

Fabricación de principios activos farmacéuticos y medicamentos potentes. Instalaciones y personal

*Manufacture of pharmaceutical active ingredients and potent drugs. Facilities and personnel.
Fabrication de principes actifs pharmaceutiques et de médicaments puissants. Installations et personnel.*

Redactores:

Margarita Martínez de Linares
Ingeniero Industrial

LEÓN FARMA (GRUPO CHEMO)

Carlos Berrade Urbano
Licenciado en Ciencias Biológicas

LABORATORIOS CINFA S.A.

Jordi Obiols Quinto
Licenciado en Ciencias Biológicas y en Farmacia

Xavier Solans Lampurlanés
Licenciado en Ciencias Biológicas

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES
DE TRABAJO

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

En esta Nota Técnica de Prevención (NTP) se establecen los criterios para el diseño de las instalaciones destinadas a la fabricación de especialidades farmacéuticas y/o síntesis de principios activos potentes con el fin de minimizar el potencial riesgo de exposición de los trabajadores por la presencia estas sustancias en el ambiente, así como los requisitos que debe reunir el personal que manipula estas sustancias.

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

Alex Arévalo y César Valera (Boehringer Ingelheim España S.A.); Begoña López (Lab. Dr. Esteve); Estefanía Carrasco (Grupo Ferrer Internacional); Jordi Jansá (Interquim S.A.); Verónica García (Ipsen Pharma); Xavier Guardino (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo); Enric Moyés y Joan Portella (Almirall Prodesfarma); Cristina Urrutia (Laboratorios Cinfa S.A.); José Carlos González (Unión Químico Farmacéutica S.A.); Antonio José Márquez (Farmhispania); Raquel Bou (Medichem S.A.).

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

En la industria farmacéutica se fabrican una gran diversidad de medicamentos con un probado efecto terapéutico. Desde este punto de vista, con independencia de su acción terapéutica, todos los principios activos pueden producir un potencial efecto sobre la salud de los trabajadores que manipulan estas sustancias en caso de producirse una exposición laboral.

Los principios activos que se utilizan en estos medicamentos presentan distintas actividades farmacológicas y propiedades toxicológicas. Atendiendo a su potencia farmacológica y/o a su toxicidad se pueden clasificar en distintas categorías (véase NTP 722 y 798), pudiendo asociar a cada categoría un conjunto de medidas preventivas y de protección para su manipulación (véase NTP 798). Se consideran medicamentos con una elevada actividad farmacológica los incluidos dentro de las categorías 3 (potentes y/o tóxicos) y 4 (muy potentes y/o muy tóxicos).

La demanda de medicamentos potentes crece de forma continua debido principalmente a los avances en la farmacología clínica y a la investigación de productos oncológicos. Comparado con el crecimiento global en el mercado farmacéutico, de aproximadamente un 7% al año, el crecimiento de los medicamentos potentes es del 12%, y este porcentaje va aumentando; en el momento de publicación de esta NTP, el mercado de la alta potencia representa el 35% del mercado total en Europa.

En la mayoría de los casos, los medicamentos potentes tienen pocas o malas señales de aviso: no huelen ni se perciben a concentraciones a las que ya pueden resultar peligrosos, por lo que el trabajador no puede saber a simple vista si un ambiente es seguro. Por ello, se debe prestar una especial atención al diseño de las áreas de manipulación de estos compuestos. En este sentido, las instalaciones para la fabricación de productos farmacéuticos de alta actividad farmacológica, y sus equipos de procesado, deben permitir la correcta manipulación de las sustancias evitando, además de la contaminación cruzada (presencia de sustancias no deseadas en una preparación farmacéutica procedentes, por ejemplo, de otra formulación que se haya preparado con anterioridad o al mismo tiempo, o de residuos en la maquinaria o en la ropa de los trabajadores), la exposición del trabajador a las sustancias activas y la contaminación de otras áreas no productivas o del medio ambiente. Y es que la prevención de la exposición de los trabajadores a principios activos y productos farmacéuticos ha de ser compatible con la necesidad de evitar la contaminación accidental de materias primas o productos terminados.

Los objetivos de control de calidad y de salud y seguridad de los trabajadores se alcanzan mejorando el aislamiento, el confinamiento y la limpieza de las instalaciones y equipos de procesado. Además, esta preparación de medicamentos se realizará siguiendo procedimientos de buenas prácticas de fabricación reconocidos, por personal debidamente capacitado y bajo estricto control.

En esta NTP se complementan las medidas preventivas expuestas en la NTP 798 contemplando, de forma específica, el diseño de las instalaciones donde se van a fabricar los principios activos y medicamentos englobados en las categorías 3 (potentes y/o tóxicos) y 4 (muy potentes y/o muy tóxicos). Estos requerimientos y criterios técnicos tienen el carácter de recomendaciones en el caso de principios activos de categorías 1, 2 e incluso 3 bajos. Sin embargo, en el caso de principios activos de las categorías 3 altos y 4 deberían considerarse como requisitos imprescindibles y obligatorios para la manipulación segura de los mismos.

Por otro lado, y debido a las particularidades del proceso analítico, los requisitos para la manipulación de principios activos en los laboratorios de análisis, que ya se contemplan en la NTP 855, quedan excluidos del ámbito de aplicación de esta NTP.

2. DISEÑO DE LAS INSTALACIONES

Los laboratorios o plantas de fabricación / síntesis de fármacos potentes deben reunir una serie de características que aseguren la adecuada contención de los procesos, con el fin de evitar o minimizar los riesgos de exposición a agentes químicos tanto de los trabajadores que los manipulan como la contaminación al resto de zonas.

Accesos

El acceso a las zonas donde se manipulen principios activos potentes ha de ser controlado, con el fin de evitar la entrada de personas no autorizadas que puedan poner en riesgo su salud o la del resto de trabajadores. Para ello es recomendable instalar sistemas de control automáticos, tales como lectores de tarjetas o códigos de identificación personal; además, deben estar señalizados, advirtiendo del riesgo y de la prohibición de entrada a personal no autorizado.

Entre las zonas productivas y las colindantes (pasillos, despachos, etc.) deben existir barreras con el fin de que la contaminación quede confinada. El acceso, tanto de personas como de materiales, se realizará a través de puertas-esclusas, las cuales deben disponer de un sistema de bloqueo de forma que nunca se puedan abrir ambas puertas simultáneamente.

Por otro lado, cada organización definirá, de conformidad con la normativa vigente, el personal autorizado para acceder a estas zonas y los requisitos que deben reunir estas personas (véase punto 3).

Finalmente, en el caso de contratas, la empresa debe asegurarse de que el personal que accede a estas zonas está debidamente informado de los riesgos (por ejemplo mediante permisos de trabajo especiales) y que dispone de los equipos de protección individual (EPI) adecuados.

Vestuarios

El acceso a las áreas donde se manipulen los principios activos se debe realizar a través de vestuarios que permitan al trabajador cambiarse de ropa con el mínimo riesgo de exposición. Para ello se establecerán procedimientos detallados que definan el modo de vestirse y desvestirse, basados en buenas prácticas higiénicas.

El diseño de estos vestuarios debe contemplar la existencia de dependencias separadas para la entrada y salida de las zonas donde se manipulen principios acti-

vos, de forma que los trabajadores que acceden a dichas zonas no compartan espacio físico ni se crucen con los trabajadores que salen de las mismas (figura 1).

Las dependencias de entrada han de disponer de todos los elementos que el trabajador necesite ponerse antes de entrar para asegurar su protección (vestuario específico, EPI, etc.), mientras que las dependencias de salida estarán equipadas con los medios que permitan al trabajador la adecuada limpieza o descontaminación de los elementos no desechables antes de salir de las zonas de trabajo. Para asegurar estas operaciones es recomendable que el vestuario de salida disponga de dos partes: en la primera, el trabajador podrá quitarse y limpiar los EPI no desechables y en la segunda podrá vestirse con lo necesario para salir del área.

Salida de las áreas de manipulación

Se deben establecer procedimientos de trabajo para asegurar la completa limpieza o "descontaminación" de los trabajadores antes de salir de las zonas con riesgo de exposición a principios activos potentes. Para ello, es recomendable la instalación de duchas de agua o niebla que permiten el arrastre de las partículas en suspensión o adheridas a la superficie de la ropa de protección del trabajador. La duración recomendada para este proceso es de al menos 3 minutos. Tras esta operación, el trabajador puede proceder a desvestirse en condiciones de riesgo controlado.

Además es recomendable complementar la ducha con protocolos de limpieza y descontaminación manual aplicados por el propio trabajador, con el fin de asegurar que las partículas sean eliminadas antes de quitarse la ropa de protección y los EPI, momento en que existe un mayor riesgo de exposición.

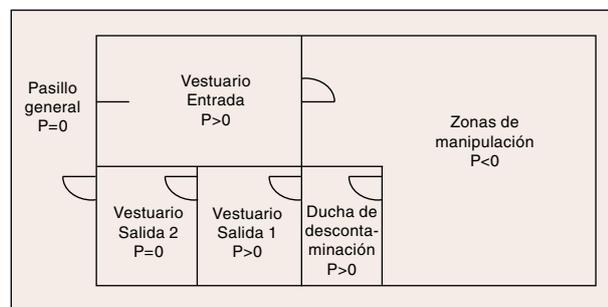


Figura 1. Diagrama (a modo de ejemplo) de vestuario y zonas de manipulación de principios activos y diferencial de presiones entre zonas.

Flujos de personal y materiales

Deberán establecerse flujos diferenciados para el personal y para los materiales, que todos los trabajadores han de conocer y respetar. Estos flujos se diseñarán de forma que se minimice el riesgo de exposición de los trabajadores tanto del área como del resto de zonas.

En las zonas de riesgo no debe haber más que el material y personal imprescindible. El flujo de materiales permitirá que los equipos de trabajo utilizados en las zonas donde se manipulan principios activos potentes no precisen salir a otras zonas, a fin de evitar el riesgo de contaminación. Para ello se establecerán zonas destinadas a la limpieza y almacenamiento de estos equipos de trabajo. En el caso de que algún equipo de trabajo

deba salir de la zona, se detallará un procedimiento que asegure su correcta limpieza previamente a su salida.

Superficies

Los suelos y paredes, así como las superficies de trabajo, serán de materiales no porosos, fáciles de limpiar y con esquinas redondeadas para evitar que las partículas puedan depositarse.

Se aconseja que las áreas de trabajo se limpien a diario o tras la realización de operaciones concretas. La limpieza de suelos se realizará mediante aspiración o fregado. En caso de aspiración, los equipos dispondrán de filtro HEPA. Se recomienda además que tras la aspiración se realice una limpieza en húmedo, empleando el producto de descontaminación más adecuado.

Climatización

La climatización debe cumplir los siguientes requisitos (obligatorio para sustancias de categoría 4 y recomendable para las de categoría 3):

- Independiente por zonas.
- Renovación del aire con un aporte del 100% de aire exterior.
- Un mínimo de 10 renovaciones/hora para sustancias de categoría 3, y de 12 para las de categoría 4.

Además, se establecerá un diferencial de presiones entre las áreas productivas y las adyacentes. Esta diferencia de presiones ha de ser la mínima para asegurar la contención, estableciéndose el gradiente de presiones de menos a más de las zonas con potencial exposición a zonas cuya limpieza se quiere preservar, por ejemplo de salas productivas a SAS, y de pasillos productivos o SAS a pasillos generales.

Ingeniería de contención / Protección colectiva

Los equipos destinados a la fabricación o síntesis de fármacos potentes deben asegurar un elevado nivel de contención. Como referencia, se establece que los equipos y elementos de transferencia de productos de las categorías 3+ y 4 permitirán un nivel de contención mínimo de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$; en cualquier caso, las exigencias de contención de los equipos vendrán determinadas por el tipo de molécula, sus riesgos para la salud y sus Valores Guía de Exposición Laboral (VGEL) si los hubiese. Toda la instalación se debe diseñar para estar por debajo del Límite de Exposición Ocupacional (OEL) de la sustancia activa.

Para ello, se deberá prestar una especial atención a los puntos de conexión entre equipos y sistemas de transferencia, especialmente a las válvulas. Existe una gran variedad de válvulas en el mercado, con diferentes niveles de contención, adecuadas para cada necesidad. La transferencia o traslado de principios activos de unas salas o equipos a otros también resulta un punto crítico, existiendo para ello diferentes soluciones técnicas que se deben intentar adoptar con el fin de mantener los niveles de polvo en el ambiente a una concentración lo más baja posible.

En el caso de equipos de protección colectiva, como cabinas de pesada o aisladores (figura 2), en que el aire extraído sea liberado directamente a la sala, éstos han de estar equipados con un sistema de doble filtración HEPA en serie.

Finalmente, siempre que sea posible, son recomendables los sistemas de limpieza automática (CIP -*clean in place* / WIP -*washing in place*) en los equipos de fabricación, ya que evitan el contacto directo del trabajador con



Figura 2. Aislador

el producto durante las primeras etapas del proceso de limpieza. Este aspecto es especialmente importante en el caso de sustancias de la categoría 4.

Protección individual

La selección de los equipos de protección individual se realizará teniendo en cuenta las características de los procesos de fabricación, los principios activos manipulados, la granulometría de los mismos y su categoría e intentando lograr al mismo tiempo el máximo nivel de transpiración y confort. De forma general, se recomiendan los siguientes equipos de protección individual para los trabajos con principios activos potentes:

- En las zonas de fabricación en las que exista riesgo de exposición a polvo: traje completo de protección contra partículas/salpicaduras (Tyvek o similar), cubrecalzado y guantes adecuados.
- Utilización de doble guante (recomendable para la manipulación de principios activos de categoría 3 y obligatorio para los de categoría 4) a fin de minimizar el riesgo de exposición por contacto en caso de rotura del guante, así como para facilitar los procesos de descontaminación en el momento de desvestirse.
- Empleo de protección respiratoria con filtros P3 frente a partículas en las zonas de fabricación con presencia de polvo en el ambiente, como por ejemplo, en las salas de dispensación. Empleo de protección respiratoria con filtros para gases y vapores orgánicos e inorgánicos (A2B2P3) en salas de granulación con solventes orgánicos o preparación de soluciones de recubrimiento. Se recomienda el empleo de equipos motorizados de respiración, aunque para productos extremadamente potentes o tóxicos puede requerirse la utilización de sistemas de respiración asistida.

En caso de utilizar vestuario no desechable (por ejemplo, calzado) en la manipulación de sustancias de las categorías 3+ y 4, éste ha de ser de uso exclusivo para la zona; en todos los casos, los equipos de protección individual desechables se deben eliminar como residuo peligroso (material contaminado) antes de salir de la zona de fabricación.

Zonas técnicas

El diseño de las zonas técnicas en las que se realizan las operaciones de mantenimiento también considerará

criterios y medidas de contención para evitar la liberación de polvo.

Se recomienda dotar a los equipos de climatización de filtros con sistema “*bag in – bag out*” siempre que sea posible, ya que permiten su sustitución con un nulo, o mínimo, riesgo de exposición para el operario.

Las operaciones de mantenimiento consideradas críticas dispondrán de procedimientos escritos que contemplen todas las medidas preventivas necesarias para minimizar el riesgo de exposición durante las mismas. Dichos procedimientos pueden incluir desde el empleo de protección individual específica hasta su planificación en fechas u horarios concretos o la necesidad de permisos de trabajo. Asimismo, ciertas operaciones de mantenimiento pueden requerir sistemas de extracción localizada.

Finalmente, el diseño de estas zonas técnicas contemplará la necesidad de instalar vestuarios en los accesos o, incluso, disponer de zonas de descontaminación.

Tratamiento de emisiones, vertidos y gestión de residuos

Pese a no existir una relación directa entre la potencia de los principios activos y su toxicidad para el medio ambiente, se han de considerar los siguientes puntos.

Emisiones

Las emisiones de los laboratorios o plantas de fabricación/síntesis de fármacos potentes deben estar controladas y ser tratadas antes de su liberación a la atmósfera. Este tratamiento comprenderá diferentes etapas de filtración, de manera que se asegure que el aire emitido a la atmósfera no contiene partículas de fármacos; en cualquier caso, se recomienda que la última etapa de filtración disponga de filtros de alta eficacia, como por ejemplo los filtros absolutos (HEPA).

Tratamiento de vertidos

Las plantas de síntesis, fabricación o análisis de fármacos potentes han de conocer las características de sus vertidos ya desde la fase de diseño de sus instalaciones, con el fin de adaptar las mismas a las técnicas de gestión o depuración más adecuadas para el tratamiento de sus efluentes.

El objetivo será, además de cumplir con los distintos parámetros de vertido establecidos por la legislación aplicable (pH, DBO5, DQO, etc.), eliminar o minimizar, dentro de lo técnicamente posible, el vertido de principios activos potencialmente tóxicos para el medio ambiente.

La Ficha de Datos de Seguridad del principio activo ya ofrece mucha información sobre la forma de gestión más adecuada del vertido. Algunos ejemplos de medidas para eliminar o minimizar el vertido de principios activos son:

- Separación de los vertidos que contengan principios activos potentes o productos químicos tóxicos para el medio ambiente en depósitos, para su posterior entrega a un gestor autorizado.
- Depuración del vertido mediante tratamiento fisicoquímico, de ultrafiltración, ósmosis, oxidación por ozono, o combinación de varias de estas técnicas de tratamiento. La técnica o técnicas más adecuadas dependerán de las características del vertido a tratar.

Gestión y manipulación de residuos

Todos los residuos generados deberán eliminarse mediante gestores autorizados, conforme a la legislación vigente.

El personal encargado del traslado y manipulación de los residuos estará informado de los riesgos de las sustancias químicas que componen los residuos y formado en buenas prácticas higiénicas, para minimizar el riesgo de exposición durante su manipulación.

El traslado interno de residuos peligrosos procedentes de zonas donde se manipulen principios activos potentes se realizará dentro de contenedores cerrados o en doble bolsa, siempre debidamente identificados y etiquetados. Además, en el caso que los contenedores de los residuos deban ser retirados de las zonas, antes se deberá asegurar su limpieza externa.

Situaciones de emergencia

Debido al especial riesgo que supone la manipulación de compuestos farmacológicos de alta potencia, el Plan de Emergencia o Autoprotección de la Empresa debe considerar de forma específica aquellas situaciones de emergencia que puedan producirse en las zonas donde se manipulan estas sustancias: incendios, derrames, fugas de gas o explosión.

Frente a estas situaciones, los protocolos de actuación deben tener en cuenta los medios de extinción adecuados, los equipos de protección personal de los equipos de intervención y primeros auxilios, atención a personas heridas, descontaminación de personas y materiales posterior a la emergencia, tratamiento de residuos, etc.

Paralelamente se han de contemplar aquellos sucesos que supongan condiciones anormales del proceso productivo tales como:

- Pérdidas accidentales de contención.
- Averías de equipos.
- Incidentes (corte de suministro eléctrico o de otros servicios).
- Errores operacionales.

Además, a través de las evaluaciones de riesgo multidisciplinarias, con la participación de todos los departamentos involucrados en el diseño y puesta en marcha de las instalaciones, es recomendable diseñar Fichas de Intervención específicas para cada situación de emergencia y capacitar al personal implicado para minimizar las consecuencias.

3. REQUERIMIENTOS DEL PERSONAL

El personal que manipula productos de alta actividad farmacológica debe cumplir con una serie de requisitos mínimos en materia de seguridad, entre los que se incluye un nivel de formación y cualificación adecuado, el entrenamiento necesario para poder realizar sus tareas con seguridad, así como una vigilancia de la salud específica según los principios activos manipulados.

Formación y cualificación

Desde el punto de vista preventivo, el personal con riesgo de exposición a principios activos de alta actividad farmacológica dispondrá de unos requisitos mínimos de formación en materia de seguridad:

- formación específica en la correcta manipulación de compuestos de alta potencia farmacológica,

- formación específica en el uso, limpieza y mantenimiento de los equipos de protección individual utilizados, especialmente de los equipos de protección respiratoria,
- formación en buenas prácticas higiénicas y en el flujo de personas y materiales, así como en la forma de vestirse/desvestirse para evitar la contaminación de las áreas generales o comunes.

Información a los trabajadores

Se facilitará información a los trabajadores acerca de los productos fabricados en cada momento, sus riesgos, las medidas de protección requeridas, así como las normas o instrucciones de seguridad establecidas.

Para ello pueden emplearse las fichas informativas o etiquetas, situadas en zonas visibles a la entrada de las zonas de fabricación o en el exterior de las propias salas de fabricación. Estas fichas pueden realizarse por familias de productos con riesgos similares, por categorías o por principio activo.

Vigilancia de la salud específica

La Ley de Prevención de Riesgos Laborales, en su artículo 22 punto 1 señala que *“El empresario garantizará a los trabajadores a su servicio la vigilancia periódica de su estado de salud en función de los riesgos inherentes*

al trabajo”. En el caso de la industria farmacéutica no existen protocolos médicos específicos establecidos de manera oficial. No obstante, considerando la gran variedad de agentes químicos con actividad farmacológica que se manipulan, los protocolos de vigilancia de la salud de los trabajadores deberían incluir pruebas o analíticas específicas en función de las sustancias manipuladas y de sus potenciales efectos sobre el organismo.

Por lo tanto, se establecerá un plan de vigilancia de la salud específico para el personal potencialmente expuesto a principios activos de alta potencia farmacológica, que se realizará con una periodicidad a determinar y que puede variar atendiendo a la potencial exposición de los trabajadores, según se trabaje directamente en la zona (por ejemplo, operarios), se entre en el área por cortos espacios de tiempo (por ejemplo, técnicos y supervisores) o se entre de forma esporádica (por ejemplo, trabajadores de mantenimiento o informática).

Además es recomendable realizar este reconocimiento específico al trabajador con carácter previo al inicio de los trabajos con principios activos potentes, con el fin de registrar los niveles basales de los parámetros biológicos que posteriormente se controlarán.

El cualquier caso, corresponde al Servicio Médico determinar las pruebas médicas necesarias y la periodicidad de las mismas para asegurar el adecuado control y seguimiento de la salud de los trabajadores.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) 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
- (2) BORMETT, DAVID
High-Potency APIs: Containment and Handling Issues.
www.Pharmatech.com
- (3) 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.
- (4) ISPE
Pharmaceutical Facility Upgrades: The Containment Issues.
International Society for Pharmaceutical Engineering
- (5) OBIOLS J.
NTP 721. Los fármacos en la industria farmacéutica (I): exposición, peligrosidad y riesgos para la salud.
Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- (6) OBIOLS J.
NTP 722. Los fármacos en la industria farmacéutica (II): control de la exposición por categorías.
Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- (7) OBIOLS J.
NTP 723. Los fármacos como agentes químicos en la industria farmacéutica (III): evaluación de los principios activos.
Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- (8) OBIOLS J.
NTP 724. Los fármacos como agentes químicos en la industria farmacéutica (IV): valores límite y vigilancia de la salud.
Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

- (9) OBIOLS J., SOLANS, X., GARCÍA, V.
NTP 855. Industria farmacéutica: prevención de la exposición a principios activos en los laboratorios.
Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- (10) SAFEBRIDGE CONSULTANS, INC
Manufacturing highly potent drugs: reducing the risks.
SafeBridge
- (11) SAFEBRIDGE CONSULTANS, INC
Occupational health toxicity/potency categorization and handling practices.
SafeBridge, 2002.
- (12) (12) SOLANS, X., OBIOLS J., GUARDINO X.
NTP 798. Industria farmacéutica: medidas preventivas de la exposición a principios activos.
Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.