



BCN pro  
gra  
ma

6/junio  
2024

jornada técnica

## del principio activo farmacéutico al medicamento peligroso

gestión del riesgo por exposición



Gobierno  
de España

MINISTERIO  
DE TRABAJO  
Y ECONOMÍA SOCIAL



# Toxicología de Principios Activos Farmacéuticos en la Industria

Raquel Bou Bosch  
Toxicóloga EUROTOX  
Co-fundadora y Toxicóloga en ANNION

# SISTEMAS DE BANDAS DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL

## OCCUPATIONAL EXPOSURE BANDS (OEB)



Sistema de categorización utilizado para asignar los APIs a "categorías" o "bandas" de peligro para la salud, de riesgo creciente, en función de sus propiedades farmacológicas y toxicológicas inherentes.

Una **banda OEB (Occupational Exposure Band)** está representada por un intervalo de valores de exposición ocupacional y una estrategia de contención/medidas de seguridad apropiados que permitan controlar estos niveles de exposición para evitar efectos derivados de las propiedades farmacológicas y toxicológicas del API en los trabajadores.

Se define en términos de la concentración en aire ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) de API a la que los trabajadores pueden estar expuestos diariamente (8-10 horas) durante su vida laboral sin experimentar un efecto adverso para la salud.

# SISTEMAS DE BANDAS DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL



Los valores OEB deben vincularse a **estrategias de control**, siguiendo la jerarquía de controles (eliminación, sustitución, controles técnicos, controles administrativos y equipos de protección individual) **necesarios para proteger** a los empleados reduciendo las exposiciones a niveles aceptables.

CRITERIO	CATEGORÍAS				
	1	2	3A	3B	4
OEL	>1000 µg/m³	1000-100 µg/m³	100-10 µg/m³	10-1 µg/m³	<1 µg/m³
Toxicidad aguda oral (mg/kg)	>2000	2000-300	300-50	50-5	< 5
Toxicidad a dosis repetidas (mg/kg/día) (NOAEL/NOEL) según especie	>100	100-10	10-1	1-0.1	<0.1
Toxicidad para la reproducción y desarrollo (mg/kg/día) (NOAEL/NOEL) según especie (conejo o rata)	>300	300-30	30-3 Sospechoso H361 (Cat 2)	3-0.3 Evidencia en animales H360 (Cat 1B)	<0.3 Evidencia en humanos H360 (Cat. 1A)
Mutagenicidad	No evidencias	Evidencias poco relevantes o equivocas	Sí (in vitro) Evidencia limitada	Sí (in vivo) Evidencia en animales H341 (Cat. 2) H340 (Cat. 1B)	Sí (in vivo) Evidencia en humanos H340 (Cat. 1A)
Carcinogenicidad	Negativo	Efectos (sólo) a dosis elevadas o específico de especies	Sospechoso H351 (Cat. 2)	Evidencia en animales H350 (Cat. 1B)	Evidencia en humanos H350 (Cat. 1A)
Sensibilización	Sin efectos	Sin efectos	Efectos locales	Confirmado por estudios toxicológicos en piel (sistémicos moderados)	Confirmado en estudios toxicológicos a nivel respiratorio (sistémicos severos)

## CATEGORIZACIÓN DE OEB

Fuente: NTP 1104 (2018).

Cada API puede asignarse a una OEB en función de sus propiedades farmacológicas y toxicológicas.

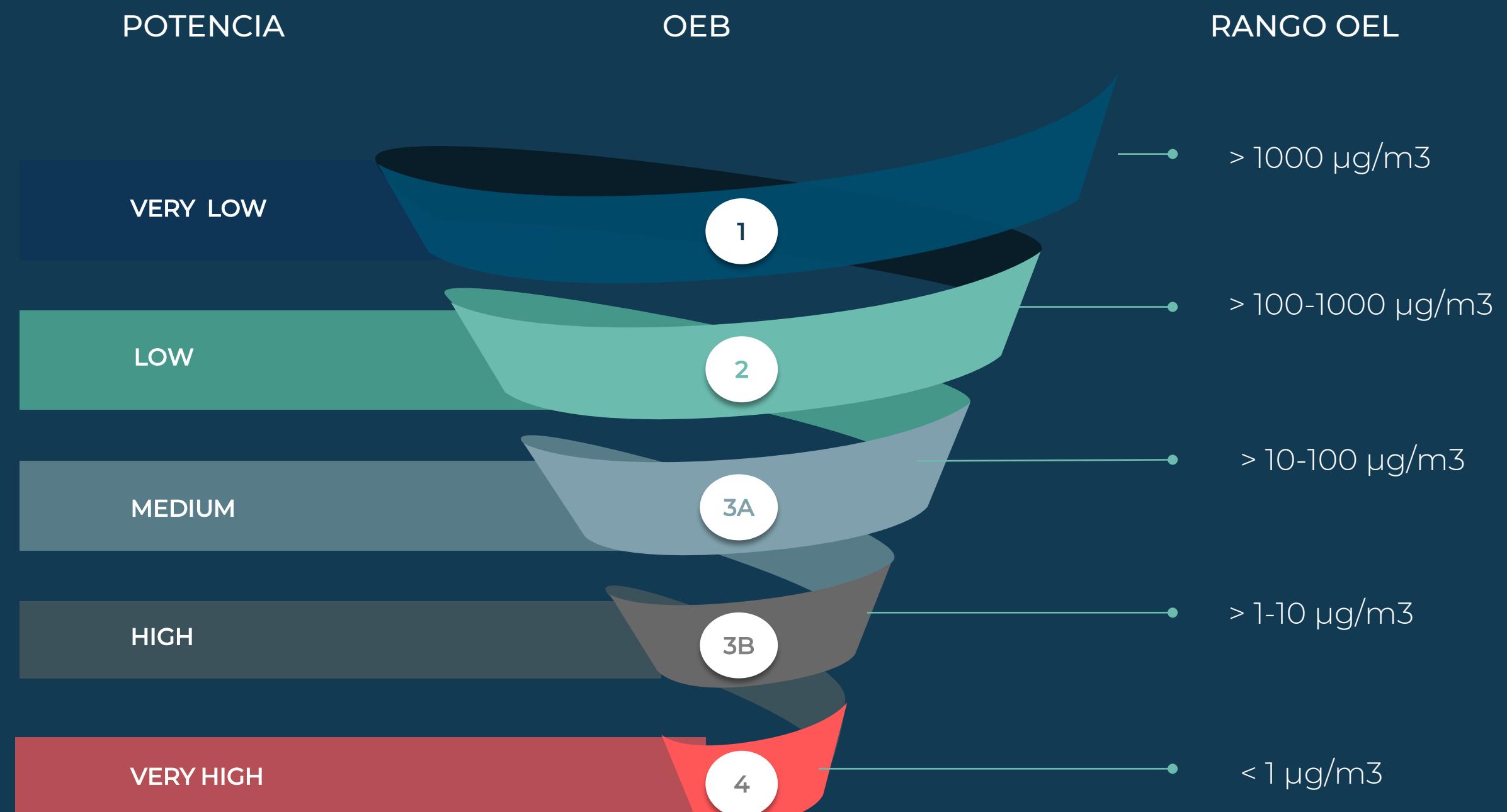
Generalmente se asigna la OEB más crítica a partir de la evaluación de sus propiedades individuales.

Farmacológicos					
Efectos Secundarios	Muy Leves	Leves	Moderados	Graves	Muy Graves
Reversibilidad a dosis repetidas	Sí	Sí	Parcialmente	Irreversibles sin criticidad	Irreversibles
Sintomatología de los efectos adversos	Sin efectos adversos	De aparición inmediata	A medio plazo	A largo plazo	Efectos graves sin sintomatología
Contraindicaciones terapéuticas	No	Restricciones limitadas	Moderadas	Graves	Muy graves
Tiempo de semivida de eliminación	Eliminación rápida	Eliminación rápida	Eliminación moderada	Eliminación lenta	Acumulación
Dosis terapéuticas o potencia'' (mg/día)	>100	100-10	10-1	1-0,1	<0,1



# CATEGORIZACIÓN DE OEB

OCCUPATIONAL  
EXPOSURE  
BANDS (OEBs)



Los compuestos se **ASIGNAN A BANDAS DE PELIGRO** (o de control), cada una de las cuales representa un rango de exposición objetivo.

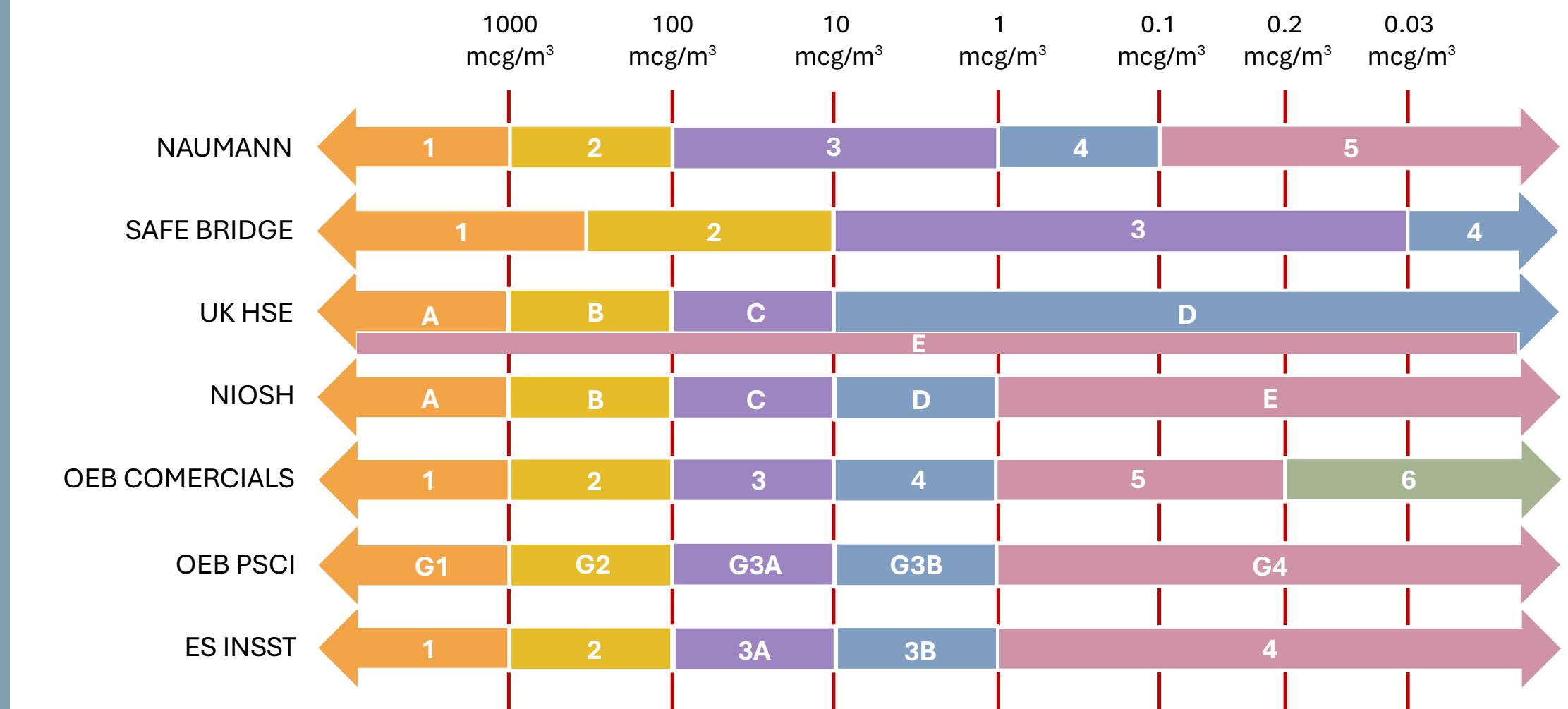
La asignación de OEB debe **REVISARSE** cuanto se disponga de **nuevos datos** procedentes de estudios preclínicos y clínicos.

El número de bandas OEB y el rango OEL de cada banda **DEPENDEN** de cada empresa, y deben **determinarse específicamente** en función de las instalaciones, los diferentes niveles de contención disponibles, y los API manipulados.



## SISTEMAS OEB

El sistema OEB debe definirse específicamente en función de los distintos niveles de contención y APIs en la empresa.



# USOS DE LOS SISTEMAS OEB



Las categorías OEB se diseñaron para definir la manipulación adecuada de APIs en **fases iniciales de desarrollo**, cuando los estudios disponibles son limitados para una caracterización farmacológica y toxicológica específica adecuada.

En la práctica, el OEB ha alcanzado también una función como **HERRAMIENTA DE COMUNICACIÓN**, resultando muy útil para **informar a los trabajadores** sobre el **grado de peligrosidad** de las sustancias manipuladas y las **medidas preventivas** que deben adoptarse. Así, una vez **comprendido por toda la organización**, el significado de una determinada categoría se convierte en un **nuevo lenguaje** que permite **comunicar rápidamente el riesgo** asociado a las sustancias manipuladas y los **controles necesarios** para evitar la exposición a niveles de riesgo.



# **HEALTH-BASED EXPOSURE LIMITS (HBELs)**

- ❑ **Peligro:** propiedad intrínseca de un material.
- ❑ A partir de los peligros conocidos de un API, podemos calcular niveles específicos seguros de exposición con base científica/toxicológica que denominamos **Health-Based Exposure Limits (HBELs)**.
- ❑ **OEBs (trabajador)** – Occupational Exposure Band.
- ❑ **OELs (trabajador)** – Occupational Exposure Limit.
- ❑ **ADEs/PDEs (paciente)** –
  - ❑ Acceptable Daily Intake (ADE)
  - ❑ Permitted Daily Exposure (PDE)

(control de la contaminación cruzada durante la fabricación)

# CÁLCULO DE HBELS - APIS: Identificación y evaluación de peligros



## Proceso de evaluación toxicológica de APIs



\*OEL: Límite de Exposición Ocupacional (Occupational Exposure Limit)

Nivel de exposición a una sustancia que se considera seguro para el trabajador en el aire del lugar de trabajo (8h/día, 5 días/semana).

\*PDE/ADE: Exposición Diaria Aceptable (Permitted Daily Exposure/Acceptable Daily Intake)

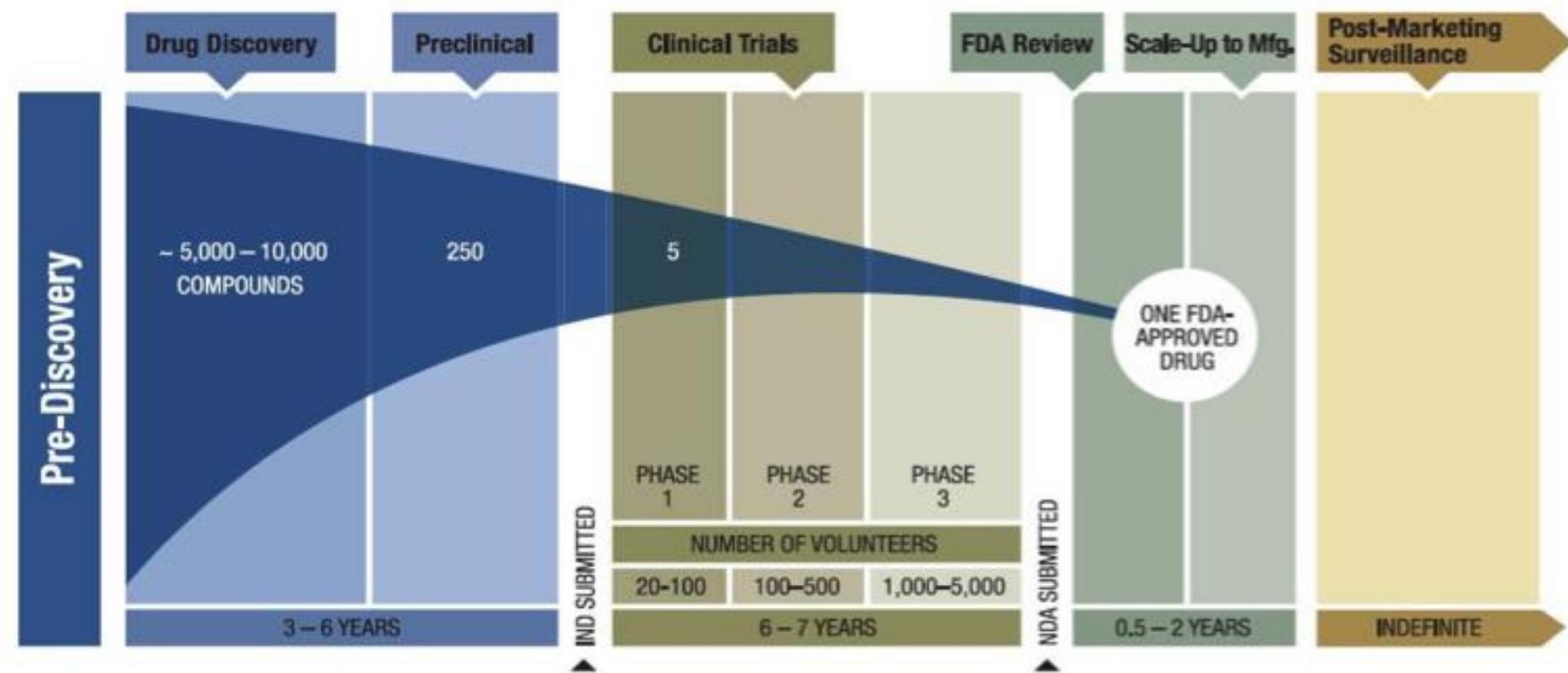
Dosis específica de una sustancia que es improbable que cause ningún tipo de efecto adverso a cualquier individuo expuesto a esta dosis o a dosis inferiores de esta sustancia cada día durante toda la vida.

# CÁLCULO DE HBELS - DATOS



## Obtención de datos – Productos en desarrollo clínico

### Drug Discovery and Development Timeline



Adaptado de: Glogovac et al. (2021).

- Diana terapéutica
- MoA previsto
- Indicación prevista

DATOS SUFICIENTES PARA ESTABLECER UN OEB

- ≤4-semanas tox.
- Genotoxicidad
- Farmacología
- FIH

DATOS SUFICIENTES PARA EL CÁLCULO DE  
UN OEL ESPECÍFICO

# CÁLCULO DE HBELS - DATOS



## Fuentes de información – Productos aprobados/comercializados

EMA- Summary of Product Charachteristics (SPC).

EMA – Scientific Discussion.

FDA – Full Prescribing Information

FDA – Pharmacology Review

Datos publicados por otras autoridades regulatorias (AEMPS, AusPAR, Health Canada, JP PMDA...)

Artículos científicos: búsqueda en PubMed.

Datos Epidemiológicos

EudraVigilance

FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

Otras bases de datos de efectos adversos: Canada Vigilance ADR, Australian DAEN...

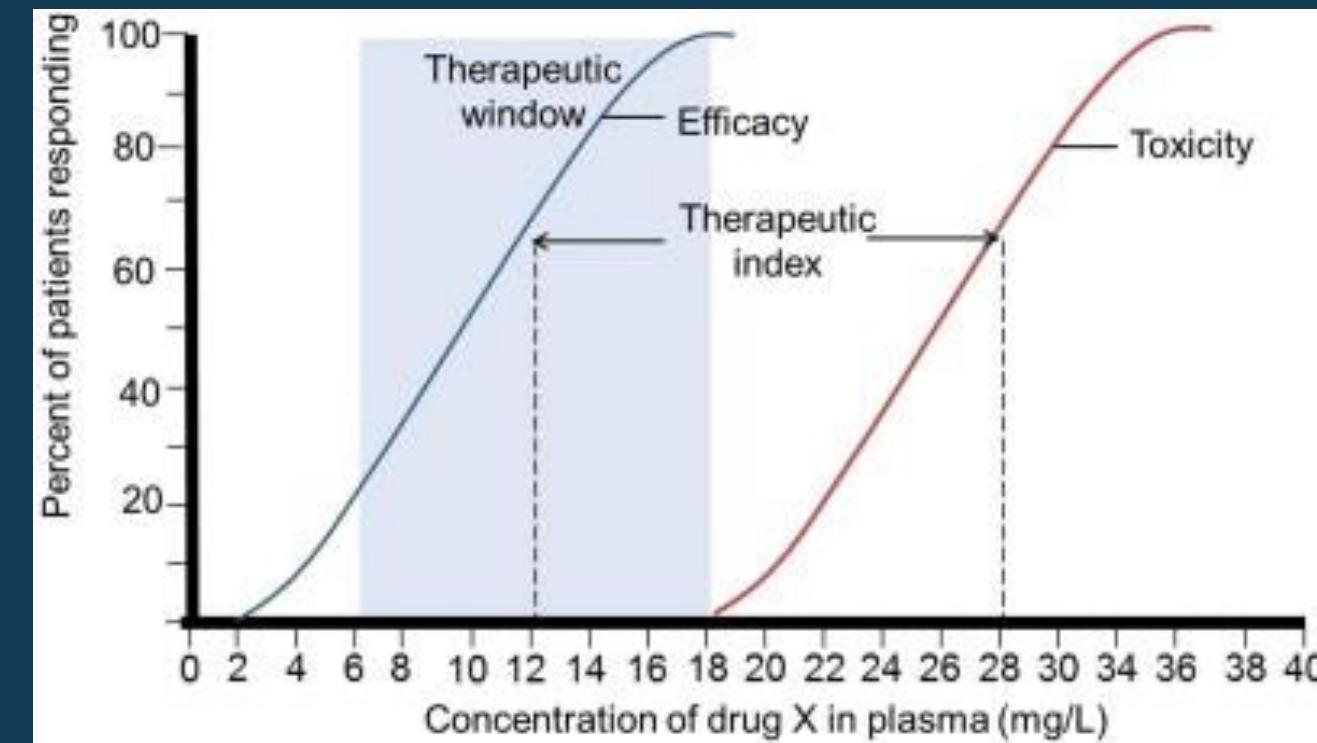
Hazardous Substance DataBank (HSDB)

# CÁLCULO DE HBELS - DATOS: Identificación y evaluación de peligros



- Farmacología
  - Diana terapéutica, mecanismo de acción, y relación dosis respuesta para la acción clínica del API.
- Datos preclínicos
  - Estudios toxicológicos experimentales para identificar los peligros y efectos no deseados del API.
- Datos clínicos
  - Estudios clínicos en humanos. Identificación de aspectos farmacodinámicos, farmacocinéticos, eficacia y perfil de seguridad del API.

# CÁLCULO DE HBELS - DATOS: Aspectos farmacológicos

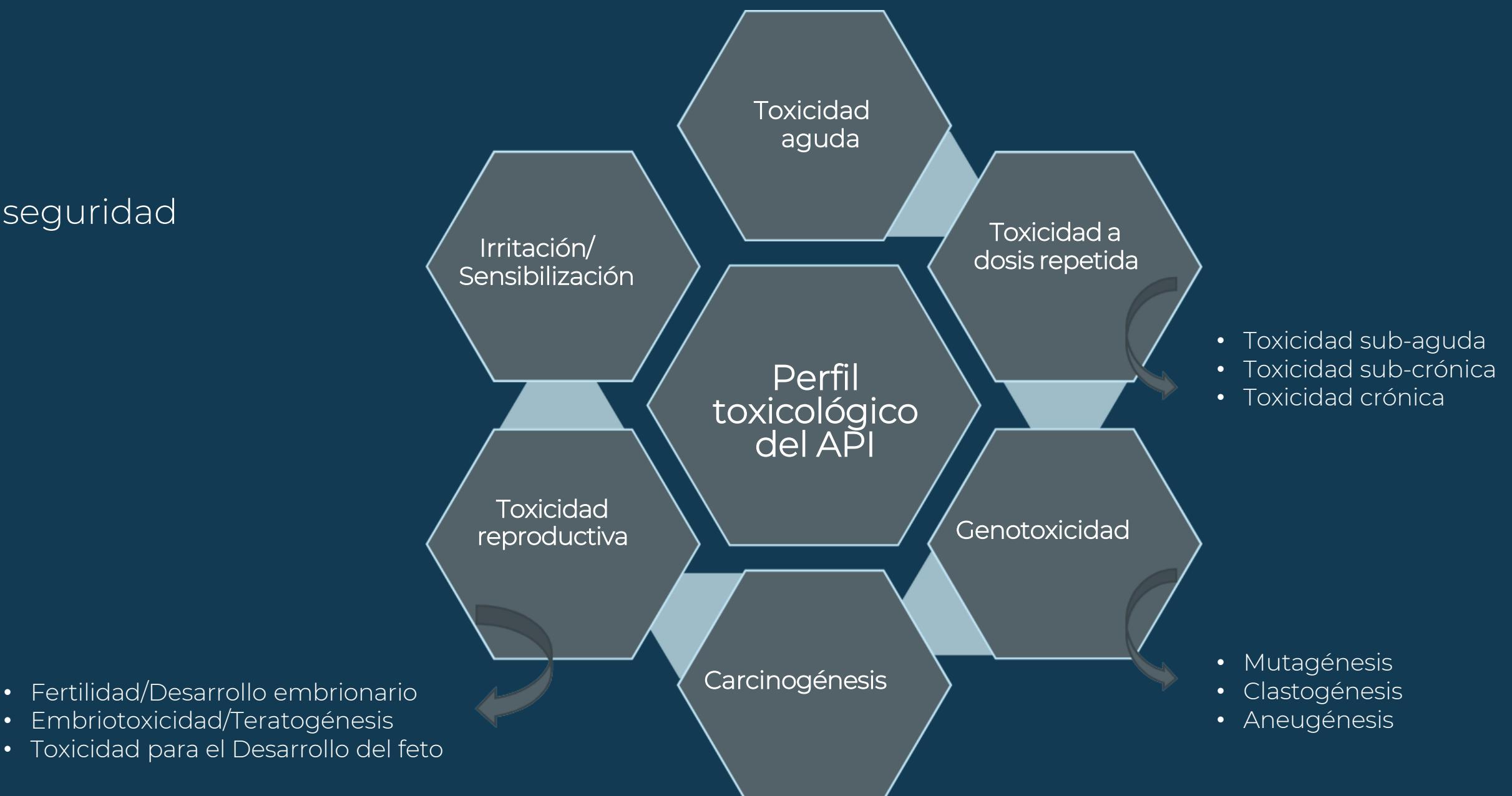


- Mecanismo de acción, farmacodinámica y potencia del API
  - Mecanismo de acción/Diana terapéutica
  - Otras interacciones/dianas secundarias
  - Rango terapéutico/ventana terapéutica
  - Relación dosis-respuesta
  - Dosis mínima efectiva y/o dosis máxima tolerada
- Estudios clínicos
  - Revisión de datos de estudios clínicos de desarrollo de Fase I, Fase II, Fase III, Fase IV. Datos epidemiológicos.
  - Eficacia y seguridad observada en humanos
  - Efectos adversos e incidencia en uso clínico
  - Subpoblaciones sensibles/contraindicaciones

# CÁLCULO DE HBELS - DATOS: Aspectos toxicológicos

## Datos preclínicos

- Estudios de farmacología de seguridad
- Estudios de farmacocinética
- Estudios toxicológicos



# CÁLCULO DE OEL - APIS:



El cálculo de un OEL es un proceso complejo que requiere de experiencia y conocimientos exhaustivos en farmacología y toxicología, así como en los principios de evaluación de riesgos y establecimiento de valores límite de exposición. Generalmente incluye los pasos siguientes:

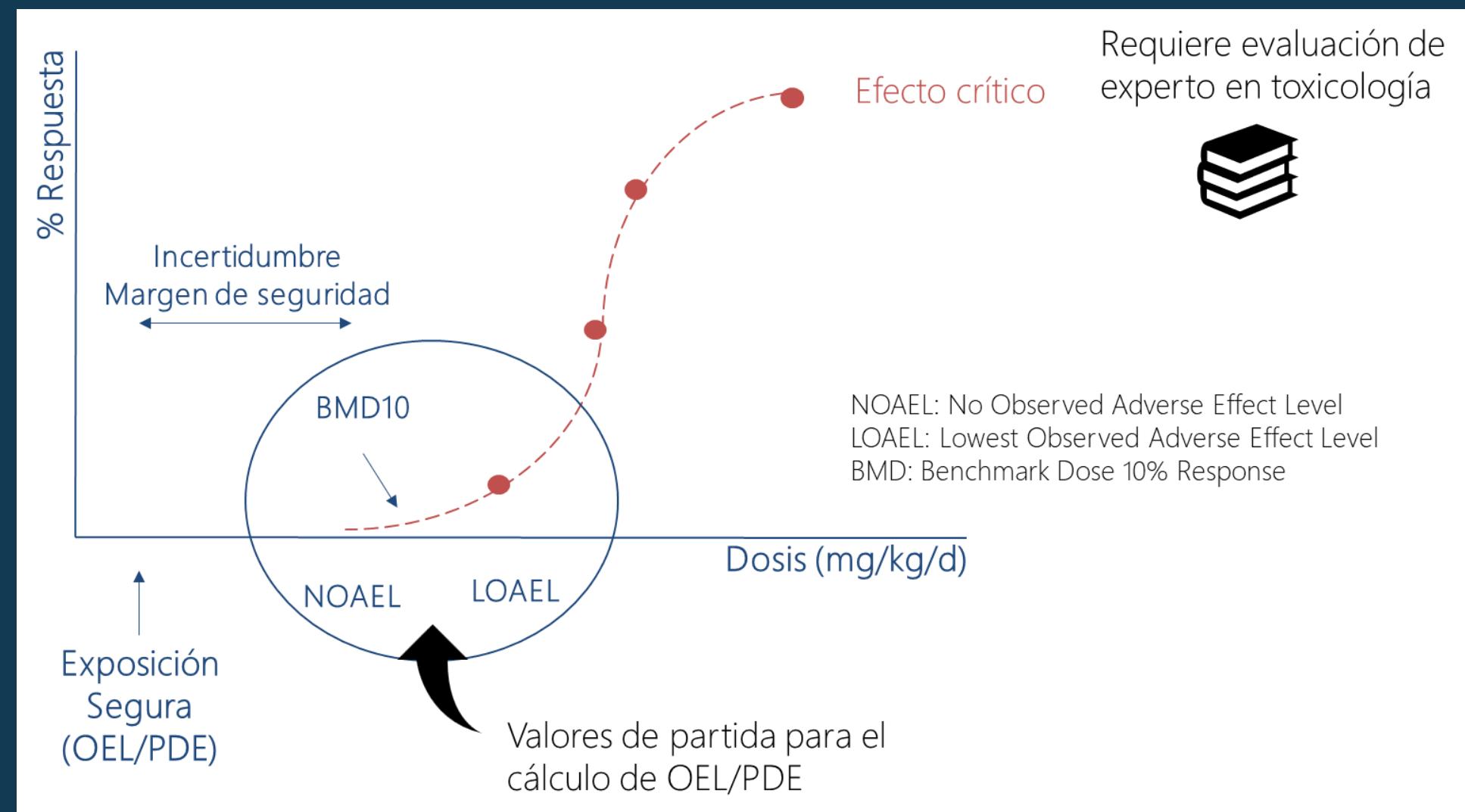
- 1 Recopilación y revisión de todos los datos farmacológicos, clínicos, y toxicológicos disponibles.
- 2 Identificación del “efecto crítico” (i.e., primer efecto clínicamente significativo que ocurre al aumentar la dosis de exposición)
- 3 Determinación del Punto de Partida (PoD) para el cálculo del OEL, dosis más sensible asociada al efecto crítico.
- 4 Consideración de fuentes de variabilidad/incertidumbre y elección de los factores adecuados (AFs) para cubrir la variabilidad/incertidumbre identificadas. Determinar el margen de seguridad apropiado.
- 5 Cálculo del valor OEL:

$$HBEL = \frac{PoD \times BW}{AFn \times PKx (Br)}$$

# CÁLCULO DE OEL - APIs : Efecto crítico

## Identificación de dosis/efectos críticos.

El “EFECTO CRÍTICO” se define como el “primer efecto clínicamente significativo observado, que se considere relevante para la especie humana, al aumentar la dosis de exposición”.



**NOEL:** No Observed Effect Level

**NOAEL:** No Observed Adverse Effect Level

**LOAEL:** Lowest Observed Adverse Effect Level

**BMD:** Benchmark Dose (modelo bayesiano)

### Margen de seguridad

Establecido en base a:

- Naturaleza y severidad del efecto crítico
- Relación dosis-respuesta
- Grado de incertidumbre
- Población objetivo

El efecto crítico determinará el **punto de partida** para el cálculo de niveles de exposición segura.

Fuente: ISPE, 2017; INSST, 2023.

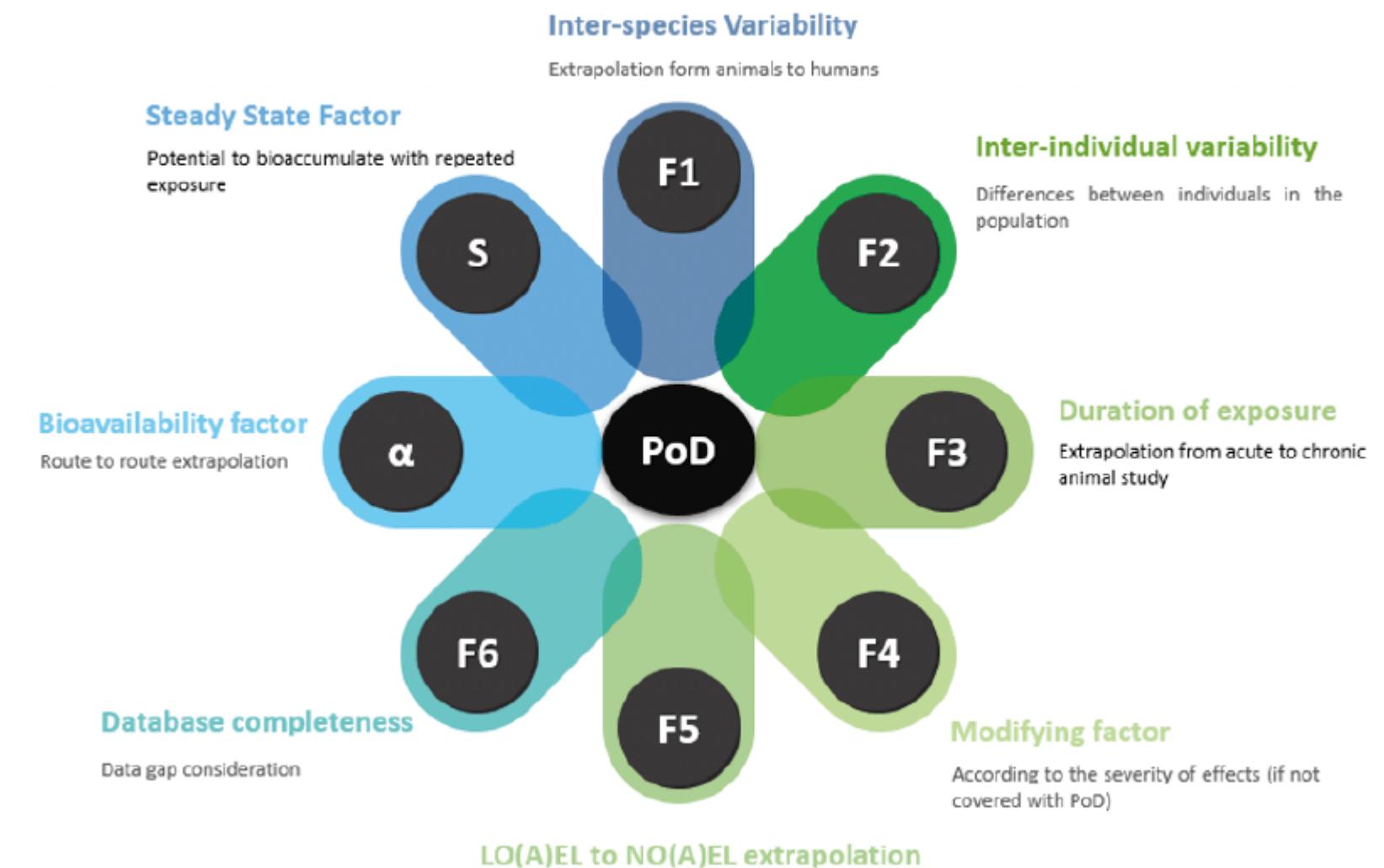
# CÁLCULO DE OEL - APIs: Factores de seguridad

Una vez identificados el efecto crítico y la dosis/punto de partida para el cálculo del OEL, debe establecerse un “Margen de Seguridad” apropiado que permita prevenir la aparición del efecto crítico en la población objetivo.

Los factores de seguridad generalmente consideran las siguientes fuentes de **variabilidad e incertidumbre**:

- F1: Extrapolación entre especies (i.e., diferencias entre especie animal estudiada y humanos)
- F2: Variabilidad interindividual (i.e., variabilidad en la susceptibilidad entre humanos)
- F3: Duración de la exposición
- F4: Severidad del efecto
- F5: Extrapolación de LOAEL a NOEL.
- Otros:

Diferencias farmacocinéticas, Extrapolación entre rutas de exposición distintas, Incertidumbre por limitación de datos disponibles, potencial de bioacumulación.



Adaptao de: La Vague nº 72 (2022)

# BIBLIOGRAFIA

- ASTM (2020). Standard Guide for Derivation of Health-Based Exposure Limits (HBELs). E3219-20.
- Bercu (2016). Bercu, J.P. et al. (2016). Point of departure (PoD) selection for the derivation of acceptable daily exposures (ADEs) for active pharmaceutical ingredients (APIs). *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 79, S48-S56.
- EMA (2014). Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. EMA/CVMP/SWP/169430/2012.
- Dolan, D. G. et al. (2023). Occupational Toxicology in the Pharmaceutical Industry. Patty's Toxicology. Seventh Edition.
- Glogovac, M. et al. (2021). Disease area and mode of action as criteria to assign a default occupational exposure limit. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 122, 104891.
- ISPE Risk MaPP (2017). Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products. A guide to managing risks associated with cross-contamination. 2nd edition, July 2017. ISPE.
- Lovsin E,(2014). Carryover and occupational exposure limits: can they be correlated? Chimica Oggi 32:18-23  
[http://www.teknoscienze.com/tks\\_article/carryover-and-occupational-exposure-limits-can-they-be-correlated](http://www.teknoscienze.com/tks_article/carryover-and-occupational-exposure-limits-can-they-be-correlated).
- NIOSH (2019). Technical report: the NIOSH occupational exposure banding process for chemical risk management. By Lentz T. et al. DHHS (NIOSH) Publication No. 2019-132.
- NTP 1104 (2023). Industria farmacéutica: Clasificación de principios activos en categorías. Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo (INSSBT).
- Occupational Exposure Banding, NIOSH. The National Institute for Occupational Safety and Health. Available online: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/oeb/default.html>
- Sussman R.G. et al. (2016). A harmonization effort for acceptable daily exposure derivation – Considerations for application of adjustment factors. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 79, S57-S66.



GRACIAS - GRÀCIES - THANK YOU