

Industria farmacéutica: medidas para la prevención de la exposición a principios activos

*Pharmaceutical industry: measures to prevention of exposure to active ingredients
Industrie pharmaceutique: mesures pour la prévention de l'exposition à des ingrédients actifs*

Autor:

Instituto Nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo (INSSBT)

Elaborado por:

Albert Nolla Jornet
FARMHISPANIA, S.A.

Raquel Bou Bosch
MEDICHEM S.A.

Begoña López Román
ESTEVE S.A.

Enric Moyés Valls
ALMIRALL S.A.

Xavier Solans Lampurlanés
CENTRO NACIONAL DE
CONDICIONES DE TRABAJO. INSSBT

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

En la Nota Técnica de Prevención (NTP) 798 "Industria farmacéutica: medidas preventivas de la exposición a principios activos" se propone un conjunto de recomendaciones preventivas para la manipulación de principios activos farmacéuticos (API -Active Pharmaceutical Ingredients-) basado en el establecimiento de 4 categorías atendiendo a su toxicidad y potencia farmacológica.

Sin embargo, con el paso del tiempo se ha visto que estas recomendaciones preventivas plantean dificultades cuando se manipulan principios activos clasificados en la categoría 3, ya que ésta cubre un intervalo de toxicidad y potencia farmacológica muy amplios, lo que provoca que sustancias con toxicidades y potencias muy distintas sean tratadas con un mismo sistema de contención y unas mismas medidas preventivas.

Esta NTP, que actualiza la 798, a partir de los criterios para la clasificación de los principios activos en categorías establecidas en la NTP 1.104, propone un conjunto de recomendaciones preventivas para la manipulación de los principios activos en cada una de estas categorías.

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 estrategia de "control banding", como alternativa a la higiene industrial clásica, ofrece una solución sencilla para el control de la exposición laboral a los contaminantes presentes en el lugar de trabajo. Un sistema de *control banding* permite clasificar un compuesto concreto en una categoría de peligrosidad, que se corresponde a un intervalo de concentración ambiental, controles de ingeniería y administrativos, equipos de protección individual, etc. necesarios para garantizar su manipulación segura. Esta metodología, conocida en la industria farmacéutica como "sistema de categorías", se basa en:

- Una clasificación de peligrosidad, utilizada para asignar una sustancia a una de las distintas categorías de

peligro para la salud, considerando parámetros relacionados con la potencia farmacológica, toxicidad y severidad de los efectos.

- La existencia de unas estrategias de actuación definidas para cada categoría, para el control de la exposición y protección de los trabajadores y del medio ambiente.

Si bien en la NTP 798 "Industria farmacéutica: medidas preventivas de la exposición a principios activos" se proponía un conjunto de recomendaciones preventivas para la manipulación de principios activos farmacéuticos (API -Active Pharmaceutical Ingredients-) basado en el establecimiento de cuatro categorías, con el tiempo se ha observado la dificultad que se plantea cuando se manipulan principios activos clasificados en la categoría 3, ya que ésta cubre un intervalo de toxicidades y un margen de OEL (*Occupational Exposure Limits*) muy amplios. Esto provoca que sustancias de potencias y toxicidades muy distintas sean consideradas en una misma categoría, aplicando las mismas medidas preventivas.

Por este motivo, se ha considerado necesario actualizar esta NTP. Así, una vez revisados los criterios para la clasificación de los principios activos en un nuevo sistema constituido por cinco categorías (véase NTP 1.104), en esta NTP se establece un sistema de contención y medidas preventivas más específico y acorde a la toxicidad y potencia farmacológica de los principios activos.

(*) Han colaborado en la elaboración de NTP los siguientes miembros del Grupo de Trabajo:

Antonio Márquez (Farmhispania); Joaquín Díez y Cristina Urrutia (Laboratorios Cinfa); Mónica Sánchez y César Valera (Boehringer Ingelheim España S.A.); Xavier Guardino y Nuria Jiménez (Centro Nacional de Condiciones de Trabajo); Sergi Palomino (Esteve S.A.); Cristina Cabañas y Núria Campaña (Merck S.L.U.); Estefanía Carrasco (Ferrer Internacional S.A.); Jordi Jansá y Sílvia Moix (Interquim S.A.); Concepción González (Grupo Uriach).

2. CATEGORÍAS Y MEDIDAS PREVENTIVAS

La clasificación de una sustancia en una determinada categoría lleva asociado un conjunto de medidas preventivas. La tabla 1 muestra las recomendaciones relativas a los ambientes de trabajo, controles de ingeniería, procedimientos de trabajo, equipos de protección personal, gestión de residuos, etc., a fin de mantener la exposición por debajo de los niveles fijados para cada categoría según la peligrosidad de las sustancias. Estas recomendaciones están basadas en la experiencia en el control de la exposición y una contención y controles satisfactorios empleados para los compuestos según sus características de potencia y toxicidad y recogen, por un lado, las medidas preventivas propuestas por los sistemas de categorías de Naumann y de SafeBridge (comentadas en las NTP 722 y 798, respectivamente) y, por otro, la propia experiencia práctica en la aplicación de estas medidas de los miembros del Grupo de Trabajo VGEL-PAIF (Valores Guía de Exposición Laboral a Principios Activos).

Este conjunto de recomendaciones no es exhaustivo, y debe tomarse como referencia, adecuándose en cada caso a los resultados de la evaluación de riesgos del proceso, asociado al conjunto de características del propio proceso o de la fase productiva y al principio activo manipulado. Y es que, como ya se indicaba en la NTP 798, aparte de la potencia farmacológica y la toxicidad de los principios activos, que definen su inclusión en una determinada categoría, deben tenerse en cuenta también

otros factores que, aunque no afectan directamente a la potencia y toxicidad propias del principio activo (y por lo tanto, no varían su categoría), sí pueden hacer variar los requerimientos para su manipulación y la adopción de medidas preventivas concretas; variables como la cantidad de producto a manipular, o su concentración, las características físicas, especialmente las referentes al tamaño de partícula en el caso de polvo, o de la presión de vapor en el caso de líquidos, la duración del trabajo o la escala de operación del propio proceso de fabricación o manipulación, deben ser también consideradas a la hora de abordar esta cuestión. Por lo tanto, a partir de las recomendaciones preventivas que se indican para cada categoría se pueden desarrollar sistemas específicos basados en estas recomendaciones comunes y aplicarlas atendiendo a sus necesidades, para establecer un sistema preventivo acorde a la peligrosidad de las sustancias manipuladas y a los resultados de la evaluación de riesgos.

Finalmente hay que tener en cuenta que, si bien el sistema de categorías permite asociar la manipulación de estos compuestos a entornos de trabajo, prácticas de trabajo, y equipos de protección individual a emplear, la implantación de este sistema no elimina la necesidad de realizar la evaluación cuantitativa de los riesgos; el desarrollo de valores OEL y de metodologías validadas para el control ambiental son muy importantes a fin de conocer la exposición de los trabajadores y prevenir sus efectos sobre la salud, así como verificar, y documentar, la eficacia de las medidas preventivas adoptadas.

	Categoría 1 OEL (>1000 µg/m ³)	Categoría 2 OEL (1000-100 µg/m ³)	Categoría 3A OEL (100-10 µg/m ³)	Categoría 3B OEL (10-1 µg/m ³)	Categoría 4 OEL (<1 µg/m ³)
RECOMENDACIONES GENERALES					
Acceso	<ul style="list-style-type: none"> Limitar la entrada en el área a personal autorizado exclusivamente. 	<ul style="list-style-type: none"> Limitar la entrada en el área a personal autorizado exclusivamente. 	<ul style="list-style-type: none"> Limitar la entrada en el área a personal autorizado exclusivamente. 	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda control de acceso al área de trabajo y acceso restringido al personal autorizado, limitando las actividades en la zona al personal debidamente formado y médicamente apto. 	<ul style="list-style-type: none"> Se requiere control de acceso al área de trabajo y acceso restringido al personal autorizado, limitando las actividades en la zona al personal debidamente formado y médicamente apto.
Señalización			<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda señalización de las áreas de trabajo, indicando el compuesto y los riesgos asociados. 	<ul style="list-style-type: none"> Señalización de las áreas de trabajo, indicando el compuesto y los riesgos asociados. 	<ul style="list-style-type: none"> Señalización de las áreas de trabajo, indicando el compuesto y los riesgos asociados.
Otros	<ul style="list-style-type: none"> Todos los procedimientos deben ser desarrollados cuidadosamente para minimizar la exposición a través de todas las rutas potenciales. 	<ul style="list-style-type: none"> Todos los procedimientos deben ser desarrollados cuidadosamente para minimizar la exposición a través de todas las rutas potenciales. 	<ul style="list-style-type: none"> Todos los procedimientos deben ser desarrollados cuidadosamente para minimizar la exposición a través de todas las rutas potenciales. 	<ul style="list-style-type: none"> Todos los procedimientos deben ser desarrollados cuidadosamente para minimizar la exposición a través de todas las rutas potenciales, prestando especial atención a los riesgos asociados a la toxicidad del compuesto (por ej. controles de la contención, selección de EPIs, transferencia de material, descontaminación...). Es necesario realizar una evaluación de riesgos del proceso teniendo en cuenta las desviaciones. 	<ul style="list-style-type: none"> Todos los procedimientos deben ser desarrollados cuidadosamente para minimizar la exposición a través de todas las rutas potenciales, prestando especial atención a los riesgos asociados a la toxicidad del compuesto (por ej. controles de la contención, selección de EPIs, transferencia de material, descontaminación...). Es necesario realizar una evaluación de riesgos del proceso teniendo en cuenta las desviaciones.

Tabla 1. Recomendaciones preventivas para la manipulación de principios activos farmacéuticos. (Continúa en páginas siguientes)

	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3A	Categoría 3B	Categoría 4
NIVEL DE CONTENCIÓN					
Consideraciones generales	<ul style="list-style-type: none"> No son necesarios sistemas de contención. Limitar la manipulación sin sistemas de contención únicamente a las operaciones que generen poco polvo y a las disoluciones, siempre que esté justificado por una evaluación de riesgos (cualitativa o cuantitativa). 	<ul style="list-style-type: none"> No son necesarios sistemas de contención. Limitar la manipulación sin sistemas de contención únicamente a las operaciones que generen poco polvo y a las disoluciones, siempre que esté justificado por una evaluación de riesgos (cualitativa o cuantitativa). Reforzar los sistemas cerrados (por ej. válvula mariposa partida) para el trasvase de material y la contención del proceso, limitando la manipulación en abierto de polvo. 	<ul style="list-style-type: none"> Limitar la manipulación sin sistemas de contención únicamente a las operaciones que generen poco polvo y a las disoluciones, siempre que esté justificado por una evaluación de riesgos (cualitativa o cuantitativa). Reforzar los sistemas cerrados (por ej. válvula mariposa partida) para el trasvase de material y la contención del proceso, limitando la manipulación en abierto de polvo. Se requieren separaciones, barreras y otros sistemas para evitar la migración de material a zonas no controladas. 	<ul style="list-style-type: none"> Prohibir la manipulación de polvo sin sistemas de contención. Reforzar los sistemas cerrados para el trasvase del material y contención del proceso para reducir la exposición potencial. Se requieren separaciones, barreras y otros sistemas para evitar la migración de material a zonas no controladas. Tecnologías de contención para evitar las emisiones o salida de material en el área de trabajo y a zonas adyacentes. Se recomienda que los sistemas de contención dispongan de procedimientos de control que garanticen la contención y ausencia de fugas (por ej. test de fugas, SMEPAC test...). 	<ul style="list-style-type: none"> Prohibir la manipulación de polvo sin sistemas de contención. Reforzar los sistemas cerrados para el trasvase del material y contención del proceso para reducir la potencial exposición. Tecnologías de contención para evitar las emisiones o salida de material en el área de trabajo y a zonas adyacentes. Todos los sistemas de contención deben disponer de procedimientos de control que garanticen la contención y ausencia de fugas (por ej. test de fugas, SMEPAC test...). Automatización de los procesos, si es posible, y sistemas a prueba de fallo. Cuando sea posible, realizar las operaciones a distancia. Minimizar la intervención humana.
Manipulación de polvo	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda el confinamiento de las operaciones que generen polvo o extracción localizada en el foco de emisión para cantidades superiores a 1 kg, por medio de sistemas cuyo diseño garantice una contención inferior al límite de exposición. 	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda el confinamiento de las operaciones que generen polvo o extracción localizada en el foco de emisión para cantidades superiores a 100 g, por medio de sistemas cuyo diseño garantice una contención inferior al límite de exposición. Operaciones como molturación, tamizado, micronizado, pulverización o fluidificación se deben realizar con mecanismos reductores de emisiones, según la evaluación de riesgos y en la medida de lo técnicamente posible. En caso necesario se deberá complementar el control de la exposición mediante el uso de EPIs. 	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda el confinamiento de las operaciones que generen polvo o extracción localizada en el foco de emisión para cantidades superiores a 100 g, por medio de sistemas cuyo diseño garantice una contención inferior al límite de exposición. Operaciones como molturación, tamizado, micronizado, pulverización o fluidificación se deben realizar con mecanismos reductores de emisiones, según la evaluación de riesgos y en la medida de lo técnicamente posible. En caso necesario se deberá complementar el control de la exposición mediante el uso de EPIs. 	<ul style="list-style-type: none"> Se requiere el confinamiento de las operaciones que generen polvo. Realizar la transferencia de sólidos por medio de sistemas (por ej. <i>glove box</i>, cabinas de pesada, aisladores flexibles, sistemas neumáticos cerrados de transferencia de polvo, válvulas de mariposa partida (SBV) y otros sistemas flexibles o rígidos con conexión estanca) cuyo diseño garantice una contención inferior al límite de exposición. Operaciones como molturación, tamizado, micronizado, pulverización o fluidificación se deben realizar con mecanismos reductores de emisiones. 	<ul style="list-style-type: none"> Se requiere realizar la transferencia de sólidos por medio de sistemas de contención (por ej. <i>glove box</i>, aisladores flexibles) cuyo diseño garantice una contención inferior al límite de exposición. Operaciones como molturación, tamizado, micronizado, pulverización o fluidificación se deben realizar con mecanismos reductores de emisiones.
Manipulación de disoluciones				<ul style="list-style-type: none"> Sistemas cerrados siempre que sea posible. Pequeñas cantidades pueden manipularse sin contención ni extracción localizada (LEV) en procesos en que no exista la posibilidad de formación de aerosoles. Los tanques de proceso deben estar cerrados. Se recomienda tomar las muestras de proceso con muestreadores específicamente diseñados. Se recomiendan tuberías soldadas o desconexiones rápidas antigoteo para evitar fugas y vertidos. Se recomienda filtración en los venteos, y bombas con cierre mecánico y fáciles de limpiar. 	<ul style="list-style-type: none"> Sistemas cerrados siempre que sea posible. Pequeñas cantidades pueden manipularse sin contención ni extracción localizada (LEV) en procesos en que no exista la posibilidad de formación de aerosoles. Los tanques de proceso deben estar cerrados. Se recomienda tomar las muestras de proceso con muestreadores específicamente diseñados. Se recomiendan tuberías soldadas o desconexiones rápidas antigoteo para evitar fugas y vertidos. Se recomienda filtración en los venteos, y bombas con cierre mecánico y fáciles de limpiar.

	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3A	Categoría 3B	Categoría 4
DISEÑO DE LAS ÁREAS DE PROCESO					
Recintos, entradas y salidas			<ul style="list-style-type: none"> Considerar el uso de esclusas (SAS). 	<ul style="list-style-type: none"> Delimitar áreas limpias, sucias y zonas intermedias de descontaminación. Se recomienda sistema de esclusas (SAS), preferentemente de apertura combinada alterna. Se recomienda separación de esclusas (SAS) de personal y de material. Se recomienda adoptar sistema de descontaminación del personal antes de abandonar el área (por ej. ducha nebulizada) para uso rutinario o en caso de emergencia. 	<ul style="list-style-type: none"> Establecer áreas de trabajo separadas y exclusivas. Delimitar áreas limpias, sucias y zonas intermedias de descontaminación. Se requiere sistema de esclusas (SAS), preferentemente de apertura combinada alterna. Separación de esclusas (SAS) de personal y de material. Sistema de descontaminación del personal antes de abandonar el área (por ej. ducha nebulizada) en caso de emergencia.
Vestuario	<ul style="list-style-type: none"> Vestuario con taquillas y duchas. 	<ul style="list-style-type: none"> Vestuario con taquillas y duchas. 	<ul style="list-style-type: none"> Vestuario con taquillas y duchas. 	<ul style="list-style-type: none"> Vestuario con taquillas y duchas. Deberá ser contiguo y de paso obligatorio en las zonas productivas en las que se manipula producto en polvo. 	<ul style="list-style-type: none"> Vestuario con taquillas y duchas, contiguo a las zonas productivas y de paso obligatorio.
Construcción	<ul style="list-style-type: none"> No existen necesidades especiales. 	<ul style="list-style-type: none"> Superficies de fácil limpieza. 	<ul style="list-style-type: none"> Superficies de fácil limpieza. 	<ul style="list-style-type: none"> Superficies lisas, sin poros, no adsorbentes, con el mínimo de salientes y de fácil limpieza. Atención especial a la construcción de juntas de estanqueidad. 	<ul style="list-style-type: none"> Superficies lisas, sin poros, no adsorbentes, con el mínimo de salientes y de fácil limpieza. Atención especial a la construcción de juntas de estanqueidad. Siempre que sea posible, se recomienda que las superficies sean continuas.
VENTILACIÓN GENERAL					
Recomendaciones	<ul style="list-style-type: none"> Ventilación general. En caso de no ser técnicamente posible, se requiere extracción localizada. 	<ul style="list-style-type: none"> Ventilación general. En caso de no ser técnicamente posible, se requiere extracción localizada. 	<ul style="list-style-type: none"> Ventilación general. En caso de no ser técnicamente posible, se requiere extracción localizada. 	<ul style="list-style-type: none"> Ventilación general. 	<ul style="list-style-type: none"> Ventilación general.
Renovaciones	<ul style="list-style-type: none"> Se requiere un mínimo de 7 renovaciones de aire por hora en áreas donde se manipula principio activo en polvo. 	<ul style="list-style-type: none"> Se requiere un mínimo de 7 renovaciones de aire por hora en áreas donde se manipula principio activo en polvo. 	<ul style="list-style-type: none"> Se requiere un mínimo de 10 renovaciones de aire por hora en áreas donde se manipula principio activo en polvo. 	<ul style="list-style-type: none"> Se requiere un mínimo de 10 renovaciones de aire por hora en áreas donde se manipula principio activo en polvo. 	<ul style="list-style-type: none"> Se requiere un mínimo de 12 renovaciones de aire por hora en áreas donde se manipula principio activo en polvo.
Recirculación y flujo de aire	<ul style="list-style-type: none"> Se permite la recirculación de aire si se dispone de un sistema adecuado de lavado/filtrado para mantener los niveles de exposición por debajo del 50% del límite de exposición en el área de producción. Impedir o evitar la recirculación del aire del área de producción a otras áreas. 	<ul style="list-style-type: none"> Se permite la recirculación de aire si se dispone de un sistema adecuado de lavado/filtrado para mantener los niveles de exposición por debajo del 50% del límite de exposición en el área de producción. Impedir o evitar la recirculación del aire del área de producción a otras áreas. 	<ul style="list-style-type: none"> Se permite la recirculación de aire si se dispone de un sistema adecuado de lavado/filtrado para mantener los niveles de exposición por debajo del 50% del límite de exposición en el área de producción. Impedir o evitar la recirculación del aire del área de producción a otras áreas. 	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda sistemas de paso único. Sólo se permite la recirculación de aire en situaciones concretas y con garantías (por ej. previo doble filtrado HEPA y únicamente hacia la misma zona). Se recomienda sistemas de ventilación (HVAC) dedicados a la zona. 	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda sistemas de paso único. Sólo se permite la recirculación de aire en situaciones concretas y con garantías (por ej. previo doble filtrado HEPA y únicamente hacia la misma zona). Sistemas de ventilación (HVAC) dedicados a la zona.
Filtros	<ul style="list-style-type: none"> La filtración en la salida es muy recomendable en las áreas en las que se manipula principio activo en polvo. La filtración en la salida es obligatoria si no se garantiza el límite de exposición. 	<ul style="list-style-type: none"> La filtración en la salida es muy recomendable en las áreas en las que se manipula principio activo en polvo. La filtración en la salida es obligatoria si no se garantiza el límite de exposición. 	<ul style="list-style-type: none"> La filtración en la salida es muy recomendable en las áreas en las que se manipula principio activo en polvo. La filtración en la salida es obligatoria si no se garantiza el límite de exposición. 	<ul style="list-style-type: none"> La filtración en la salida es obligatoria en las áreas en las que se manipula principio activo en polvo (filtros HEPA 13 o superior, preferentemente con sistema de cambio seguro) si no se garantiza el límite de exposición. Los filtros deben ser de cambio seguro en zonas técnicas. Se recomienda realizar prueba de integridad en cada cambio de filtros. 	<ul style="list-style-type: none"> La filtración en la salida es obligatoria en las áreas en las que se manipula principio activo en polvo (filtros HEPA 13 o superior, preferentemente con sistema de cambio seguro). Los filtros deben ser de cambio seguro en zonas técnicas. Se debe realizar prueba de integridad en cada cambio de filtros. Se requieren puntos de acceso para inspección

	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3A	Categoría 3B	Categoría 4
				<ul style="list-style-type: none"> Se recomiendan puntos de acceso para inspección y limpieza de conductos si el diseño del sistema no garantiza la ausencia de contaminación en los mismos. 	y limpieza de conductos si el diseño del sistema no garantiza la ausencia de contaminación en los mismos.
Relación de presiones				<ul style="list-style-type: none"> Presión de aire negativa respecto a las áreas adyacentes en las que se manipula principio activo en polvo. Establecer un sistema de cascada de presiones en las áreas productivas en las que se manipula principio activo en polvo, para aislarlas de las no productivas. 	<ul style="list-style-type: none"> Presión de aire negativa respecto a las áreas adyacentes. Establecer un sistema de cascada de presiones en las áreas productivas para aislarlas de las no productivas.
EXTRACCIÓN LOCALIZADA					
Extracción localizada	<ul style="list-style-type: none"> Recomendable extracción localizada en el foco de contaminación, particularmente en los procesos abiertos en los que se genera polvo, empleando los criterios habituales de diseño de ventilación de higiene industrial, siempre que la operación lo permita. El aire se debe lavar o filtrar antes de ser expulsado al exterior. 	<ul style="list-style-type: none"> Recomendable extracción localizada en el foco de contaminación, particularmente en los procesos abiertos en los que se genera polvo, empleando los criterios habituales de diseño de ventilación de higiene industrial, siempre que la operación lo permita. El aire se debe lavar o filtrar antes de ser expulsado al exterior. 	<ul style="list-style-type: none"> Recomendable extracción localizada en el foco de contaminación, particularmente en los procesos abiertos en los que se genera polvo, empleando los criterios habituales de diseño de ventilación de higiene industrial, siempre que la operación lo permita. El aire se debe lavar o filtrar (preferentemente con filtros HEPA 13 o superior, recomendable de cambio seguro) antes de ser expulsado al exterior. 		
EQUIPOS DE PROTECCIÓN INDIVIDUAL (EPIs)					
Protección respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> Usar equipos de protección respiratoria (EPR) adecuados al riesgo por inhalación, partiendo de la evaluación de riesgos y de sus características. Si la evaluación de la exposición indica que ésta es menor que el valor límite, la protección respiratoria puede no ser necesaria. 	<ul style="list-style-type: none"> Usar equipos de protección respiratoria (EPR) adecuados al riesgo por inhalación, partiendo de la evaluación de riesgos y de sus características. Si la evaluación de la exposición indica que ésta es menor que el valor límite, la protección respiratoria puede no ser necesaria. 	<ul style="list-style-type: none"> Usar equipos de protección respiratoria (EPR) adecuados al riesgo por inhalación, partiendo de la evaluación de riesgos y de sus características. Inicialmente, en las operaciones con polvo, utilizar máscara completa o equipos de respiración motorizados con filtro P3 para partículas, o equipos de suministro de aire. Si la evaluación de la exposición indica que ésta es menor que el valor límite, la protección respiratoria inicial puede reducirse o no ser necesaria. 	<ul style="list-style-type: none"> Usar equipos de protección respiratoria (EPR) adecuados al riesgo por inhalación, partiendo de la evaluación de riesgos y de sus características. Inicialmente, en las operaciones con polvo, utilizar máscara completa o equipos de respiración motorizados con filtro P3 para partículas, o equipos de suministro de aire. Para disoluciones, utilizar máscara completa o equipos motorizados con filtros combinados para polvo/aerosoles/vapores o un equipo de respiración que proporcione un nivel superior de protección. Si la evaluación de la exposición indica que ésta es menor que el valor límite, la protección respiratoria inicial puede ser menos exigente, o incluso no ser necesaria. 	<ul style="list-style-type: none"> Usar equipos de protección respiratoria (EPR) adecuados al riesgo por inhalación, partiendo de la evaluación de riesgos y de sus características. Inicialmente, en las operaciones con polvo, utilizar máscara completa o equipos de respiración motorizados con filtro P3 para partículas, o equipos de suministro de aire. Para disoluciones, utilizar máscara completa o equipos motorizados con filtros combinados para polvo/aerosoles/vapores o un equipo de respiración que proporcione un nivel superior de protección. Si la evaluación de la exposición indica que ésta es menor que el valor límite, la protección respiratoria inicial puede ser menos exigente, o incluso no ser necesaria.

	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3A	Categoría 3B	Categoría 4
Ropa de trabajo y EPIs	<ul style="list-style-type: none"> • Usar equipos de protección individual (EPI) adecuados al riesgo (en función de vías de entrada y agentes químicos presentes), partiendo de la evaluación de riesgos y de las características de los EPIs (criterio de selección), tales como: guantes/gafas/ropa de protección o calzado de seguridad. • La ropa de trabajo no debe entrar en contacto con la ropa de calle (doble taquilla). • Evitar la contaminación de áreas limpias (tales como: oficinas, comedores, áreas de descanso, etc.). • Seguir las buenas prácticas de fabricación (cGMPs). 	<ul style="list-style-type: none"> • Usar equipos de protección individual (EPI) adecuados al riesgo (en función de vías de entrada y agentes químicos presentes), partiendo de la evaluación de riesgos y de las características de los EPIs (criterio de selección), tales como: guantes/gafas/ropa de protección o calzado de seguridad. • La ropa de trabajo no debe entrar en contacto con la ropa de calle (doble taquilla). • Evitar la contaminación de áreas limpias (tales como: oficinas, comedores, áreas de descanso, etc.). • Seguir las buenas prácticas de fabricación (cGMPs). 	<ul style="list-style-type: none"> • Usar equipos de protección individual (EPI) adecuados al riesgo (en función de vías de entrada y agentes químicos presentes), partiendo de la evaluación de riesgos y de las características de los EPIs (criterio de selección), tales como: guantes/gafas/ropa de protección o calzado de seguridad. • La ropa de trabajo no debe entrar en contacto con la ropa de calle (doble taquilla). • Evitar la contaminación de áreas limpias (tales como: oficinas, comedores, áreas de descanso, etc.). • Seguir las buenas prácticas de fabricación (cGMPs). 	<ul style="list-style-type: none"> • Usar equipos de protección individual (EPI) adecuados al riesgo (en función de vías de entrada y agentes químicos presentes), partiendo de la evaluación de riesgos y de las características de los EPIs (criterio de selección), tales como: guantes/gafas/ropa de protección o calzado de seguridad. • La ropa de trabajo no debe entrar en contacto con la ropa de calle (doble taquilla). • En las zonas en las que se manipula producto en polvo, la ropa de trabajo no se debe llevar fuera del área. • Los equipos de protección individual (EPI) no se deben llevar fuera del área de trabajo. • Cubrezapatos desechables o calzado de seguridad dedicado a la zona. • Seguir las buenas prácticas de fabricación (cGMPs). 	<ul style="list-style-type: none"> • Usar equipos de protección individual (EPI) adecuados al riesgo (en función de vías de entrada y agentes químicos presentes), partiendo de la evaluación de riesgos y de las características de los EPIs (criterio de selección), tales como: guantes/gafas/ropa de protección o calzado de seguridad. • La ropa de trabajo no debe entrar en contacto con la ropa de calle (doble taquilla). • En las zonas en las que se manipula producto en polvo, la ropa de trabajo no se debe llevar fuera del área. • Los equipos de protección individual (EPI) no se deben llevar fuera del área de trabajo. • Cubrezapatos desechables o calzado de seguridad dedicado a la zona. • Seguir las buenas prácticas de fabricación (cGMPs).
OTRAS RECOMENDACIONES					
Evaluación de la exposición	<ul style="list-style-type: none"> • A criterio técnico, valorar la necesidad de obtención de muestras personales ponderadas en el tiempo para comprobar la eficacia de los controles implementados y las condiciones de trabajo. • La periodicidad de los muestreos, en caso de ser necesarios, se establecerá en base a los resultados obtenidos. 	<ul style="list-style-type: none"> • A criterio técnico, valorar la necesidad de obtención de muestras personales ponderadas en el tiempo para comprobar la eficacia de los controles implementados y las condiciones de trabajo. • La periodicidad de los muestreos, en caso de ser necesarios, se establecerá en base a los resultados obtenidos. 	<ul style="list-style-type: none"> • A criterio técnico, y en función del principio activo, valorar la necesidad de obtención de muestras personales ponderadas en el tiempo para comprobar la eficacia de los controles implementados y las condiciones de trabajo. • La periodicidad de los muestreos se establecerá en base a los resultados obtenidos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Obtención de muestras personales ponderadas en el tiempo y adicionalmente muestras ambientales estáticas, y de superficie, para comprobar la eficacia de los controles implementados y las condiciones de trabajo. • La periodicidad de los muestreos se establecerá en base a los resultados obtenidos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Obtención de muestras personales ponderadas en el tiempo y adicionalmente muestras ambientales estáticas, y de superficie, para comprobar la eficacia de los controles implementados y las condiciones de trabajo. • La periodicidad de los muestreos se establecerá en base a los resultados obtenidos.
Vigilancia de la Salud	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe realizar de acuerdo con lo que determine el Servicio Médico, en función de los riesgos asociados al puesto de trabajo, con una especial consideración para el personal especialmente sensible. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe realizar de acuerdo con lo que determine el Servicio Médico, en función de los riesgos asociados al puesto de trabajo y atendiendo a los efectos previstos sobre la salud, la exposición potencial y los ensayos disponibles, con una especial consideración para el personal especialmente sensible. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe realizar de acuerdo con lo que determine el Servicio Médico, en función de los riesgos asociados al puesto de trabajo y atendiendo a los efectos previstos sobre la salud, la exposición potencial y los ensayos disponibles con una especial consideración para el personal especialmente sensible. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe realizar de acuerdo con lo que determine el Servicio Médico, en función de los riesgos asociados al puesto de trabajo y atendiendo a los efectos previstos sobre la salud, la exposición potencial y los ensayos disponibles, considerando la elevada actividad/toxicidad del principio activo, con una especial consideración para el personal especialmente sensible. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe realizar de acuerdo con lo que determine el Servicio Médico, en función de los riesgos asociados al puesto de trabajo y atendiendo a los efectos previstos sobre la salud, la exposición potencial y los ensayos disponibles, considerando la elevada actividad/toxicidad del principio activo con una especial consideración para el personal especialmente sensible.
Limpieza y descontaminación	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda sustituir las operaciones de barrido de polvo de superficies. • Utilizar sistemas de aspiración previamente a la limpieza en húmedo. • Limpiar periódicamente las superficies de trabajo y siempre tras derrames, según procedimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sustituir totalmente las operaciones de barrido de polvo de superficies. • Utilizar sistemas de aspiración con filtro HEPA o aspiradores de agua previamente a la limpieza en húmedo. • Limpiar periódicamente las superficies de trabajo y siempre tras derrames, según procedimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sustituir totalmente las operaciones de barrido de polvo de superficies. • Utilizar sistemas de aspiración con filtro HEPA o aspiradores de agua previamente a la limpieza en húmedo. • Limpiar periódicamente las superficies de trabajo y siempre tras derrames, según procedimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sustituir totalmente las operaciones de barrido de polvo de superficies. • Utilizar sistemas de aspiración con filtro HEPA o aspiradores de agua dedicados a la zona previamente a la limpieza en húmedo. • Descontaminar las superficies de trabajo tras la realización de actividades potencialmente de alto riesgo. • No se permite utilizar aire o agua a alta presión para la limpieza de salas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sustituir totalmente las operaciones de barrido de polvo de superficies. • Utilizar sistemas de aspiración con filtro HEPA o aspiradores de agua dedicados a la zona previamente a la limpieza en húmedo. • Descontaminar las superficies de trabajo tras la realización de actividades potencialmente de alto riesgo. • No se permite utilizar aire o agua a alta presión para la limpieza de salas.

	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3A	Categoría 3B	Categoría 4
		<ul style="list-style-type: none"> Elaborar procedimientos y técnicas de limpieza para limitar la exposición potencial. 	<ul style="list-style-type: none"> Elaborar procedimientos y técnicas de limpieza para limitar la exposición potencial. 	<ul style="list-style-type: none"> Elaborar procedimientos y técnicas de limpieza para limitar la exposición potencial. Se recomienda asignar un área específica para la descontaminación de los útiles de trabajo. Siempre que sea posible, se recomienda utilizar sistemas de limpieza CIP ("clean in place"). 	<ul style="list-style-type: none"> Elaborar procedimientos y técnicas de limpieza para limitar exposición potencial. Se requiere asignar un área específica para la descontaminación de los útiles de trabajo. Se recomienda un sistema de etiquetado especial y un sistema de comprobación de los dispositivos que entran y salen del área. Utilizar sistemas de limpieza CIP ("clean in place").
Mantenimiento y desmantelamiento	<ul style="list-style-type: none"> Limpieza de equipos e instalaciones previa a trabajos de mantenimiento o desmantelamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> Limpieza de equipos e instalaciones previa a trabajos de mantenimiento o desmantelamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> Limpieza de equipos e instalaciones previa a trabajos de mantenimiento o desmantelamiento. Cuando sea posible, los equipos dispondrán de un acceso para realizar el mantenimiento desde el exterior del área productiva. 	<ul style="list-style-type: none"> Cuando sea posible, los equipos dispondrán de un acceso para realizar el mantenimiento desde el exterior del área productiva. Si lo anterior no es posible, antes de realizar el mantenimiento o del desmantelamiento de las instalaciones y equipos, debe comprobarse que están descontaminados. Esta inspección puede ser visual, aunque es recomendable el uso de técnicas analíticas que permitan cuantificar pequeñas cantidades de contaminante. 	<ul style="list-style-type: none"> Cuando sea posible, los equipos dispondrán de un acceso para realizar el mantenimiento desde el exterior del área productiva. Si lo anterior no es posible, antes de realizar el mantenimiento o del desmantelamiento de las instalaciones y equipos, debe comprobarse que están descontaminados. Esta inspección debe ser mediante el uso de técnicas analíticas que permitan cuantificar pequeñas cantidades de contaminante.
Planificación de emergencias	<ul style="list-style-type: none"> Se debe contemplar en el Plan de Emergencia o Autoprotección, según aplique. 	<ul style="list-style-type: none"> Se debe contemplar en el Plan de Emergencia o Autoprotección, según aplique. 	<ul style="list-style-type: none"> Se debe contemplar en el Plan de Emergencia o Autoprotección, según aplique. 	<ul style="list-style-type: none"> Se debe contemplar en el Plan de Emergencia o Autoprotección, según aplique. Deberán establecerse procedimientos específicos que contemplen situaciones de emergencia (derrames o situaciones sobrevenidas). Deberá preverse, en función de la evaluación de riesgos del proceso, los dispositivos de descontaminación, sistemas de comunicación, controles y necesidades en cada caso para que el impacto de la emergencia sea mínimo. 	<ul style="list-style-type: none"> Se debe contemplar en el Plan de Emergencia o Autoprotección, según aplique. Deberán establecerse procedimientos específicos que contemplen situaciones de emergencia (derrames o situaciones sobrevenidas). Deberá preverse, en función de la evaluación de riesgos del proceso, los dispositivos de descontaminación, sistemas de comunicación, controles y necesidades en cada caso para que el impacto de la emergencia sea mínimo.
Gestión de residuos	<ul style="list-style-type: none"> Todos los residuos sólidos, incluyendo los filtros potencialmente contaminables del sistema de climatización, deben ser depositados en doble bolsa o en un envase hermético y etiquetados de forma clara y se eliminarán siguiendo la normativa local. Se recomienda evitar el aplastamiento y/o triturado durante la manipulación de los residuos. 	<ul style="list-style-type: none"> Todos los residuos sólidos, incluyendo los filtros potencialmente contaminables del sistema de climatización, deben ser depositados en doble bolsa o en un envase hermético y etiquetados de forma clara y se eliminarán siguiendo la normativa local. Se recomienda evitar el aplastamiento y/o triturado durante la manipulación de los residuos. 	<ul style="list-style-type: none"> Todos los residuos sólidos, incluyendo los filtros potencialmente contaminables del sistema de climatización, deben ser depositados en doble bolsa o en un envase hermético y etiquetados de forma clara y se eliminarán siguiendo la normativa local. Se recomienda evitar el aplastamiento y/o triturado durante la manipulación de los residuos. 	<ul style="list-style-type: none"> Todos los residuos sólidos, incluyendo los filtros potencialmente contaminables del sistema de climatización, deben ser depositados en doble bolsa o en un envase hermético y etiquetados de forma clara y se eliminarán siguiendo la normativa local. Se prohíbe el aplastamiento y/o triturado durante la manipulación de los residuos. Las aguas residuales deberán gestionarse según la normativa local vigente. Considerar la posibilidad de realizar pretratamiento para desactivar el compuesto activo antes de su eliminación. 	<ul style="list-style-type: none"> Todos los residuos sólidos, incluyendo los filtros potencialmente contaminables del sistema de climatización, deben ser depositados en doble bolsa o en un envase hermético, colocado en un contenedor rígido, y etiquetados de forma clara y se eliminarán siguiendo la normativa local. Se prohíbe el aplastamiento y/o triturado durante la manipulación de los residuos. Las aguas residuales deberán gestionarse según la normativa local vigente. Considerar la posibilidad de realizar pretratamiento para desactivar el compuesto activo antes de su eliminación.

BIBLIOGRAFÍA

ADER, A, FARRIS, J. AND KU R.

Occupational health categorization and compound handling practice systems -roots, application and future.
Chemical Health & Safety, 2005: 20-26.

CALHOUN D, COLER A AND NIEUSMA J.

Strategies for preventing occupational exposure to potent compounds.
Toxicology Mechanisms and Methods, 2011; 21(2): 93-96.

DOLAN, DG, NAUMANN, BN, ET AL.

Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations.
Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2005; 43: 1-9..

FARRIS, J. ADER, A AND KU R.

History, implementation and evolution of the pharmaceutical hazard categorization and control system.
Chemistry Today 2006: 24 (2); 5-10.

NAUMANN B.D.,SARGENT E., STARKMAN B., ET AL.

Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients.
American Industrial Hygiene Association Journal, 1996: 57 (1); 33-42.

NAUMANN B N.

Control banding in the pharmaceutical industry.

[ftp://ftp.cdc.gov/pub/Documents/OEL/12.%20Niemeier/References/Naumann%20\(ControlBanding\)_2008_AIOH.pdf](ftp://ftp.cdc.gov/pub/Documents/OEL/12.%20Niemeier/References/Naumann%20(ControlBanding)_2008_AIOH.pdf).

SOLANS X, OBIOLS J Y GUARDINO X.

Industria farmacéutica: medidas preventivas de la exposición a principios activos.

Nota Técnica de Prevención (NTP) 798. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 2008.

ZALK D AND NELSON D.

History and evolution of control banding: a review.

Journal of Occupational and Environmental Hygiene, 2008; 5 (5): 330-346.