

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 Solans 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 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.

1. INTRODUCCIÓN

La metodología "clásica" en higiene industrial para realizar la evaluación de la exposición por inhalación a sustancias peligrosas en el lugar de trabajo es mediante la medición de la concentración del agente en el aire, en la zona de respiración del trabajador, y su posterior comparación con su Valor Límite Ambiental. Esta forma de actuación precisa de las siguientes condiciones:

- La concentración muestreada es representativa de lo que el trabajador está respirando realmente.
- Se dispone de un valor límite de exposición profesional (LEP) y se conoce el nivel de exposición al cual se producen los efectos adversos en la salud.

(*) Han colaborado en la elaboración de la NTP los siguientes miembros del Grupo de Trabajo:

Antonio Márquez (Farmhispania); Joaquín Díez y Cristina Urrutia (Laboratorios Cinfa); Mónica Sánchez y César Valera (Boehringer Ingelheim España S.A.); Xavier Guardino y Nuria Jiménez (Centro Nacional de Condiciones de Trabajo); Sergi Palomino (Esteve S.A.); Cristina Cabañas y Núria Campaña (Merck S.L.U.); Estefanía Carrasco (Ferrer Internacional S.A.); Jordi Jansá y Silvia Moix (Interquim S.A.); Concepción González (Grupo Uriach).

- Se dispone de una metodología analítica que permite cuantificar este límite de exposición.

Si alguna de estas condiciones no se cumple, la medición ambiental tiene un valor limitado para la realización de esta evaluación de la exposición de forma correcta.

La aparición a principios de los años 90 de nuevos principios activos y de una forma muy rápida, inicialmente con una potencia farmacológica y toxicidad desconocidos o con potencias y/o toxicidades muy elevadas, requirió el uso de alternativas al establecimiento de valores LEP. Esta alternativa a la higiene industrial clásica fue la adopción de una estrategia basada en:

- Una clasificación de peligrosidad, utilizada para asignar las sustancias a una de las distintas categorías de peligro para la salud, considerando parámetros relacionados con la potencia farmacológica, toxicidad y severidad de los efectos.
- La existencia de unas estrategias de actuación definidas para cada categoría, para el control de la exposición y protección de los trabajadores y del medio ambiente.

Este sistema se conoce como evaluación cualitativa o *control banding* (bandas de control), y ofrece una solución más sencilla para el control de la exposición laboral

a los contaminantes presentes en el lugar de trabajo. Un sistema de *control banding* permite clasificar un compuesto concreto en una categoría de peligrosidad, que se corresponde a un intervalo de concentración ambiental, unos controles de ingeniería y administrativos, unos equipos de protección individual, etc. necesarios para garantizar su manipulación segura. Si bien el término “*control banding*” es, en general, el más utilizado para la evaluación cualitativa del riesgo derivado de la exposición a sustancias químicas, en la industria farmacéutica se emplea habitualmente el término “sistema de categorías”.

Actualmente, en esta industria se pueden hallar dos sistemas de referencia para principios activos farmacéuticos (APIs- *Active Pharmaceutical Ingredients*): el sistema de Naumann *et al* (1996), que clasifica los principios activos en 5 categorías (véase NTP 722 “Los fármacos en la industria farmacéutica (II): control de la exposición por categorías”), y el sistema SafeBridge (2005), que diferencia 4 categorías (véase NTP 798 “Industria farmacéutica: medidas preventivas de la exposición a principios activos”). A partir de estos dos sistemas, en la NTP 798 se propone un sistema preventivo en cuatro categorías que incorpora, por un lado, las recomendaciones preventivas establecidas por ambos sistemas para la manipulación de estos compuestos, y, por otro, la experiencia de los miembros del Grupo de Trabajo VGEL-PAIF.

Sin embargo, con el tiempo se ha observado que este conjunto de recomendaciones preventivas plantea dificultades cuando se manipulan principios activos clasificados en la categoría 3, ya que ésta cubre un intervalo de toxicidades y un margen de OEL (*Occupational Exposure Limits*) muy amplios. Esto provoca que sustancias de potencias y toxicidades muy distintas sean consideradas en una misma categoría, aplicando las mismas medidas preventivas. Sin embargo, en la práctica puede ser conveniente diferenciar entre APIs con potencia moderada, APIs potentes, APIs muy potentes (HPAPI -*Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients*-) y APIs con una potencia que no permite su clasificación como tales. En este sentido, se pueden mencionar cuatro características habitualmente empleadas en la industria farmacéutica para determinar si un principio activo farmacéutico o producto intermedio, debe ser considerado como “potente”:

- Actividad biológica alrededor de 15 µg/kg de peso corporal, o menor, en humanos, o una dosis terapéutica diaria de 1 mg/día o menor.
- Límite de exposición laboral (OEL -*Occupational Exposure Limit*-) igual o menor de 10 µg/m³ (o de 1 µg/m³ en el caso de los HPAPI).
- Elevada selectividad (capacidad de unirse a receptores específicos o inhibir enzimas específicos) y/o tener el potencial de provocar cáncer, mutaciones, efectos sobre el desarrollo o toxicidad para la reproducción a bajas dosis.
- Compuesto nuevo, de potencia y toxicidad desconocidas.

Esta diferenciación en cuanto a la potencia de los principios activos clasificados en la categoría 3 ya se introducía en la Nota Técnica de Prevención (NTP) 879 “Fabricación de principios activos farmacéuticos y medicamentos potentes. Instalaciones y personal” cuando se menciona la posibilidad de su clasificación como categoría 3 “altos y bajos”, con unas implicaciones prácticas en cuanto instalaciones y medidas preventivas.

Por todo lo expuesto, se ha puesto de manifiesto la necesidad de actualizar la NTP 798, con el objetivo de

establecer un sistema de contención y medidas preventivas más específico y acorde a la toxicidad y potencia de los principios activos.

Esta NTP propone un nuevo sistema con cinco categorías, basado en los dos sistemas de referencia en esta industria: el sistema de Naumann y el sistema de SafeBridge (comentados en las NTP 722 y 798, respectivamente), revisando los criterios para la clasificación de los principios activos en cada categoría. Entre los cambios propuestos se puede destacar la diferenciación de los productos cancerígenos, dependiendo de su genotoxicidad, o el tratamiento de las sustancias clasificadas como tóxicas para la reproducción, donde hay un gran abanico de posibilidades según el órgano diana y el valor NOAEL (*Non Observed Adverse Effect Level*).

2. EL SISTEMA DE CATEGORÍAS

Durante muchos años, como se conocía que los compuestos farmacéuticos, además del efecto terapéutico, potencialmente también podían provocar efectos en la salud humana a bajas concentraciones (hormonas esteroideas, opiáceos, hormonas peptídicas y prostaglandinas, etc.), se trabajó la exposición laboral a estas sustancias de forma individual “compuesto a compuesto”. Esto suponía el establecimiento de valores Límite de Exposición Profesional (LEP), similares a los TLV (Valores Límite Umbral -*Threshold Limit Values*-) elaborados por la ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienist), para cada una de las sustancias, con sus respectivos métodos de toma de muestras y análisis para realizar el control de la exposición de los trabajadores. Sin embargo, a finales de los años 80 y principios de los 90, con la explosión de la biología molecular y de la biotecnología, hubo un incremento sin precedentes de la naturaleza y del volumen de nuevas moléculas que entraron en los entornos de investigación y fabricación de la industria farmacéutica. Se desarrollaron compuestos nuevos y de toxicidad y potencia desconocidas a un ritmo demasiado rápido para poder establecer estos valores límite. Además, los compuestos eran cada vez más potentes, con el correspondiente incremento en el riesgo para la salud de los trabajadores asociado a su manipulación, tanto en procesos de investigación y desarrollo como de fabricación.

Frente a este escenario, los representantes de salud laboral de cinco empresas farmacéuticas (Syntex (USA) Inc., Merck and Co., Inc., Eli Lilly and Co., Abbott Labs y The Upjohn Co.), que habían identificado esta situación como un problema importante, se reunieron para discutir el desarrollo de un “sistema de gestión seguro de compuestos potentes” para una correcta manipulación de las nuevas moléculas y productos farmacéuticos. Tras dos años de reuniones trimestrales, durante los cuales se evaluaron los distintos tipos de riesgos a los que se enfrentaban, determinaron que un enfoque eficaz sería la implementación de la clasificación de los compuestos por categorías y un sistema para el control de la exposición y su manipulación.

Este enfoque del problema era similar al desarrollado por los Centers for Disease Control (CDC) de Estados Unidos para establecer los niveles de bioseguridad frente a la manipulación de agentes biológicos. Este sistema establecía cuatro niveles o categorías de microorganismos atendiendo a su patogenicidad y virulencia, desde un nivel 1 para los menos patógenos hasta un nivel 4 para los más patógenos, y la clasificación en los distintos

niveles implicaba la adopción de unas especificaciones de seguridad definidas que debían cumplir las instalaciones y de unos procedimientos de trabajo concretos para la manipulación de los microorganismos (niveles de bioseguridad). Así apareció la idea que los principios activos farmacéuticos podrían ser tratados mediante un sistema similar, en el que las características de toxicidad y potencia farmacológica de los compuestos se asociaran con la adopción de unos controles de la exposición y procedimientos de trabajo adecuados para su manipulación segura (sistema “*hand in glove*”).

Sin embargo, en el momento de decidir el número de categorías necesarias para implantar este sistema, se vio que se podían establecer un número casi infinito de categorías o niveles en base a la información sobre la toxicidad y potencia farmacológica de estas sustancias; pero también se observó que las formas de controlar el riesgo para la manipulación segura de estos compuestos son limitadas, lo que en la práctica significaba un número de categorías también limitado.

Finalmente, a partir de la información recogida por estas compañías en su histórico de resultados obtenidos en los controles ambientales realizados en las operaciones con estos compuestos, se establecieron cinco categorías para las que se proponía un conjunto de recomendaciones preventivas acerca del ambiente de trabajo, control de procesos, técnicas y equipos de protección individual (Naumann, *et al* 1996). Este sistema se basa en la asociación de dos variables:

- La clasificación de los compuestos en categorías según su peligrosidad, atendiendo a sus propiedades toxicológicas y farmacológicas.
 - La existencia de unas estrategias preventivas definidas para proporcionar un nivel de control de la exposición de los trabajadores y del ambiente para cada categoría.
- Si bien el objetivo inicial de este sistema era desarrollar un conjunto de recomendaciones que se pudiera aplicar como modelo para la totalidad de la industria farmacéutica, enseguida se vio que este objetivo no era posible; las sustancias terapéuticas manipuladas eran diferentes en las cinco compañías participantes en el estudio, lo cual era de esperar, pero además resultó que tanto los entornos de trabajo y equipos, como el diseño, la construcción y los procedimientos utilizados diferían significativamente de una compañía a otra, ya que cada una tenía su propio conjunto de áreas terapéuticas e instalaciones de fabricación. Por este motivo se revisó este objetivo inicial, pasando las recomendaciones propuestas para cada categoría a ser consideradas como un sistema general que cada compañía podría personalizar según sus necesidades.

Este hecho es muy importante, porque permite interpretar las categorías como un “sistema abierto”, adaptable a las necesidades propias de las operaciones o sustancias manipuladas en cada momento, y que el número de categorías elegido puede variar atendiendo a los principios activos farmacéuticos que se manipulen y de los sistemas de control que se hayan implementado. Así, en determinados casos puede ser conveniente definir algún nivel más para poder afinar con más precisión el grado de peligrosidad de los productos y poder diferenciar mejor la manera de trabajar con ellos. Y es que no hay que perder de vista que el sistema de categorías es un medio para obtener un sistema preventivo acorde a la peligrosidad de las sustancias y no un fin en sí mismo. Esto supone que cada planta farmacéutica, independientemente del sistema utilizado, y dependiendo de los principios activos manipulados, puede adaptar esta cla-

sificación a sus necesidades según las características de sus productos, operaciones a realizar, instalaciones, etc. y la experiencia previa a partir de los resultados obtenidos del control ambiental de la exposición según la toxicidad y potencia características de los principios activos manipulados.

Otro aspecto muy importante es asumir que algo es peligroso hasta que no se demuestre lo contrario. Esta idea resulta en el establecimiento de una categoría “por defecto” para aquellas sustancias nuevas o para las que exista poca información para permitir su clasificación en una categoría concreta.

Finalmente hay que destacar la función que, en la práctica, ha alcanzado este sistema de categorías como herramienta de comunicación, mostrándose muy útil para informar a los trabajadores sobre el grado de peligrosidad de las sustancias que se manipulan y las medidas preventivas a adoptar. Así, una vez que ha sido comprendido por toda la organización, el significado de una determinada categoría se convierte en un nuevo lenguaje que permite comunicar rápidamente el riesgo asociado a las sustancias manipuladas y los controles necesarios para prevenir la exposición.

3. CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

La aplicación de nuevos elementos en el ámbito toxicológico y farmacológico ha permitido el establecimiento de criterios más objetivos a la hora de categorizar los APIs. Esta estandarización de criterios toxicológicos y farmacológicos de los principios activos obedece a una nueva orientación, más homogénea, en cuanto a la clasificación y establecimiento de medidas preventivas dirigidas a proteger a los trabajadores y su entorno.

Las características de toxicidad y de potencia farmacológica más relevantes para clasificar los principios activos en las distintas categorías se indican en la tabla 1 (se ha considerado cuando ha sido posible los criterios de clasificación del Reglamento (CE) N° 1272/2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas (Reglamento CLP)). Entre estos criterios se pueden destacar:

- La toxicidad a dosis repetidas, que permite valorar los efectos adversos a largo plazo en función de la dosis administrada. Cuantos más estudios y de mayor duración se disponga, el valor de NOAEL seleccionado será más robusto.
- La toxicidad para la reproducción y desarrollo, que permite valorar el nivel de exposición al que se pueden producir efectos adversos para la fertilidad y el desarrollo del feto.
- La genotoxicidad, importante especialmente cuando existan resultados positivos de estudios de mutagenesis “*in vivo*”.
- La dosis terapéutica, importante si el API tiene efectos a niveles inferiores del NOAEL más bajo.

Además, se incluyen también otros criterios que pueden ser relevantes para la clasificación de algunas sustancias, como por ejemplo: sensibilización, tiempo de semivida, reversibilidad de los efectos secundarios, etc. En la tabla 2 se definen los diferentes términos toxicológicos y farmacológicos empleados para el establecimiento de las categorías.

También puede ser un aspecto relevante el valorar la familia terapéutica a la que pertenece el API, ya que en numerosas ocasiones comparten mecanismos de acción

| CRITERIO | CATEGORÍAS | | | | |
|--|-------------------------|--|--|---|--|
| | 1 | 2 | 3A | 3B | 4 |
| Toxicológicos | | | | | |
| OEL | >1000 µg/m ³ | 1000-100 µg/m ³ | 100-10 µg/m ³ | 10-1 µg/m ³ | <1 µg/m ³ |
| Toxicidad aguda oral (mg/kg) | >2000 | 2000-300 | 300-50 | 50-5 | < 5 |
| Toxicidad a dosis repetidas (mg/kg /día) (NOAEL/NOEL)* según especie | >100 | 100-10 | 10-1 | 1-0.1 | <0.1 |
| Toxicidad para la reproducción y desarrollo (mg/kg/día) (NOAEL/NOEL) según especie (conejo o rata) | >300 | 300-30 | 30-3 Sospechoso H361 (Cat 2) | 3-0.3 Evidencia en animales H360 (Cat 1B) | <0.3 Evidencia en humanos H360 (Cat. 1A) |
| Mutagenicidad | No evidencias | Evidencias poco relevantes o equívocas | Sí (<i>in vitro</i>) Evidencia limitada | Sí (<i>in vivo</i>) Evidencia en animales H341 (Cat. 2) H340 (Cat. 1B) | Sí (<i>in vivo</i>) Evidencia en humanos H340 (Cat. 1A) |
| Carcinogenicidad | Negativo | Efectos (sólo) a dosis elevadas o específico de especies | Sospechoso H351 (Cat. 2) | Evidencia en animales H350 (Cat. 1B) | Evidencia en humanos H350 (Cat. 1A) |
| Sensibilización | Sin efectos | Sin efectos | Efectos locales | Confirmado por estudios toxicológicos en piel (sistémicos moderados) | Confirmado en estudios toxicológicos a nivel respiratorio (sistémicos severos) |
| Farmacológicos | | | | | |
| Efectos Secundarios | Muy Leves | Leves | Moderados | Graves | Muy Graves |
| Reversibilidad a dosis repetidas | Sí | Sí | Parcialmente | Irreversibles sin criticidad | Irreversibles |
| Sintomatología de los efectos adversos | Sin efectos adversos | De aparición inmediata | A medio plazo | A largo plazo | Efectos graves sin sintomatología |
| Contraindicaciones terapéuticas | No | Restricciones limitadas | Moderadas | Graves | Muy graves |
| Tiempo de semivida de eliminación | Eliminación rápida | Eliminación rápida | Eliminación moderada | Eliminación lenta | Acumulación |
| Dosis terapéuticas o potencia** (mg/día) | >100 | 100-10 | 10-1 | 1-0,1 | <0,1 |
| <p>* NOAEL/NOEL: Los valores propuestos son orientativos, ya que el margen de seguridad a aplicar al valor NOAEL/NOEL para establecer un nivel de exposición segura dependerá de distintas variables (especie, calidad de los datos, severidad de los efectos adversos observados a las dosis inmediatamente superiores, etc.). Como criterio toxicológico para toxicidad repetida se utiliza el NOAEL de la especie más próxima a humanos y de tiempo de estudio más largo.</p> <p>** Dosis terapéuticas o potencia: Es un indicador a considerar, pero está sujeto a efectos en órganos críticos o diferencias de biodisponibilidad según vía de administración. Se deben considerar posibles efectos secundarios a dosis subterapéuticas, especialmente en algunos tipos de fármacos (oncológicos, inmunosupresores, etc.).</p> | | | | | |

Tabla 1. Criterios toxicológicos y de potencia farmacológica para el establecimiento de las categorías.

farmacológica y toxicológica. Son ejemplos de familias terapéuticas:

- Potencia Baja: Analgésicos, antiinflamatorios.
- Potencia Media: Antivirales.
- Potencia Alta o Muy Alta: Hormonas, estrógenos, citotóxicos.

La concentración de 1 µg/m³ marca la separación entre las categorías 3B y 4; esta concentración supone actualmente una "barrera tecnológica" en los equipos e instalaciones respecto a la implantación de los niveles de contención.

Es importante considerar el establecimiento de límites numéricos en el contexto del sistema de categorías

ya que permite asegurar que una determinada categoría proporciona el nivel de protección necesario para no superar ese valor límite. Cuando una sustancia se clasifica sin tener establecido un valor OEL, la categoría a la que se asigna fija ya el nivel de contención a conseguir. Esto sucede con productos poco conocidos, en fases iniciales del desarrollo, o con intermedios de síntesis, para los que no se dispone de tanta información toxicológica y clínica como en el caso de los APIs. En estos casos, se puede conseguir rápidamente un mínimo de información de la siguiente forma:

- Considerando las características de otros compuestos conocidos estructuralmente similares.

- Mediante el uso de técnicas “*in silico*”, tales como los programas Derek, entre otros.
- Mediante la realización de estudios toxicológicos básicos, como por ejemplo, toxicidad oral aguda en rata, test de Ames, test de irritación ocular y/o dérmica, test de toxicidad dérmica, test de sensibilización, etc.
- En el caso de productos intermedios estructuralmente similares a los principios activos, como es el caso de los intermedios precursores, es útil la realización de

los mismos estudios de *screening* para determinar su posible actividad biológica, y compararla con la del API. Cuando se desconocen las propiedades toxicológicas y potencia farmacológica del API se recomienda clasificarlo por defecto en la categoría 3A, a no ser que se disponga de evidencias que indiquen que el compuesto puede provocar efectos farmacológicos o toxicológicos a dosis muy bajas, en cuyo caso se recomienda su clasificación en la categoría 3B.

| CRITERIO | DEFINICIÓN |
|--|--|
| Potencia | En farmacología, expresión de la actividad de un fármaco, en términos de la concentración o la cantidad necesaria para producir un efecto definido, o en relación con el efecto máximo alcanzable. Se suele emplear en farmacología experimental, también como relación entre la cantidad de un fármaco y su efecto, y suele medirse como la concentración a la que un fármaco produce la mitad del efecto máximo posible. Un fármaco más potente (es decir, que necesita menor dosis para producir un mismo efecto) no es necesariamente más eficaz que otro. |
| Toxicidad aguda | Capacidad de una sustancia para producir efectos adversos dentro de un corto plazo de tiempo (usualmente hasta 14 días) después de la administración de una dosis única (o una exposición dada) o tras dosis o exposiciones múltiples en 24 h. |
| Toxicidad a dosis repetidas | Capacidad de una sustancia para producir efectos adversos consecuentes a una exposición prolongada; éstos pueden aparecer durante o después de interrumpida la exposición. |
| Toxicidad para el desarrollo | Estudio de los efectos adversos de los tóxicos sobre el desarrollo de los organismos (anormalidades estructurales, alteración del nacimiento, deficiencias funcionales o muerte) como consecuencia de la exposición de cada padre antes de la concepción, o durante los períodos pre y postnatal, hasta la maduración sexual. |
| Toxicidad para la reproducción | Estudio de los efectos adversos no hereditarios de las sustancias sobre el embrión, feto, neonato y mamífero prepúber, y sobre los sistemas reproductor y endocrino del adulto. |
| Mutagenicidad | Capacidad de un agente biológico, químico o físico para inducir cambios heredables. |
| Carcinogénesis | Proceso de inducción de neoplasias malignas por agentes físicos, químicos o biológicos. |
| Sensibilización | Proceso inmunitario por el que un individuo se convierte en hipersensible a sustancias (medicamentos, cosméticos, polvos, polen, caspa, etc.) que le hacen desarrollar una reacción alérgica cuando se expone posteriormente al material sensibilizante (alérgeno). |
| Dosis terapéutica | Dosis de una sustancia que origina un efecto definido en un sistema dado; la DE-50 es la dosis que causa el 50% del efecto máximo. |
| Familia terapéutica | Grupos de principios activos farmacéuticos según efecto farmacológico. |
| Efectos secundarios | Cambio en la morfología, fisiología, crecimiento, desarrollo o tiempo de vida de un organismo, con afectación de su capacidad funcional o de la homeostasis, o un incremento de su susceptibilidad a los efectos dañinos de influencias ambientales. |
| Reversibilidad a dosis repetidas | Efecto experimentado por una función o estructura normal, que vuelve o no a su situación primitiva o dentro de los límites normales cuando cesa la exposición. |
| Sintomatología de los efectos adversos | Descripción general de los signos y síntomas que puede experimentar un individuo. |
| Contraindicaciones terapéuticas | Situación que transforma en inconveniente o indeseable una actuación o tratamiento. |
| Tiempo de semivida de eliminación | Tiempo requerido para que la cantidad de una sustancia presente en un sistema biológico se reduzca a la mitad, predominantemente por procesos biológicos, cuando el ritmo de eliminación es aproximadamente exponencial. |

Tabla 2. Glosario de términos toxicológicos y farmacológicos empleados para el establecimiento de las categorías. (Duffus y cols. 1993)*.

BIBLIOGRAFÍA

ADER, A, FARRIS, J. AND KU R.
Occupational health categorization and compound handling practice systems -roots, application and future.
Chemical Health & Safety, 2005: 20-26.

CALHOUN D, COLER A AND NIEUSMA J.
Strategies for preventing occupational exposure to potent compounds.
Toxicology Mechanisms and Methods, 2011; 21(2): 93-96.

DOLAN, DG, NAUMANN, BN, *ET AL.*

Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations.
Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2005; 43: 1-9.

FARRIS, J. ADER, A AND KU R.

History, implementation and evolution of the pharmaceutical hazard categorization and control system.
Chemistry Today 2006: 24 (2); 5-10.

NAUMANN B.N., SARGENT E., STARKMAN B., *ET AL.*

Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients.
American Industrial Hygiene Association Journal, 1996: 57 (1); 33-42.

NAUMANN B N.

Control banding in the pharmaceutical industry.

[ftp://ftp.cdc.gov/pub/Documents/OEL/12.%20Niemeier/References/Naumann%20\(ControlBanding\)_2008_AIOH.pdf](ftp://ftp.cdc.gov/pub/Documents/OEL/12.%20Niemeier/References/Naumann%20(ControlBanding)_2008_AIOH.pdf).

DUFFUS, J. H. *ET AL.*

Glosario de términos usados en toxicología. Recomendaciones de IUPAC - 1993.
Pure and Appl. Chem, 1993: 65 (9); 2003-2122.

SOLANS X, OBIOLS J Y GUARDINO X.

Industria farmacéutica: medidas preventivas de la exposición a principios activos.

Nota Técnica de Prevención (NTP) 798. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 2008.

ZALK D AND NELSON D.

History and evolution of control banding: a review.

Journal of Occupational and Environmental Hygiene, 2008; 5 (5): 330-346.