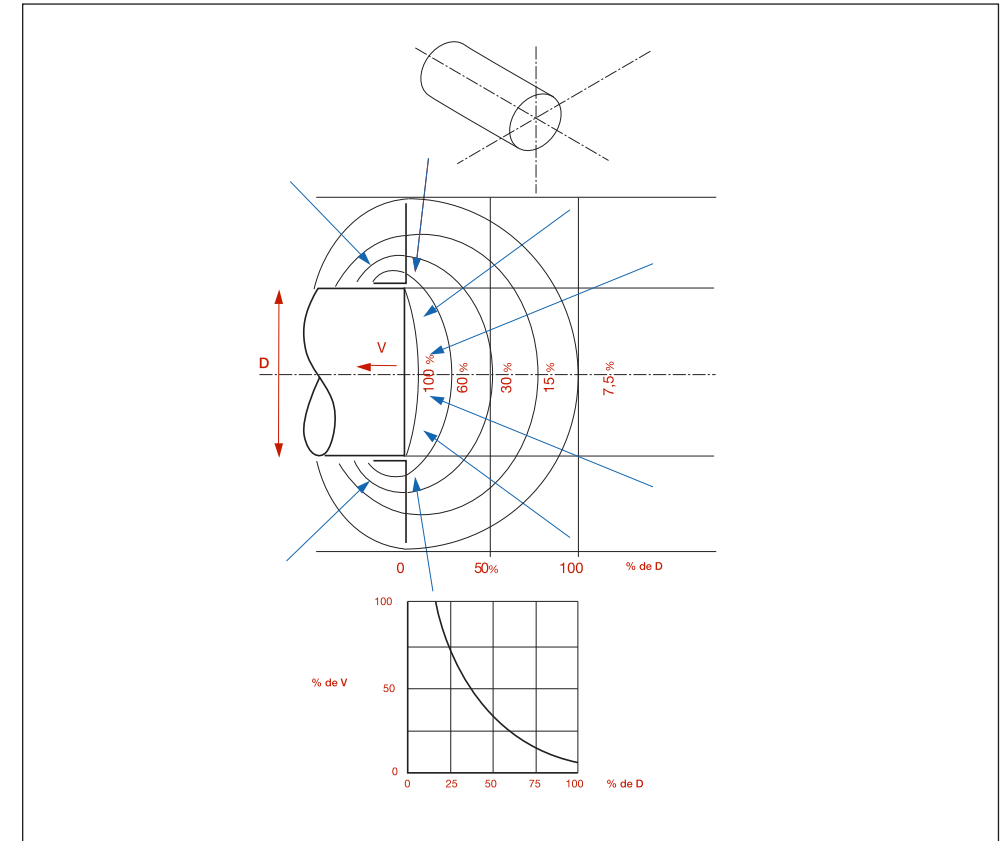


Figura 2.6 Perfiles de igual velocidad (% de la velocidad en boca (V)) en conducciones con abertura circular simple.

2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

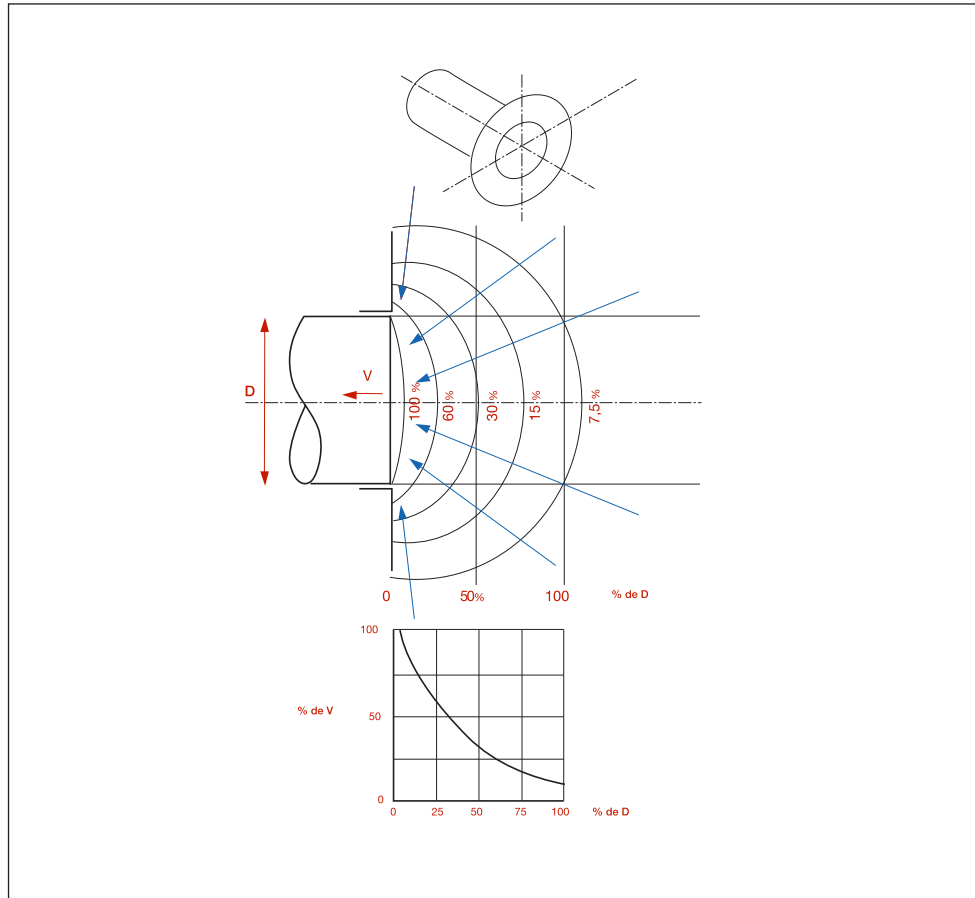


Figura 2.7 Perfiles de igual velocidad (% de la velocidad en boca (V)) en conducciones con abertura circular con pestaña.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

TIPO DE CAMPANA	DESCRIPCIÓN	FACTOR DE FORMA W/L	CAUDAL
	Rendija	0,2 ó menos	$Q=3,7 LVX$
	Rendija con pestaña	0,2 ó menos	$Q=2,6 LVX$
	Campana simple	0,2 ó superior y circular	$Q=V(10X^2+A)$
	Campana simple con pestaña	0,2 ó superior y circular	$Q=0,75V(10X^2+A)$
	Cabina	Adaptada a la operación	$Q=VA=VWH$
	Campana elevada	Adaptada a la operación	$Q=1,4 PVH$ P=Perímetro H=Altura sobre la operación
	Rendija múltiple 2 ó más rendijas	0,2 ó superior	$Q=V(10X^2+A)$
	Rendija múltiple con pestaña. 2 ó más rendijas	0,2 ó superior	$Q=0,75V(10X^2+A)$

Figura 2.8 Cálculo del caudal en función de la distancia y de la forma de la campana (ACGIH. Ventilación Industrial. Ed. Generalitat Valenciana. Conselleria de Treball i Afers Socials. 1992).

2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

Especificaciones de ventilación para cabinas de laboratorio

La cabina de laboratorio, **Figura 2.9**, es un encerramiento al cual se le aplica un sistema de extracción localizada. A continuación se describen las especificaciones de ventilación que deben cumplir:

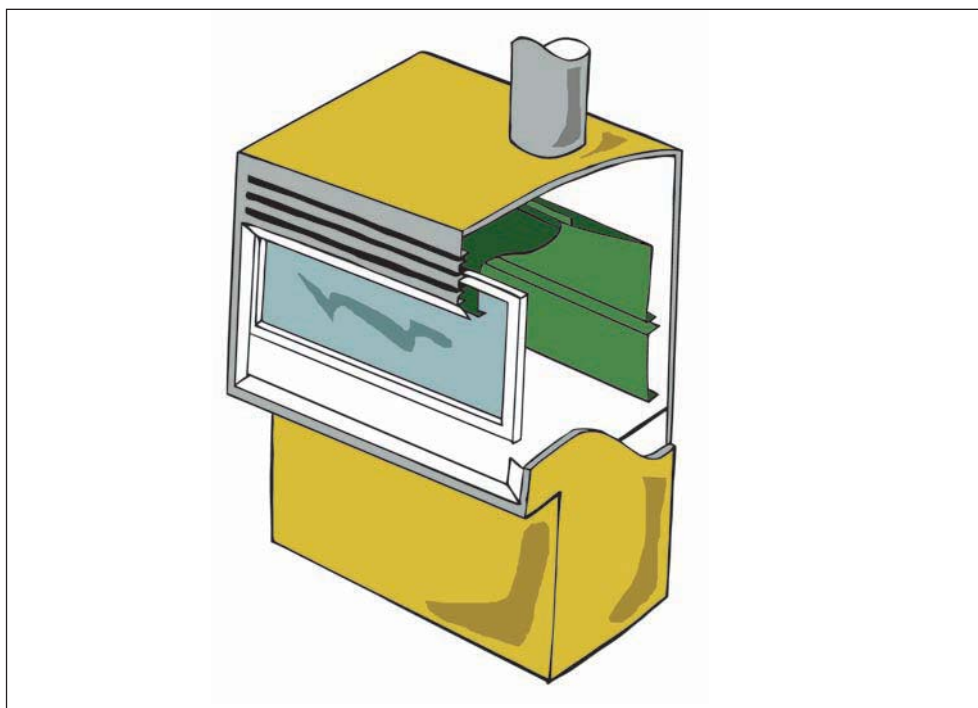


Figura 2.9 Cabina de laboratorio.

a) Caudal aspiración: 0,25 - 0,75 m³/s por m² de superficie total abierta en función de la eficacia de la distribución del aire aportado desde el local.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

b) Control de la posición de las puertas: cuando no se está trabajando en una cabina, pero hay procesos en marcha en su interior, las puertas deben permanecer cerradas para garantizar la correcta captura de los contaminantes que pueden generarse. Una forma de controlar la posición de las puertas consiste en asociar una **alarma de puertas abiertas** con un **detector de presencia** en el frontal de la cabina.

c) Distribución del aire de aporte: durante las operaciones normales, el trabajador permanece de pie frente a la cabina y manipula en su interior. La corriente de aire que entra en la cabina origina torbellinos alrededor de su cuerpo, lo cual puede ser causa de arrastre de los contaminantes del interior de la cabina hacia el exterior. Cuanto mayor sea la velocidad de entrada, mayor será la formación de torbellinos. Por este motivo, las velocidades de entrada elevadas no necesariamente dan lugar a un mayor grado de protección. Las corrientes de aire en el local donde se ubica la cabina tienen un efecto muy importante sobre su funcionamiento. Por ello el diseño del sistema de distribución de aire aportado al local, es tan importante como la velocidad de entrada del aire a la cabina.

d) Se obtienen mejores resultados con velocidades de entrada de 0,25 m/s y una buena distribución de aire de aporte que con 0,75 m/s y una mala distribución de aire.

e) La velocidad de incidencia en la cara frontal de la cabina del aire aportado al local, no debe ser superior a los 2/3 de la velocidad de entrada en la cabina.

f) El aporte de aire al local donde se ubica la cabina debe realizarse a través de paneles de techo o difusores que suministren el caudal de aire a una velocidad media en el panel inferior a 0,3 m/s.

2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

- g) Los equipos del interior de la cabina han de situarse a una distancia de la cara frontal que, como mínimo sea de 15 cm y, preferentemente, superior a 30 cm.
- h) La velocidad de aire en la cara frontal debe estar uniformemente distribuida, de forma que la variación entre las medidas puntuales de velocidad en distintos puntos, con las puertas de la cabina completamente abiertas, debe ser inferior al 10%.
- i) Situar las cabinas alejadas de pasillos de mucha circulación y de puertas de acceso.
- j) Evitar los cantos vivos en los marcos, umbrales y dinteles de la cara frontal de la cabina. Las entradas a la cabina deben tener los bordes redondeados con perfil aerodinámico para evitar turbulencias en el flujo de aire de entrada.
- k) La superficie de trabajo de las cabinas debe estar a un nivel inferior del umbral de entrada.

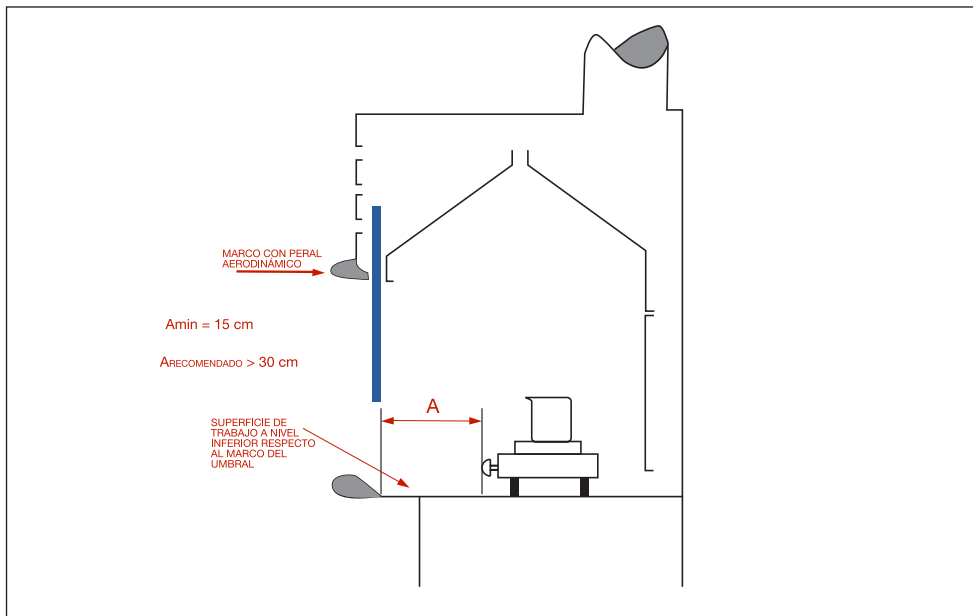


Figura 2.10 Cabina de laboratorio.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

Sistemas de ventilación y contención en la Industria Farmacéutica



Imagen gentileza de NOVARTIS

En la **Figura 2.11** se presenta un esquema de los diferentes sistemas de ventilación y contención empleados en la manipulación de principios activos.

2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

Figura 2.11 Diferentes sistemas de ventilación y contención:



Figura 2.11 a) sistema abierto, ventilación general.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

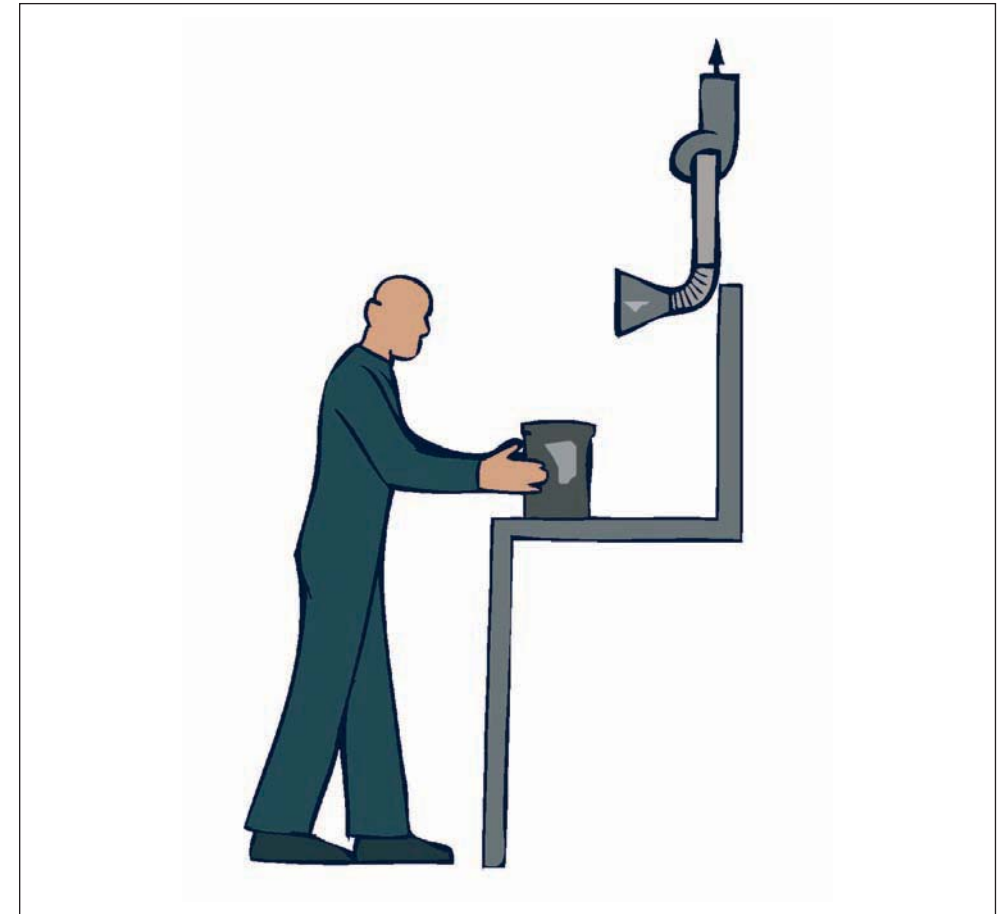


Figura 2.11 b) sistema abierto, ventilación localizada.

2. Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

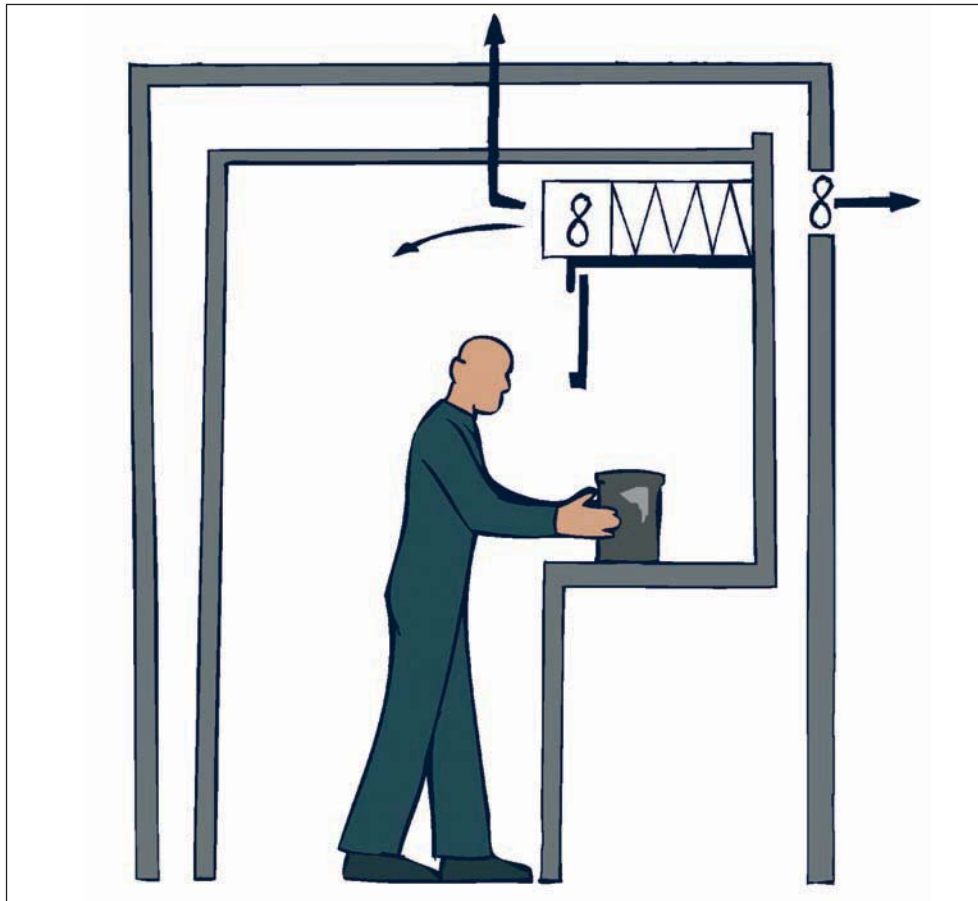


Figura 2.11 c) sistema abierto, vitrina de seguridad con filtro HEPA y con dos escalones de depresión.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

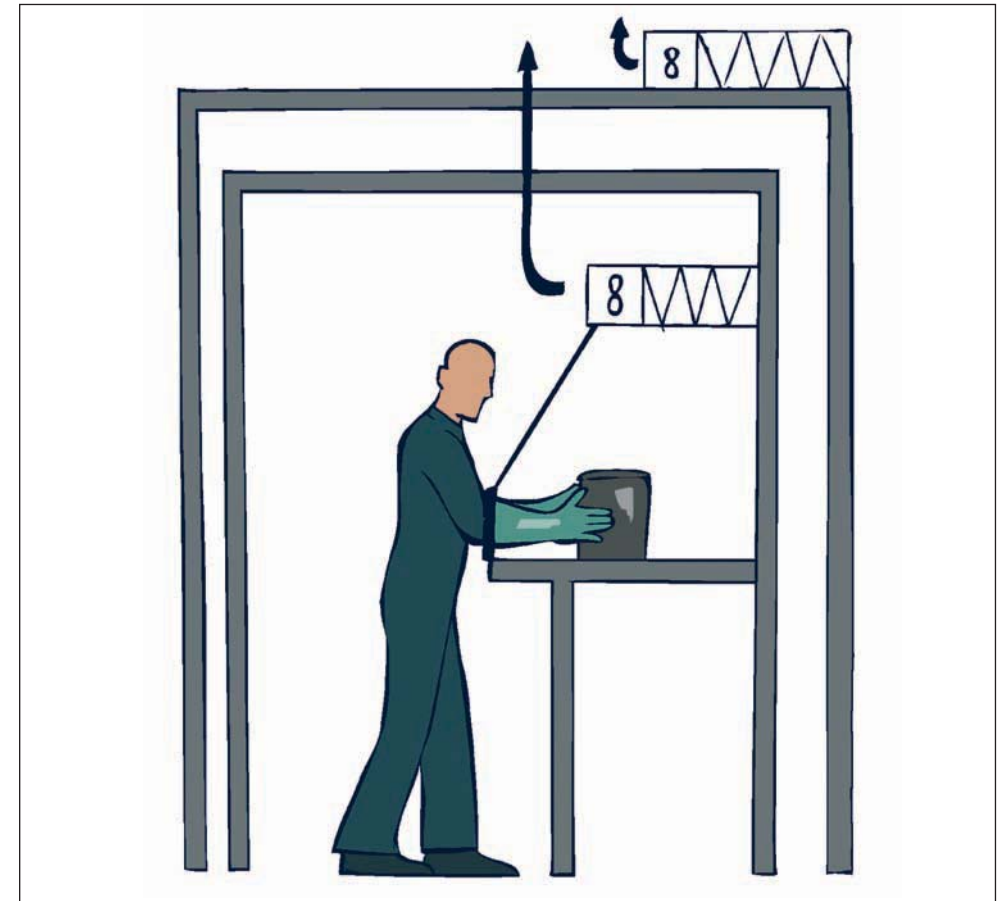


Figura 2.11 d) sistema cerrado, cabina de guantes, dos escalones de depresión, filtros HEPA.

Definición del nivel de contención y protección en los trabajos con principios activos

2. en los trabajos con principios activos

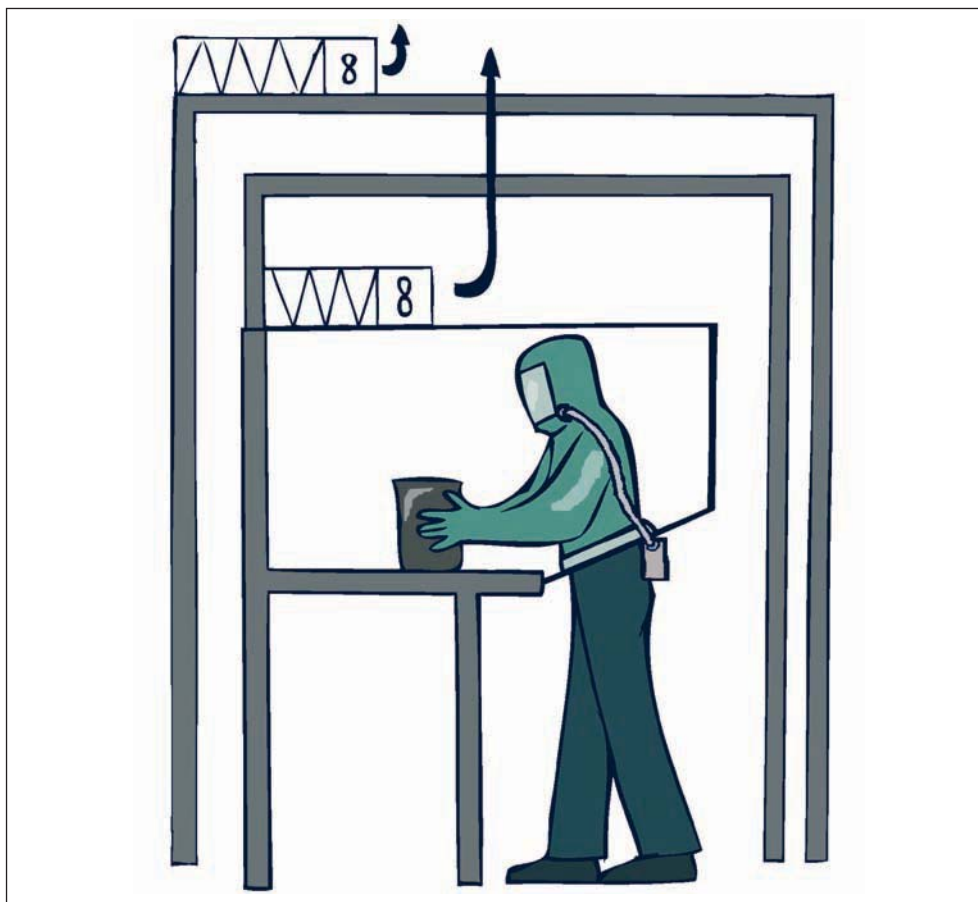


Figura 2.11 e) sistema cerrado, cabina de medio traje, dos escalones de depresión, respirador motorizado de presión positiva.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

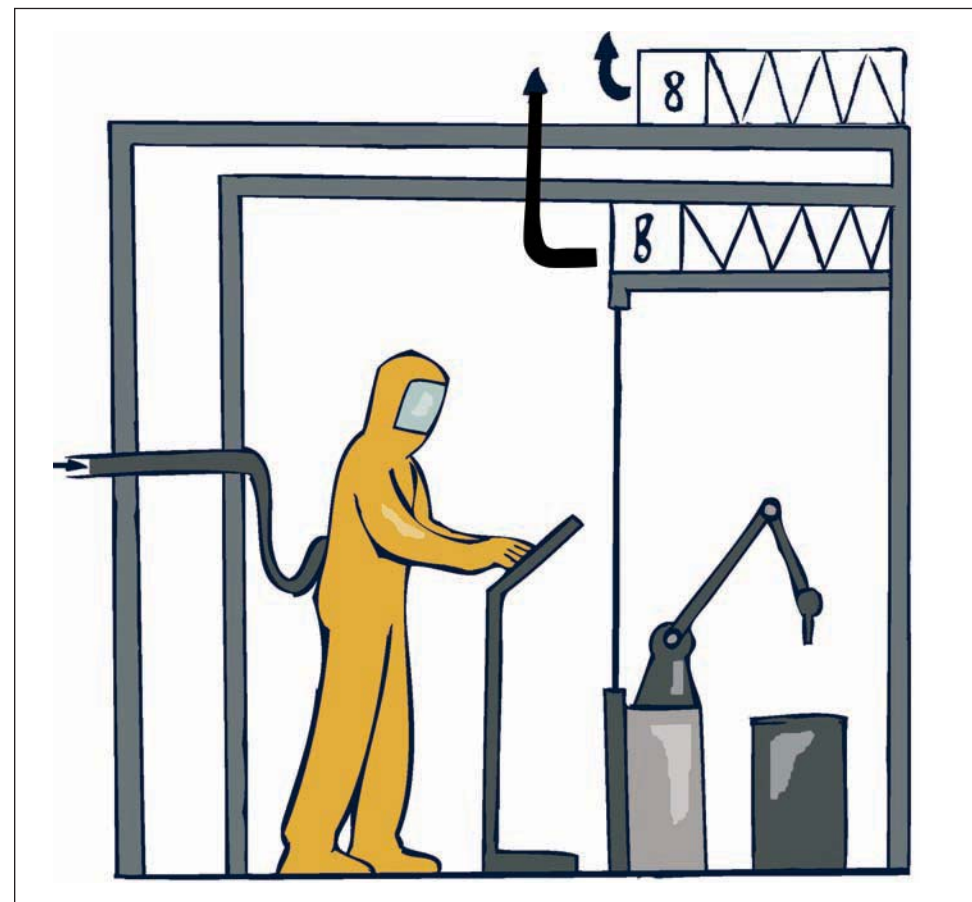


Figura 2.11 f) sistema cerrado, manipulación por control remoto, dos escalones de depresión, respirador de presión positiva con aporte de aire.



3. Tercera fase: Control de la eficacia de las medidas de contención y de las instalaciones y de la exposición laboral de los trabajadores

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

3.1. Introducción

El objeto de esta tercera fase de la Guía de “Control de la eficacia de las medidas de contención de las instalaciones y de la exposición laboral de los trabajadores” es, por un lado, presentar una metodología práctica para la elección de indicadores de la eficacia de los sistemas de contención de las instalaciones y, por otro, establecer un programa higiénico de control de la exposición laboral de los trabajadores.

Una vez finalizadas las Fases I y II de esta Guía de Higiene Industrial Avanzada, donde, por un lado, se ha establecido una metodología para la clasificación de los principios activos, en función de sus propiedades toxicológicas y sus efectos farmacológicos y clínicos, y por otro, se han determinado las medidas técnicas de prevención y contención, a fin de lograr que la exposición de los trabajadores sea aceptable, se requiere comprobar la eficacia de los sistemas de contención implantados y verificar que la exposición de los trabajadores se mantiene dentro de los límites de aceptabilidad a lo largo del tiempo. Estos objetivos últimos se alcanzan desarrollando un proceso de validación de las instalaciones seguido de un Programa de Higiene Industrial Avanzada.

3. Control de la eficacia de las medidas de contención y de las instalaciones y de la exposición laboral

Cabe mencionar la importancia de no obviar las Fases I, II y el proceso de validación de las instalaciones, antes de desarrollar un Programa de Higiene Industrial Avanzada del control de los niveles de exposición de los trabajadores a principios activos. En efecto, la Fase I resulta imprescindible, puesto que en ella se determina de una manera sistematizada la peligrosidad de las sustancias activas que se manipulan. De igual manera, en la Fase II, se determinan las medidas de contención y protección necesarias para poder desarrollar los trabajos en condiciones de aceptabilidad. Se trata de una opinión técnica sobre el cumplimiento de los requisitos exigibles a las instalaciones en base a la categoría de los principios activos que se manipulan.

Una vez cumplidas las especificaciones sobre las medidas de contención y protección, se deben validar las instalaciones a fin de comprobar su eficacia de forma objetiva mediante la toma de muestras. Con ello, se obtiene una prueba ineludible que los sistemas técnicos funcionan correcta y adecuadamente, pudiendo, de esta forma, llevar a cabo, posteriormente, el diseño del Programa de Higiene Industrial Avanzada para demostrar que las condiciones de los trabajadores son aceptables a lo largo del tiempo. Por otro lado, la validación de las instalaciones, permite conocer de antemano a los responsables de las plantas productivas si sus instalaciones pueden asumir la fabricación, en condiciones de exposición aceptables, de nuevas especialidades farmacéuticas en función de la categoría de los principios activos involucrados en la formulación.

Por tanto, este planteamiento sólo tiene sentido si el resultado de la validación de las instalaciones es favorable, porque, en caso contrario, el desarrollo del Programa de Higiene Industrial Avanzada, únicamente demostraría la no aceptabilidad de las condiciones de exposición de los trabajadores.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

En la **Figura 3.1** se presenta, a modo de esquema, los pasos a seguir hasta conseguir la implantación de un Programa de Higiene Industrial Avanzada.

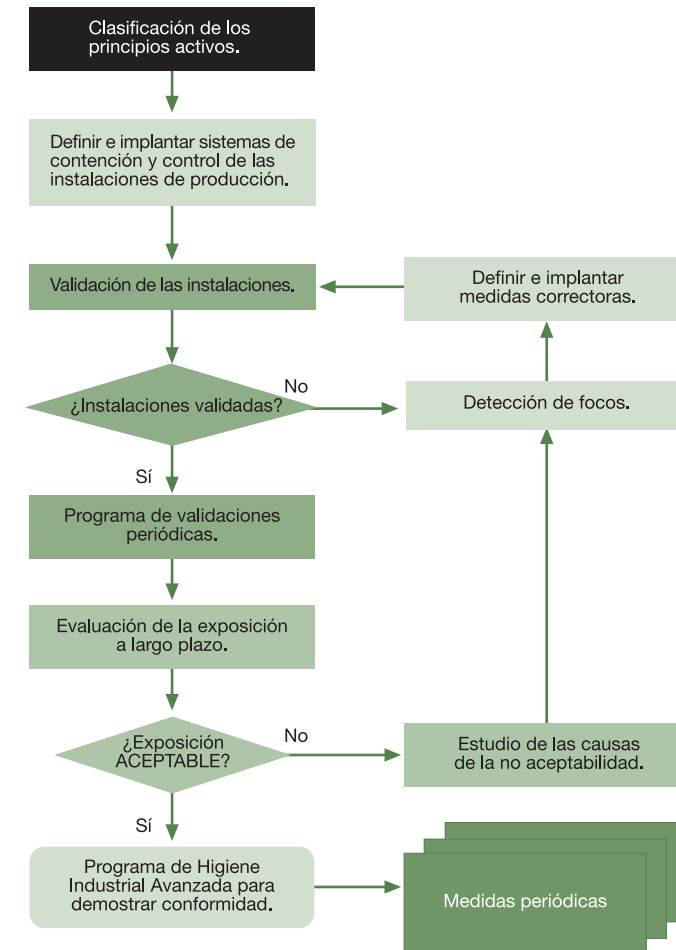



Figura 3.1 Esquema de implantación de un Programa de Higiene Industrial Avanzada.

3. Control de la eficacia de las medidas de contención y de las instalaciones y de la exposición laboral

3.2. Control de la eficacia de las medidas de contención: Validación de las instalaciones.

Una vez se hayan implantado y comprobado que los sistemas técnicos de contención y prevención cumplen con los requisitos mínimos exigibles, en función de la categoría de los principios activos que se manipulan, éstos deberán ser validados y se deberán demostrar que se mantienen a lo largo del tiempo. El proceso de validación se realizará mediante el control de las concentraciones ambientales de principios activos, realizado a través de muestreos de aire en las zonas trabajo. Para las categorías 4 y 5 será necesario también validar las instalaciones mediante muestreos superficiales con el fin de verificar que la hermeticidad requerida ha sido lograda.

 Es obvio que durante el desarrollo de la Fase II es imprescindible haber analizado los procesos que se realizan y los principios activos que intervienen para determinar el nivel de contención requerido. De esta forma, se dispondrá de un inventario de las instalaciones clasificadas por los niveles de contención y control necesarios. Así pues, partiendo de esta lista de control, cada área o unidad deberá ser validada y posteriormente deberán definirse mediciones periódicas con el fin de comprobar que la eficacia se mantiene durante el transcurso del tiempo.

Por ello, lo primero que hay que definir es un sistema de indicadores, basado en los principios activos que se manipulan, que sean adecuados para cumplir este objetivo.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

3.2.1. Selección del sistema de indicadores

Es fundamental seleccionar aquellos indicadores que sean prácticos al sistema. Así, cuando en una unidad o área de la instalación se manipula **un único principio activo, éste será nuestro indicador del control operacional**. Pero, en general, debido a que la mayoría de productos o especialidades farmacéuticas se producen en régimen de campaña, es habitual que en un área se manipulen diferentes principios activos, por lo que en este caso debe seleccionarse aquél clasificado en una categoría superior que resulte más idóneo para llevar a cabo el proceso de validación.

En este proceso de **selección de indicadores**, además de la categoría de cada sustancia, que será la **más restrictiva**, hay que considerar otras características del producto, como la granulometría, facilidad de emisión, etc. así como otros aspectos relacionados con las cantidades que se manipulan y con el análisis y toma de muestra de las sustancias. Otro aspecto a considerar es si se dispone de valor límite de exposición ocupacional (LEO) para poder comparar los resultados obtenidos. En estas circunstancias, el criterio técnico del higienista es fundamental para poder seleccionar el indicador de referencia más adecuado. Sin embargo, cuando este proceso resulte costoso, debido a que se manipulan diferentes principios activos de la misma categoría, puede seguirse la guía que se propone a continuación. Este método, obtenido de la experiencia práctica, se basa en un sencillo sistema de valoración de los aspectos que se consideran más significativos para la selección de un indicador. Los pasos que deben seguirse son los siguientes:

Paso 1:

Listar los principios activos que definen el nivel de contención de un área de trabajo, es decir, en base a los cuales se ha definido las medidas de control y de prevención necesarias.

3. Control de la eficacia de las medidas de contención y de las instalaciones y de la exposición laboral

Paso 2:

Se destacarán los aspectos más relevantes para la selección del indicador según la **Tabla 3.1**.

Tabla 3.1 Criterios a considerar en la selección de indicadores.

CRITERIOS	VALORACIÓN	
	+	-
Facilidad de emisión de la sustancia (E)	Polvo fino o ligero o sustancias muy volátiles.	Sólidos cristalinos y granulares o sustancias poco volátiles.
Cantidad de sustancia manipulada (M)	Sustancia que se manipula mayor cantidad.	Sustancia que se manipula menor cantidad.
Frecuencia de uso (F)	Sustancia que se consume más frecuentemente.	Sustancia que se consume menos frecuentemente.
Metodología analítica para el muestreo ambiental (A)	Se dispone.	No se dispone.
Límites de exposición ocupacional establecido (L)	Sí.	No.
Valor del límite de exposición ocupacional (V)	Más restrictivo.	Menos restrictivo.

Los aspectos que se valoran no son únicamente cualitativos sino que pueden valorarse aspectos de forma comparativa en base a las sustancias que intervienen en el proceso de selección.

La facilidad de pasar al ambiente de trabajo (**E**) y quedarse en suspensión es un punto a favor de selección. Es obvio que aquellas sustancias más pulverulentas o volátiles son más adecuadas que las cristalinas, granulares, o poco volátiles, para emplearse como indicadores, ya que suponen la situación más desfavorable porque pueden alcanzar más fácilmente su valor límite de exposición ocupacional (LEO). Este mismo razonamiento también resulta válido a la hora de considerar las cantidades manipuladas (**M**), ya que cuanto más cantidad de producto se manipula mayor dispersión puede producirse y de esta forma puede alcanzarse más fácilmente los valores de referencia.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

La frecuencia de uso (**F**) también es importante valorarla en el proceso de selección puesto que cuanto más frecuente sea el uso de una sustancia más práctica resultará como indicador. Supongamos por ejemplo que se elige como indicador el principio activo de una especialidad farmacéutica que se realiza una campaña cada dos años. Este parámetro limitará el proceso de validación continua a periodos de tiempo que pueden ser excesivos.

Un aspecto práctico para seleccionar indicadores es si se dispone de un método analítico (**A**) adecuado para realizar el control ambiental. Todos los laboratorios y plantas químicas tienen métodos de análisis para analizar sus productos, pero en ocasiones estos métodos no pueden emplearse ni adaptarse en el campo de la Higiene Industrial porque los rangos de trabajo de estos métodos son superiores a la cantidad de producto que se toman en las muestras de aire. Sin embargo existen alternativas para suplir estas deficiencias como se explicará en el apartado de “Problemática asociada a la toma de muestras de sustancias activas”.

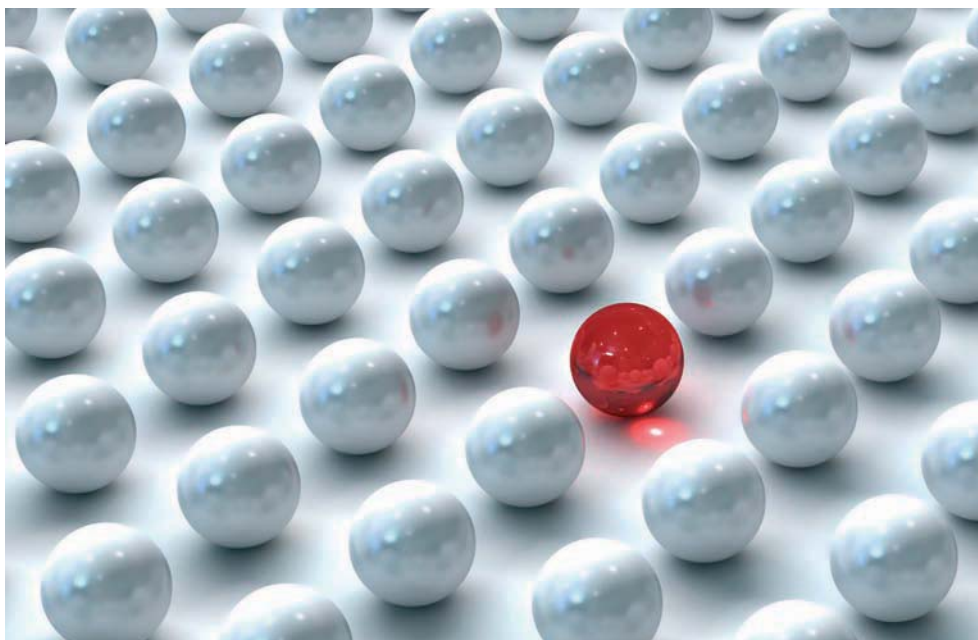
Finalmente debe valorarse si se han establecido los valores límites de exposición ocupacional (valores LEO) (**L**) de cada sustancia, para poder comparar los resultados obtenidos. Este aspecto no debería ser especialmente significativo durante el proceso de selección de un sistema de indicadores, ya que la industria farmacéutica que utiliza o produce principios activos debería elaborar sus propios LEO's internos. Si no se dispone de este dato, puede calcularse un valor aproximado por similitud con compuestos de características similares o bien mediante cálculo numérico. En este último caso debe hacerse un esfuerzo considerable en recabar datos precisos que permitan determinar el valor LEO de una forma fiable. Cuando se disponga de los valores LEO (**V**) resultan más apropiadas como indicadores, aquellas sustancias que tienen los valores más restrictivos, es decir, más bajos.

3. Control de la eficacia de las medidas de contención y de las instalaciones y de la exposición laboral

Paso 3:

El principio activo que disponga de mayor número de puntos positivos será el indicador más idóneo para nuestro sistema.

Así pues, la viabilidad de los indicadores seleccionados dependerá de diferentes criterios que se deberán valorar en su conjunto. Aquellos principios activos que reúnan un mayor número de puntos positivos serán los más apropiados, aunque, en ocasiones puede establecerse que alguno de estos criterios sea especialmente significativo.



Con el fin de facilitar la aplicación de esta metodología se adjunta la **Tabla 3.2** que además sirve de registro para justificar la selección de determinadas sustancias frente a otras, cuando proceda.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

Tabla 3.2 Plantilla de registro de selección de indicadores para cada área de la instalación.

Área	Nivel de contención	Principios activos que definen el nivel de contención	VALORACIÓN (+/-)					Indicador seleccionado	Operaciones consideradas	Observaciones
			E	M	F	A	L			

3.2.2. Validación de las instalaciones

Después de la selección de los indicadores más apropiados, debe establecerse la estrategia de medición que se seguirá para realizar la validación de las instalaciones. Es evidente que antes de alcanzar esta fase se dispone de la instrumentación y metodología analítica necesaria para realizar las mediciones, mediante la captación de muestras para su posterior análisis específico en el laboratorio.

Las mediciones ambientales permiten la determinación de las concentraciones de contaminantes en zonas de trabajo concretas o bien representativas de la composición del ambiente general de la zona a validar. Este tipo de mediciones son útiles para localizar focos de contaminación y eficaces para obtener datos para trabajos posteriores de ingeniería de procesos y control ambiental. Así, pues, como el objetivo perseguido es validar las instalaciones y no realizar una evaluación de exposición laboral de los trabajadores, las mediciones ambientales se consideran suficientes para cumplir el objetivo perseguido.

3. Control de la eficacia de las medidas de contención y de las instalaciones y de la exposición laboral

Cuando en una instalación se manipula un solo principio activo y siempre de una misma manera, la operación que se debe muestrear está claramente definida. Sin embargo, generalmente, los procesos que se realizan en una misma instalación suelen ser diversos y, además de manipularse diferentes compuestos farmacéuticos, cada uno puede tener diferentes modos de manipulación en función de la especialidad farmacéutica que se esté produciendo. De esta forma, el muestreo deberá organizarse de manera que resulte representativo de las tareas que se realizan en la instalación, y que incluya los procesos considerados más relevantes para medir la contención y el grado de protección que ofrecen las instalaciones.



Imagen gentileza de NOVARTIS

En este sentido, es preciso considerar toda la información que se ha tenido en cuenta durante el proceso anterior de selección del indicador. Este proceso de “*lógica difusa*”, seguido previamente, requiere disponer de un gran conocimiento de las sustancias y de los procesos que se

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

desarrollan en las instalaciones e implica determinar las operaciones más relevantes para nuestro objetivo. De hecho, en esta fase previa se tienen en cuenta aspectos como las cantidades de sustancias manipuladas, la frecuencia de manipulación, etc. De esta forma, el muestreo debe incluir todas aquellas operaciones que han sido determinantes anteriormente durante la selección del indicador y por ello es conveniente tenerlas identificadas en la **Tabla 3.2**.

El resultado de la concentración obtenida durante el muestreo se compara directamente con los valores LEO (Límites de Exposición Ocupacional) que se hayan establecido. En el proceso de validación de instalaciones, no se debería tener en cuenta el tiempo de exposición de los trabajadores al principio activo elegido como indicador, puesto que el objetivo último no es realizar una evaluación de la exposición laboral de los trabajadores, sino comprobar de forma objetiva y sistematizada que las instalaciones son válidas para la manipulación de sustancias activas de una determinada categoría.

Se podrá considerar que una instalación está validada cuando el resultado de un muestreo ambiental sea inferior al 30% del valor LEO establecido. Si el resultado de este muestreo se encuentra entre el 30 y el 50% del valor límite, se deberán tomar, al menos, dos muestras más. En este caso, si el valor promedio de las concentraciones obtenidas consecutivamente es inferior al 50% del LEO, la instalación se considerará validada. En cualquier otro caso, deberán detectarse donde existen focos de emisión a fin de implantar las medidas correctoras necesarias. Dada esta situación se podrán emplear equipos de lectura directa tal y como se explica en el apartado de determinación de focos de emisión.

Así pues, cuando las instalaciones cumplan con las especificaciones de validación mencionadas anteriormente, se podrá manipular cualquier principio activo que pertenezca a la categoría para la cual ha sido validada la instalación, o bien a una categoría inferior. Por tanto, desde el punto de vista de la Higiene Industrial, **este enfoque resulta inno-**

3. Control de la eficacia de las medidas de contención y de las instalaciones y de la exposición laboral

vador puesto que permite tomar decisiones estratégicas a los responsables sobre si la planta puede asumir la producción de una nueva especialidad farmacéutica en unas condiciones de trabajo aceptables para los trabajadores expuestos.

3.2.3. Mediciones periódicas de comprobación de la eficacia del nivel de contención

El principal interés de las mediciones periódicas está en objetivos a largo plazo, tales como la comprobación de que las medidas de control permanecen eficaces, para lo cuál, se deberá elegir una determinada estrategia y mantenerla a lo largo del tiempo.

Para que los resultados sucesivos sean realmente útiles se deben poder comparar, esto implica que el cómo, el cuándo y el dónde se recogen las muestras necesitan estar rigurosamente planificados, para asegurar que se puede estimar el error global del muestreo y que podría reconocerse un cambio manifiesto del nivel de contención y protección establecido.



3.3. Determinación de focos de emisión

Cuando sea preciso determinar focos de emisión debido al incumplimiento de la validación de las instalaciones, se hace necesario disponer de una tecnología que permita realizar mediciones in situ que proporcione resultados de una forma inmediata y que indique donde se están produciendo dichos focos. Por tanto, en el caso que nos ocupa, para determinar las concentraciones de los principios activos en el lugar de trabajo, se podría emplear medidores de polvo en continuo. Estos medidores están calibrados con un polvo estándar, por ejemplo, el modelo DustTrak de TSI está calibrado con el polvo patrón ISO 12103-1, también llamado Polvo de prueba Arizona.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).



Periódicamente estos equipos se someten a una calibración con el polvo estándar con lo cual se puede garantizar que mantiene su sensibilidad frente a éste mismo tipo de polvo. Sin embargo, la respuesta frente a otro tipo de polvo, por ejemplo, de un determinado principio activo, puede ser distinta, debido a la diferente granulometría, color, refracción, etc. Por ello, en este caso, es necesario realizar un proceso de calibración respecto al polvo del principio activo objeto de estudio, o lo que es lo mismo, obtener un factor de corrección de los resultados expresados por el equipo (como polvo estándar) para convertirlos en valores de concentración del principio activo considerado. Así pues, el empleo de esta instrumentación requiere realizar un proceso de calibrado previo a partir de la toma de muestras y análisis específico del principio activo.

3. Control de la eficacia de las medidas de contención y de las instalaciones y de la exposición laboral

3.4. Evaluación de la exposición de los trabajadores

Los principios activos empleados en la fabricación de especialidades farmacéuticas están específicamente diseñados para modificar funciones biológicas. Así mismo, pueden suponer un riesgo para los trabajadores de padecer los efectos farmacológicos de dichos principios, sino se implementan las adecuadas medidas de control. Así, mientras estos efectos son considerados deseables en los pacientes que están siendo tratados frente a una determinada patología bajo la supervisión médica, cualquier efecto farmacológico significativo clínicamente que ocurra como resultado de la exposición ocupacional, beneficioso o no, no es aceptable.

Por otro lado, no se dispone de datos epidemiológicos de exposición laboral a estas sustancias activas, al igual que se conoce para otros productos químicos. Es por ello, y dado que en la industria farmacéutica, lo más habitual es trabajar con más de un principio activo, que se hace necesario **establecer un Programa de Vigilancia de la Salud Avanzada que valore los efectos de los principios activos en su conjunto, determinando posibles efectos aditivos, sinergias, etc.**

Para ello, será necesario el establecimiento de un Programa de Higiene Industrial que permita llevar un control de la aceptabilidad de las exposiciones más críticas a las que están expuestos los trabajadores. En este sentido, serán de aplicación las estrategias asociadas tradicionalmente a la higiene del trabajo clásica.

De esta forma, se deberán realizar mediciones personales con el objeto de obtener los valores de las concentraciones de los contaminantes en la inmediata proximidad del trabajador a lo largo de su jornada laboral, y así poder evaluar si la exposición es aceptable o no. Dentro de este contexto, han de tenerse en cuenta los tiempos reales de exposición de los trabajadores a cada

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

uno de los principios activos a fin de ponderar las concentraciones obtenidas y poderlas comparar con los valores de referencia establecidos para una jornada laboral. Y, finalmente, también se deberán considerar las exposiciones simultáneas o consecutivas a más de un principio activo en la determinación de la exposición de los trabajadores.

3.4.1. Mediciones periódicas de comprobación de la aceptabilidad de la exposición laboral.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el principal interés de las mediciones periódicas está en objetivos a largo plazo, tales como la comprobación de que la exposición laboral se mantiene aceptable a lo largo del tiempo.

Así pues, para que la serie de resultados obtenidos sea realmente útil, éstos se deben poder comparar, y por tanto, realizarse bajo las mismas condiciones. De esta forma, los muestreos sucesivos se incluirán en un Programa de Higiene Industrial, donde empleando herramientas estadísticas se podrá calcular la probabilidad de sobreexposición de los trabajadores.



3. Control de la eficacia de las medidas de contención y de las instalaciones y de la exposición laboral

3.5. Programa de higiene industrial

Los Programas de Higiene Industrial se caracterizan por incorporar a lo largo del tiempo un mayor número de resultados que proporcionan cada vez una información más precisa y sólida. De esta forma, se puede detectar si las diferencias observadas se deben a un cambio de tendencias del modelo de exposición, o bien, a una variabilidad por causas aleatorias.

En efecto, las concentraciones ambientales de los contaminantes en el ambiente de trabajo sufren una variabilidad por causas aleatorias y, debido a ello, cualquier serie de resultados obtenidos en un mismo lugar de trabajo, mediante procedimientos de muestreo y análisis análogos, se ajustan a una distribución logarítmica-normal. De esta forma, los criterios de aceptabilidad que deben utilizarse en las mediciones periódicas de comprobación deben establecerse en base a la probabilidad de exceder los Límites de Exposición Ocupacional (LEO's). Estos límites deberán calcularse mediante métodos estadísticos aplicados a los resultados obtenidos de un muestreo aleatorio de las concentraciones ambientales en cada lugar o puesto de trabajo, los cuales se describen a continuación.

La comprobación de la aceptabilidad requiere que se cumpla la condición siguiente:

Que la concentración promedio de cualquier jornada laboral no supera el valor LEO de larga duración.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

A efectos prácticos se propone el siguiente criterio:

Probabilidad de exceder el valor LEO de larga duración		CONSECUENCIAS
≤ 20 %	Situación VERDE	EXPOSICIÓN LABORAL CLARAMENTE ACEPTABLE. Se determinará la periodicidad con la se llevarán a cabo los controles en función de las características de los procesos.
> 20% y ≤ 50%	Situación NARANJA	EXPOSICIÓN LABORAL ACEPTABLE. Se deberá priorizar la toma de muestras a fin de demostrar la exposición claramente aceptable, o no del puesto.
> 50 %	Situación ROJA	EXPOSICIÓN LABORAL CRÍTICA. Debe mejorarse aplicando medidas correctoras y posteriormente iniciar de nuevo un Programa de Higiene Industrial.

Tabla 3.3 Criterios de aceptabilidad de la exposición laboral.

El objetivo final es alcanzar una SITUACIÓN CLARAMENTE ACEPTABLE y demostrar que se mantiene a lo largo del tiempo. No obstante, de forma general, si la concentración de una muestra excede dos veces el LEO establecido, se deberá revisar la instalación a fin de detectar focos de emisión no controlados y validarla de nuevo. Adicionalmente, serían admisibles desviaciones superiores respecto al valor límite establecido en función de las características toxicológicas y farmacológicas de las sustancias activas.

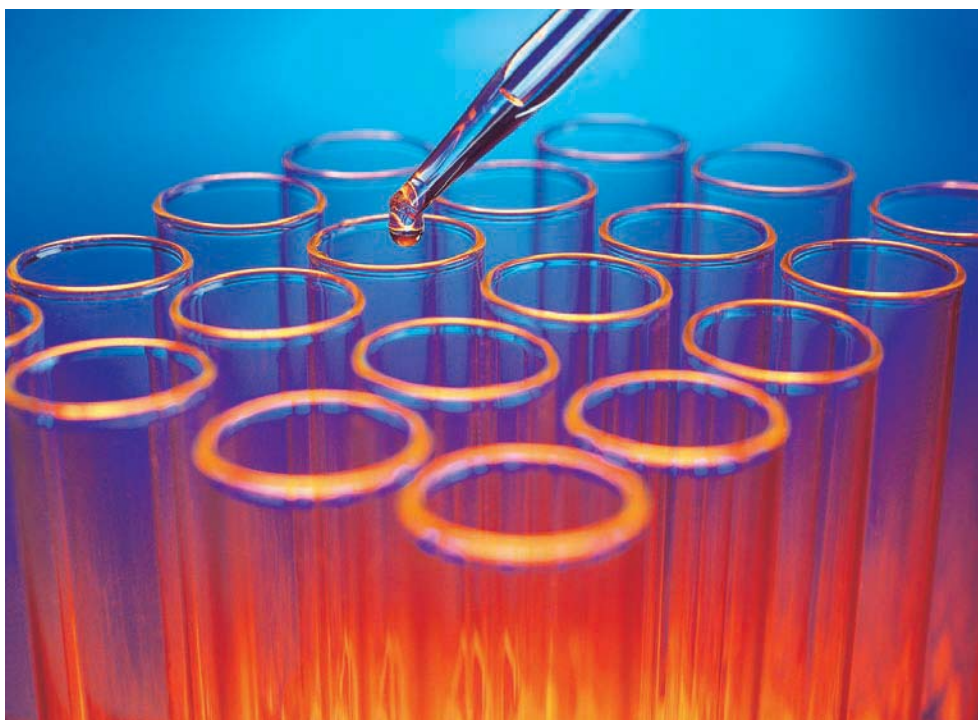
La periodicidad en la toma de muestras del Programa de Higiene Industrial vendrá condicionada tanto por la peligrosidad de las sustancias, como por los procesos donde se encuentran implicadas, como por las políticas internas de las compañías, como por los resultados de la Vigilancia de la Salud de los trabajadores expuestos.



Control de la eficacia de las medidas de contención 3. y de las instalaciones y de la exposición laboral

3.6. Problemática asociada a la toma de muestras de sustancias activas.

La cuantificación del riesgo higiénico o la validez de las instalaciones, para desarrollar ciertas operativas, exige la medición de las concentraciones de las sustancias activas involucradas, mediante un procedimiento analítico que posibilite el conocimiento de estas magnitudes de forma adecuada.



Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

Debido a que en Higiene Industrial las principales vías de entrada de los contaminantes químicos en el organismo son, en primer lugar, la vía respiratoria y, en segundo lugar, la dérmica, puede ser necesario llevar a cabo muestreos de ambas vías de entrada a fin de garantizar la seguridad y la salud de los trabajadores expuestos. De hecho, históricamente, se ha prestado mayor atención a la captación de muestras en aire que al control de la contaminación superficial.

Por otro lado, en el caso de las sustancias activas, es posible no disponer de metodología analítica ni de toma de muestras aplicable a la Higiene Industrial debido a que los valores de referencia pueden llegar a ser muy bajos. Así, el punto más crítico es disponer de métodos analíticos con suficiente sensibilidad para determinar la concentración de una sustancia activa en una muestra ambiental. Esta limitación puede ser subsanada de diferentes formas:

- Mediante la toma de muestras sucesivas a lo largo de varias jornadas laborales donde se acumularía la sustancia activa en suficiente cantidad como para ser detectada y, posteriormente, analizada empleando el método desarrollado para el control de calidad de la sustancia.
- Mediante el desarrollo de metodología analítica específica para determinar el principio activo de interés.
- O bien, adaptando los métodos de control de calidad ya existentes a la toma de muestras ambientales.

Control de la eficacia de las medidas de contención 3. y de las instalaciones y de la exposición laboral

De hecho, existe experiencia práctica en la adaptación de métodos del control de calidad al análisis ambiental de sustancias activas. En efecto, en todas las industrias farmacéuticas, los respectivos departamentos de control de calidad, han desarrollado y puesto a punto metodologías analíticas para determinar sus principios activos, por tanto este “*know-how*” puede emplearse, con adaptaciones, a los objetivos de la Higiene Industrial.

Por otro lado, una vez desarrollada la tecnología necesaria para determinar las concentraciones ambientales de principios activos, es posible emplear medidores de polvo en continuo para obtener de una forma rápida y sencilla, las concentraciones ambientales que se precisa determinar. En este caso, es necesario llevar a cabo “*calibraciones a medida*” del polvo patrón del equipo y el polvo del principio activo objeto de estudio, o, lo que es lo mismo, obtener un factor de corrección de los resultados expresados por el equipo (como polvo estándar) para convertirlos en valores de concentración de sustancia activa.



La combinación de las estrategias mencionadas permitirá a la industria farmacéutica el establecimiento de Programas de Higiene Industrial Avanzada que aseguren el control ambiental y de los trabajadores de una manera eficaz y práctica.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).



4. Conclusiones

- 1) Se ha propuesto clasificar las sustancias activas en categorías en función de sus propiedades toxicológicas, farmacológicas y clínicas.
- 2) Para cada categoría asignada se definen unas determinadas medidas de contención y protección para los puestos de trabajo con principios activos.
- 3) La implantación de las medidas de contención requiere que las instalaciones cumplan con los requerimientos técnicos asignados a la categoría más elevada de los principios activos con los que se pretende trabajar.
- 4) Se establece la necesidad de validar las instalaciones previamente para determinar si la manipulación de principios activos de una determinada categoría cumple con los requisitos de contención exigibles a dicha categoría. Para ello, se seleccionarán uno o varios indicadores que sean prácticos al sistema.
- 5) Una vez las instalaciones han sido validadas se desarrollará un Programa de Higiene Industrial Avanzada para el control de la exposición laboral de los trabajadores.

4. Conclusiones

6) La validación de las instalaciones y el Programa de Higiene Industrial Avanzada para el control de la exposición laboral de los trabajadores se deberá mantener a lo largo del tiempo. De este modo, la empresa es capaz de demostrar que las condiciones de trabajo se han mantenido aceptables de acuerdo con los criterios que hayan existido en cada momento, a lo largo de la vida profesional de los trabajadores.

7) El enfoque propuesto en esta Guía resulta innovador, puesto que permite tomar decisiones estratégicas a los responsables de las empresas farmacéuticas, sobre si las instalaciones pueden asumir la producción de una nueva especialidad farmacéutica en unas condiciones de trabajo aceptables para los trabajadores expuestos.





5. Resumen y propuestas de futuro

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

En la industria farmacéutica se pone de manifiesto, por un lado, la necesidad de establecer Programas de Higiene Industrial que sean capaces de controlar las situaciones de riesgo para los trabajadores que se encuentran expuestos a principios activos, para los cuáles no existen límites de exposición ocupacional proporcionados por algún organismo nacional o internacional y, por otro lado, que la empresa disponga de capacidad demostradora que ha establecido medidas de control para las situaciones de riesgo detectadas a la luz de los conocimientos científicos disponibles en ese momento.

Ante la manipulación y exposición de los trabajadores del sector farmacéutico a los principios activos es preciso desarrollar un correcto Programa de Higiene Industrial y plantearse un análisis siguiendo una serie de fases para su estudio:

- 1) Clasificación estándar de los principios activos.
- 2) Definición del nivel de contención y protección.
- 3) Control de la eficacia de las medidas de contención de las instalaciones y de la exposición laboral de los trabajadores.

5. Resumen y propuestas de futuro

A continuación, se presenta un esquema de actuación a seguir para implantar un programa de control de la exposición a principios activos en la industria farmacéutica.

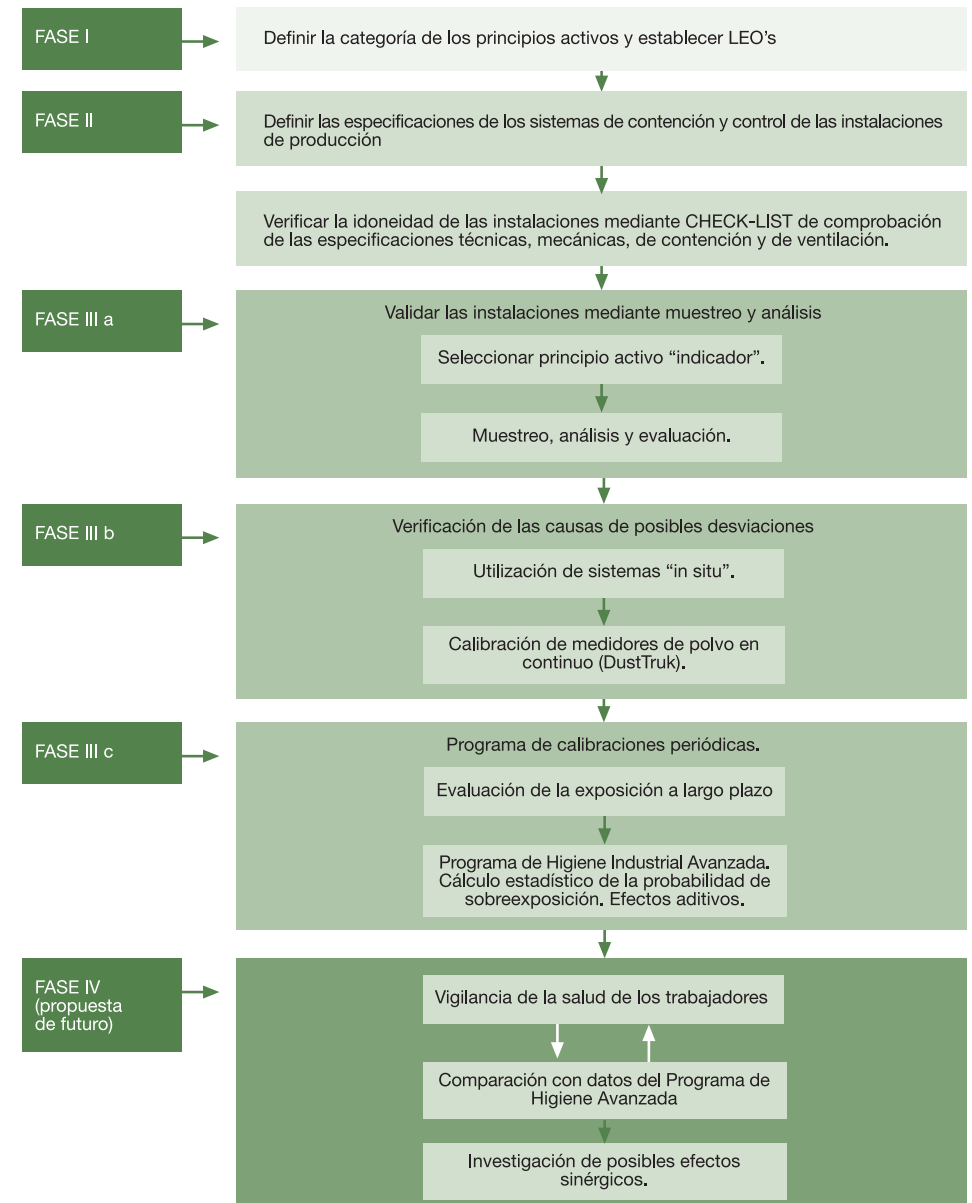
Las tres fases que se proponen en la presente Guía podrían completarse con un Programa de Vigilancia de la Salud Avanzada que valore los efectos de los principios activos en su conjunto, determinando posibles efectos aditivos, sinergias, efectos de la exposición a largo plazo (enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, efectos cancerígenos, mutagénicos y teratogénicos, etc.).

Estos Programas se podrían completar con la investigación de marcadores biológicos, similares a los **Valores Límite Biológicos** establecidos para algunos compuestos químicos, que aportasen una información más objetiva referente a la exposición a principios activos de los trabajadores. Así mismo, estos Valores Límite Biológicos también servirían para valorar la eficacia de las medidas de protección y contención, tanto individuales como colectivas, de los puestos de trabajo.

En este sentido, se corrobora que la Higiene Industrial y la Medicina del Trabajo son disciplinas complementarias y que han de trabajar en estrecha colaboración a fin de garantizar la protección de los trabajadores.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).





i

6. Bibliografía

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

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**. 2005. 20-26.

Ader, A.W. *Pharmaceuticals in the Environment: Emerging environmental contaminants - Approaches to fate and effects testing of active pharmaceutical ingredients*. SafeBridge Consultants, Inc. 2005.

Agius, R. *Occupational exposure limits for therapeutic substances*. **The Annals of the Occupational Hygiene**. 1989. 33 (4). 555-562.

American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *Ventilación industrial*. Ed. Generalitat Valenciana. Conselleria de Treball i Afers Socials. 1992.

Avis, K.E and Levchuck, J.W. *Special considerations in the use of vertical laminar-flow workbenches*. **American Journal of Hospital Pharmacy**. 1984. 41. 81 - 87.

6. Bibliografía

Binks, S.P. *Occupational toxicology and the control of exposure to pharmaceutical agents at work*. **Occupational Medicine**. 2003. 53. 363-370.

Black, L.A. and Presson, A.C. *Hazardous drugs*. **Occupational Medicine**. 1997. 12 (4). 669 - 685.

Bryan, D. and Marback, C. *Laminar - airflow equipment certification: what the pharmacist needs to know*. **American Journal of Hospital Pharmacy**. 1984. 41. 1343 - 1348.

Christensen, C.J., Lemasters, G.K. and Wakeman, M.A. *Work practices and policies of hospital pharmacists preparing antineoplastic agents*. **Journal of Occupational Medicine**. 1990. 32 (6). 508 - 512.



Chung, J., Brookes, A. S., Cooke, M.F. and Hrytsak, M.D. *Potent compound manufacturing in the pharmaceutical pilot plant*. **Pharmaceutical Engineering**. 1998. 8 - 22.

Farris, J.P., Ader, A.W. and Ku, R.H. *History, implementation and evolution of the pharmaceutical hazard categorization and control system*. **Chemistry Today**. 2006. 24. 5-10.

Griffiths, M.C. and Mueller, P.M. *Profiling activities and risks producing highly potent development APIs*. **Pharma Chem**. 2006. 3-7.

Guest, I. and Newton, D. *Industrial hygiene in the pharmaceutical industry*. **Occupational Medicine**. 1997. 12 (1). 81 - 94.

Heron, R. J.L. and Pickering, F.C. *Health effects of exposure to active pharmaceutical ingredients (APIs)*. **Occupational Medicine**. 53 (6). 357 - 362.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

INRS. *La prévention du risque toxique lié à la fabrication des médicaments*. **Documents pour le médecin du travail**. 1998. 75.

Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. *Límites de exposición profesional para agentes químicos en España*. Ed. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 2007.

Ku, R.H. *An overview of setting Occupational Exposure Limits (OELs) for pharmaceuticals*. **Chemical Health and Safety**. 2000.

Leidel, N. A., Busch, K.A. and Lynch, J.R. *Occupational exposure sampling strategy manual*. Cincinnati, Ohio. National Institute for Occupational Safety and Health. 1977.

McDiarmid, M.A., Schaefer, J., Richard, C. L., Chaisson, R.E and Tepper, B.S. *Efficacy of engineering controls in reducing occupational exposure to aerosolized pentamidine*. **Chest**. 1992. 102. 1764 - 1766.

McHattie, G.V, Rackham, M. and, Teasdale, E.L. *The derivation of occupational exposure limits in the pharmaceutical industry*. **Journal of the Society of Occupational Medicine**. 1988. 38. 105 - 108.

McQuiston, F.C. and Parker, J.D. *Heating, ventilating and air conditioning*. Third edition. Ed. John Wiley & Sons, Inc. 1988.

Mulhausen, J. R. and Damiano, J. *A strategy for assessing and managing occupational exposures*. Second edition. Ed. AIHA Press. 1998.

6. Bibliografía

Naumann, B.D., Sargent, E.V., Starkman, B.S., Fraser, W.J. Becker, G.T. and Kirk, G.D. *Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients*. **American Industrial Hygiene Association Journal**. 1996. 57. 33-42.

Naumann, B.D. and Sargent, E.V. *Setting occupational exposure limits for pharmaceuticals*. **Occupational Medicine**. 1997. 12 (1). 67 -80.

Obiols, J. *Los fármacos en la industria farmacéutica (I): exposición y riesgos para la salud*. Notas Técnicas de Prevención del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 2007. 721.

Obiols, J. *Los fármacos en la industria farmacéutica (II): control de la exposición por categorías*. Notas Técnicas de Prevención del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 2007. 722.

Obiols, J. *Los fármacos en la industria farmacéutica (III): evaluación de los riesgos de los principios activos*. Notas Técnicas de Prevención del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 2007. 723.

Obiols, J. y Galisteo, M. *Los fármacos en la industria farmacéutica (IV): valores guía de exposición laboral*. Notas Técnicas de Prevención del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 2007. 724.

Olson, M.J., Binks, S. P., Newton, D.L. and Clark G.C. *Establishing guidance for the handling and containment of new chemical entities and chemical intermediates in the pharmaceutical industry*. **Occupational Medicine**. 1997. 12 (1). 49 - 65.

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

OSHA, U.S. Department of Labour. *Controlling occupational exposure to hazardous drugs*. **American Journal of Health-System Pharmacy**. 1995. 52. 1669 -1685.

Rackham, M., McHattie, G.V. and Teasdale, E.L. *Occupational hygiene measurement strategy in the pharmaceutical industry*. **Journal of the Society of Occupational Medicine**. 1989. 39.15-18.

Sargent, E. V. and Kirk, D. *Establishing airborne exposure control limits in the pharmaceutical industry*. **American Industrial Hygiene Association Journal** 1988. 49 (6). 309 - 313.

Teichman, R.F., Fallon, L.F. and Brandt-Rauf, P.W. *Health effects on workers in the Pharmaceutical industry: a review*. **Journal of the Society of Occupational Medicine**. 1988. 38. 55-57.

Tomei, F., Iavicoli, S. Iavicoli, A. Papleo, B. and Baccolo. T.P. *Liver damage in pharmaceutical industry workers*. **Archives of Environmental Health**. 1995. 50 (4). 293 - 297.

Walker, L., *Process containment design for development facility - part I*. **Pharmaceutical Engineering**. 2002. 72 -76.

UNE-EN-689. *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 medición*. 1996.

6. Bibliografía

Bases de datos

- Chlorhexidine Salts. **POISINDEX** ® **Managements**.
- Chlorhexidine gluconate 2.5 mg. PerioChip ® .
- Chlorhexidine. TOX STN.
- Prpms-LOXAPINE. Product Monograph. **Pharmascience Inc.** 2000.
- Antidepressants, Dibenzoxazepine. **POISINDEX** ® **Managements**.
- LOXAPINE SUCCINATE. **MSDS-OHS**. 2006.





7. Agradecimientos

Exposición ocupacional, pongamos los límites

Guía de Higiene Industrial Avanzada para el Control en la Industria Farmacéutica de la Exposición a Principios Activos sin Valor LEO (Límite de Exposición Ocupacional).

Agradecemos a la Industria Farmacéutica MEDICHEM su colaboración en este proyecto y muy especialmente a la Sra. Raquel Bou y al Sr. Antonio Corvillo.

