

Industria farmacéutica: prevención de la exposición a principios activos en los laboratorios

Mesures préventives pour l'exposition professionnelle à des ingrédients actifs dans laboratoires de l'industrie pharmaceutique
Preventive measures for the occupational exposure to active ingredients in laboratories of the pharmaceutical industry

Redactores:

Jordi Obiols Quinto
Ldo. en Ciencias Biológicas y en Farmacia

Xavier Solans Lampurán
Ldo. en Ciencias Biológicas

CENTRO NACIONAL DE
CONDICIONES DE TRABAJO

Verónica García Martínez
Lda. en Ciencias Ambientales
IPSEN PHARMA, S.A.

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

Las medidas preventivas de la exposición a principios activos farmacéuticos indicadas en la Nota Técnica de Prevención (NTP) n° 798 se aplican en la presente NTP a los laboratorios de dicha industria. La característica de estos laboratorios es la especificidad de las operaciones que se realizan y el hecho que las cantidades de principios activos manipuladas son, en general, pequeñas.

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

1. INTRODUCCIÓN

La clasificación de un principio activo (API -Active Pharmaceutical Ingredient-) mediante un sistema de categorías, basado en la toxicidad y la potencia farmacológica del mismo, que asocia cada categoría con unas determinadas medidas relativas a los ambientes de trabajo, controles de ingeniería, procedimientos de trabajo y equipos de protección personal, es un aspecto muy importante para la prevención de los riesgos para la seguridad y la salud de los trabajadores de la industria farmacéutica.

Partiendo de las ideas generales sobre categorías de peligro de los principios activos farmacéuticos y siguiendo la línea expuesta en anteriores Notas Técnicas de Prevención (NTP n° 721-724 y 798) se proponen las medidas preventivas específicas a aplicar en los distintos

() Han colaborado en la redacción de la presente NTP los siguientes miembros del grupo de trabajo:*

Alex Arévalo, Montse Closa y César Valera (Boehringer Ingelheim España S.A.); M^a Paz Arias (Esteve Química S.A.); Begoña López (Lab. Dr. Esteve); Esther Bricios y Sonia Rubio (Grupo Uriach); Serafín Barrena y Estefanía Carrasco (Grupo Ferrer Internacional); Jordi Jansá (Interquim S.A.); Verónica García (Ipsen Pharma); Xavier Guardino, Jordi Obiols, Xavier Solans y M^a Gracia Rosell (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo); Enric Moyés y Joan Portella (Almirall Prodesfarma); Margarita Martínez (Grupo Chemo); Carlos Berrade (Laboratorios Cínta SA); José Carlos González (Unión Químico Farmacéutica, SA); Gemma Vallés (Kern Pharma); José M^a Ruiz (Novartis Farmacéutica S.A.); Antonio José Márquez (Farmhispania).

laboratorios en los que se manipulan estos productos, en general, en pequeñas cantidades en comparación con su producción a escala industrial.

2. TIPOS DE LABORATORIOS

Por laboratorio se entiende el espacio dotado de instalaciones, medios adecuados y condiciones controladas donde se desarrollan tareas de investigación, experimentación y mediciones, con muchas variaciones en sus características atendiendo a las necesidades concretas y fines específicos a que ha de dar cumplimiento.

Con variaciones, dependiendo de sus finalidades concretas, en la industria farmacéutica se pueden distinguir los siguientes laboratorios:

- Laboratorios de Análisis.
 - Para productos de I+D.
 - Control de calidad de fabricación API y control de calidad de la especialidad farmacéutica.
- Laboratorios de Síntesis Química.
 - Investigación.
 - Desarrollo.
- Laboratorios de Galénica.
- Laboratorios de Microbiología (además del riesgo por manipulación de API, riesgo biológico).
- Laboratorios de Toxicología (además del riesgo por manipulación de API, riesgo biológico).

En la tabla 1 se resumen, agrupados, los principales tipos de laboratorios, con sus actividades más frecuentes y técnicas empleadas, así como las cantidades orientativas

Tipo laboratorio	Actividad y técnicas		Cantidades aproximadas	Operaciones
Laboratorios de análisis: Fabricación de APIs (principios activos).	(1) Control de calidad: materia prima, producto intermedio y producto final. Análisis instrumental: HPLC o CG. Pesadas mg. Disoluciones. Viales cromatografía.	(2) Técnicas convencionales: valoraciones, determinación de KF, cenizas, colorimetrías.	En: (1) Pesadas de mg. (2) Pesadas de g.	En fase sólida: Pesada. Envasado. Muestreo. Carga de equipos. Secado. Molienda. Tamizado. Calcinación.
Laboratorios de análisis: Fabricación de especialidades farmacéuticas.	Control calidad: materia prima (excipiente y API), producto intermedio y producto final.	(3) Galénica: Análisis especialidad farmacéutica: API en producto acabado, sustancias relacionadas, uniformidad, variabilidad, características físicas. Desarrollo analítico, nuevas especialidades.	Depende de la forma farmacéutica. En (3): -En forma de comprimidos: entre 5 y 20 unidades (hasta 500 mg/comprimido). -1g de producto -Test disolución: 6 comprimidos por test aprox.	En forma líquida: Valoraciones. Análisis instrumental. Reacción química en estado líquido. Extracción líquido-líquido. Destilación. Cristalización. Rotavapor. Operaciones mixtas: Filtración. Cromatografía en columna. Liofilización. Desecho de muestra.
Laboratorios de síntesis química.	Operaciones propias de laboratorio de síntesis. Manipulación productos sólidos, disoluciones, suspensiones.	(4) Investigación. Síntesis de muchos compuestos nuevos. (5) Síntesis mejorada de algunos compuestos con actividad farmacológica.	En: (4) Menos de 10 g. (5) Hasta 0,5 Kg.	

Tabla 1. Tipos de laboratorios y tareas o actividades más frecuentes.

de producto manipuladas. Evidentemente, las medidas preventivas serán más exigentes en aquellas fases en las que hay un desconocimiento de la actividad farmacológica o toxicológica de las sustancias manipuladas

No se incluyen los laboratorios de microbiología ni toxicología por sus especiales características. En cualquier caso, en estos laboratorios se deberán adoptar las medidas preventivas correspondientes a las operaciones análogas comentadas en esta NTP.

3. RECOMENDACIONES PREVENTIVAS EN LOS LABORATORIOS

Una forma de organización preventiva para el control de la exposición a los principios activos farmacéuticos se basa en el establecimiento de categorías de peligrosidad, a cada una de las cuales se asocian unas determinadas medidas preventivas. Esta clasificación de los principios activos en categorías se comenta de forma específica en las NTP nº 722 y 798.

Sin embargo, aparte de la potencia farmacológica y la toxicidad, que definen cada categoría, deben tenerse en cuenta otros factores que pueden hacer variar los requerimientos de seguridad para su manipulación y la adopción de medidas preventivas concretas. Por ello, las medidas propuestas, además de no ser exhaustivas, sino sólo indicativas, deben tomarse exclusivamente como referencia, y adecuarse específicamente en cada caso a los resultados de la evaluación de riesgos de la operación. Un caso muy específico de esta situación son las operaciones de mantenimiento que, en muchos casos, no serán generalizables, requiriendo medidas mucho más concretas que solamente se podrán adop-

tar a partir de la preceptiva y específica evaluación de riesgos.

Por otro lado, se observarán recomendaciones que *sensu stricto* podrían considerarse innecesarias o redundantes, como, por ejemplo, la utilización de dispositivos de protección respiratoria, a pesar de trabajar en cabinas de seguridad. Desde el punto de vista formal, si una cabina está validada y es sometida a los correspondientes controles periódicos de funcionamiento que garantizan la imposibilidad técnica de que haya fugas, y la manipulación en su interior se realiza de forma correcta, la protección respiratoria sería innecesaria. Sin embargo, en este caso, extensible a otras situaciones, se ha optado por un reforzamiento de las medidas de protección atendiendo a dos posibilidades que nunca son descartables al 100%; por un lado, que pueda haber un fallo del sistema que, a pesar de todas las medidas (controles, alarmas), pase inadvertido al operador y, por otro, que a pesar de que el manual de operaciones esté claramente establecido y de que la formación, entrenamiento y experiencia del trabajador estén suficientemente acreditadas, se cometan errores de operación.

Cualquiera de estas dos situaciones, ya sea de manera esporádica o permanente, podría generar una exposición por vía inhalatoria del trabajador que, por el tipo de sustancias manipuladas, principios activos de las categorías 3 (alta toxicidad y alta potencia farmacológica) y 4 (muy alta toxicidad y muy alta potencia farmacológica), debe evitarse.

En las tablas 2, 3, 4 y 5 se resumen las medidas preventivas recomendadas para la manipulación de principios activos en forma sólida y en las tablas 6, 7, 8 y 9 las correspondientes a las formas líquidas o en disolución, según la categoría a la que pertenecen.

Descripción	Principio activo en polvo. Categoría 1. Baja toxicidad; baja potencia.		
	< 1kg	≥ 1kg	Si es posible la generación de aerosol (polvo) (cualquier cantidad)
Cantidad/Situación			
Manipulación	Posible sin cabina de seguridad biológica, vitrina o campana extractora.	Cabina de seguridad biológica, vitrina o campana extractora.	
Ventilación exclusiva/separación resto laboratorios	No.		
EPIs y Vestuario	Guantes de protección química adecuados. Gafas de seguridad. Uniforme de trabajo.		
EPIs/vestuario resto de personal en sala (mínimo requerido)	Gafas de seguridad. Uniforme de trabajo.		
Traslado envases	Cerrados.		
Accesos laboratorio	-		
Eliminación muestras	Bolsa cerrada.		

Tabla 2. Medidas preventivas para la manipulación en laboratorios de principios activos de categoría 1 en forma sólida.

Descripción	Principio activo en polvo. Categoría 2. Media toxicidad; media potencia.		
	≤ 100 g	> 100 g	Si es posible la generación de aerosol (polvo) (cualquier cantidad)
Cantidad/Situación			
Manipulación	Posible sin cabina de seguridad biológica, vitrina o campana extractora.	Cabina de seguridad biológica, vitrina o campana extractora.	
Ventilación exclusiva/separación resto laboratorios	No.	Recomendable.	
EPIs y Vestuario	Guantes de protección química adecuados. Gafas seguridad. Mascarilla FFP2 (sin cabina). Uniforme de trabajo	Guantes de protección química adecuados. Gafas de seguridad. Uniforme de trabajo.	
EPIs/vestuario resto de personal en sala (mínimo requerido)	Gafas de seguridad. Uniforme de trabajo.		
Traslado envases	Cerrados (se recomienda hermeticidad total).		
Accesos laboratorio	-		
Eliminación muestras	Bolsa cerrada.		

Tabla 3. Medidas preventivas para la manipulación en laboratorios de principios activos de categoría 2 en forma sólida.

Descripción	Principio activo en polvo. Categoría 3. Alta toxicidad; alta potencia. (Por defecto se aplica a principios activos no caracterizados, o incompletamente caracterizados y sin instrucciones de seguridad).			
	Cantidad/Situación	≤ 300 mg (sin posibilidad de generación de polvo).	≤ 300 mg (con posibilidad de generación de polvo) > 300 mg.	Si no es posible su manipulación en cabina de seguridad biológica o similar.
Manipulación	Posible fuera de cabina. Señalización de seguridad y salud. Acceso restringido.	Cabina de seguridad biológica o similar.	Únicamente en ocasiones muy concretas (justificadas). Señalización de seguridad y salud. Acceso restringido.	
Ventilación exclusiva/separación resto laboratorios	Muy recomendable.	Sí.		
EPIs y Vestuario	Guantes de protección química adecuados. Gafas de seguridad. Mascarilla FFP3 (siempre). Uniforme de trabajo (doble taquilla).	Guantes de protección química adecuados. Gafas de seguridad. Mascarilla FFP3*. Uniforme de trabajo (doble taquilla). Manguitos.	Guantes de protección química adecuados. Pantalla de seguridad. Mascarilla con filtro P3 o equipo de protección respiratoria motorizado. Traje de protección completo adecuado. Uniforme de trabajo (doble taquilla).	
EPIs/vestuario resto de personal en sala (mínimo requerido)	Idénticos a los de los manipuladores.	Idénticos a los de los manipuladores.	Sólo en el caso que su presencia sea imprescindible. Idénticos a los de los manipuladores.	
Traslado envases	Cerrados herméticamente.			
Accesos laboratorio	Recomendable instalación SAS.		Instalación SAS con ducha.	
Eliminación muestras	Bolsa cerrada.			
*A pesar de manipular el principio activo en una cabina de seguridad biológica, es recomendable la utilización de protección respiratoria para prevenir eventuales fallos del sistema o errores de operación.				

Tabla 4. Medidas preventivas para la manipulación en laboratorios de principios activos de categoría 3 en forma sólida.

Descripción	Principio activo en polvo. Categoría 4. Muy alta toxicidad; muy alta potencia.	
	Cualquier cantidad	Si no es posible su manipulación en cabina de seguridad biológica clase III (aisladores)
Manipulación	Cabina de seguridad biológica clase III (aisladores). Acceso restringido.	Excepcionalmente, cuando se manipulen cantidades muy pequeñas (≤ mg). Cabina de seguridad biológica clase IIB. Señalización de seguridad y salud. Acceso restringido.
Ventilación exclusiva/separación resto laboratorios	Sí.	
EPIs y Vestuario	Guantes anticorte. Gafas de seguridad. Uniforme de trabajo (doble taquilla).	Guantes de protección química adecuados. Gafas de seguridad. Mascarilla FFP3. Gorro y cubrecalzado. Uniforme de trabajo (doble taquilla). Manguitos.
EPIs/vestuario resto de personal en sala (mínimo requerido)	Idénticos a los de los manipuladores.	
Traslado envases	Cerrados herméticamente.	
Accesos laboratorio	Instalación SAS con ducha.	
Eliminación muestras	Bolsa cerrada.	

Tabla 5. Medidas preventivas para la manipulación en laboratorios de principios activos de categoría 4 en forma sólida.

Descripción	Principio activo líquido. Aplicable también a disoluciones de sólidos. Categoría 1. Baja toxicidad; baja potencia.		
Cantidad/Situación	Soluciones en cualquier cantidad y concentración SIN RIESGO DE AEROSOLES y NO VOLÁTILES.	Soluciones CON RIESGO DE AEROSOLES.	Soluciones VOLÁTILES.
Manipulación	Laboratorio en general.	Cabina de seguridad biológica Clase I (con filtro especial para volátiles en su caso).	Vitrina o campana extractora.
Ventilación exclusiva/separación resto laboratorios	No.		
EPIs y Vestuario	Guantes de protección química adecuados. Gafas de seguridad. Uniforme de trabajo.		
EPIs/vestuario resto de personal en sala (mínimo requerido)	Gafas de seguridad. Uniforme de trabajo.		
Traslado envases	Cerrados.		
Accesos laboratorio	-		
Eliminación muestras	Recipientes cerrados.		

Tabla 6. Medidas preventivas para la manipulación en laboratorios de principios activos de categoría 1 en forma líquida o en disolución.

Descripción	Principio activo líquido. Aplicable también a disoluciones de sólidos. Categoría 2. Media toxicidad; media potencia.		
Cantidad/Situación	Soluciones en cualquier cantidad y concentración SIN RIESGO DE AEROSOLES y NO VOLÁTILES	Soluciones CON RIESGO DE AEROSOLES.	Soluciones VOLÁTILES.
Manipulación	Laboratorio en general.	Cabina de seguridad biológica Clase I (con filtro especial para volátiles en su caso).	Vitrina o campana extractora.
Ventilación exclusiva/separación resto laboratorios	No		
EPIs y Vestuario	Guantes de protección química adecuados. Gafas de seguridad. Uniforme de trabajo.		
EPIs/vestuario resto de personal en sala (mínimo requerido)	Gafas de seguridad. Uniforme de trabajo.		
Traslado envases	Cerrados.		
Accesos laboratorio	-		
Eliminación muestras	Recipientes cerrados.		

Tabla 7. Medidas preventivas para la manipulación en laboratorios de principios activos de categoría 2 en forma líquida o en disolución.

Descripción	<p align="center">Principio activo líquido. Aplicable también a disoluciones de sólidos. Categoría 3. Alta toxicidad; alta potencia. Por defecto se aplica a principios activos no caracterizados, o incompletamente caracterizados y sin instrucciones de seguridad.</p>			
Cantidad/Situación	Soluciones en cualquier cantidad y concentración SIN RIESGO DE AEROSOLES y NO VOLÁTILES.	Soluciones CON RIESGO DE AEROSOLES.	Soluciones VOLÁTILES.	Soluciones con riesgo de AEROSOLES / VOLÁTILES, y técnicamente imposible su manipulación en CABINA o CAMPANA.
Manipulación	Zona controlada del laboratorio con sistema de recogida de vertidos y protección frente a salpicaduras.	Cabina de seguridad biológica Clase II A.	Cabina de seguridad biológica Clase II A, vitrina o campana extractora (con filtro específico).	Señalización de seguridad y salud. Restricción de acceso.
Ventilación exclusiva/separación resto laboratorios	No.	Sí.		
EPIs y Vestuario	Guantes de protección química adecuados. Gafas de seguridad. Bata.	Guantes de protección química adecuados. Mascarilla FFP3*. Gafas de seguridad. Gorro y cubrecalzado. Uniforme trabajo (doble taquilla). Manguitos.	Guantes de protección química adecuados. Gafas de seguridad. Gorro y cubrecalzado. Máscara con filtro combinado*. Uniforme trabajo (doble taquilla). Manguitos.	Traje de protección completo adecuado con filtro combinado (para operaciones cortas (≤ 1 hora)). Equipo de protección respiratoria motorizado (para operaciones largas (> 1 hora)).
EPIs/vestuario resto de personal en sala (mínimo requerido)	Idénticos a los de los manipuladores.			
Traslado envases	Cerrados herméticamente.			
Accesos laboratorio	Recomendable instalación SAS.			Instalación SAS con ducha.
Eliminación muestras	Recipientes cerrados.			
<p>*A pesar de manipular el principio activo en una cabina de seguridad biológica, es recomendable la utilización de protección respiratoria para prevenir eventuales fallos del sistema o errores de operación.</p>				

Tabla 8. Medidas preventivas para la manipulación en laboratorios de principios activos de categoría 3 en forma líquida o en disolución.

Descripción	Principio activo líquido. Aplicable también a disoluciones de sólidos. Categoría 4. Muy alta toxicidad; muy alta potencia.		
Cantidad/Situación	Soluciones al 0,1%, con una cantidad total de producto \leq 100 mg. SIN RIESGO DE AEROSOLES y NO VOLÁTILES.	Soluciones al 0,1%, con una cantidad total de producto \leq 100 mg. CON RIESGO DE AEROSOLES. Soluciones con una cantidad total de producto \geq 100 mg, SIN RIESGO DE AEROSOLES.	Soluciones con una cantidad de producto \geq 100 mg CON RIESGO DE AEROSOLES.
Manipulación	Fuera de cabina.	Cabina de seguridad biológica Clase III o Clase IIB.	Cabina de seguridad biológica Clase III.
Ventilación exclusiva/separación resto laboratorios	No.	Sí.	
EPIs y Vestuario	Guantes de protección química adecuados. Gafas de seguridad. Uniforme de trabajo (doble taquilla).	Si la manipulación se realiza en cabina Clase III: Guantes anticorte. Si la manipulación se realiza en cabina Clase IIB: Guantes de protección química adecuados. Mascarilla FFP3*. Gafas de seguridad. Manguitos. Uniforme de trabajo (doble taquilla).	Guantes anticorte. Uniforme de trabajo (doble taquilla).
EPIs/vestuario resto de personal en sala (mínimo requerido)	Idénticos a los de los manipuladores.		
Traslado envases	Cerrados.	Cerrados herméticamente.	
Accesos laboratorio	Instalación SAS.		
Eliminación muestras	Recipientes cerrados.		
*A pesar de manipular el principio activo en una cabina de seguridad biológica, es recomendable la utilización de protección respiratoria para prevenir eventuales fallos del sistema o errores de operación.			

Tabla 9. Medidas preventivas para la manipulación en laboratorios de principios activos de categoría 4 en forma líquida o en disolución.

4. BIBLIOGRAFÍA

- (1) OBIOLS J.
Los fármacos en la industria farmacéutica (I): exposición y riesgos para la salud.
NTP 721. Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- (2) OBIOLS J.
Los fármacos en la industria farmacéutica (II): control de la exposición por categorías .
NTP 722. Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- (3) OBIOLS J.
Los fármacos como agentes químicos en la industria farmacéutica (III): evaluación de los principios activos.
NTP 723. Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- (4) OBIOLS J.
Los fármacos en la industria farmacéutica (IV): valores guía de exposición laboral.
NTP 724. Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- (5) SOLANS, X., OBIOLS J. Y GUARDINO X.
Industria farmacéutica: medidas preventivas de la exposición a principios activos.
NTP 798. Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

- (6) ADER A. W., FARRIS J. P. AND KU R. H.
Occupational health categorization and compound handling practice-systems-roots. Application and future.
Chemical Health and Safety, July/August 2005: 20-26.
- (7) BRUCE D. NAUMANN, EDWARD V. SARGENT, BARRY S. STARKMAN, WILLIAM J. FRASER ET AL.
Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients.
American Industrial Hygiene Association Journal 1996: Vol 57; 33-42.
- (8) FARRIS J., ADER A. W. AND. KU, R. H.
History, implementation and evolution of the pharmaceutical hazard categorization and control system.
Chemistry Today, 2006: Vol 24 (2); 5-10.