

NTP 721: Los fármacos en la industria farmacéutica (I): exposición y riesgos para la salud

Ingrédients actifs dans l'industrie pharmaceutique (I): exposition et risques pour la santé
Drugs in the Pharmaceutical Industry (I): Exposure and Health Risks

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.

Redactores:

Jordi Obiols Quinto
Ldo. en Ciencias Biológicas y en Farmacia

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO

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

Esta NTP forma parte de una serie de cuatro cuya finalidad es la de orientar a los profesionales que desarrollan su actividad en la industria químico-farmacéutica, con vistas a la prevención de riesgos higiénicos, el establecimiento de medidas para controlarlos riesgos y prevenir los daños a la salud que se podrían derivar de la exposición a principios activos farmacéuticos y componentes de los medicamentos. En esta nota técnica se hace referencia a aspectos generales de prevención, exposición a fármacos y riesgos potenciales para la salud de trabajadores.

Introducción

La producción de fármacos a escala industrial es un proceso largo, científica y técnicamente muy complejo, ocupando un importantísimo sector de la industria química y la propiamente farmacéutica, y cuyo resultado final son los medicamentos. El correcto tratamiento de los pacientes con una determinada patología puede implicar la administración de uno o unos determinados fármacos, cuya elección tiene como elemento esencial precisamente sus propiedades terapéuticas. Las características farmacológicas se conocen gracias a un largo proceso de investigación y desarrollo, con ensayos de laboratorio y de tipo clínico, exigidos para el registro oficial de un medicamento, previo a su comercialización, lo que significa que tiene unas garantías de seguridad en su empleo terapéutico.

Esta nota técnica es la primera de una serie de cuatro en que se presentan los aspectos básicos relacionados con los riesgos para la salud a que pueden hallarse sometidos los trabajadores implicados precisamente en las distintas fases de investigación, desarrollo y producción de medicamentos. Tales riesgos derivan, esencialmente, del hecho de que los medicamentos contienen principios activos cuya finalidad es la de producir determinados cambios en el organismo o en sus funciones; son, por lo tanto, en este sentido, agentes químicos muy especiales. El objetivo de estas notas técnicas es el de contribuir a la prevención de los mencionados riesgos partiendo de las características específicas de estos agentes y a la protección de la salud de los trabajadores.

En esta primera nota técnica se tratan los aspectos generales de exposición a fármacos y, según su peligrosidad, los riesgos inherentes para la salud de los trabajadores en la industria farmacéutica. El control del riesgo higiénico, basado en un sistema de categorías, es objeto de la NTP 722, (Los fármacos en la industria farmacéutica (II): control de la exposición por categorías). La evaluación de los principios activos a partir de todas sus propiedades farmacológicas y toxicológicas, a fin de asignarles una categoría así como para el establecimiento de los correspondientes protocolos para la vigilancia de la salud de los trabajadores expuestos se presentan en la NTP 723 (Los fármacos en la industria farmacéutica (III): evaluación de los principios activos). Finalmente, para los fármacos que carecen de un límite de exposición profesional (LEP) adoptado, en la NTP 724 (Los fármacos en la industria farmacéutica (IV): valores guía) se presenta un posible esquema para el establecimiento de valores guía de carácter interno para una empresa farmacéutica que puedan ser de utilidad en la evaluación del riesgo higiénico de sus trabajadores.

Debe hacerse hincapié en que, dado el carácter general de los contenidos de estas notas técnicas, puede que, frente a la variada y compleja realidad productiva, determinados aspectos no sean en absoluto aplicables a todos y cada uno de los principios activos, fármacos o a ciertas situaciones concretas de un proceso en una determinada empresa. Las posibles medidas preventivas deberán adoptarse, en cada caso, siempre en función del principio activo, proceso, situación y demás factores de riesgo específicos.

Se dejan deliberadamente de lado aquellos riesgos de accidente que pudieran tener su origen en las propiedades fisicoquímicas de los

productos base, principios activos, fármacos u otros compuestos, como pueden ser los de incendio o explosión u otros análogos, y los relacionados con determinados agentes físicos o con la presencia y/o manipulación de agentes biológicos durante el proceso productivo.

Prevención del riesgo y protección de la salud

Desde el punto de vista preventivo, los trabajadores relacionados con la producción medicamentos pueden estar sometidos a un o unos determinados "riesgo/s laboral/ es" como "riesgos inherentes al trabajo", siempre según las características específicas de su puesto de trabajo, de acuerdo con la Ley 31/95 de Prevención de Riesgos Laborales (LPRL, art. 4 y 22). De manera más concreta, en **la protección de la salud** de los trabajadores de la industria químico-farmacéutica, un derecho que deriva de la misma Ley (art. 14), como punto de partida habrá que tomaren consideración los tres aspectos fundamentales a que se hace referencia en la figura 1, en el que se intenta representar sus complejas interrelaciones a fin de adoptar unas medidas preventivas adecuadas.

Los principios activos como agentes químicos

En primer lugar se sitúan los principios activos, aquellas sustancias, compuestos o incluso complejos naturales que genuinamente tienen la actividad farmacológica del medicamento; siendo los restantes componentes que forman parte de su composición, diluyentes, dispersantes, etc., cuya finalidad es la de coadyuvar o contribuir a hacer eficaz la actividad de la forma farmacéutica concreta (inyectable, comprimido, cápsula, etc.) de la especialidad comercial producida. En este sentido pues, el principio activo, no es ni más ni menos que un agente químico peligroso que puede originar riesgos para la salud de los trabajadores en su lugar de trabajo (RD 374/2001). Y ello es debido principalmente a que tales propiedades son susceptibles de originar efectos adversos en la salud de las personas sanas (los trabajadores) si están sometidas a una exposición descontrolada.

Como se verá más adelante, deberán tenerse en cuenta los efectos que se pueden derivar de la exposición prolongada a determinados fármacos, así como los llamados efectos secundarios, y de cualquier otro tipo, de muchos de ellos. Así mismo, algunos tipos de fármacos son cancerígenos, mutágenos y tóxicos para la reproducción. En consecuencia, la protección de los trabajadores frente a los riesgos por exposición a cancerígenos y/o mutágenos deberá hacerse a partir de lo establecido en la normativa correspondiente (RD 665/1997, RD 1124/2000 y RD 349/2003), siempre que un principio activo se reconozca como tal. A destacar que, los lugares de trabajo donde pudieran estar presentes cualesquiera de los agentes mencionados constituyendo un riesgo potencial para los trabajadores, deberán cumplir con las disposiciones mínimas de seguridad y salud, especialmente en cuanto a limitaciones de acceso, autorización de los trabajadores y su protección (RD 486/1997), y señalización (RD 485/1997).

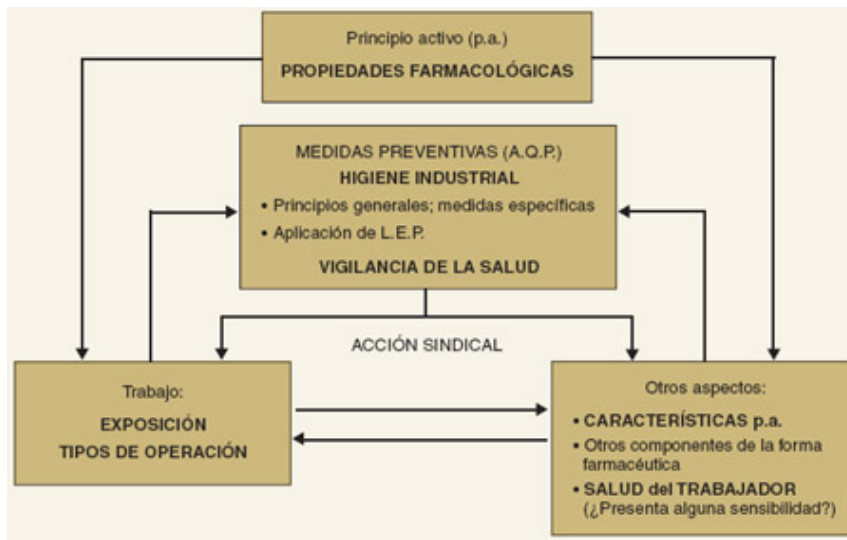
La producción de fármacos y su entorno

En segundo lugar, tenemos el propio proceso productivo que, como ya se ha señalado, en general es largo y complejo, con una serie de fases y subfases. Algunas de estas fases pueden abarcar una parte previa, para la obtención del principio activo, con operaciones de carga, trasvases, aislamiento del producto, cargas de producto húmedo, secado y tamizado y descargas, así como tomas de muestra y pesadas. La producción de lo que es propiamente el medicamento, con una determinada forma farmacéutica, se lleva a cabo a partir del principio activo. Cada operación implica unos determinados riesgos higiénicos de acuerdo con sus características, la naturaleza química de los agentes que intervienen (los componentes empleados en la fase en cuestión, sustancias base o el principio activo en reprocesos), el estado físico en que se encuentran (en húmedo o en seco) y las posibles incidencias y anomalías que se puedan producir en su ejecución (vertidos, obstrucciones, etc.)

Desde el punto de vista de transmisión de la información, el conocimiento de las propiedades terapéuticas (farmacológicamente establecidas, que constan en el registro), y especialmente de los riesgos potenciales que implican para la salud por parte de los propios trabajadores implicados en la producción, es a menudo muy escaso o nulo, a menos que sean debidamente informados, lo que frecuentemente no ocurre. Esta falta de información en materia de riesgos puede ser manifiesta entre los trabajadores de aquellos subsectores o empresas que únicamente intervienen en la producción de principios activos, agravada por el hecho de que van destinados a terceras empresas (dentro de un mismo grupo empresarial químico-farmacéutico o fuera de él), que son las que comercializan las especialidades.

Figura 1

Aspectos relacionados con la protección de la salud de los trabajadores frente a la exposición a fármacos en la industria químico-farmacéutica



Otros aspectos

Finalmente, se tomarán en consideración aspectos que hacen referencia a las características físicas del principio activo y la tecnología empleada en la producción de una determinada especialidad farmacéutica, como es el tamaño de partícula, lo que influye en la exposición real de los trabajadores por vía inhalatoria. También se tendrán en cuenta, como se ha dicho, los restantes componentes de un determinado medicamento, que aún careciendo de actividad farmacológica propia, pueden desencadenar determinados efectos en ciertos individuos bajo determinadas condiciones. No se deben dejar de lado las propias características de los trabajadores, su estado de salud o su aptitud física, psíquica o sensorial para el puesto de trabajo, o el hecho de que sean especialmente sensibles, (tal como prevé la LPRL, art. 25), imprescindibles en la evaluación de riesgos a fin de adoptar las medidas preventivas y de protección necesarias.

Medidas preventivas

Cuando el riesgo potencial de exposición a estos agentes en el puesto de trabajo no sea leve, se aplicarán las medidas específicas de prevención y protección, y de vigilancia de la salud de los trabajadores (RD 374/2001, art. 3). Tales medidas específicas y la vigilancia de la salud son obligatorias cuando se superen los valores LEP publicados por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo u otros criterios y límites alternativos suficientes para proteger la salud de los trabajadores. Concretamente, la evaluación del riesgo derivado de la exposición por vía inhalatoria a los agentes químicos referidos incluye la medición ambiental en la zona de respiración del trabajador por un procedimiento y un método de medición establecidos por normativa específica o, en su ausencia, por criterios más generales. Pero tales mediciones pueden no ser necesarias cuando se demuestre positivamente por otros medios que se ha logrado una adecuada prevención y protección de los trabajadores.

Una cuestión esencial en la evaluación del riesgo por exposición a fármacos, y que está en la base del control higiénico en la industria químico-farmacéutica, es que, en general, no hay valores límite de exposición profesional para los principios activos. En la NTP 724 (Los fármacos en la industria farmacéutica (IV): valores guía) se esquematiza un procedimiento para la elaboración de valores guía de exposición laboral, de carácter interno de una empresa, de utilidad en la evaluación del riesgo higiénico.

Exposición

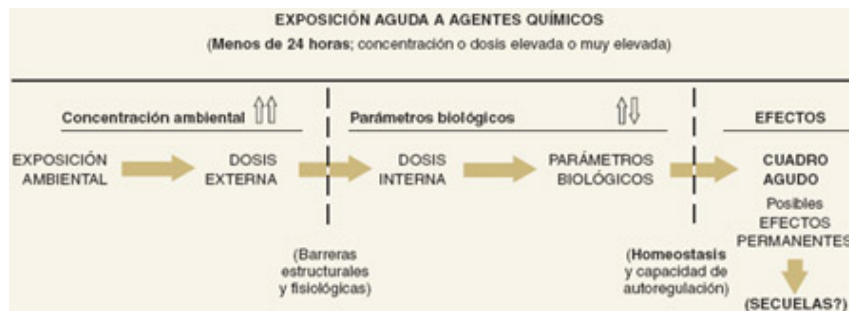
Exposición laboral significa el contacto que tiene el trabajador con los agentes químicos como consecuencia de que se encuentran presentes en el lugar de trabajo, siendo las vías más frecuentes, aunque no las únicas, la inhalatoria y la dérmica. Los efectos que pueden ejercer los agentes químicos peligrosos por sus propiedades toxicológicas en los trabajadores varían según una serie de aspectos que son los que, precisamente, caracterizan la exposición o contacto. Desde el punto de vista toxicológico, los principales elementos que caracterizan la exposición son: el patrón temporal, la dosis y la vía, que se pueden combinar de múltiples maneras.

En general, se otorga especial consideración a los denominados **efectos sistémicos**; aquellos que se producen en un lugar u órgano distinto del punto o zona de contacto del organismo con el agente químico tóxico y que, por tanto, se producen una vez que ha sido absorbido. Este tipo de efectos es, con mucho, el más destacado en la exposición laboral a fármacos. No obstante, como se verá, frente a determinados principios activos, los efectos de tipo local pueden representar riesgos notables. A fin de simplificar razonablemente el patrón temporal, se puede distinguir entre exposición aguda y exposición crónica.

Exposición aguda

La **exposición aguda** (véase la figura 2) es de corta duración, pudiendo oscilar entre unos minutos y varias horas, sin sobrepasar habitualmente una jornada laboral y se considera que siempre es inferior a las 24 horas. En general, se trata de exposiciones a concentraciones relativamente elevadas o muy elevadas. La cantidad total de agente que entra en contacto con el organismo en el periodo de exposición es la llamada dosis externa, y cuanto mayor es más fácil resulta el paso de una cantidad importante del mismo a través de las barreras estructurales y fisiológicas que separan el organismo del medio externo que le rodea, para ser distribuida por todos los tejidos y órganos. La dosis interna es la cantidad de agente que existe en el organismo en un momento determinado, resultado del equilibrio cinético de los procesos de absorción, metabolismo, acumulación y excreción que lleva a cabo el organismo actuando sobre tal agente, y que en conjunto se conocen como su toxicocinética.

Figura 2
Características de la exposición aguda



Por el contrario, el conjunto de los efectos adversos que ejerce el agente o sus metabolitos en el organismo constituyen la toxicodinamia del agente tóxico en cuestión. A este respecto, muchos agentes presentan una relación dosis-efectos; es decir, que al administrar dosis crecientes a distintos animales de experimentación aumenta la gravedad de los efectos adversos producidos y su intensidad. Esta relación, cuando existe, también es aplicable a la especie humana, con las debidas reservas. El efecto adverso que se presenta a la dosis más baja es el llamado efecto crítico, que, a veces, es el efecto con más significado toxicológico que aparece más pronto.

La relación dosis-respuesta hace referencia a la proporción de individuos que presenta un determinado efecto concreto (de los muchos que puede producir un agente), que aumenta con la dosis administrada. Aquella dosis a la que presentan dicho efecto la mitad de los individuos tratados es la DE_{50} (dosis-efecto 50). De manera análoga, la DL_{50} (dosis letal $_{50}$) es la cantidad administrada en dosis única que produce la muerte del 50% de los animales en las condiciones de experimentación establecidas y en la especie animal ensayada; la CL_{50} (concentración letal 50) es la concentración que produce idéntico efecto por vía inhalatoria en una exposición de cuatro horas.

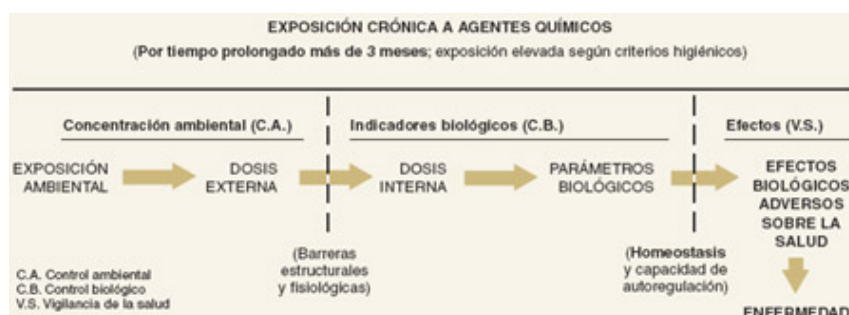
En la exposición aguda, el agente suele alcanzar concentraciones importantes en los órganos o tejidos sobre los que es susceptible de actuar produciendo, en un primer momento, pequeños cambios en determinados parámetros biológicos. Cuando los cambios generados son de tal magnitud que no pueden ser compensados por los mecanismos de que dispone el organismo (homeostasis), el equilibrio dinámico de las distintas funciones puede resultar alterado dando origen a trastornos o manifestaciones propias de una intoxicación aguda.

Las manifestaciones de una intoxicación aguda laboral suelen aparecer a las pocas horas, y su gravedad depende, obviamente, de las características del propio agente, la concentración de exposición y su duración. Un aspecto a considerar es que, ocasionalmente, cuando el agente tóxico es de una potencia considerable (o con ciertas características especiales) o la intoxicación aguda es de cierta gravedad, se pueden llegar a producir alteraciones de carácter irreversible. Tales alteraciones permanecen como secuelas que pueden significar pérdidas de determinadas capacidades de la persona afectada.

Exposición crónica

Lo que caracteriza la **exposición crónica** (véase la figura 3) es precisamente su duración, que va desde los tres meses a varios años, o incluso toda la vida. Mediante experimentación animal, se establecen las correspondientes relaciones dosis-respuesta en distintas especies por periodos que suelen ir desde unos meses hasta los dos años, en ratas y ratones. En toxicología, presenta especial interés el valor **NOAEL** (no-observed-adverse effect level; véase la NTP 724, Los fármacos en la industria farmacéutica (IV): valores guía, tabla 1); es el nivel más alto al que no se presenta ninguno de los efectos adversos reconocidos para un determinado agente en exposición crónica.

Figura 3
Características de la exposición crónica y actividades de control asociadas con la prevención



Se habla de carga corporal cuando un determinado agente químico tiende a acumularse en el organismo, y puede ser significativa cuando las concentraciones ambientales son relativamente elevadas en comparación con unos criterios higiénicos y unos valores límite, y el tiempo de exposición es prolongado. También en la exposición crónica se pueden producir cambios en los parámetros biológicos que, al superar la capacidad de autorregulación de los mecanismos fisiológicos, originen efectos adversos para la salud, distintos, en general, de los producidos por el mismo agente en exposición aguda. Cuando existe sobreexposición y tal situación dura mucho tiempo puede, como resultado, sobrevenir una enfermedad profesional; la que específicamente se reconoce como consecuencia a sobreexposición profesional al agente químico por parte del trabajador, y que se caracteriza por una serie de manifestaciones clínicas. En general, se requiere un periodo prolongado de sobreexposición para que el trabajador presente un cuadro clínico florido, pudiendo ser excepcionalmente de unos pocos meses, en ciertos casos, aunque casi siempre es de años. Ello depende de las

condiciones concretas de exposición, las características toxicológicas del agente en cuestión y la posible susceptibilidad individual del propio trabajador.

Frente a los riesgos por exposición crónica, que son los más preocupantes en el ámbito de la industria farmacéutica, se han de tomar en consideración tres tipos de actuaciones: el control ambiental, el control biológico y la vigilancia de la salud. En este sentido, el control ambiental implica, en principio, la evaluación de los riesgos derivados de la exposición por inhalación; el control biológico implica la medición del agente, sus metabolitos o sus efectos biológicos (los llamados indicadores del control biológico, específicos para el agente en cuestión), y la vigilancia de la salud tiene por objeto detectar o poner de manifiesto alteraciones precoces de la salud del trabajador relacionadas con el agente/s concretos a los que está expuesto (véase NTP 724, Los fármacos en la industria farmacéutica (4): valores guía, apartado 3. Otros aspectos). La detección precoz de tales alteraciones en los trabajadores puede evitar los efectos de una sobreexposición crónica sobre la salud, concluir acerca de la eficacia de las medidas preventivas previamente adoptadas y llevar acabo las oportunas modificaciones.

Tal como se acaba de señalar, la evaluación del riesgo higiénico derivado de la exposición por inhalación (y otras vías), el control biológico y la vigilancia de la salud se aplican básicamente a situaciones de exposición crónica; no obstante, hay una infinidad de situaciones intermedias entre ésta y la de exposición aguda, que deben ser evaluadas adecuadamente.

Peligrosidad de los fármacos y riesgos para la salud

Para clasificar una sustancia o un preparado de acuerdo con sus propiedades toxicológicas, en general, se requieren una serie de "datos relativos a los efectos sobre la salud" (RD 363/1995, Anexo VI). En el caso de las sustancias estos datos se obtienen mediante métodos de experimentación animal. La evaluación de los peligros para la salud correspondientes a los preparados se obtiene, en general, mediante métodos de cálculo establecidos que se aplican a la mezcla, partiendo de las propiedades peligrosas para la salud de cada una de las sustancias que la componen y su concentración (RD 255/2003). Los efectos peligrosos sobre la salud se presentan en la tabla 1. No obstante, cuando por procedimientos adecuados se demuestre "que los efectos toxicológicos sobre los seres humanos difieren de los que parecen indicar los referidos métodos mencionados en el ... anexo (VI), la sustancia o el preparado se clasificará en función de sus efectos sobre los seres humanos".

El mencionado sistema de clasificación no es aplicable "...a preparados, en estado acabado, destinados al usuario final, que se regulan por sus reglamentaciones específicas: a) medicamentos de uso humano o veterinario" (RD 255/2003), aunque sí a todos los productos intermedios que, no siendo productos acabados, sean objeto de comercialización. No obstante, es a partir de los efectos observados en los estudios experimentales, epidemiológicos y de toxicología clínica que se establece la peligrosidad de los principios activos y fármacos, en general, de aplicación en la evaluación del riesgo higiénico de los trabajadores expuestos (véase la NTP 723 Los fármacos en la industria farmacéutica (III): evaluación de los principios activos, apartado 2. La evaluación de los riesgos inherentes a los principios activos. Algunos ejemplos, apartado 3. Otros factores en la evaluación del riesgo de principio activo como agente químico en la exposición laboral).

Tabla 1
Efectos a tomar en consideración para la evaluación de los peligros para la salud

<ol style="list-style-type: none">1. Letales agudos2. Irreversibles o no letales tras exposición aguda 3. Graves tras exposición repetida o prolongada4. Corrosivos y efectos irritantes5. Sensibilizantes6. Cancerígenos, mutagénicos y tóxicos para la reproducción

Naturalmente, los riesgos para el trabajador en la producción de las especialidades farmacéuticas dependen de la peligrosidad del principio activo (de los que puede haber más de uno en una misma especialidad), de la forma farmacéutica en proceso, de los restantes componentes (aunque por sus propiedades toxicológicas son, en general, muchísimo menos activos como agentes químicos), y de otros aspectos que se resumen en la tabla 2. Algunos de tales componentes actúan como modificadores de la biodisponibilidad; es decir, facilitan niveles más altos del principio activo en el organismo y una acción farmacodinámica más eficaz en el enfermo. Obviamente, el riesgo higiénico conjunto del principio activo y el modificador de su biodisponibilidad no puede ser evaluado como aditivo para el trabajador sano. El criterio adecuado a tal fin ha de derivar de la correcta aplicación de principios generales de farmacología y del conocimiento farmacológico específico de los principios activos y de los modificadores de la biodisponibilidad en cada caso.

TABLA 2
Factores modificadores de la toxicocinética y toxicodinamia de los fármacos en la exposición laboral

VÍAS DE EXPOSICIÓN LABORAL	<ul style="list-style-type: none">• Inhalatoria• Dérmica• Oral
DOSIS O CONCENTRACIÓN	<ul style="list-style-type: none">• No relacionada con la administración terapéutica

OTROS COMPONENTES	<ul style="list-style-type: none"> • Modificadores de la biodisponibilidad • Sinergismo entre fármacos • Potenciación • Incompatibilidad
TIEMPO DE EXPOSICIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • No relacionado con el de la administración terapéutica • Exposición simultánea a varios fármacos • Exposición sucesiva a varios fármacos
TOXICODINAMIA	La exposición laboral (p. ej., por vía inhalatoria) puede originar efectos completamente distintos (sistémicos) de los producidos por la vía de administración terapéutica (p. ej., administración tópica)

Análogas consideraciones son aplicables cuando el trabajador está expuesto simultáneamente a dos o más principios activos que presentan acción sinérgica, de potenciación o incompatibilidad o cuando siendo la exposición sucesiva, no transcurre el tiempo suficiente (a veces se precisan varias semanas) para que se haya eliminado totalmente el primero antes de iniciar la exposición al segundo. Otra cuestión importante es el periodo de exposición del trabajador. Desde el punto de vista clínico, hay fármacos que se administran en dosis única, otros en dosis repetidas por un tiempo más o menos corto (días, semanas), algunos durante meses, años o incluso toda la vida. Pero independientemente de su aplicación clínica, la exposición del trabajador puede durar años, con unos efectos potenciales sobre su salud a largo plazo que son tanto menos conocidos cuanto más corta es la duración del tratamiento en su uso clínico. La vía de exposición del trabajador puede modificar los efectos por razones farmacocinéticas (diferente absorción) y por razones farmacodinámicas (efecto por la vía de exposición laboral muy distinto del producido por la vía habitual de administración del fármaco). En general, en el ámbito de la industria farmacéutica, cuando no se dispone de datos experimentales de la absorción de un principio activo por vía inhalatoria se considera que es del 100%, aunque el porcentaje real de sustancia absorbida es inferior. Esta es la cifra que se emplea para los cálculos de los valores límite (véase NTP 724, Los fármacos en la industria farmacéutica (IV): valores guía; apartado 2. Elaboración de un valor guía de exposición laboral. El valor NOEUNOEL).

Bibliografía

1. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales.
RD 39/1997, de 17 de enero, Reglamento de los servicios de prevención.
2. RD 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo.
3. RD 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes cancerígenos durante el trabajo. Modificado por RD 1124/2000, de 16 de junio, y RD 349/2003, de 21 de marzo.
4. RD 486/1997, de 14 de abril, por el que se establecen las disposiciones mínimas de seguridad y salud en los lugares de trabajo.
5. RD 255/2003, de 28 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos.
6. NTP 586-2001: Control biológico: concepto, práctica e interpretación. Colección Notas Técnicas de Prevención. M° de Trabajo y Asuntos Sociales. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, Madrid.
7. OBIOLS, J.
Control Biológico de los Trabajadores expuestos a contaminantes químicos.
M° de Trabajo y Asuntos Sociales, INSHT, CNCT, Barcelona, 1998.
8. NAUMANN, B. D., SARGENT, E. V., STARKMAN, B. S. y otros
Performance-Based Exposure Control Limits for Pharmaceutical Active Ingredients.
Am Ind Hyg Assoc J, 57. 33-42. 1996.

(*) En el momento de redactar la NTP, el grupo estaba formado por las siguientes personas: Arévalo, Alex; Closa, Montse; Delfin, Elvira y Safont, Mónica (Boehringer Ingelheim España, S.A.); Arias, M. Paz (Esteve Química, S.A.); Berbel, Francisco (Unión Químico Farmacéutica, S.A.); Bricios, Esther y Torres, Alejo (Grupo Uriach); Cruz, Inma; Cussó, Francesc y Hernández, Mónica (Merck Farma y Química, S.A.); Escamilla, Ramón (Grupo Ferrer Internacional); García, Verónica (Ipsen Pharma); Galisteo, Míriam; Guardino, Xavier; Obiols, Jordi; Solans, Xavier y Solé, Dolores (INSHT); Márquez Fernández, Antonio José (Farmhispania); Moyés, Enric y Portella, Joan (Almirall Prodesfarma); Puig, Miquel (Laboratorios Esteve); Vallés, Gemma (Kern Pharma).
