

We use our own and third-party cookies to improve our services and show you advertising related to your preferences by analyzing your browsing habits.

If you go on surfing, we will consider you accepting its use. You can get more information in our Cookies Policy . Close



grupo NOVA Æ GORA

GESTIÓN INTEGRAL DE LA COMUNICACIÓN Y EL CONOCIMIENTO



PHARMACEUTICAL AND COSMETIC INDUSTRY



**PATROCINADO POR:**

**INNOVAR + IMPULSAR**

Mejore sus procesos con nuestros instrumentos de medición.

¡Descubra cómo!

**EH**  
Endress+Hauser  
People for Process Automation

Regulations and stages

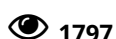
# Strategy for the evaluation of occupational exposure to chemical substances / APIs



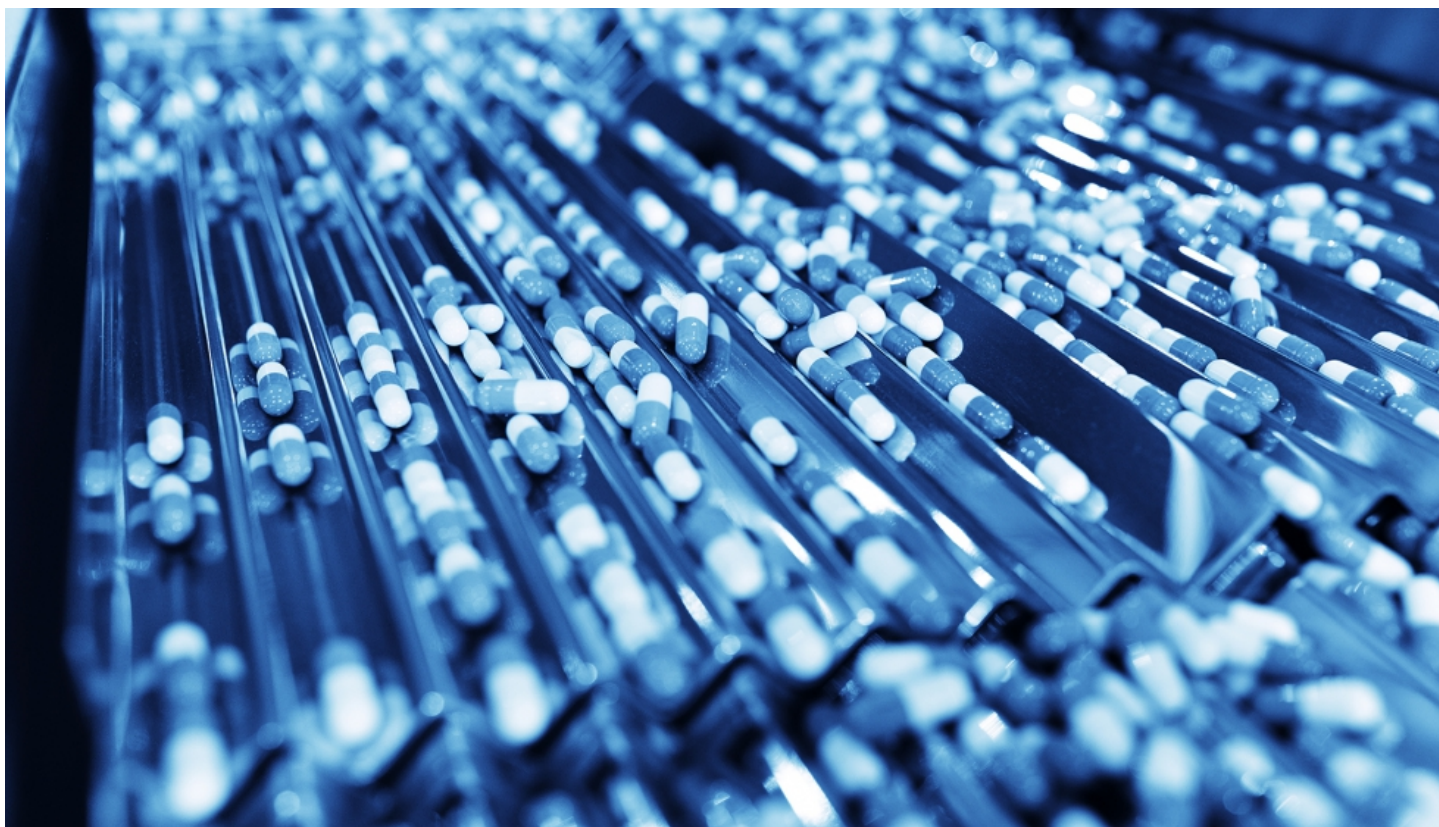
Mar Crespo, Risk Assessor Manager, Toxicologist by Eurotox, Azierta

Gastón Ariel Estruch, Operations Manager at Gentec Pharmaceutical Group - Div. Pharmanoid

09/07/2017



**The use of chemical substances in the different sectors, including the pharmaceutical industry, is increasing. Thousands of these chemicals remain unregulated and no specific occupational exposure limits (LEPs) are set. Of all the chemicals used today, only LEPs have been set for a thousand. The process to be set requires many resources since all toxicological and epidemiological studies necessary to obtain these values would have to be carried out.**



### **Occupational exposure limit**

El valor que se utiliza con más frecuencia en la industria química-farmacéutica para definir un límite específico de sustancia al que puede exponerse un operario es el Límite de Exposición Ocupacional (OEL). En general, el establecimiento de valores que representen unos límites de exposición de carácter interno (in-house), implica un complejo proceso puesto que la clasificación de la sustancia en una determinada categoría no es un ejercicio matemático, sino que implica la valoración de toda la información científica disponible. Para ello, el toxicólogo utiliza diferentes fuentes como bases de datos toxicológicas, estudios epidemiológicos, in silico etc.

Los valores límite de exposición ocupacional son un instrumento útil, junto a otros, para la evaluación del riesgo y la toma de decisiones sobre las medidas de prevención de ciertos efectos dañinos sobre la salud que conllevan manipulación de sustancias químicas. En base a nuestra experiencia, en este artículo proponemos una estrategia de evaluación de la exposición ocupacional que nos ayudará a la elección de medidas técnicas y organizativas para el control del riesgo (Figura 1).



Figura 1. Etapas de evaluación de la exposición ocupacional.

## Normativa

En España, la normativa sobre Prevención de Riesgos Laborales está constituida por la Ley 31/1995 (1), donde se contempla la exposición a agentes químicos y biológicos y la cual determina que el empresario debe garantizar que en la evaluación de riesgos se analice si en el lugar de trabajo existen agentes químicos peligrosos y en caso de que existiesen, tomar medidas adecuadas para proteger al trabajador.

Los LEP adoptados por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) son la referencia que utilizan las empresas en España para establecer el nivel de riesgo de los trabajadores expuestos a agentes químicos peligrosos. Pero estos límites incluyen valores de exposición solo para algunas sustancias químicas.

En España el INSHT publicó en el año 2007 cuatro Notas Técnicas de Prevención sobre los Fármacos en la Industria Farmacéutica. Durante el 2016 se ha realizado la actualización de la NTP 798 (2) 'Industria farmacéutica: medidas preventivas de la exposición a principios activos'.

Según la Directiva sobre Agentes Químicos 98/24/EC (3) y la Directiva Marco 89/391/EEC (4), los empleadores están legalmente obligados a organizar un ambiente de trabajo que no ponga en peligro la salud de sus empleados. La directiva 98/24/EC (3) establece la elaboración de los valores límite de exposición profesional y vinculantes, así como los valores límite biológicos a escala comunitaria. Para cualquier agente químico que tenga fijado un valor límite de exposición profesional a nivel comunitario, los Estados miembros deben establecer un valor límite de exposición ocupacional nacional, teniendo en cuenta el valor límite comunitario. La Directiva 80/1107/CEE (5), modificada por la Directiva del Consejo 88/642/CEE (6), relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes químicos, físicos y biológicos durante el trabajo, introdujo en la legislación de la UE el objetivo de establecer límites de exposición ocupacional.

## Etapas de evaluación de la exposición ocupacional a una sustancia química/API

## Etapa 1: Detección y estimación inicial del riesgo

El objetivo de la valoración del peligro es determinar la clasificación y etiquetado de la sustancia y obtener la concentración en el aire de esa sustancia a la que se considera que aproximadamente todos los trabajadores pueden estar repetidamente expuestos (día tras día, en un trabajo desarrollado a lo largo de toda su vida) sin efectos adversos.; dichos niveles se conocen como 'límite de exposición ocupacional' (OEL).

En la fase de control de las exposiciones se requerirá disponer de límites de exposición ocupacional para determinar si las medidas de contención y protección resultan adecuadas.

Cuando no se dispone del valor LEP puede emplearse una aproximación. A continuación, se presenta una ecuación para calcular dicho valor que viene determinada por los siguientes parámetros:

$$\text{OEL (mcg/m}^3\text{)} = \frac{\text{NOAEL o LOAEL (mg/kg/day)} \times \text{Peso corporal (kg)}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5 (factores corrección)} \times \text{Tasa Respiratoria}}$$

- El OEL se expresa en mcg/m<sup>3</sup> (ml/m<sup>3</sup> o ppm para gases y vapores).
- NOAEL: Nivel más alto al que NO se observa efecto adverso (No Observed Adverse Effect Level)
- LOAEL (Lowest observed adverse effect level): Dosis más baja capaz de producir efectos adversos.
- Tasa Respiratoria= 10 m<sup>3</sup> por 8 horas de trabajo al día.

El primer paso para el cálculo del OEL se basa en recopilar información de descriptores de dosis teniendo en cuenta el punto de inicio (POD): NOAEL, LOAEL, LD50, LC50, BMD, etc. a partir de estudios experimentales (animales, humanos) o epidemiológicos los cuales en algunas ocasiones no se encuentran publicados. Las rutas de exposición del trabajador serán tenidas en cuenta a lo largo de todo el informe toxicológico (Figura 2). El punto de inicio debe ser objetivamente elegido por un toxicólogo experimentado y cualificado por algún organismo (Aetox o Eurotox).

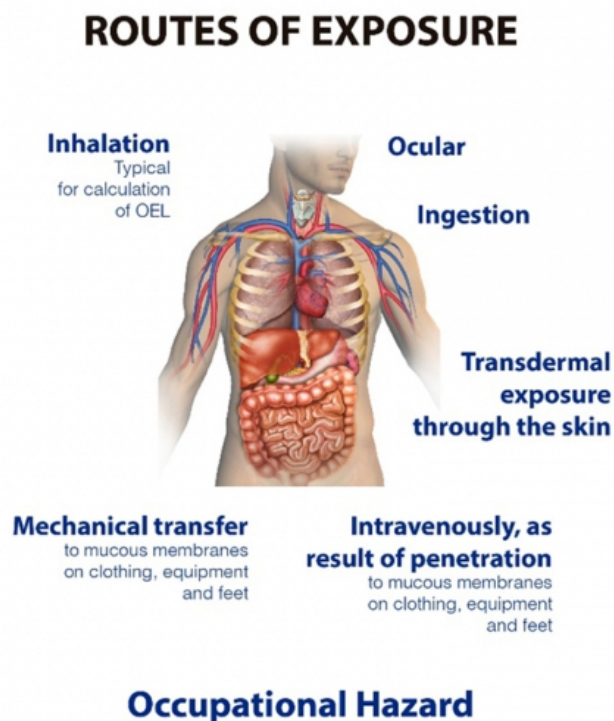


Figura 2. Rutas de exposición ocupacional.

Una vez calculado el valor OEL y llevado a cabo el análisis toxicológico de la sustancia se realizará una categorización de la sustancia de acuerdo a la NTP 798 teniendo en cuenta las características toxicológicas, farmacológicas, así como las propiedades físico-químicas del mismo.

Hay que tener en cuenta que no existe un solo sistema de categorización. Además del mencionado en la NTP 798 también son internacionalmente utilizados la clasificación de Naumann y de Safebridge. La clasificación de Naumann al igual que la de la NTP 798 se basa en 5 categorías mientras que la de Safebridge únicamente en cuatro. La NTP 798 divide la categoría 3 en dos categorías (3A y 3B) a fin de diferenciar los principios activos potentes de los que no lo son (Figura 3 y 4).

Esta categorización será la base para establecer: las frases H (Indicaciones de peligro) y P (Consejo de prudencia) así como los potenciales efectos explosivos, inflamables o comburentes.

CRITERIA	CATEGORY (PB-ECL- CONTROL BANDING)				
	1	2	3A	3B	4
<b>TOXICOLOGIC</b>					
Acute toxicity (oral) DL50 (mg/kg)	>2000	CLP: Cat 4 2000-300 H302	CLP: Cat 3 300-50 H301 CLP: Cat 3	CLP: Cat 2 50-5 H300 CLP: Cat 2	CLP: Cat 1 < 5 H300 CLP: Cat 1
Acute toxicity (DL50)(derm/inh) (mg/kg, ppmV, mg/l)	>2000 mg/kg >20 mg/l > 2500 ppm V	CLP: Cat 4 1000-2000 mg/kg 10-20 mg/l 2000-2500 ppmV H312/H332	CLP: Cat 3 1000-200 mg/kg 10-2 mg/l 2500-500 ppmV H311/H331	CLP: Cat 2 200-50 mg/kg 2-0.5 mg/l 500-100 ppmV H310/H330	CLP: Cat 1 < 50 mg/kg < 0.5 mg/l <100 ppmV H310/H330
Repeated dose toxicity mg/kg /day (NOAEL/NOEL)* per species	>100	10-100	10-1	1-0.1	<0.1
Reproductive and Development toxicity mg/kg /day (NOAEL/NOEL)* per species (rabbit or rat)	>300	300-30	CLP: Cat 2 30-3 H361	CLP: Cat 1B 3-0.3 H360	CLP: Cat 1A <0.3 H360
Genotoxicity	None	No relevant evidence	CLP: Cat 2 Positive <i>in vitro</i> chromosomal aberration test H341	CLP: Cat 1B Positive <i>in vitro</i> H340	CLP: Cat 1A Positive <i>in vivo</i> H340
Carcinogenicity	None	Positive data in animal studies at	CLP: Cat 2	CLP: Cat 1B	CLP: Cat 1A

CRITERIA	CATEGORY (PB-ECL- CONTROL BANDING)				
	1	2	3A	3B	4
		high dose or species- specific	Suspected of causing cancer H351	Evidence of causing cancer H350	Evidence of causing cancer H350
Sensitization	No sensitizer	Without effects	CLP: Cat 1 Local effects H317	CLP: Cat 1 Evidence in skin toxicology studies (Moderate systemic) H317	CLP: Cat 1 Evidence in toxicology studies at respiratory level (Severe systemic) H334
OEL	>1000 mcg/m <sup>3</sup>	100-1000 mcg/m <sup>3</sup>	100-10 mcg/m <sup>3</sup>	10-1mcg/m <sup>3</sup>	<1mcg/m <sup>3</sup>

PHARMACOLOGIC					
Adverse effects	Very low	Low	Moderate	Serious	Very serious
Reversibility	Reversible	Reversible	Partially reversible	Irreversible no critical	Irreversible
Onset of warning symptoms	No adverse effects	Immediate	Mid-term effects	Long-term effects	Serious adverse effects without symptoms.
Contraindications	None	Low	Moderate	Serious	Very serious.
Elimination half-life ( $t_{1/2}$ )	Rapid	Rapid	Moderate	Slow	Cumulative
Therapeutic dose or Potency **(mg/day)	>100	>100-10	>10-1	>1-0.1	<0.1
Medical intervention	Not required	May be required but not life threatening.	Required	Required	Immediately required
PHARMACOLOGIC					
Adverse effects	Very low	Low	Moderate	Serious	Very serious
Reversibility	Reversible	Reversible	Partially reversible	Irreversible no critical	Irreversible
Onset of warning symptoms	No adverse effects	Immediate	Mid-term effects	Long-term effects	Serious adverse effects without symptoms.
Contraindications	None	Low	Moderate	Serious	Very serious.
Elimination half-life ( $t_{1/2}$ )	Rapid	Rapid	Moderate	Slow	Cumulative
Therapeutic dose or Potency **(mg/day)	>100	>100-10	>10-1	>1-0.1	<0.1
Medical intervention	Not required	May be required but not life threatening.	Required	Required	Immediately required

CRITERIA	CATEGORY (PB-ECL- CONTROL BANDING)				
	1	2	3A	3B	4
CHEMICAL AND PHYSICAL PROPERTIES					
Irritation (eyes and skin)	Not an irritant	Slight to moderate irritant H316/H320	Severe irritant H315/H319	Corrosive H314/H318	-
Acute warning properties	Excellent	Good	Poor	Poor	None

Figura 3. Criterios toxicológicos y farmacológicos para la categorización.

NOAEL/NOEL mg/kg/día	Categorization				
	1	2	3A	3B	4
<b>OEL</b>	<b>&gt;1000 µg/m<sup>3</sup></b>	<b>100-1000 µg/m<sup>3</sup></b>	<b>100-10 µg/m<sup>3</sup></b>	<b>10-1 µg/m<sup>3</sup></b>	<b>&lt;1 µg/m<sup>3</sup></b>
<b>Rat (28 days)</b>	>500	<500-50	<50-5	<5-0.5	<0.5
<b>Dog (28 days)</b>	>300	<300-30	<30-3	<3-0.3	<0.3
<b>Rat (3-6 months)</b>	>200	<200-20	<20-2	<2-0.2	<0.2
<b>Dog (3-6 months)</b>	>100	<100-10	<10-1	<1-0.1	<0.1
<b>Monkey (3-6 months)</b>	>100	<100-10	<10-1	<1-0.1	<0.1
<b>Rat (1 year)</b>	>100	<100-10	<10-1	<1-0.1	<0.1
<b>Dog (1 year)</b>	>50	<50-5	<5-0.5	<0.5-0.05	<0.05
<b>Monkey (1 year)</b>	>50	<50-5	<5-0.5	<0.5-0.05	<0.05

Figura 4. Selección del valor NOAEL/NOEL (NTP-798).

## Etapa 2: Medidas técnicas-occupational exposure band

Una vez realizado el cálculo del OEL, así como la categorización de la sustancia, se procederá a obtener la OEB (Occupational Exposure Band) que definirá las medidas técnicas y organizativas a tener en cuenta.

La banda de control es definida por NIOSH como un proceso en el cual una medida tecnológica de control único (como ventilación general o contención) se aplica a un rango o banda de exposiciones a una sustancia englobándose dentro de un grupo de peligro determinado (como irritantes de la piel y de los ojos o irritantes y corrosivos). El objetivo de las bandas de control es controlar las medidas de exposición.

La Figura 5 indica la clasificación de contención comparando el límite de exposición ocupacional (OEL) y la banda de exposición ocupacional (OEB).

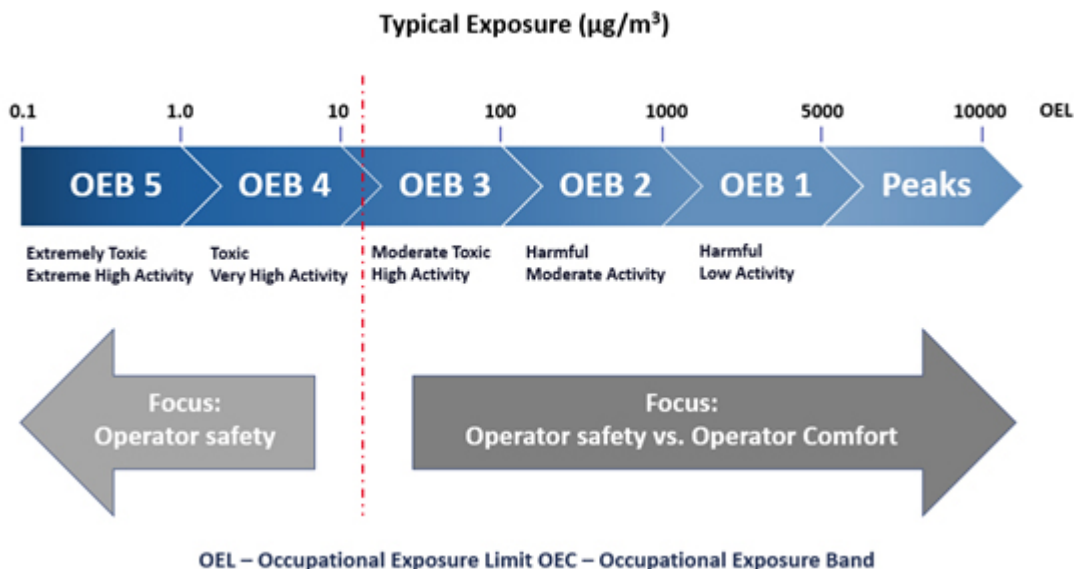


Figura 5. Banda de exposición ocupacional (OEB) en base a los valores (OEL).

Una vez identificada la OEB, se procederá a determinar la estrategia a seguir como es mostrado en la Figura 6.

### Containment Strategy selection based on Exposure Levels and Exposure Potential:

OEB	Exposure Potential			
	EP1	EP2	EP3	EP4
OEB1	Strategy 1	Strategy 1	Strategy 1	Strategy 2
OEB2	Strategy 1	Strategy 2	Strategy 2	Strategy 3
OEB3	Strategy 2	Strategy 3	Strategy 3	Strategy 4
OEB4	Strategy 3	Strategy 3	Strategy 4	Strategy 4
OEB5	Strategy 4	Strategy 4	Strategy 4	Strategy 4
Below 10 nanograms/m <sup>3</sup>	Strategy 5	Strategy 5	Strategy 5	Strategy 5

Figura 6. Estrategias de contención.

Los equipos de contención a tener en cuenta de acuerdo a la estrategia a seguir son detallados en la Figura 7.



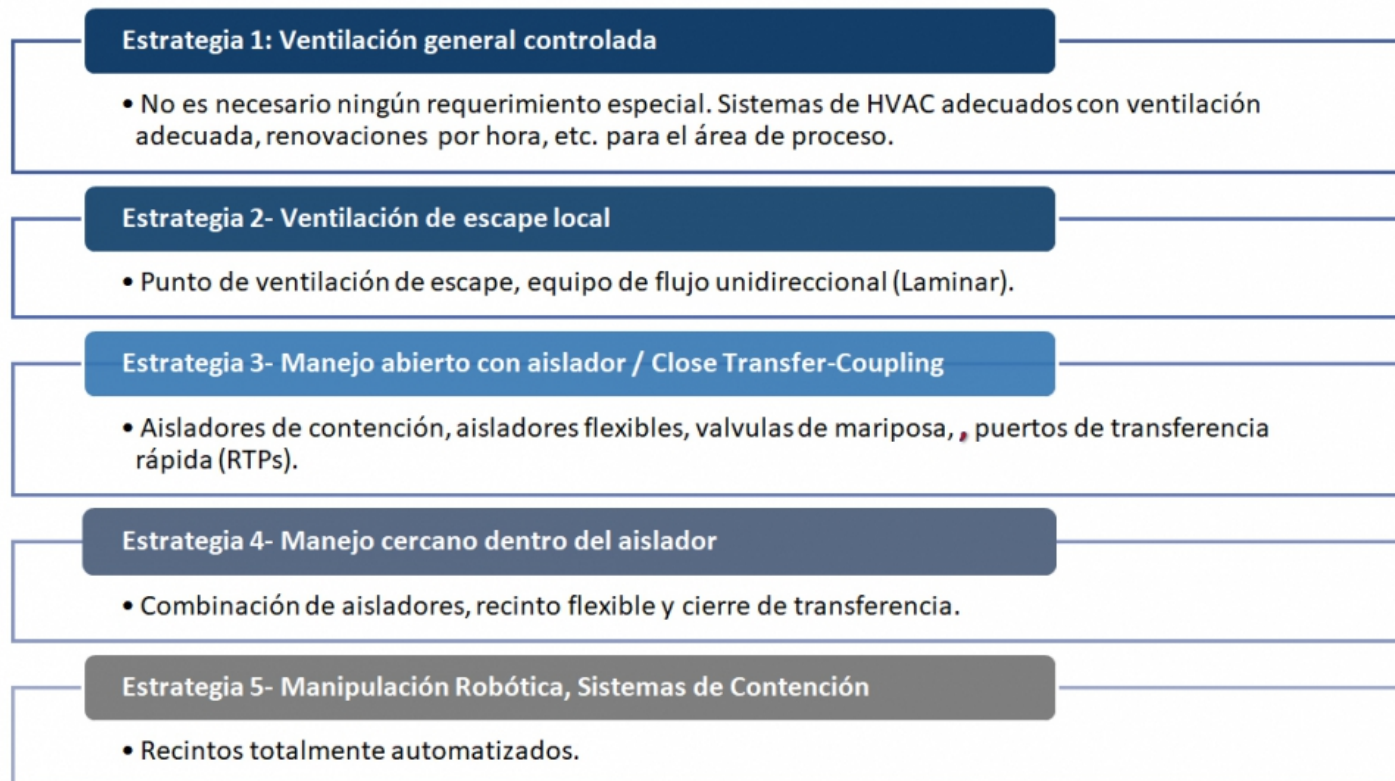


Figura 7. Estrategias de contención.

En caso necesario se deberá complementar el control de la exposición mediante el uso de equipos de protección individual (EPIs). Estas medidas deben revisarse periódicamente para una adecuada prevención a lo largo del tiempo.

### **Etapas 3: Evaluación cuantitativa del riesgo por inhalación**

Una vez establecido el control banding y las estrategias a seguir es necesario realizar un control de la exposición estableciendo medidas correctoras (en función de los 'Factores de Riesgo' y su prioridad). Para comprobar las medidas correctoras es necesario realizar una evaluación cuantitativa de la exposición. Para ello debemos determinar la exposición realizando cálculos utilizando resultados de mediciones y tiempos de exposición para conocer el grado en el que se sufre.

El nuevo borrador de la normativa europea UNE 689 (7) en relación a la evaluación del riesgo por inhalación de agentes químicos en el ámbito laboral que entrará en vigor a principios del 2018 establece una estrategia para realizar mediciones representativas de exposición inhalatoria a agentes químicos a fin de poder demostrar el cumplimiento en relación con el valor LEP u OEL en su defecto. Este nuevo borrador es aplicable a valores límite con periodos de referencia de duración igual o superior a 15 minutos.

El nuevo borrador de la norma UNE 689 (7) ofrece la posibilidad de concluir (superación o no del valor límite) en base a una Caracterización Básica. La caracterización básica se centra en tres aspectos:

- Identificación del agente químico (peligros, OEL, propiedades físicas)
- Revisión de los factores del lugar de trabajo
- Estimación de la exposición.

La identificación del agente químico ha sido realizada en la Etapa 1 y la revisión de los factores en la Etapa 2, por lo tanto, debemos ahora realizar una estimación de la exposición.

### **Estimación de la exposición**

La primera estrategia de medición se basa en la constitución de Grupos de Exposición Similares (SEGs) con el mismo perfil de exposición general para el (los) agente (s) químico en base a la similitud y frecuencia de las tareas realizadas, los materiales y procesos con los que trabajan, y la similitud de la forma en que realizan las tareas. Un SEG puede incluir trabajadores de diferentes lugares.

Basándose en unas pocas mediciones representativas de exposición obtenidas de algunos trabajadores incluidos en SEG, si los resultados indican que se cumple el valor OEL, se podría realizar una extrapolación a todos los trabajadores de la SEG.

El procedimiento de medición tendrá en cuenta:

- Técnicas de muestreo y análisis de conformidad con las normas (EN482)
- Se utilizará muestreo personal (zona de respiración)
- La duración del muestreo debe ser representativa del período de referencia del límite: OEL-8h TWA o OEL-15 min (STEL), al menos 2 horas para establecer las situaciones de exposición.
- Las mediciones deben realizarse en suficientes días y durante varias operaciones específicas (variabilidad)
- El número mínimo de mediciones depende de la estadística usada para probar el cumplimiento del valor OEL (entre 3-6 mediciones)
- El número de trabajadores pertenecientes a la SEG se tomará en consideración para determinar el número de mediciones
- El técnico deberá permanecer en el lugar para supervisar el éxito de la operación de muestreo y recoger toda la información para interpretar o validar los resultados.

Si a través de la Caracterización Básica no se ha podido concluir, serán necesarias 3 – 5 muestras (= 2 h) consideradas como representativas (separadas en el tiempo y en el espacio) para realizar el screening test:

- 3 muestras: <0,1 OEL
- 4 muestras: <0,15 OEL
- 5 muestras: <0,2 OEL.

Se producirá un incumplimiento del OEL si una de las muestras es > OEL.

## Conclusiones

El uso de sustancias químicas en la industria va en aumento en todo el mundo. Miles de estas sustancias químicas siguen sin contar con límites específicos de exposición profesional. Es necesario entonces una estrategia de evaluación de la exposición ocupacional que facilite la elección de medidas técnicas y organizativas para el control del riesgo para garantizar la seguridad y salud de los trabajadores que manipulan o están expuestos a estas sustancias. Esta estrategia de evaluación debe basarse en la evaluación toxicológica de la sustancia realizada por expertos, la clasificación de la sustancia en bandas de exposición ocupacional (OEB) y por la evaluación cuantitativa del riesgo por inhalación.

Este proceso de gestión de riesgos implica responsabilidades no solo para los fabricantes de sustancias, sino que también supone una serie de obligaciones para el empresario que debe cumplir la normativa sobre Prevención de Riesgos Laborales. Cuando los resultados de la evaluación revelen un riesgo para la salud y la seguridad de los trabajadores, serán de aplicación las medidas específicas de prevención, protección y vigilancia para la salud establecidas en los artículos 5, 6 y 7 del RD 374/2001 (8).

## Bibliografía

(1) Ley 31/1995, de 8 de noviembre de Prevención de Riesgos Laborales

(2) NTP 798 'Industria farmacéutica: medidas preventivas de la exposición a principios activos'.

(3) Directiva 98/24/CE del Consejo de 7 de abril de 1998 relativa a la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo

(4) Directiva 89/391/CEE del Consejo, de 12 de junio de 1989, relativa a la aplicación de medidas para promover la mejora de la seguridad y de la salud de los trabajadores en el trabajo

(5) Directiva 80/1107/CEE del Consejo, de 27 de noviembre de 1980, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes químicos, físicos y biológicos durante el trabajo

(6) Council Directive 88/642 / EEC of 16 December 1988 amending Directive 80/1107 / EEC on the protection of workers from risks related to exposure to chemical, physical and biological agents during the job

(7) Draft prEN 689 June 2016

(8) Royal Decree 374/2001, of April 6, on the protection of the health and safety of workers against the risks related to chemical agents during work.

---

## COMMENTS ON THE ARTICLE / NEWS

New comment

Identify yourself | Check in

**First name**

**Text**

**JOURNALS** < >





## FEATURED VIDEOS



## TOP PRODUCTS



**IBERCLEAN, SA**  
**Articulated arms inox.**



**B & R  
AUTOMATION**  
**Supervision of lines**



**CAMPAK - INTESA**  
**Pharmaceutical cases**



**GARLOCK**  
**PTFE seals**

---

## FEATURED LINKS



---

## LAST NEWS

## España, líder europeo en el uso de normas en proyectos de I+D+i en Horizonte 2020

---

**Ramos STS y DuPont Protection Solutions organizan los seminarios 'Vestuario de protección para el manejo de Citostáticos, Oncológicos y Protección Biológica'**

---

**Farmacéuticos detectan un 25% de personas en riesgo elevado de padecer diabetes, según los resultados de una campaña interdisciplinar**

---

**La Semicyuc va un paso más allá a través del Plan Nacional de RCP con el primer curso de Soporte Vital Avanzado en Cirugía Cardíaca**

---

**SilkFusion: nanología 3D para producir plaquetas fuera del organismo**

### EMPRESAS DESTACADAS



### OPINIÓN



**Entrevista a Carlos Monerri, Key Account Manager nacional de Itene**

*"Para los envases multicapa, no será sencillo hallar alternativas 100% biodegradables"*

---



**Entrevista a Joan Guasch, director de Programas Públicos de Eurecat**

*"No es el pez grande el que gana negocio, sino aquel que se adapta mejor"*

---



## Directiva FMD: consideraciones prácticas para mayoristas y distribuidores

---



## Entrevista a Anthony Blencowe, director de unidad de negocio global de CIJ de Videojet

*“Los minoristas exigen una codificación nítida en sus estanterías y los fabricantes necesitan que mantenga una gran calidad en toda la cadena de suministro”*

---



## REACH 2018: ¿A quién afecta y qué hay que tener en cuenta en su planificación?

---

### OTRAS SECCIONES

Agenda

### SERVICIOS

Formación presencial / online

Jornadas Profesionales

Diseño y comunicación B2B

Consultoría de marketing

**Interempresas Media, S.L.U.**

[Aviso legal](#)

[Política de cookies](#)

[Auditoría OJD](#)

[Contratar publicidad](#)

[Identificarse / Registrarse](#)

[Poner anuncio gratis](#)

[Añadir empresa gratis](#)

[NewsLetters](#)

[Subscribe to magazine](#)

