



BCN pro  
6/junio gra  
ma 2024

jornada técnica

**del principio activo  
farmacéutico al  
medicamento  
peligroso**

gestión del riesgo por exposición

12 de octubre

GOBIERNO DE ESPAÑA  
MINISTERIO DE TRABAJO Y ECONOMÍA SOCIAL  
Insst  
Instituto de Seguridad y Salud en el Trabajo

**NUEVOS RETOS. UNA MIRADA AL FUTURO:**

***Exposición a principios activos en la  
industria farmacéutica***

**M<sup>a</sup> Begoña López Román**

*(Responsable de Riesgo Químico y Toxicológico en  
ESTEVE)*  
Máster en Toxicología, y ERT

## Indice

---

- Breve Presentación ESTEVE
- Visión Global: impacto de la fabricación de APIs/Medicamentos
- Nuevos Medicamentos. De la “small molecule” a los medicamentos biológicos de alta potencia.
- Metodologías para la Evaluación de Principios Activos Farmacéuticos (APIs). Tradición frente a Innovación.
- Conclusión.

# Esteve Internacional

## CORPORATE PRESENTATION

## Our philosophy

## We are international

## Patients

## Innovation

## CMO

## Sustainability



Spain:



Portugal:



France:



Italy:



Germany:



UK:



Mexico:



China:



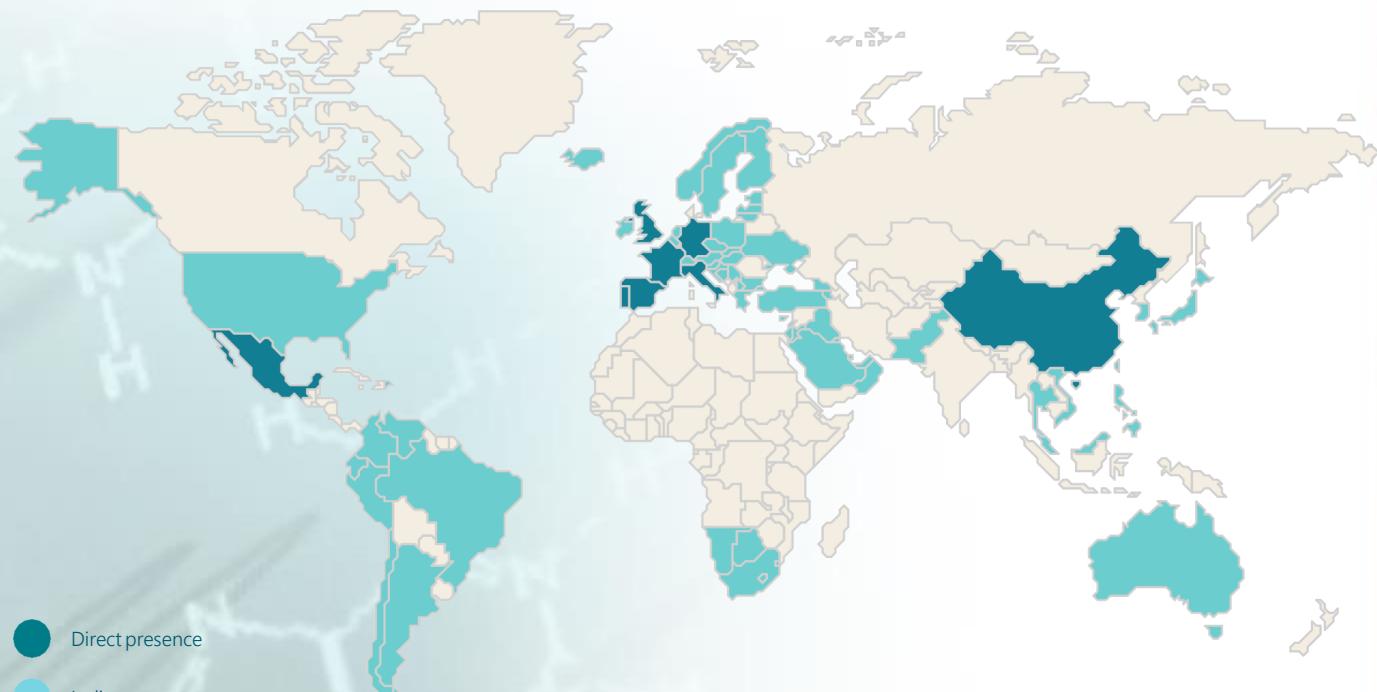
Headquarters



Affiliates



Industrial sites





## Our industrial sites, equipped with the best technology



### Spain

**Reaction volume:** 58m<sup>3</sup>

Scale-up, intermediate and API manufacturing

**Location:** Banyeres del Penedès



### Spain

**Reaction volume:** 333m<sup>3</sup>

Scale-up, intermediate and API manufacturing

**Location:** Celrà



### Spain

**Reaction volume:** 160m<sup>3</sup>

**Location:** Lliçà de Vall



### China

**Reaction volume:** 344m<sup>3</sup>

Scale-up, intermediate and API manufacturing

Joint venture with Huadong Medicine Group

**Location:** Shaoxing

### Mexico

**Reaction volume:** 140m<sup>3</sup>

Development, Scale-up and intermediate and API manufacturing

**Location:** Jiutepec

### Germany

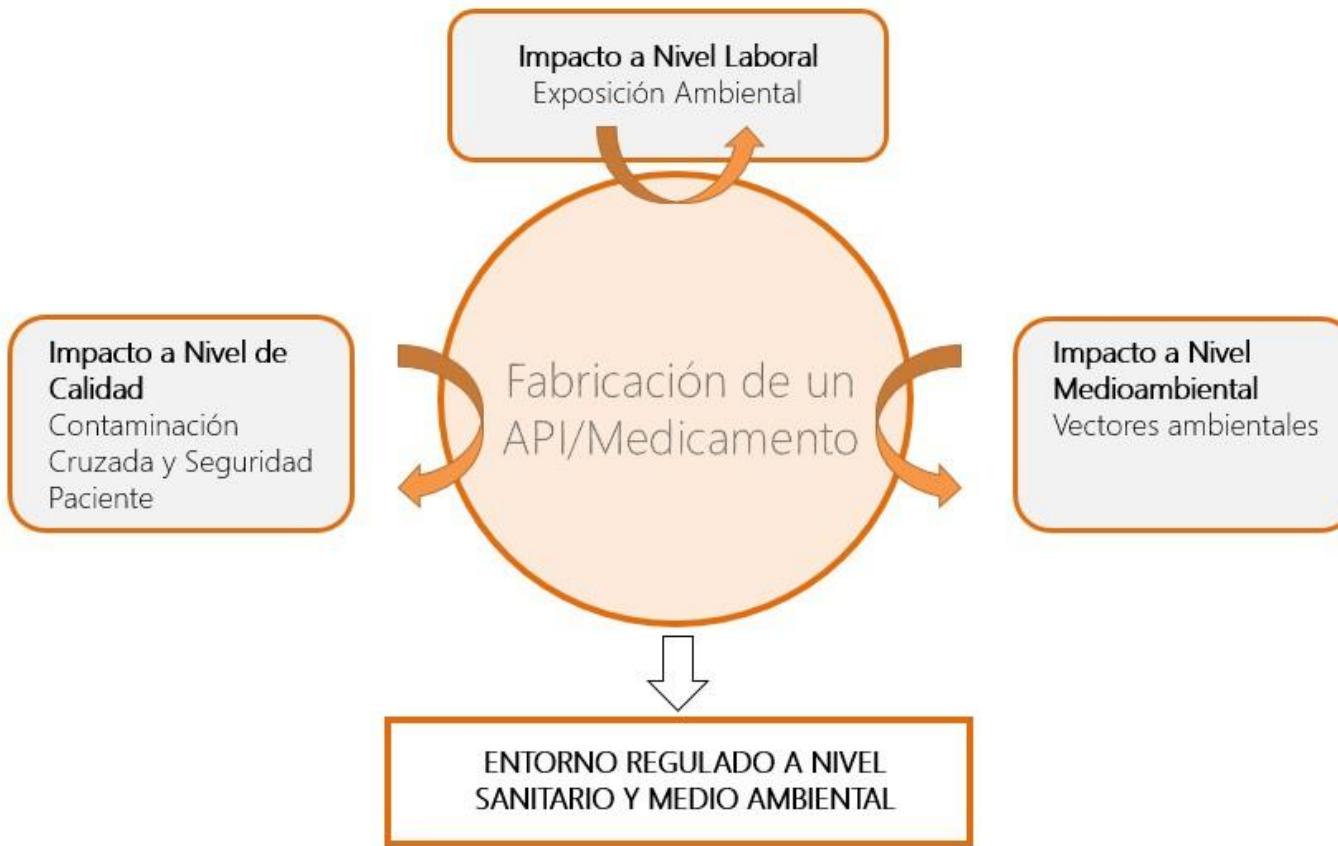
**Reaction volume:** 80m<sup>3</sup>

Pharmaceutical manufacturing plant (Oral solid dosaje forms)

**Location:** Schiffweiler

# Visión Global: IMPACTO DE LA FABRICACIÓN DE APIs/MEDICAMENTOS

---



## Metodología NTP. Categorización de APIs

La metodología y clasificación de APIs dependerá de los datos publicados o disponibles.

Evaluación  
Cualitativa

### **Sistema de bandas . “OEL banding”.**

- Sin datos suficientes para establecer un límite OEL específico
- En fases muy tempranas de investigación incluso podemos plantearnos el uso de estrategias de TTC (Threshold of Toxicological Concern) o estimación de la categoría en función de la clase terapéutica u de datos de otros APIs relacionados

Evaluación  
Cuantitativa

### **Estableciendo un valor de OEL**

- Disponemos de datos suficientes para establecer un cálculo específico.

# Metodologías OEB-OEL

**AÑO 2018**

**NP** Notas Técnicas de Prevención **1.104**

**Industria farmacéutica: clasificación de principios activos en categorías**

*Pharmaceutical industry: classification of active ingredients into categories*  
*Industrie pharmaceutique: classification des ingrédients actifs dans des catégories*

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

**Elaborado por:**

Raquel Bou Bosch  
MEDICHEM S.A.

Begoña López Román  
ESTEVE S.A.

Albert Nolla Jornet  
FARMHISPANIA, S.A.

Enric Moyés Valls  
ALMIRALL S.A.

Xavier Solana 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. Por este motivo, se ha considerado conveniente diferenciar entre API potentes y aquellos principios activos cuya potencia y toxicidad no permitiría su clasificación como tales, estableciendo unas recomendaciones preventivas distintas.*

*Esta NTP, que actualiza la NTP 798, propone un nuevo sistema para la clasificación de principios activos, constituido por cinco categorías, basado en los dos sistemas de referencia en la industria farmacéutica, el sistema de Naumann y el sistema de SafeBridge, con el objetivo de diferenciar de un modo más preciso los principios activos en base a su potencia y toxicidad, revisando los criterios para su clasificación en cada categoría.*

*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.*

**SafeBridge®** CONSULTANTS, INC. A TRINITY CONSULTANTS COMPANY + **TRS** TOXICOLOGY REGULATORY SERVICES

*Providing complete safety support to the pharmaceutical, specialty chemical, and food industries.*



**ISPE** **Baseline**  
PHARMACEUTICAL ENGINEERING GUIDE  
FOR NEW AND RENOVATED FACILITIES

**VOLUME 7**

**Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products**

**Second Edition**

**European Commission**

**Sustancias Químicas en general**

**Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits**

Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL)

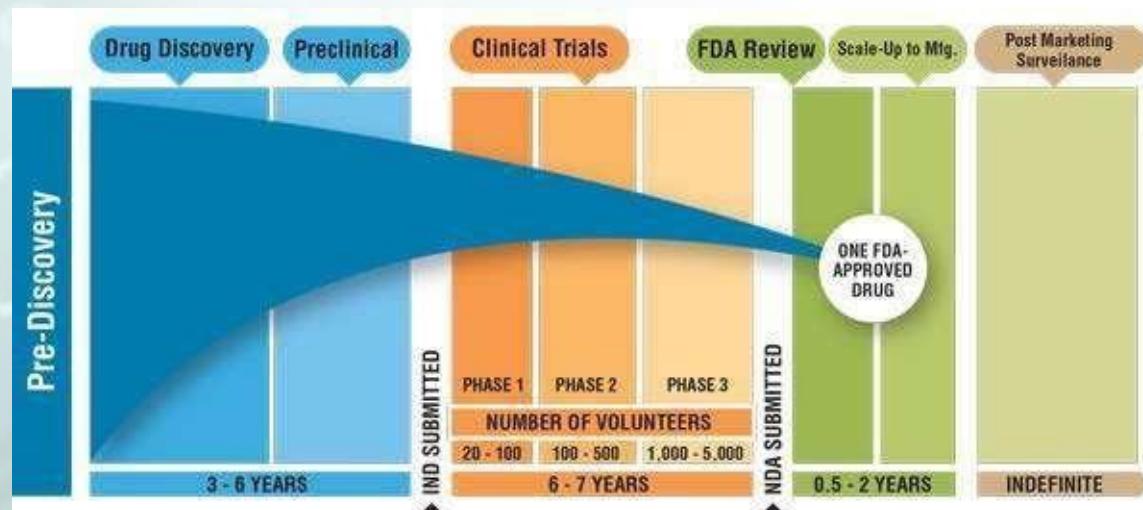
*Key Documentation (version 7)*  
June 2013

**ISPE** GOOD PRACTICE GUIDE:  
Containment for Potent Compounds



# Categorización de Principios Activos Farmacéuticos

- En Fase de Investigación y Desarrollo



Fuente: <http://www.tech-res-intl.com/TRITribune/Winter-2015/TRITribune-Winter2015-Article3.html>

## Sistema Cualitativo

Considerations for setting occupational exposure limits for novel pharmaceutical modalities. J.C Graham et al.

## Categorización de Principios Activos Farmacéuticos

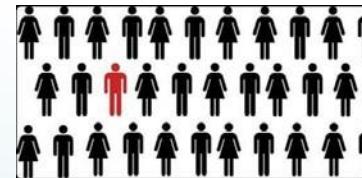
### •En Fase Clínica o Comercialización



1- Fase preclínica



2- Presentación IND



3- Estudios clínicos



4- Presentación NDA



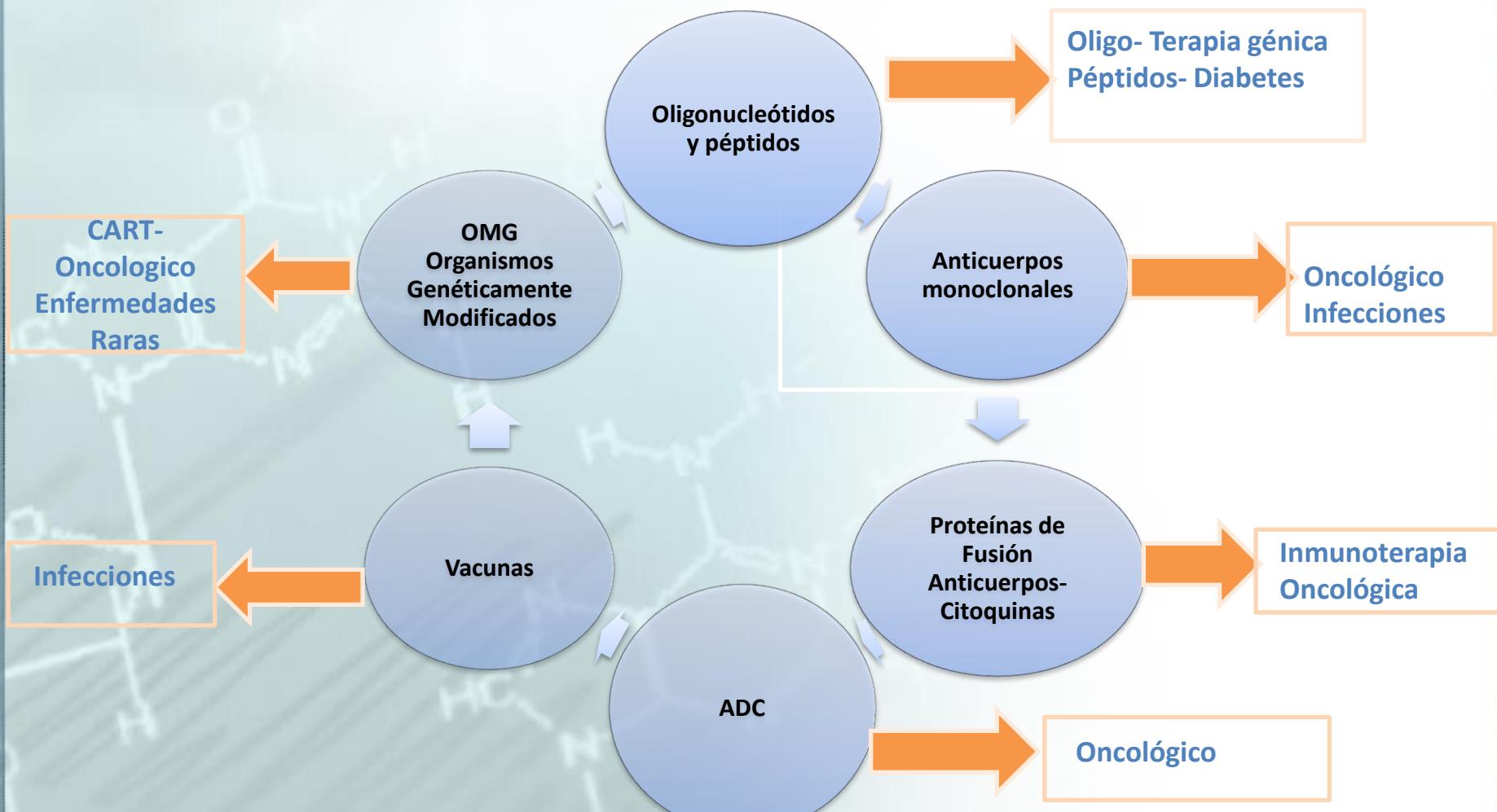
5- Revisión FDA



6- Decisión FDA

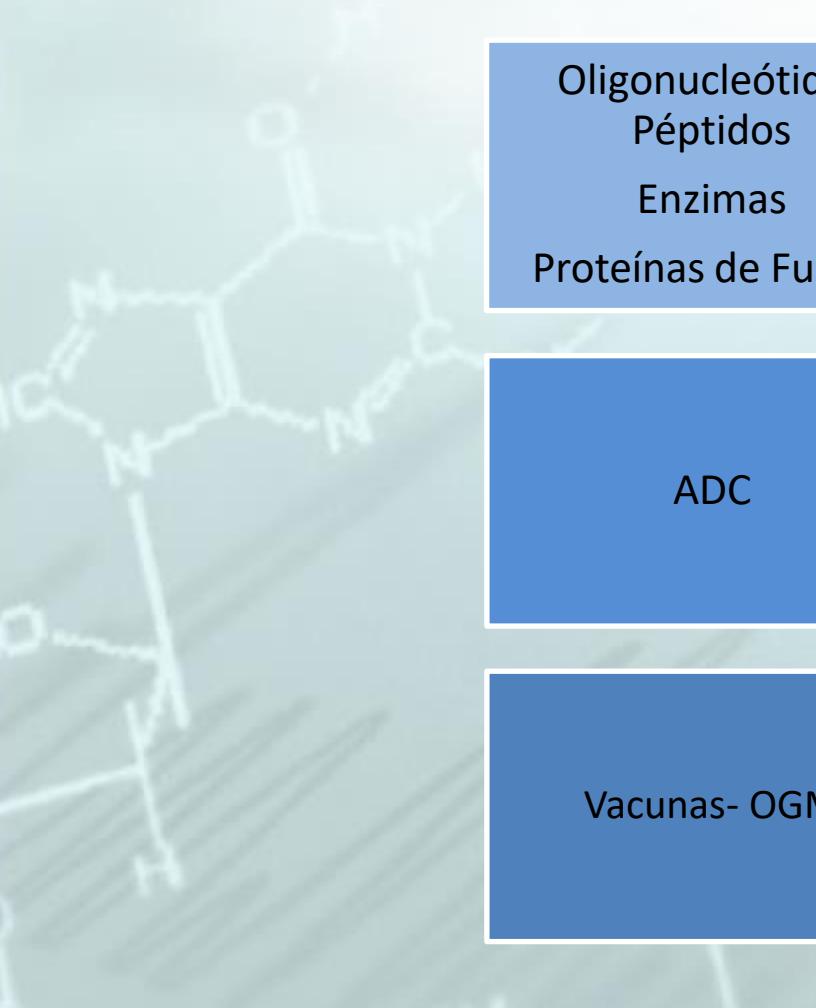
Fuente: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

# Nuevos Medicamentos. Aplicación Terapéutica



# Nuevos Medicamentos. Nuevas Clasificaciones para Evaluar el Riesgo

---



Oligonucleótidos  
Péptidos  
Enzimas  
Proteínas de Fusión

Clasificación estándar  
Peso molecular  
Absorción Inhalatoria

ADC

Clasificación estándar  
Peso molecular

Vacunas- OGM

Clasificación basada  
en criterios biológicos

## ¿QUÉ ES UN HPAPI?

---

- Es un API con un valor OEL por debajo de  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$
- Genotóxicos ( específicamente mutágeno). Cancerígenos en humanos.
- Compuestos con capacidad para producir toxicidad en los órganos u otros efectos adversos significativos a bajas dosis en estudios en animales (NOAEL  $<3\text{ mg/kg/day}$ )
- Compuestos con efectos reprotóxicos a bajas dosis en animales (NOAEL $< 1\text{ mg/kg/day}$ )
- Compuesto muy potentes farmacológicamente con dosis diarias inferiores a 1 mg
- Compuesto muy sensibilizantes sobretodo vía respiratoria

## ¿QUÉ ES UN HPB?

Clasificación	Letalidad	Ejemplo
Banda A	Pequeñas cantidades de <b>ng</b> muestran efectos letales	Toxina Botulínica/ Toxina Difteria
Banda B	Cantidades en <b>mcg</b> seguras pero existe una potencial letalidad	Toxinas, algunas citokines e.g. TNF $\alpha$ , Interleukinas
Banda C	Sustancias endógenas que se administran en <b>mcg</b> desde pequeñas dosis(interferon), intermedias (factores de crecimiento), y altas (interleukinas)	Citokinas, factores de crecimiento e.g. interferon, Hormona de crecimiento
Banda D	Sustancias endógenas presentes o producidas diariamente en <b>mg</b>	Anticuerpos insulinas [e.g., insulina, monoclonal antibodies)

Fuente \* Card J.W. et al., Regulatory Toxicology and Pharmacology 73 (2015) 595-606

## HPAPIS/HPB's



Toxina Botulínica



ADC



Vitamina A y D

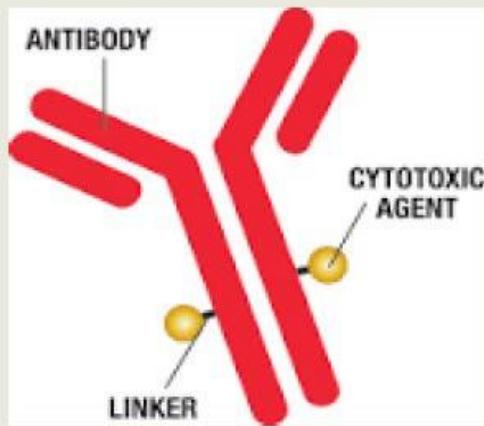
## HORMONES



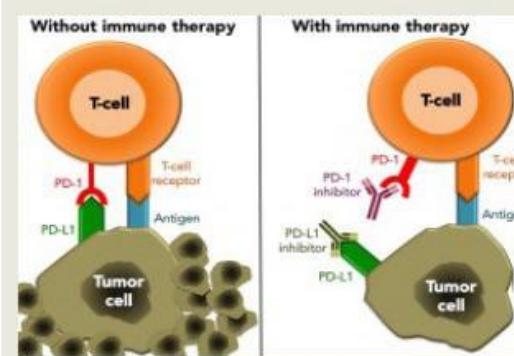
Citotóxico

# Nuevos HPAPIS/HPBs. Mecanismos de Acción

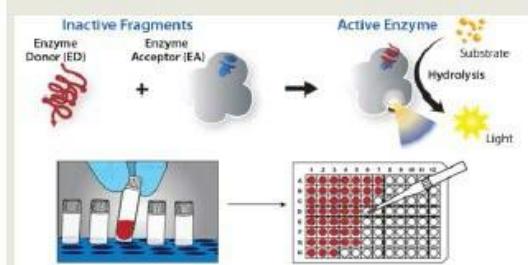
## ADCs (Antibody Drug Conj.)



## Regenerative Medicine Immune-Gene-Cell Therapy



## HPBs (Highly Potent Bios)



## Categorización de HPB's

---

Example of a biologic-specific banding system.

---

Biologic Control Category (BCC)	Range ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Relevant Compounds	Examples
A	$\geq 1$	Biologics with low to moderate toxicity/potency	Mid- to high- MW biological compounds, therapeutic proteins, PEGylated proteins, antibodies, <u>adnectins</u>
B	$< 1$	Especially toxic/ potent biologics	Potent proteins, bispecific antibodies or other large molecule biologics as determined by a <u>case-by-case assessment</u>

---

# Categorización de HPB´s. Niveles de Bioseguridad

---

**Tabla 1. Grupo de riesgo de los agentes biológicos.**

Agente biológico del grupo de riesgo	Riesgo infeccioso	Riesgo de propagación a la colectividad	Profilaxis o tratamiento eficaz
1	Poco probable que cause enfermedad	No	Innecesario
2	Pueden causar una enfermedad y constituir un peligro para los trabajadores	Poco probable	Possible generalmente
3	Pueden provocar una enfermedad grave y constituir un serio peligro para los trabajadores	Probable	Possible generalmente
4	Provocan una enfermedad grave y constituyen un serio peligro para los trabajadores	Elevado	No conocido en la actualidad

Fuente: Guía Para la Evaluación y Prevención de los Riesgos Relacionados con a Exposición a Agentes Biológicos. INSST

## Conclusión

---

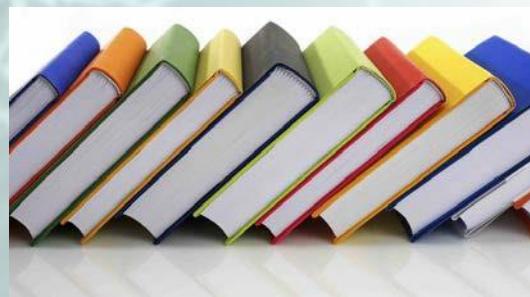
El desarrollo de **nuevas formas farmacéuticas de naturaleza biológica y química** y sus nuevas aplicaciones terapéuticas nos focaliza en la búsqueda de **nuevas maneras de evaluar el riesgo y minimizarlo**.

Los **conocimientos consolidados** dejan paso a la implementación de **innovadoras formas de prevenir la exposición, no solo aplicable al entorno farmacéutico sino también al hospitalario**.

## Bibliografía

---

- C. Winkler et al. (2014). *Functional differentiation of cytotoxic cancer drugs and targeted cancer therapeutics*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 70 ,46–53.
- Jessica C. Graham et al. (2020) *Considerations for setting occupational exposure limits for novel pharmaceutical modalities*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 118.
- Jeffrey W. Card (2015). *Proof of concept for a banding scheme to support risk assessments related to multi-product biologics manufacturing*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 73, 595-606.
- Ernest S. Fung et al. *Estimating inhalation bioavailability for peptides and proteins 1 to 10 kDa in size*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*
- Janet C. Gould et al. (2018). *Bioavailability of protein therapeutics in rats following inhalation exposure: Relevance to occupational exposure limit calculations*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 100





BCN pro  
6/junio gra  
2024 ma

jornada técnica

# del principio activo farmacéutico al medicamento peligroso

gestión del riesgo por exposición

12 de Octubre

GOBIERNO DE ESPAÑA  
MINISTERIO DE TRABAJO Y ECONOMÍA SOCIAL  
insst  
Instituto de Seguridad y Salud en el Trabajo

**GRACIAS**