

# 79

Director del capítulo  
*Keith Tait*

## Sumario

Industria farmacéutica <i>Keith Tait</i> . . . . .	79.2
Efectos de los estrógenos sintéticos sobre los trabajadores de la industria farmacéutica: un ejemplo de Estados Unidos <i>Dennis D. Zaubst</i> . . . . .	79.10

## ● INDUSTRIA FARMACEUTICA

*Keith Tait*

La industria farmacéutica es un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo; está constituida por numerosas organizaciones públicas y privadas dedicadas al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal (Gennaro 1990). Su fundamento es la investigación y desarrollo (I+D) de medicamentos para prevenir o tratar las diversas enfermedades y alteraciones. Los principios activos que se utilizan en los medicamentos presentan una gran variedad de actividades farmacológicas y propiedades toxicológicas (Hardman, Gilman y Limbird 1996; Reynolds 1989). Los modernos avances científicos y tecnológicos aceleran el descubrimiento y desarrollo de productos farmacéuticos innovadores dotados de mejor actividad terapéutica y menos efectos secundarios. En este sentido los biólogos moleculares, químicos y farmacéuticos mejoran los beneficios de los fármacos aumentando la actividad y la especificidad. Estos avances suscitan, a su vez, una nueva preocupación por la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores en la industria farmacéutica (Agius 1989; Naumann y cols. 1996; Sargent y Kirk 1988; Teichman, Fallon y Brandt-Rauf 1988).

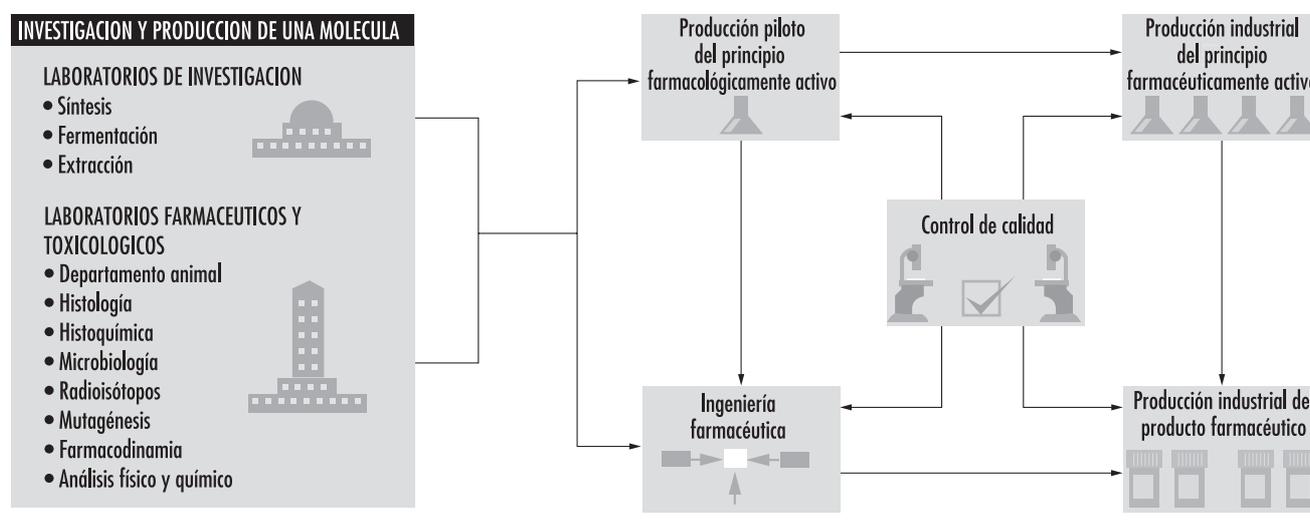
Son muchos los factores dinámicos científicos, sociales y económicos que configuran la industria farmacéutica. Algunas compañías farmacéuticas trabajan tanto en los mercados nacionales como en los multinacionales. En todo caso, sus actividades están sometidas a leyes, reglamentos y políticas aplicables al desarrollo y aprobación de fármacos, la fabricación y control de calidad, la comercialización y las ventas (Spilker 1994). Investigadores, tanto de instituciones públicas como del sector privado, médicos y farmacéuticos, así como la opinión pública, influyen en la industria farmacéutica. Los proveedores de asistencia sanitaria (p. ej., médicos, odontólogos, enfermeras, farmacéuticos y veterinarios) de hospitales, clínicas, farmacias y consultas privadas pueden prescribir fármacos o recomendar cómo dispensarlos. Los reglamentos y las políticas de asistencia sanitaria aplicables a los productos farmacéuticos son sensibles intereses públicos, de grupos de defensa y privados. La interacción de todos estos complejos factores influye en el descubrimiento, desarrollo, fabricación, comercialización y venta de fármacos.

La industria farmacéutica avanza impulsada por los descubrimientos científicos y por la experiencia toxicológica y clínica (véase la Figura 79.1). Existen diferencias fundamentales entre las grandes organizaciones dedicadas a un amplio espectro de actividades de descubrimiento y desarrollo de fármacos, fabricación y control de calidad, comercialización y ventas, y otras organizaciones más pequeñas que se centran en algún aspecto específico. Aunque la mayor parte de las compañías farmacéuticas multinacionales participan en todas esas actividades, suelen especializarse en algún aspecto en función de diversos factores del mercado nacional. El descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos está en manos de organizaciones universitarias, públicas y privadas. En este sentido, la industria de la biotecnología se ha convertido en un sector fundamental de la investigación farmacéutica innovadora (Swarbick y Boylan 1996). A menudo se establecen acuerdos de colaboración entre organizaciones de investigación y grandes compañías farmacéuticas para explorar el potencial de nuevos principios activos.

Muchos países tienen sistemas específicos de protección de los fármacos y los procesos de fabricación en el marco del sistema general de protección de los derechos de propiedad intelectual. En los casos en los que esta protección legal es limitada o no existe, hay compañías especializadas en la fabricación y comercialización de medicamentos genéricos (Medical Economics Co. 1995). La industria farmacéutica requiere la inversión de grandes capitales debido a los gastos asociados a la I+D, la autorización de comercialización, la fabricación, la garantía y el control de calidad, la comercialización y las ventas (Spilker 1994). Numerosos países han adoptado reglamentos aplicables al desarrollo y la autorización de comercialización de los fármacos. En ellos se establecen requisitos estrictos de buenas prácticas de fabricación que garantizan la integridad de las operaciones industriales y la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos (Gennaro 1990).

El comercio internacional y nacional, así como las políticas y prácticas en materia de impuestos y de finanzas, afectan a la forma en que la industria farmacéutica trabaja en un país (Swarbick y Boylan 1996). Existen diferencias significativas entre los países desarrollados y en desarrollo con respecto a sus necesidades de sustancias farmacéuticas. En los países en desarrollo, en los que prevalecen la malnutrición y las enfermedades infecciosas, los fármacos más necesarios son los suplementos

Figura 79.1 • Desarrollo de fármacos en la industria farmacéutica.



nutricionales, las vitaminas y los antiinfecciosos. En los países desarrollados, en los que las enfermedades asociadas con el envejecimiento y dolencias específicas son las principales preocupaciones sanitarias, los fármacos más demandados son los que actúan sobre el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central, el sistema gastrointestinal, los antiinfecciosos, los anti-diabéticos y los quimioterápicos.

Los fármacos para la salud humana y veterinaria comparten actividades de I+D y procesos de fabricación similares; no obstante, tienen beneficios terapéuticos y se ajustan a mecanismos de autorización: distribución, comercialización y venta diferentes (Swarbick y Boylan 1996). Los productos veterinarios ayudan a controlar enfermedades infecciosas y parásitos en los animales para la agricultura y de compañía; normalmente se trata de vacunas y de agentes antiparasitarios y antiinfecciosos. Los suplementos nutricionales, los antibióticos y las hormonas son productos de amplio uso en la agricultura moderna para promover el crecimiento y la salud de los animales de explotaciones ganaderas. La I+D de los medicamentos para la salud humana y animal se realiza a menudo en colaboradores, debido al interés común en controlar enfermedades y agentes infecciosos.

### Productos químicos industriales peligrosos y sustancias relacionadas con fármacos

Son muchos los agentes biológicos y químicos que se han descubierto, desarrollado y utilizado en la industria farmacéutica (Hardman, Gilman y Limbird 1996; Reynolds 1989). Por otra parte, las industrias farmacéutica, bioquímica y de productos químicos orgánicos sintéticos comparten numerosos procesos de fabricación; no obstante, la industria farmacéutica destaca por la mayor diversidad, la menor escala y la especificidad de sus aplicaciones. Debido a que su objetivo primario es producir sustancias con actividad farmacológica, muchos agentes utilizados en la I+D y fabricación farmacéutica son peligrosos para los trabajadores. En consecuencia, deben establecerse medidas de control adecuadas para proteger a los trabajadores de los productos químicos industriales y los principios activos durante las operaciones de I+D, fabricación y control de calidad (OIT 1983; Naumann y cols. 1996; Teichman, Fallon y Brandt-Rauf 1988).

La industria farmacéutica utiliza agentes biológicos (p. ej., bacterias y virus) en muchas aplicaciones especiales, como la producción de vacunas, los procesos de fermentación, la obtención de productos hemoderivados y la biotecnología. Estos agentes no se consideran en el presente artículo debido a sus aplicaciones farmacéuticas singulares, si bien se dispone de referencias adecuadas (Swarbick y Boylan 1996). Por su parte, los agentes químicos se pueden clasificar en dos grupos: productos químicos industriales y sustancias relacionadas con fármacos (Gennaro 1990), que pueden ser materias primas, productos intermedios o productos terminados. Se presentan situaciones especiales cuando los productos químicos industriales o los principios activos se utilizan en laboratorios de I+D, ensayos de control y garantía de calidad, ingeniería y mantenimiento, o cuando se generan como subproductos o residuos.

#### Productos químicos industriales

Se utilizan productos químicos industriales en la investigación y desarrollo de principios activos y en la fabricación de sustancias base y de productos farmacéuticos terminados. Se trata de materias primas que sirven de reactivos, catalizadores y disolventes. Su utilización está determinada por los procesos y las operaciones específicas de fabricación. Muchos de ellos pueden ser peligrosos para los trabajadores. Por este motivo, las organizaciones

### Definiciones

Son de uso frecuente en la industria farmacéutica los términos siguientes:

Los *productos biológicos* son vacunas bacterianas y virales, antígenos, antitoxinas y productos análogos, sueros, plasmas y otros productos hemoderivados para la protección o tratamiento terapéutico de humanos y animales.

Los *principios activos* son las sustancias activas utilizadas para fabricar formas galénicas, procesar piensos animales medicados o preparar tratamientos recetados.

Los *productos de diagnóstico* ayudan a diagnosticar enfermedades y alteraciones en humanos y animales. Puede tratarse de productos químicos inorgánicos para examinar el tracto gastrointestinal, productos químicos orgánicos para visualizar el sistema circulatorio y el hígado, o compuestos radiactivos para medir la función de un sistema orgánico.

Los *fármacos* son sustancias dotadas de propiedades farmacológicas en humanos y animales. Se mezclan con otras sustancias, como los excipientes farmacéuticos, para obtener medicamentos.

Los *productos farmacéuticos de venta con receta* son agentes biológicos y químicos para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades y alteraciones de humanos y animales. Se dispensan por prescripción de un médico, farmacéutico o veterinario.

Los *excipientes* son componentes inertes que se combinan con principios activos para obtener una forma galénica. Pueden afectar a la velocidad de absorción, disolución, metabolismo y distribución en humanos y animales.

Las *especialidades farmacéuticas publicitarias* son fármacos, de venta en farmacias o en estos establecimientos, que no requieren la prescripción de un médico, farmacéutico o veterinario.

Se denomina *farmacia* la ciencia que estudia el modo de preparar y dispensar fármacos para prevenir, diagnosticar o tratar enfermedades o alteraciones en humanos y animales.

La *farmacocinética* es el estudio de los procesos metabólicos relacionados con la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de un fármaco en humanos y animales.

La *farmacodinamia* es el estudio de la acción de un fármaco en relación con su estructura química, su lugar de acción y sus consecuencias bioquímicas y fisiológicas en humanos y animales.

gubernamentales, técnicas y profesionales (ACGIH) han establecido límites de exposición profesional, como el Valor Límite Umbral (TLV).

#### Sustancias relacionadas con los fármacos

Los principios farmacológicamente activos pueden clasificarse en dos grupos: productos naturales y fármacos sintéticos. Los primarios derivan de fuentes vegetales y animales, mientras que los segundos son producidos mediante técnicas microbiológicas y químicas. Los antibióticos, las hormonas esteroideas y peptídicas, las vitaminas, las enzimas, las prostaglandinas y las feromonas son productos naturales importantes. La investigación científica se centra cada vez más en los fármacos sintéticos debido a los últimos avances en biología molecular, bioquímica, farmacología e informática. La Tabla 79.1 recoge las principales clases de fármacos.

Durante la fabricación farmacéutica se combinan principios activos y materiales inertes para producir diferentes formas galénicas (p. ej., comprimidos, cápsulas, líquidos, polvos, cremas y pomadas) (Gennaro 1990). Los fármacos se pueden clasificar

Tabla 79.1 • Principales categorías farmacológicas.

Sistema nervioso central	Sistema renal y cardiovascular	Sistema gastrointestinal	Antiinfecciosos y órganos diana	Sistema inmunitario	Quimioterapia	Sangre y órganos hematopoyéticos	Sistema endocrino
<b>Analgésicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol</li> <li>• Salicilatos</li> </ul> <b>Anestésicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generales y locales</li> </ul> <b>Anticonvulsivantes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Barbitúricos</li> <li>• Benzodiazepinas</li> </ul> <b>Preparados antimigrañosos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agentes bloqueantes beta adrenérgicos</li> <li>• Antagonistas de los receptores de serotonina</li> </ul> <b>Narcóticos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opiáceos</li> </ul> <b>Psicoterapéuticos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansiolíticos</li> <li>• Antidepresivos</li> </ul> <b>Sedantes e hipnóticos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Barbitúricos</li> <li>• Benzodiazepinas</li> </ul>	<b>Antidiabéticos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biguanidas</li> <li>• Inhibidores de la glucosidasa</li> <li>• Insulinas</li> <li>• Sulfotrireas</li> </ul> <b>Agentes cardioprotectores</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloqueantes adrenérgicos</li> <li>• Estimulantes</li> <li>• Inhibidores de la angiotensina</li> <li>• Antiarrítmicos</li> <li>• Bloqueadores de los canales de calcio</li> <li>• Diuréticos</li> <li>• Vasodilatadores</li> <li>• Vasopresores</li> </ul>	Fármacos que actúan en el sistema gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiácidos</li> <li>• Antiflatulentos</li> <li>• Antidiarreicos</li> <li>• Antieméticos</li> <li>• Antiespasmódicos</li> <li>• Laxantes</li> <li>• Prostaglandinas</li> </ul>	<b>Antiinfecciosos sistémicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamientos del SIDA</li> <li>• Amebicidas</li> <li>• Antihelmínticos</li> <li>• Antibióticos</li> <li>• Antifúngicos</li> <li>• Antipalúdicos</li> <li>• Sulfamidas</li> <li>• Cefalosporinas, penicilinas, tetraciclinas, etc.</li> </ul> <b>Fármacos que actúan en el aparato respiratorio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antitusígenos</li> <li>• Broncodilatadores</li> <li>• Descongestionantes</li> <li>• Expectorantes</li> </ul> <b>Fármacos que actúan sobre la piel y las mucosas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparados contra el acné</li> <li>• Alergenos</li> <li>• Antiinfecciosos</li> <li>• Preparados para quemaduras</li> <li>• Emolientes</li> </ul> <b>Fármacos que actúan en el tracto urinario</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiinfecciosos</li> <li>• Antiespasmódicos</li> </ul> <b>Preparados vaginales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antifúngicos</li> </ul>	<b>Analgésicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agentes antiinflamatorios no esteroideos- (AINE)</li> </ul> <b>Modificadores de la respuesta biológica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de la alfa proteinasa</li> <li>• Antitoxinas</li> <li>• Sueros inmunes</li> <li>• Toxoides</li> <li>• Vacunas</li> </ul> <b>Tratamiento antifibrosis</b>	<b>Antineoplásicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento coadyuvante</li> <li>• Agentes alquilantes</li> <li>• Antibióticos</li> <li>• Antimetabolitos</li> <li>• Hormonas</li> <li>• Inmuno moduladores</li> </ul>	<b>Modificadores de la sangre</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoagulantes</li> <li>• Antiplaquetarios</li> <li>• Factores estimulantes de colonias</li> <li>• Antianémicos</li> <li>• Hemostáticos</li> <li>• Fracciones del plasma</li> </ul> <b>Vasodilatadores</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasodilatadores-cerebrales</li> </ul>	<b>Productos para diagnóstico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esteroides de la corteza suprarrenal</li> <li>• Glucocorticoides</li> <li>• Gonadotropinas</li> <li>• Disfunción hipotalámica</li> <li>• Pruebas de función tiroidea</li> </ul> <b>Hormonas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de los esteroides de la corteza suprarrenal</li> <li>• Esteroides anabolizantes</li> <li>• Andrógenos</li> <li>• Estrógenos</li> <li>• Gonadotropinas</li> <li>• Hormona del crecimiento</li> <li>• Progesterona</li> <li>• Somatostatina</li> </ul> <b>Prostaglandinas</b>

según su proceso de fabricación y los beneficios terapéuticos (EPA 1995), y se administran por vías (p. ej., vía oral, inyección, vía dérmica) y a dosis prescritas estrictamente. Los trabajadores pueden estar expuestos a los principios activos a través de la inspiración inadvertida de polvo transportado por el aire o vapores o la ingestión accidental de alimentos o bebidas contaminados. Toxicólogos e higienistas industriales han desarrollado límites de exposición profesional (OEL) para limitar las exposiciones de los trabajadores a los principios activos (Naumann y cols. 1996; Sargent y Kirk 1988).

Los *excipientes farmacéuticos* (p. ej., aglutinantes, sustancias de carga, aromatizantes y diluyentes, conservantes y antioxidantes) se mezclan con los principios activos para dar a las formas galénicas las propiedades físicas y farmacológicas deseadas (Gennaro 1990). Muchos excipientes farmacéuticos tienen un valor terapéutico bajo o nulo y son relativamente inoocuos para los trabajadores durante el desarrollo y la fabricación del fármaco. Se trata

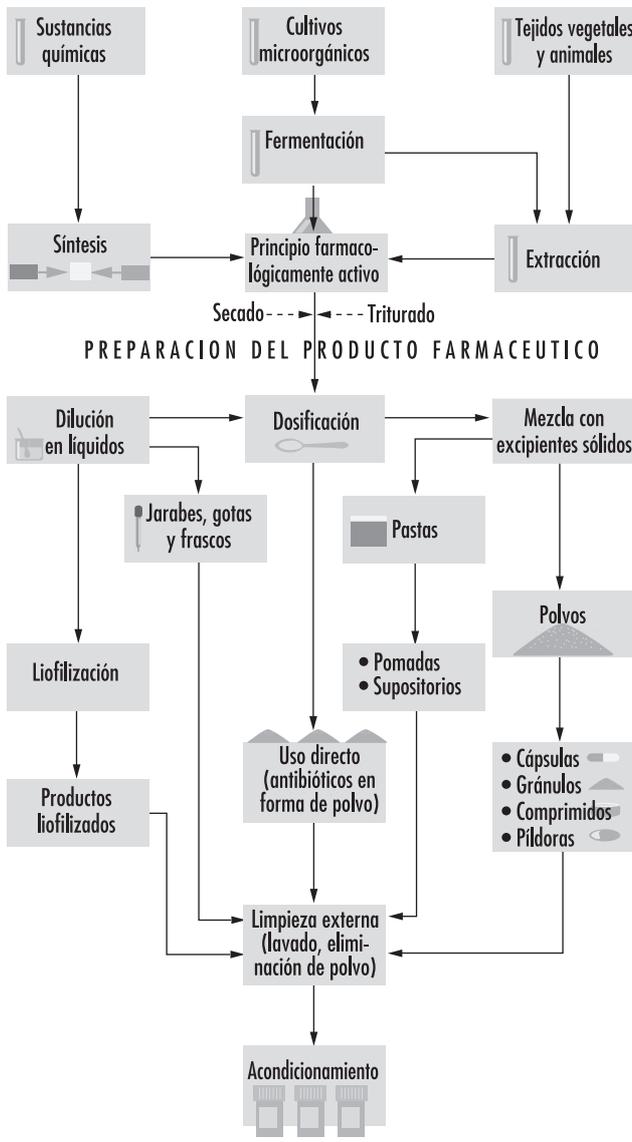
de antioxidantes, conservantes, colorantes, aromatizantes y diluyentes, agentes emulsionantes y de suspensión, bases de pomadas, disolventes y excipientes farmacéuticos.

### Operaciones farmacéuticas, riesgos relacionados y medidas de control del lugar de trabajo

Dentro de las operaciones de fabricación farmacéutica se puede distinguir entre la *producción básica de principios activos a granel* y la *fabricación farmacéutica de formas galénicas*. La Figura 79.2 esquematiza el proceso de fabricación.

En él se aplican tres tipos de procesos: *fermentación*, *síntesis de productos químicos orgánicos* y *extracción biológica y natural* (Theodore y McGuinn 1992). Estas operaciones pueden ser discontinuas, continuas o una combinación de ambas. Los antibióticos, los esteroides y las vitaminas se producen por fermentación, mientras que muchos principios activos nuevos se producen por

Figura 79.2 • Proceso de fabricación en la industria farmacéutica.



síntesis orgánica. Históricamente, la mayor parte de los principios activos derivan de fuentes naturales, como plantas, animales, hongos y otros organismos. Las medicinas naturales son farmacológicamente muy diversas y difíciles de producir comercialmente debido a su complejidad química y actividad limitada.

### Fermentación

La fermentación es un proceso bioquímico en el que se utilizan microorganismos seleccionados y técnicas microbiológicas para obtener un producto químico. Los procesos de fermentación discontinua comprenden tres etapas básicas: *preparación del inóculo y siembra, fermentación y recuperación o aislamiento del producto* (Theodore y McGuinn 1992). En la Figura 79.3 se presenta un esquema del proceso. La preparación del inóculo comienza con una muestra de esporas de una cepa microbiana. La cepa se cultiva selectivamente, se purifica y se desarrolla utilizando una batería de técnicas microbiológicas para obtener el producto deseado. Se activan las esporas de la cepa microbiana con agua y nutrientes

en condiciones de temperaturas elevadas y se desarrollan las células del cultivo en una serie de placas de agar, tubos y matraces de ensayo en condiciones ambientales controladas, obteniéndose una suspensión densa.

Las células se transfieren después a un *tanque de siembra* para su crecimiento. El tanque de siembra es un recipiente pequeño de fermentación diseñado para optimizar el crecimiento del inóculo. En él, las células se cargan en un fermentador de producción esterilizado por vapor. Se añaden nutrientes esterilizados y agua purificada al recipiente para comenzar la fermentación. Durante la fermentación aerobia, el contenido del fermentador se calienta, agita y ventila mediante una tubería perforada o tubo burbujeador, manteniendo un flujo de aire y una temperatura óptimos. Una vez terminada la reacción bioquímica, se filtra el caldo de fermentación para retirar los microorganismos, o *micelios*. El fármaco, que puede estar presente en el filtrado o en el micelio, se recupera en varias etapas, como las de extracción en disolventes, precipitación, intercambio iónico y absorción.

En general se pueden recuperar los disolventes utilizados para la extracción del producto (Tabla 79.2); no obstante, en el agua residual pueden quedar pequeñas porciones en función de su solubilidad y del diseño del equipo. La precipitación es un método para separar el fármaco del caldo acuoso. El producto se separa del caldo por filtración y se extrae de los residuos sólidos; el cobre y el zinc son agentes precipitantes comunes en este proceso. El intercambio iónico y la adsorción retiran el producto del caldo mediante una reacción química con materiales sólidos, como resinas o carbón activado. El principio activo se recupera de la fase sólida mediante un disolvente que se puede recuperar por evaporación.

### Salud y seguridad de los trabajadores

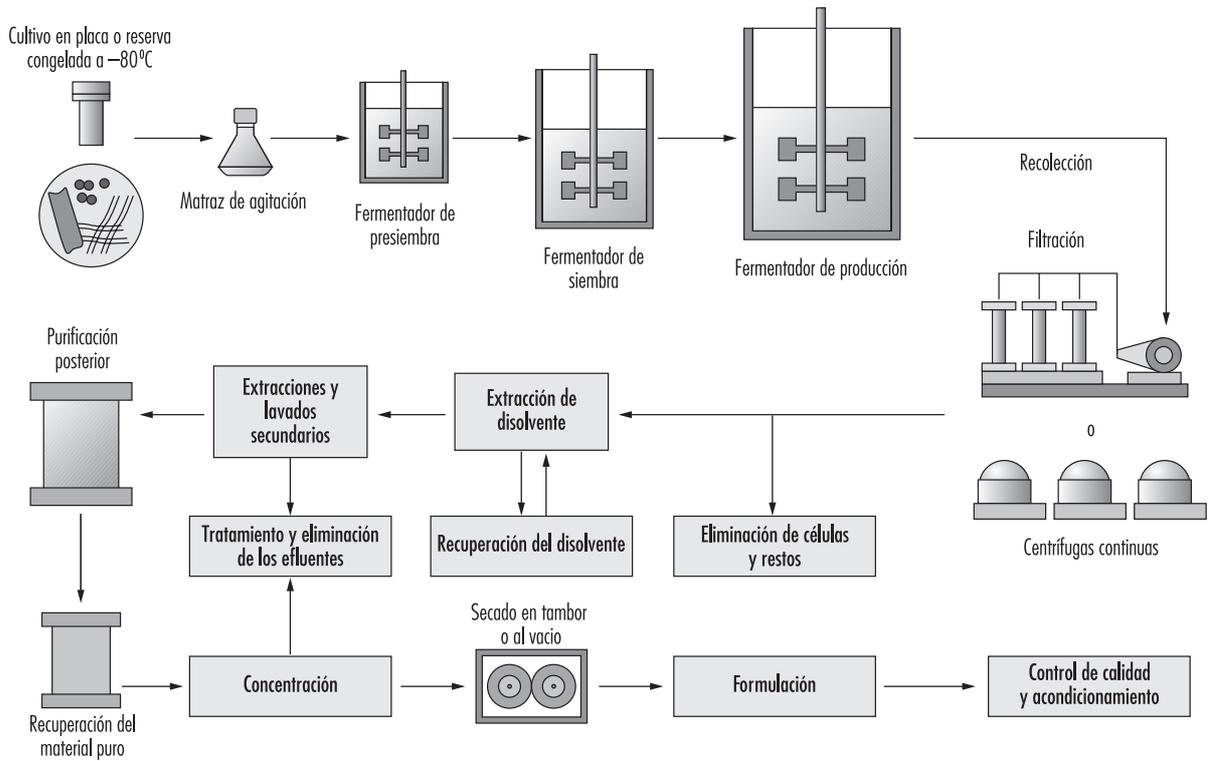
Las piezas móviles de las máquinas y el equipo presentan riesgos para la seguridad del trabajador; otros factores de riesgo son el vapor a alta presión, el agua y las superficies calientes y los ambientes calurosos en el lugar de trabajo; los productos químicos corrosivos e irritantes; la manipulación manual de materiales y equipos, y los niveles altos de ruido. Pueden producirse exposiciones a vapores de disolventes al recuperar o aislar los productos, y a los disolventes como consecuencia de la falta de confinamiento de los equipos de filtración y las emisiones fugitivas de bombas, válvulas y estaciones colectoras durante los procesos de extracción y purificación. Dado que el aislamiento y el crecimiento de microorganismos son esenciales para la fermentación, los riesgos biológicos se reducen utilizando microbios no patógenos, manteniendo los equipos cerrados y tratando el caldo utilizado antes de su vertido.

Generalmente, la preocupación por la seguridad del proceso es menor durante la fermentación que durante las operaciones de síntesis orgánica, ya que la fermentación se basa en técnicas de química acuosa y requiere el confinamiento del proceso durante la preparación de la siembra y la fermentación. Durante las extracciones de disolventes hay riesgos de incendio y explosión; no obstante, la inflamabilidad de los disolventes se reduce por dilución con agua en etapas de filtración y recuperación. Los grandes volúmenes de vapor a presión y de agua caliente asociados a las operaciones de fermentación plantean riesgos de seguridad (p. ej., quemaduras térmicas y escaldado).

### Síntesis química

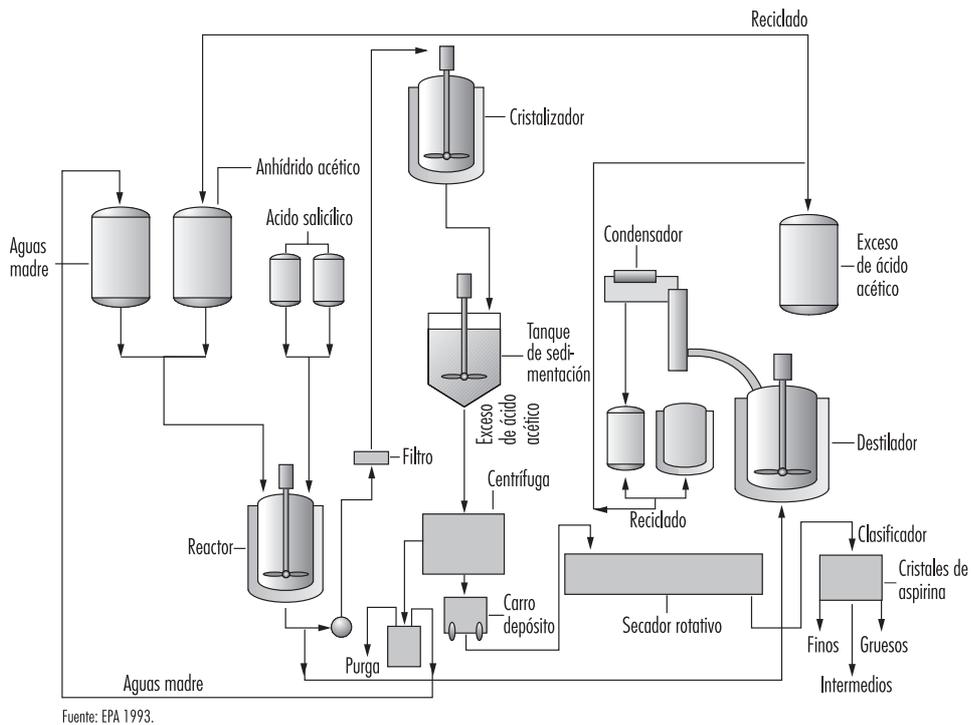
Los procesos de síntesis química utilizan productos químicos orgánicos e inorgánicos en operaciones discontinuas para producir principios activos dotados de determinadas propiedades físicas y farmacológicas. Por lo general se realiza una serie de reacciones químicas, aislándose los productos por extracción,

Figura 79.3 • Diagrama de un proceso de fermentación.



Fuente: Kroschwitz 1992.

Figura 79.4 • Diagrama de un proceso de síntesis orgánica.



Fuente: EPA 1993.

Tabla 79.2 • Disolventes utilizados en la industria farmacéutica.

Disolventes	Procesos			Disolventes	Procesos		
Acetato de etilo	Q	F	B	Etanol	Q	F	B
Acetato de isopropilo	Q	F	B	Etilenglicol	Q		B
Acetato de n-amilo	Q	F	B	Fenol	Q	F	B
Acetato de n-butilo	Q	F		Formaldehído	Q	F	B
Acetona	Q	F	B	Formamida	Q		
Acetonitrilo	Q	F	B	Furfural	Q		
Alcohol amílico	Q	F	B	n-Heptano	Q	F	B
Alcohol n-butílico	Q	F	B	n-Hexano	Q	F	B
Amoníaco (acuoso)	Q	F	B	Isobutiraldehído	Q		
Anilina	Q			Isopropanol	Q	F	B
Benceno	Q			Isopropil éter	Q		B
2-Butanona (MEC)	Q			Metanol	Q	F	B
Ciclohexano	Q			Metil cellosolve	Q	F	
Clorobenceno	Q			Metil formiato	Q		
Cloroformo	Q	F	B	Metil isobutil cetona (MIBC)	Q	F	B
Clorometano	Q			Metilamina	Q		
Cloruro de metileno	Q	F	B	2-Metilpiridina	Q		
o-Diclorobenceno (1,2-diclorobenceno)	Q			Nafta de petróleo	Q	F	B
1,2-Dicloroetano	Q		B	Piridina	Q		B
Dietilamina	Q		B	Polietilenglicol 600	Q		
Dietiléter	Q		B	n-Propanol	Q		B
N,N-dimetil acetamida	Q			Tetrahidrofurano	Q		
Dimetil sulfóxido	Q		B	Tolueno	Q	F	B
Dimetilamina	Q			Triclorofluorometano	Q		
N,N-Dimetilanilina	Q			Trietilamina	Q	F	
N,N-Dimetilformamida	Q	F	B	Xilenos	Q		
1,4-dioxano	Q		B				

Q = síntesis química, F = fermentación, B = extracción biológica o natural.

Fuente: EPA 1995.

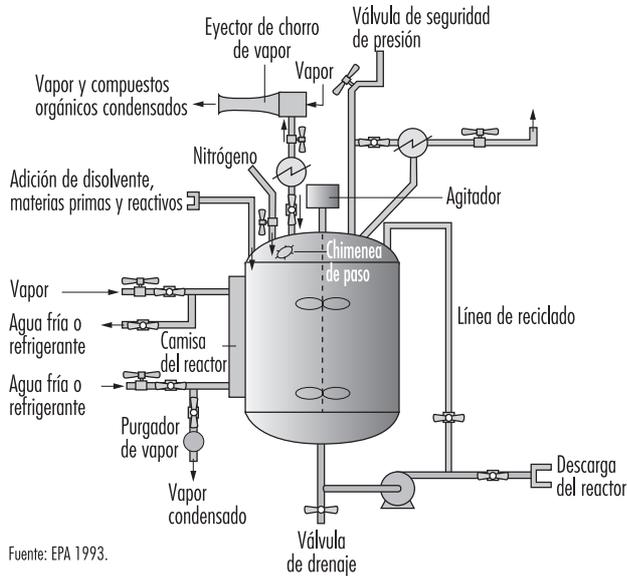
cristalización y filtración (Kroschwitz 1992). Los productos terminados se secan, trituran y mezclan. Las plantas de síntesis orgánica, los equipos de procesamiento y los servicios son comparables en industria farmacéutica y en la de productos químicos muy puros. En la Figura 79.4 se presenta un esquema de un proceso de síntesis orgánica.

La química farmacéutica es cada vez más compleja, caracterizándose por el empleo de procesos de varias etapas en los que el producto de una etapa es el material de partida de la siguiente, hasta que se sintetiza el principio activo terminado. Se pueden transferir productos químicos base intermedios entre distintas plantas de síntesis orgánica por varios motivos técnicos, económicos y jurídicos. La mayoría de los productos intermedios y terminados se obtienen en una serie de reacciones discontinuas. Los procesos de fabricación funcionan durante periodos de tiempo limitados, antes de modificar los materiales, el equipo y los servicios para preparar un nuevo proceso. Muchas plantas de síntesis orgánica de la industria farmacéutica están diseñadas para aumentar al máximo sus posibilidades, debido a la diversidad y complejidad de la química médica moderna. Esto se

consigue construyendo centros e instalando equipos de procesamiento que se pueden modificar y adaptar a nuevos procesos de fabricación, además de sus requisitos de servicios.

Los reactores son el equipo principal de procesamiento en las operaciones de síntesis química (véase Figura 79.5). Se trata de recipientes a presión reforzada con revestimiento inoxidable de vidrio o aleaciones de metales. La naturaleza de las reacciones químicas y las propiedades físicas de los materiales (p. ej., reactivos, corrosivos, inflamables) determinan el diseño, las características y la construcción de los reactores. Estos tienen cubierta externa y serpentines internos rellenos de agua fría, vapor o productos químicos con propiedades especiales de transferencia de calor. La cubierta se calienta o enfría según los requisitos de las reacciones químicas. Agitadores, compuertas y diferentes entradas y salidas permiten la conexión con otros recipientes, equipos y suministros de productos químicos a granel. Se instalan además sensores de temperatura, presión y peso, para medir y controlar los procesos químicos. Los reactores pueden funcionar a presiones elevadas o al vacío, en función del diseño, las características técnicas y los requisitos de la química del proceso.

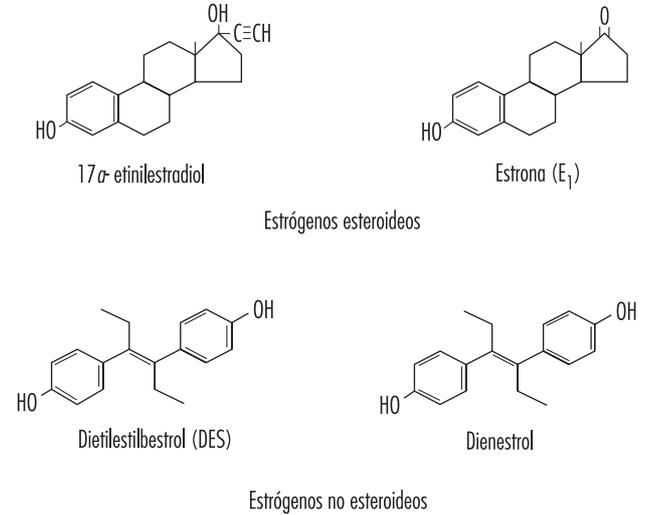
Figura 79.5 • Diagrama de un reactor químico en síntesis orgánica.



Fuente: EPA 1993.

Los intercambiadores de calor están conectados a los reactores y se utilizan para calentar o enfriar la reacción y condensar los vapores de disolventes cuando se calientan por encima de su punto de ebullición, creando un reflujo o reciclado de los vapores condensados. Se pueden conectar dispositivos de control de la contaminación del aire (p. ej., purificadores de aire e impactores) a las salidas de escape de los recipientes de procesado, reduciendo las emisiones de gas, vapor y polvo (EPA 1993). Se pueden liberar al lugar de trabajo o a la atmósfera disolventes volátiles y productos químicos tóxicos, a menos que estén

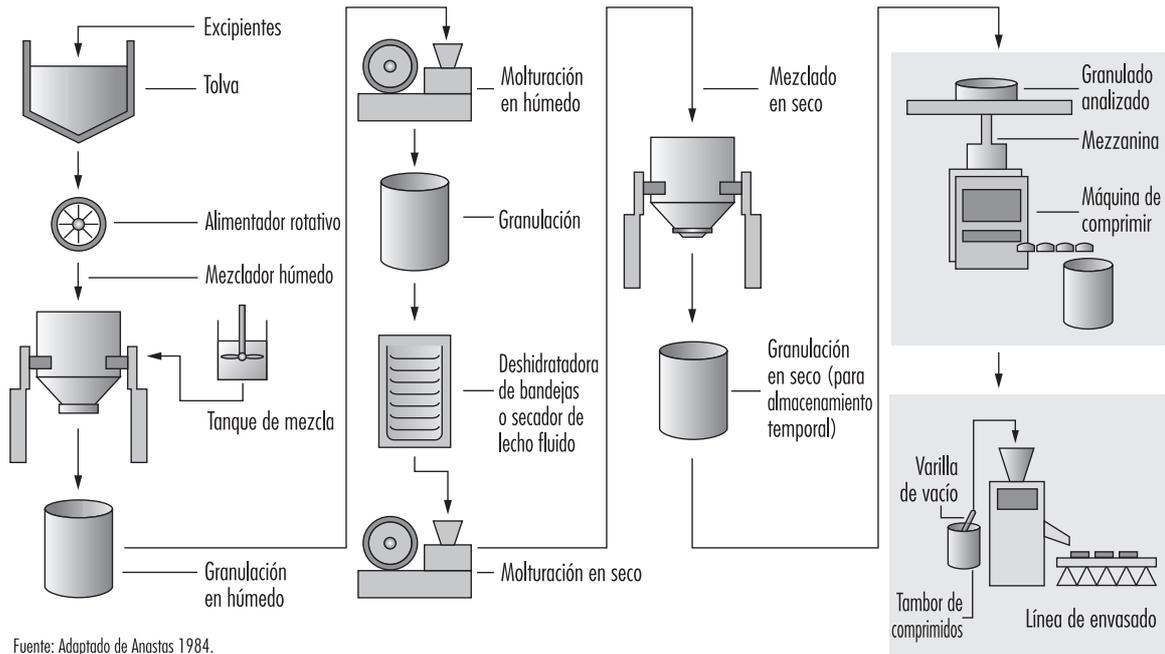
Figura 79.6 • Ejemplos de estructuras de estrógenos esteroideos y no esteroideos.



controlados durante la reacción por intercambiadores de calor o dispositivos de control de aire. Es difícil condensar, absorber o adsorber en dispositivos de control de aire algunos disolventes (véase Tabla 79.2) y reactivos (p. ej., cloruro de metileno y clorofórm), debido a sus propiedades químicas y físicas.

Los productos químicos se recuperan o aíslan mediante separación, purificación y filtración. Estos productos están contenidos en las aguas madre como sólidos disueltos o suspendidos en una mezcla de disolventes. Las aguas madre pueden transferirse entre recipientes o equipos del proceso a través de tuberías o montacargas temporales o permanentes, mediante bombas, gases inertes a presión, vacío o gravedad. La transferencia de

Figura 79.7 • Flujo del proceso de fabricación de una píldora anticonceptiva oral típica.



Fuente: Adaptado de Anastas 1984.

## Efectos de los estrógenos sintéticos sobre los trabajadores de la industria farmacéutica: un ejemplo de Estados Unidos

### Antecedentes

Los estrógenos utilizados en la industria farmacéutica se pueden clasificar en general como naturales o sintéticos, y asimismo como esteroideos o no esteroideos. Todos los estrógenos esteroideos, tanto naturales (p. ej., estrona) como sintéticos (p. ej., dietilestilbestrol y dienestrol), tienen una estructura típica de varios anillos, como se representa en la Figura 79.6. El dietilestilbestrol (DES) y dienestrol son ejemplos de estrógenos no esteroideos. Los compuestos estrogénicos se utilizan principalmente para comprimidos de anticonceptivos orales y comprimidos para el tratamiento sustitutivo con estrógenos. Los compuestos puros (derivados naturales o de síntesis) han dejado de fabricarse en Estados Unidos, pero se importan.

### Procesos de fabricación

Seguidamente se hace una descripción general y combinada de los procesos de fabricación utilizados en muchas compañías farmacéuticas de Estados Unidos. Es posible que algunos procesos específicos no sigan el flujo exactamente como se describe: ciertas etapas pueden estar ausentes en algunos procesos, y en otros casos pueden existir etapas adicionales que no se describen aquí.

Como con la mayor parte de los fármacos obtenidos por vía seca, los productos farmacéuticos a base de compuestos estrogénicos se fabrican mediante un procedimiento discontinuo de varias etapas (Figura 79.7). Estas etapas comienzan con la recogida y pesada previa de los principios activos y excipientes (componentes inactivos) en una sala aislada por aspiración local. Cuando es necesario, los componentes se transfieren a una sala de mezclado equipada con mezcladores mecánicos. Por lo general, los excipientes se cargan mediante una tolva situada sobre el mezclador. Casi siempre se disuelven los principios activos primero en un alcohol, y se añaden manualmente o se introducen a través de un tubo por una parte lateral del mezclador. La mezcla inicial de los componentes se realiza en húmedo. Al final de este proceso de mezcla en húmedo, el granulado se transfiere a un molino en húmedo, en el que las partículas de la mezcla se reducen a un tamaño específico. El granulado molido se seca con un secador de lecho fluido o se deshidrata en bandejas en hornos especiales. Se puede añadir o no al granulado un lubricante seco antes del secado-mezcla o secado-molituración, en función del producto y el proceso. El granulado final, listo para la preparación de comprimidos, se almacena después en recipientes sellados. Se extraen muestras de las materias primas y el granulado, y a veces de los productos intermedios, que son analizadas por el personal de control de calidad antes de pasar a la siguiente etapa del proceso.

En su caso, se lleva el granulado a la sala de compresión, donde se preparan los comprimidos mediante una máquina de comprimir. El granulado se introduce desde el recipiente de almacenamiento (un tambor de fibra revestido de plástico o un recipiente revestido de acero inoxidable) en la tolva de la máquina de comprimir por gravedad o neumáticamente mediante una varilla de vacío. Los comprimidos formados salen de la máquina a través de un tubo lateral, y caen en tambores revestidos de plástico. Cuando están llenos, se toman muestras de los tambores y se inspeccionan. Después de su análisis por el personal de control de calidad, los tambores se sellan, se almacenan y se colocan para las operaciones de envasado. Algunos comprimidos se someten también a un proceso de recubrimiento, en el que se utilizan capas de cera comestible y a veces azúcares para recubrir el comprimido.

Los comprimidos se envasan en blísters o en frascos, en función de la naturaleza del producto. En este proceso los recipientes de

comprimidos se llevan al área de envasado los recipientes de comprimidos, vertiéndose éstos manualmente en la tolva de la máquina envasadora o introduciéndose mediante una varilla de vacío. A continuación los comprimidos se sellan entre capas de lámina de aluminio y películas de plástico (envasado en blister) o se introducen en frascos. Después los blísters o los frascos se transportan por una línea, en la que se inspeccionan y se colocan en bolsas o cajas con los prospectos adecuados.

### Efectos sobre la salud de los varones y mujeres que trabajan en la industria farmacéutica.

Existen pocos informes acerca de la exposición profesional y los efectos sobre los varones, en comparación con la abundante bibliografía acerca de los efectos agudos y crónicos de los estrógenos en las mujeres como resultado de exposiciones no profesionales. Esta última bibliografía procede ante todo del uso extendido como anticonceptivos y para otros fines médicos de distintos fármacos estrogénicos (pero también contaminantes medioambientales con propiedades estrogénicas, como los organoclorados) y se centra en especial en las relaciones entre dicha exposición y diversos cánceres humanos, como el de endometrio, cérvix y mama en mujeres (Hoover 1980; Houghton y Ritter 1995). En la bibliografía sobre enfermedades profesionales, el síndrome hiperestrogénico en varones y mujeres se ha asociado a exposiciones a DES y sus derivados, estrógenos naturales o conjugados, hexoestrol y sus derivados y productos sintéticos esteroideos como etinilestradiol y dienestrol. Poco después del inicio de la producción comercial de estrógenos comenzaron a publicarse informes sobre sus efectos, como ginecomastia (aumento anormal de las mamas en varones) y disminución de la libido en los varones, y trastornos menstruales (aumento del flujo o manchado intermenstrual) en las mujeres (Scarff y Smith 1942; Fitzsimons 1944; Klavis 1953; Pagani 1953; Watrous 1947; Watrous y Olsen 1959; Pacynski y cols. 1971; Burton y Shumnes 1973; Meyer, Peteet y Harrington 1978; Katzenellenbogen 1956; Dunn 1940; Stoppleman y van Valkenburg 1955; Goldzieher y Goldzieher 1949; Fisk 1950). Hay asimismo informes de síndrome tóxico asociado a algunos progestágenos, como la acetoxiprogesterona (Suciu y cols. 1973), y la viniloestrenolona en combinación con etinilestradiol (Gambini, Farine y Arbosti 1976).

Se registraron en total 181 casos de hiperestrogenismo en varones y mujeres (durante el período de 1940-1978), informados por médicos de empresa de 10 compañías farmacéuticas (con 13 plantas) de Estados Unidos (Zaebst, Tanaka y Haring 1980). De estas 13 plantas, 9 fabricaban principalmente anticonceptivos orales con distintos estrógenos y progestágenos sintéticos, otra fabricaba medicamentos para el tratamiento sustitutivo con estrógenos a partir de estrógenos naturales conjugados, y otra fabricaba productos farmacéuticos a partir de DES (en años anteriores había sintetizado también DES).

Algunos investigadores del National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) de Estados Unidos realizaron un estudio piloto médico y de higiene industrial en 1984 con varones y mujeres que trabajaban en dos plantas (Tanaka y Zaebst 1984). Se documentaron exposiciones mensurables a dienestrol y estrógenos naturales conjugados, dentro y fuera del equipo de protección respiratoria utilizado. No obstante, no se observaron cambios estadísticamente significativos en las neurofisinias estimuladas con estrógenos (NEE), las globulinas unidas a corticosteroides (GVC), la testosterona, la función tiroidea, los factores de coagulación sanguínea, la función hepática, la glucosa, los lípidos sanguíneos ni las hormonas gonadotrópicas. Tampoco se apreciaron en la

exploración médica cambios físicos adversos en varones ni en mujeres. No obstante, en la planta en la que se utilizaban dienes-trol y noretindrona para fabricar comprimidos anticonceptivos orales, los niveles de etinilestradiol indicaban exposición a estrógenos y su absorción a pesar del uso de respiradores. Las muestras de aire obtenidas dentro del respirador sugerían una protección en el lugar de trabajo menos efectiva de lo esperado.

Los síntomas hiperestrogénicos en varones comunicados en estos estudios fueron, entre otros, sensibilidad de los pezones (manifestada como comezón o sensibilidad) o sensación de opresión torácica, aparte de algunos casos de hiperplasia de mamas y ginecomastia. Se comunicó asimismo disminución de la libido o la potencia sexual. En mujeres se observaron menstruación irregular, náuseas, cefaleas, dolor de pecho, leucorrea (descargas espesas y blanquecinas de la vagina o el canal vaginal) y edema de tobillo. No se han realizado estudios de seguimiento a largo plazo de personas expuestas profesionalmente a estrógenos o progestágenos.

### Riesgos y control de la exposición

Uno de los riesgos más graves en la fabricación de productos farmacéuticos estrogénicos es la inhalación (y en cierta medida la ingestión oral) del compuesto estrogénico activo puro durante la pesada, la mezcla o los controles de garantía de calidad. No obstante, los trabajadores también pueden inhalar polvo seco y mezclado (con un bajo porcentaje de principio activo) durante la granulación, compresión y envasado. Puede producirse asimismo absorción por la piel, en particular durante las fases por vía húmeda de la granulación, ya que se utilizan soluciones alcohólicas. El personal de control de calidad y de laboratorio tiene igualmente riesgo de exposición durante la siembra, ensayo o cualquier otra manipulación de sustancias estrogénicas puras, granulado o comprimidos. El personal de mantenimiento puede estar expuesto durante la limpieza, reparación o inspección de mezcladores, tolvas, molinos, líneas de vacío y sistemas de ventilación, o al cambiar los filtros. Los investigadores del NIOSH han evaluado en profundidad los controles técnicos utilizados durante la fabricación de anticonceptivos orales (Anastas 1984). Su informe ofrece una revisión detallada de los controles y una evaluación de su eficacia para la granulación, molidura, transferencias de material, equipo de alimentación de polvo y comprimidos, y sistemas de ventilación por aspiración general y local.

Los cuatro elementos principales de control de riesgos empleados en las plantas en que se manejan derivados estrogénicos son:

1. Controles técnicos. Entre ellos figuran el aislamiento del equipo de proceso, el control del flujo de aire desde las áreas menos contaminadas a las más contaminadas, la ventilación por aspiración local en todos los puntos de transferencia abiertos, el cierre de las máquinas, el cierre de los flujos y el cierre de los sistemas de alimentación de polvo. La aplicación de controles técnicos como la ventilación por aspiración general y local se complica cuando las normas de buena fabricación (como las exigidas por la Food and Drug Administration de Estados Unidos), diseñadas para garantizar un producto seguro y eficaz, entran en conflicto con las mejores prácticas de salud y seguridad. Por ejemplo, las diferencias de presión causadas por los sistemas de ventilación general, diseñadas para proteger a los trabajadores fuera del proceso peligroso, chocan con los requisitos legales para prevenir la contaminación del producto por polvos o contaminantes externos al proceso. Considerando que elimina el contacto directo entre las personas y los contaminantes peligrosos, el confinamiento del equipo o del proceso es a menudo la mejor opción.
2. Buenas prácticas de trabajo. Entre éstas se incluyen la separación de vestuarios limpios y contaminados mediante duchas, los cambios de ropa, los lavados o duchas antes de salir de

las áreas contaminadas y, cuando sea factible y apropiado, las rotaciones sistemáticas de todos los trabajadores entre las áreas expuestas y las no expuestas. Una parte importante de un programa efectivo de protección de los trabajadores está constituida por la educación y la formación adecuadas sobre los riesgos de los estrógenos y las buenas prácticas de trabajo. Los mejores controles técnicos y el equipo de protección personal son inútiles si los trabajadores no conocen los riesgos y los controles, y si no están formados adecuadamente para beneficiarse de estos últimos y para utilizar el equipo de protección proporcionado.

3. Seguimiento exhaustivo medioambiental y médico de los trabajadores expuestos. Además de las exploraciones normales, los controles de rutina deben incluir como mínimo una revisión de los síntomas (sensibilidad torácica, cambios de la libido, etc.), las exploraciones de mamas y nódulos axilares y la medida de las areolas. La frecuencia de estos controles variará en función de la gravedad del riesgo de exposición. Los controles y el seguimiento médico (p. ej., exámenes físicos, cuestionarios de salud o análisis de líquidos corporales) deben completarse con la mayor sensibilidad al bienestar de los trabajadores, su salud y su intimidad, ya que su cooperación y ayuda en este programa son críticos para el éxito. El seguimiento de la exposición de los trabajadores a principios activos estrogénicos y progestágenos se debe realizar regularmente e incluir no sólo el muestreo de contaminantes atmosféricos en la zona de respiración, sino también evaluaciones de la contaminación de la piel y la eficacia del equipo de protección personal.
4. Uso del equipo de protección personal adecuado. El equipo de protección personal incluye trajes de trabajo desechables o lavables; zapatos, calcetines, ropa interior y guantes de goma para el área de esteroides y respiradores eficaces adecuados al grado de riesgo. En las áreas más peligrosas pueden ser necesarios equipos de protección respiratoria con aporte de aire y trajes impermeables (a polvos o disolventes orgánicos).
5. Debido a la actividad de las sustancias estrogénicas, en particular las sintéticas como el dienes-trol y el etinilestradiol, todas estas medidas son necesarias para controlar adecuadamente las exposiciones. El uso solamente de equipo de protección personal puede no conferir una protección completa. La primera medida a adoptar debe ser el control de las exposiciones en su origen mediante el confinamiento del proceso y el aislamiento.

### Métodos de seguimiento

Se han utilizado los métodos de análisis por cromatografía líquida de alta resolución y radioinmunoensayo para determinar los estrógenos y progestágenos en muestras del medio ambiente. En las muestras de suero se analizan el compuesto activo exógeno, su metabolito (p. ej., el etinilestradiol es el metabolito principal del dienes-trol), las neurofisininas estimuladas con estrógenos u otras hormonas (p. ej., hormonas gonadotrópicas y GVC) consideradas adecuadas para el proceso y el riesgo específico. El seguimiento de las partículas en suspensión en el aire incluye el seguimiento del personal de la zona de respiración, si bien el muestreo del área puede ser útil para detectar desviaciones de los valores esperados con el tiempo. El seguimiento personal tiene la ventaja de que permite identificar averías o problemas del equipo de proceso, el equipo de protección personal o los sistemas de ventilación, y proporcionar una primera señal de alarma de exposición. Por su parte, el seguimiento biológico puede detectar exposiciones que han escapado al seguimiento del medio ambiente (p. ej., absorción por la piel o ingestión). En general, las buenas prácticas combinan el muestreo medioambiental y biológico para proteger a los trabajadores.

**Dennis D. Zaebs**

materiales puede crear problemas debido a las velocidades de reacción, las temperaturas o las presiones críticas, las características del equipo de procesado y la posibilidad de fugas y vertidos. Se requieren precauciones especiales para minimizar la electricidad estática cuando los procesos utilizan o generan gases y líquidos inflamables. La carga de los líquidos inflamables mediante *tubos de inmersión*, la *unión a tierra y eléctrica* de los materiales conductores y el mantenimiento de *atmósferas inertes* dentro del equipo del proceso reducen el riesgo de incendio o explosión (Crowl y Louvar 1990).

#### Salud y seguridad de los trabajadores

Las operaciones de síntesis plantean muchos riesgos para la salud y seguridad de los trabajadores; algunos como consecuencia de las piezas móviles de las máquinas, equipos y tuberías a presión, manipulación manual de materiales y equipos, vapor, líquidos y superficies calientes y ambientes calurosos en el lugar de trabajo; espacios confinados y fuentes de energía peligrosas (p. ej., electricidad), y altos niveles de ruido.

Los riesgos agudos y crónicos para la salud son resultado de la exposición del trabajador a productos químicos peligrosos durante las operaciones de síntesis. Los productos químicos con efectos agudos sobre la salud pueden dañar los ojos y la piel, ser corrosivos o irritantes para los tejidos corporales, provocar sensibilización o reacciones alérgicas o ser *asfixiantes*, provocando asfixia o deficiencia de oxígeno. Los productos químicos con efectos crónicos sobre la salud pueden provocar cáncer, alteraciones hepáticas, renales o pulmonares o afectar los sistemas nervioso, endocrino, reproductor u otros órganos. Los riesgos para la salud y la seguridad se pueden controlar aplicando las medidas de control adecuadas (p. ej., modificaciones del proceso, controles técnicos, prácticas administrativas, equipo de protección personal y respiratoria).

Las reacciones de síntesis orgánica pueden provocar riesgos importantes que comprometen la seguridad del proceso debido a los materiales altamente peligrosos, el fuego, las explosiones o las reacciones químicas incontroladas que afectan a la población establecida en los alrededores de la planta. La seguridad del proceso puede ser muy complicada en la síntesis orgánica, por lo que se adoptan distintas técnicas de enfoque: examen de la dinámica de las reacciones químicas y de las propiedades de los materiales altamente peligrosos, diseño, funcionamiento y mantenimiento de los equipos y servicios, formación del personal técnico y operativo, y preparación y respuestas de emergencia de la instalación y la comunidad local. Se dispone de normas técnicas sobre el análisis de riesgos del proceso y las actividades de gestión para reducir los riesgos de las operaciones de síntesis química (Crowl y Louvar 1990; Kroschwitz 1992).

#### Extracción biológica y natural

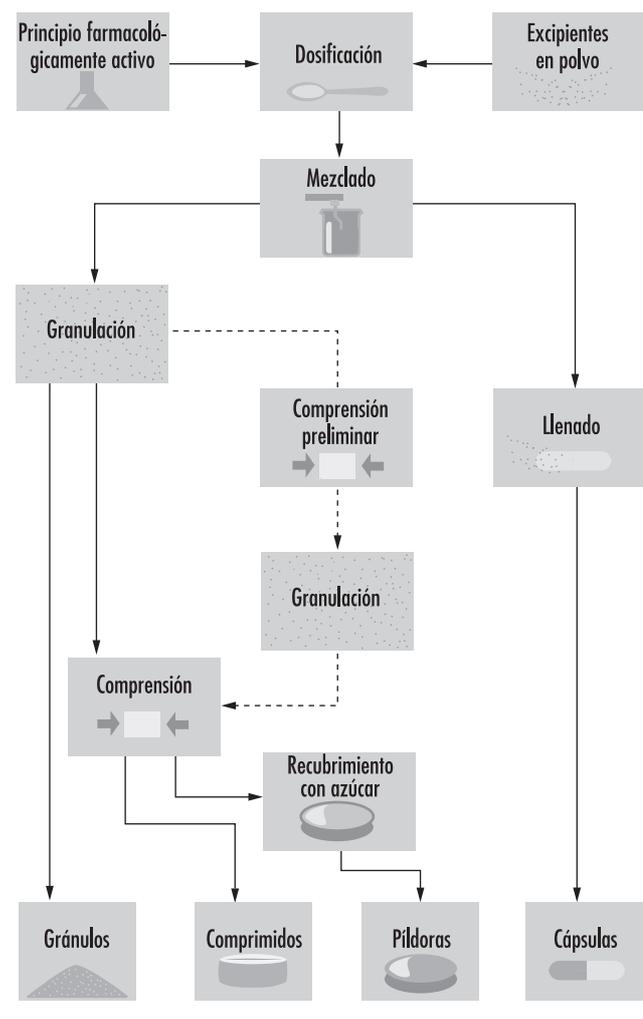
Se procesan grandes volúmenes de materiales naturales, tales como sustancias vegetales y animales, para extraer sustancias farmacológicamente activas (Gennaro 1990; Swarbick y Boylan 1996). En cada etapa se reducen los volúmenes mediante una serie de procesos discontinuos, hasta obtener el fármaco final. Los procesos se suelen realizar en campañas de algunas semanas de duración, hasta conseguir la cantidad deseada de producto terminado. Los disolventes se utilizan para eliminar grasas y aceites insolubles, extrayendo así el principio activo terminado. El pH (acidez) de la solución de extracción y los productos de desecho se puede ajustar neutralizándolos con ácidos y bases fuertes. Los compuestos metálicos sirven con frecuencia de agentes precipitantes, y los compuestos fenólicos como desinfectantes.

#### Salud y seguridad de los trabajadores.

Algunos trabajadores desarrollan reacciones alérgicas o irritaciones cutáneas al manipular ciertas plantas. Las sustancias de origen animal pueden estar contaminadas con organismos infecciosos a menos que se adopten las precauciones adecuadas. Los trabajadores pueden estar expuestos a disolventes y productos químicos corrosivos durante las operaciones de extracción biológica y natural. El almacenamiento, la manipulación, el procesado y la recuperación de líquidos inflamables presentan riesgos de incendio y explosión. La seguridad de los trabajadores está amenazada por las piezas móviles mecánicas; el vapor, el agua y las superficies calientes y los lugares de trabajo calurosos, y los elevados niveles de ruido.

Los problemas de la seguridad del proceso están a menudo atenuados por los grandes volúmenes de materiales vegetales y animales, y por las actividades de extracción de disolventes a menor escala. Durante las operaciones de extracción y recuperación puede existir peligro de incendio y explosión y producirse exposiciones de los trabajadores a disolventes o productos químicos corrosivos o irritantes, en función de la química específica y el confinamiento del equipo de procesado.

Figura 79.8 • Fabricación farmacéutica de formas galénicas.



### **Fabricación farmacéutica de formas galénicas**

Los principios activos se transforman en formas galénicas antes de su dispensación o administración a humanos o animales. Para ello se mezclan con excipientes farmacéuticos, como aglutinantes, sustancias de carga, aromatizantes, diluyentes, conservantes y antioxidantes. Estos ingredientes se secan, trituran, mezclan, comprimen o granulan para obtener las propiedades deseadas antes de su fabricación como una formulación final. Los comprimidos y las cápsulas son formas orales muy comunes; otra forma habitual son los líquidos estériles para inyección o aplicación oftálmica. La Figura 79.8 muestra las operaciones unitarias típicas en la fabricación de formas galénicas.

Las mezclas farmacéuticas se pueden comprimir mediante granulación húmeda, compresión directa o golpeo para obtener las propiedades físicas deseadas antes de su formulación como un fármaco terminado. En la *granulación húmeda*, los principios activos y los excipientes se humedecen con soluciones acuosas o disolventes, obteniéndose gránulos groseros con mayor tamaño de partícula. Se secan los gránulos, se mezclan con lubricantes (p. ej., estearato de magnesio), *disgregantes* o aglutinantes, y después se comprimen a comprimidos. Durante la *compresión directa*, una matriz de metal sostiene una cantidad medida de la mezcla mientras un punzón comprime el comprimido. Los fármacos que no son lo suficientemente estables para la granulación húmeda o no pueden ser comprimidos directamente son golpeados. El *golpeo* o *granulación seca* mezcla y comprime comprimidos relativamente grandes que son triturados y tamizados a un tamaño de partícula determinado, y después se vuelven a comprimir en el comprimido final. Los materiales mezclados y granulados se pueden producir también en forma de cápsulas. Las cápsulas de gelatina dura se secan, pulen, rellenan y unen en máquinas llenadoras de cápsulas.

Las formas líquidas se utilizan en forma de soluciones estériles para inyección en el organismo o administración ocular; se fabrican también líquidos, suspensiones y jarabes para ingestión oral, y tinturas para su aplicación sobre la piel (Gennaro 1990). Para la fabricación de líquidos estériles y la prevención de contaminación microbiológica y de partículas se requieren condiciones medioambientales muy controladas, la utilización de equipos de procesado confinados y el empleo de materias primas purificadas (Cole 1990; Swarbrick y Boylan 1996). Se deben limpiar y mantener los servicios de la instalación (p. ej., ventilación, vapor y agua), el equipo de procesado y las superficies del lugar de trabajo de forma que se prevenga y minimice la contaminación. Se utiliza agua a presión y temperatura elevada para destruir y filtrar bacterias y otros contaminantes del suministro de agua estéril cuando se preparan soluciones para inyección. Los líquidos parenterales se inyectan en el organismo mediante administración intradérmica, intramuscular e intravenosa. Se esterilizan por calor seco o húmedo a presiones elevadas con filtros bacterianos. No es necesario esterilizar las soluciones para administración oral y tópica, pero sí las soluciones oftálmicas. Los líquidos orales se preparan mezclando los principios activos con un disolvente o conservante para inhibir el crecimiento de bacterias y hongos. Las suspensiones líquidas y las emulsiones se preparan mediante molinos coloidales y homogeneizadores, respectivamente, y las cremas y pomadas mezclando principios activos con vaselina, grasas consistentes o emolientes, envasándolas después en tubos de plástico o metal.

### **Salud y seguridad de los trabajadores**

Los riesgos para la salud y seguridad de los trabajadores durante la fabricación farmacéutica son causados por las piezas móviles de las máquinas (p. ej., engranajes, correas y ejes expuestos) y las fuentes de energía peligrosas (p. ej., eléctricas, neumáticas, térmicas, etc.); la manipulación manual de materiales y equipos;

el vapor a alta presión, el agua y las superficies calientes; los líquidos inflamables y corrosivos; y los altos niveles de ruido. Se pueden producir exposiciones a polvos transportados por el aire durante la dispensación, el secado, la molturación y la mezcla. Es especialmente preocupante la exposición a los productos farmacéuticos cuando se manipulan o procesan mezclas que contienen grandes proporciones de principios activos. La granulación húmeda, la composición y el recubrimiento pueden exponer al trabajador a vapores de disolventes.

Los aspectos de la seguridad del proceso están relacionados en primer lugar con los riesgos de incendio o explosión durante la fabricación de las formas galénicas. Muchas de estas operaciones (p. ej., granulación, mezcla, composición y secado) utilizan líquidos inflamables que pueden crear atmósferas inflamables o explosivas. Algunos polvos farmacéuticos son altamente explosivos; por lo tanto, se deben examinar sus propiedades físicas antes de su procesado. El secado en lecho fluido, la molturación y el golpeo pueden ser peligrosos cuando se utilizan materiales potencialmente explosivos. Las medidas técnicas y las prácticas seguras de trabajo reducen los riesgos de polvos explosivos y líquidos inflamables (p. ej., equipos y servicios eléctricos estancos al vapor y al polvo, conexión a tierra de los equipos, contenedores sellados con protección antipresión y atmósferas inertes).

### **Medidas de control**

He aquí algunas medidas de control del lugar de trabajo aplicables durante todas las operaciones farmacéuticas que se describen a continuación: prevención y protección contra incendios y explosiones; confinamiento de sustancias peligrosas, riesgos de la maquinaria y altos niveles de ruido; dilución y ventilación por aspiración local (VAL); uso de respiradores (p. ej., mascarillas protectoras frente a polvos y vapores orgánicos y en algunos casos respiradores purificadores de aire o mascarillas y trajes con inyección de aire) y equipo de protección personal (EPP); y formación de los trabajadores sobre los riesgos del lugar de trabajo y prácticas seguras de trabajo. Otras medidas específicas implican la sustitución de material menos peligrosa cuando sea posible durante el desarrollo y la fabricación de fármacos. Asimismo, si se reducen al mínimo las transferencias de material, los procesos abiertos o no sellados y los muestreos, se reduce la posibilidad de exposiciones de los trabajadores.

El diseño técnico y las características de las instalaciones, servicios y equipos de procesado pueden prevenir la contaminación medioambiental y reducir las exposiciones de los trabajadores a las sustancias peligrosas. Las instalaciones modernas de fabricación de productos farmacéuticos y sus equipos de procesado reducen los riesgos para el medio ambiente, la salud y la seguridad impidiendo la contaminación y mejorando el confinamiento de los riesgos. 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. La prevención de las exposiciones de los trabajadores a sustancias peligrosas y productos farmacéuticos es completamente compatible con la necesidad de prevenir a los trabajadores de la contaminación accidental de materias primas y productos terminados. Otras actividades complementarias son unos métodos seguros de trabajo y unas buenas prácticas de fabricación.

### **Aspectos técnicos del diseño de la instalación y del proceso**

El diseño técnico y las características de las instalaciones y equipos de procesado farmacéuticos influyen en la salud y la seguridad de los trabajadores. Los materiales de construcción, los equipos de procesado y las actividades de mantenimiento afectan considerablemente a la limpieza del lugar de trabajo. Los sistemas de dilución y VAL controlan las fugas de vapor y las

emisiones de polvo durante las operaciones de fabricación. Las medidas de prevención y protección frente a incendios y explosiones (p. ej., equipos y servicios eléctricos estancos al vapor y al polvo, sistemas de extinción, detectores de incendios y humos y alarmas de emergencia) son necesarios cuando están presentes líquidos y vapores inflamables. Se instalan sistemas de almacenamiento y manipulación (p. ej., recipientes de almacenamiento, contenedores portátiles, bombas y tuberías) para trasladar líquidos dentro de las instalaciones de fabricación farmacéutica. Los sólidos peligrosos se pueden manipular y procesar en equipos y recipientes cerrados, contenedores de granel individuales y tambores y bolsas sellados. El aislamiento o confinamiento de las instalaciones, los equipos de procesamiento y los materiales peligrosos promueven la salud y seguridad del trabajador. Los riesgos mecánicos se controlan instalando defensas en las piezas móviles de las máquinas.

Los equipos y servicios se pueden controlar manual o automáticamente. En las plantas manuales, los *operarios químicos* leen los instrumentos y controlan los equipos y servicios cercanos. En las plantas automatizadas, los equipos, servicios y dispositivos de control se controlan mediante sistemas distribuidos, permitiendo su operación desde un lugar remoto como una sala de control. A menudo se realizan operaciones manuales cuando se cargan o transfieren materiales, se descargan y envasan productos y cuando se realiza el mantenimiento o se presentan condiciones no habituales. Se deben redactar instrucciones que describan los *procedimientos normalizados de trabajo*, así como los riesgos para la salud y la seguridad de los trabajadores y las medidas de control.

### Verificación de los controles del lugar de trabajo

Las medidas de control del lugar de trabajo se evalúan periódicamente para proteger a los trabajadores de los riesgos para la salud y la seguridad y reducir la contaminación medioambiental. Muchos procesos de fabricación y piezas del equipo son validados en la industria farmacéutica con el fin de asegurar la calidad de los productos (Cole 1990; Gennaro 1990; Swarbick y Boylan 1996). Pueden aplicarse prácticas similares de validación en las medidas de control del lugar de trabajo, para asegurar que son eficaces y fiables. Periódicamente se revisan las instrucciones del proceso y las prácticas seguras de trabajo. Las actividades de mantenimiento preventivo identifican cuando pueden fallar los equipos de procesamiento e ingeniería, evitando de esta forma algunos problemas. En el curso de la formación y la supervisión se informa y educa a los trabajadores acerca de los riesgos para el medio ambiente, la salud y la seguridad, reforzándose las prácticas seguras de trabajo y el uso de respiradores y equipo de protección personal. Los programas de inspección examinan si se mantienen condiciones seguras en el lugar de trabajo y las prácticas seguras de trabajo. Para ello se inspeccionan los respiradores y se comprueba que son elegidos, llevados y mantenidos adecuadamente por los trabajadores. Los programas de auditoría revisan los sistemas de gestión para identificar, evaluar y controlar los riesgos para el medio ambiente, la salud y la seguridad.

### Operaciones farmacéuticas

#### Pesada y dispensación

La pesada y la dispensación de sólidos y líquidos son actividades muy comunes en toda la industria farmacéutica (Gennaro 1990). Por lo general, los trabajadores dispensan los materiales vaciando a mano los sólidos y vertiendo o bombeando los líquidos. La pesada y la dispensación se realizan a menudo en un almacén durante la producción de productos químicos o en una farmacia durante la preparación de formas galénicas. La probabilidad de vertidos, fugas y emisiones en el curso de estas operaciones hace

necesaria la adopción de medidas de control en el lugar de trabajo. La pesada y la dispensación deben realizarse en un área de trabajo separada físicamente con buena ventilación de dilución. Las superficies de trabajo en las áreas donde se pesan y dispensan los materiales deben ser lisas y herméticas, de forma que permitan una limpieza adecuada. La VAL con campanas de extracción lateral o posterior previenen la liberación de contaminantes atmosféricos cuando se pesan y dispensan sólidos pulverulentos o líquidos volátiles (Cole 1990). La pesada y dispensación de materiales altamente tóxicos puede requerir medidas de control adicional, como campanas de ventilación laminar o dispositivos de aislamiento (p. ej., cajas o bolsas de manipulación con guantes) (Naumann y cols. 1996).

#### Carga y descarga de sólidos y líquidos

Los sólidos y líquidos se cargan y descargan con frecuencia de los recipientes y equipos en las operaciones de fabricación farmacéutica (Gennaro 1990). Estas operaciones se realizan a menudo manualmente; no obstante se utilizan también otros métodos (p. ej., gravedad, sistemas de transferencia mecánicos o neumáticos). Un equipo de procesamiento confinado, los sistemas de transferencia y los controles técnicos previenen las exposiciones de los trabajadores durante la carga y descarga de materiales altamente peligrosos. La carga por gravedad desde recipientes cerrados y los sistemas de vacío, presión y bombeo eliminan emisiones fugitivas durante las operaciones de carga y descarga. La VAL con entradas laterales captura polvos y vapores fugitivos liberados en los puntos de transferencia abierta.

#### Separaciones de líquidos

Los líquidos se separan sobre la base de sus propiedades físicas (p. ej., densidad, solubilidad y miscibilidad) (Kroschwitz 1992). En general se realizan separaciones de líquidos durante la producción de productos químicos a granel y las operaciones de fabricación farmacéutica. Los líquidos peligrosos se deben transferir, procesar y separar en recipientes cerrados y sistemas de tuberías para reducir las exposiciones de los trabajadores a los vertidos de líquidos y vapores del aire. Cerca de las operaciones de transferencia, procesado o separación de líquidos se deben disponer colirios y duchas de seguridad. Si se utilizan líquidos inflamables son necesarias medidas de control de vertidos y prevención y protección contra incendios y explosiones.

#### Transferencia de líquidos

A menudo se transfieren líquidos entre los recipientes de almacenamiento, contenedores y equipo de procesamiento en el curso de las operaciones de fabricación farmacéutica. Idealmente, las instalaciones y procesos de fabricación están diseñados para minimizar la necesidad de transferir materiales peligrosos, disminuyendo de esta forma la posibilidad de vertidos y exposiciones. Se pueden transferir líquidos entre los recipientes y los equipos del proceso a través de *estaciones de admisión*, áreas dotadas de bridas de tubos muy próximas (Kroschwitz 1992). Esto permite realizar conexiones temporales entre los sistemas de conducción. En las estaciones de admisión se pueden producir vertidos, fugas y emisiones de vapor; por lo tanto se necesitan juntas adecuadas y sellados herméticos en mangueras y tuberías para prevenir la contaminación medioambiental y las emisiones en el lugar de trabajo. Los sistemas de drenaje con tanques o sumideros cerrados capturan los líquidos vertidos, que pueden así ser recuperados. Cuando se transfieren grandes volúmenes de líquido se prefieren recipientes y contenedores cerrados y sistemas de tuberías. Se deben adoptar precauciones especiales cuando se utilizan gases inertes para presurizar las líneas de transferencia o el equipo de procesamiento, ya que esto puede aumentar la liberación de compuestos orgánicos volátiles (COV) y contaminantes atmosféricos peligrosos. El

reciclado o condensación de los gases y vapores de ventilación reduce la contaminación del aire.

#### Filtración

Durante las operaciones de filtración se separan sólidos y líquidos. Los filtros tienen distintos diseños y características, variando el confinamiento y el control de líquidos y vapores (Kroschwitz 1992; Perry 1984). Cuando se utilizan filtros abiertos para materiales peligrosos, los trabajadores pueden estar expuestos a líquidos, sólidos húmedos, vapores y aerosoles durante las operaciones de carga y descarga. Se puede utilizar equipo cerrado de procesamiento para filtrar materiales altamente peligrosos, reducir las emisiones de vapor y prevenir las exposiciones (véase Figura 79.9). La filtración se debe realizar en áreas con control de vertidos y buena dilución y VAL. Se pueden eliminar los vapores de disolventes volátiles mediante salidas en los equipos cerrados, controlándose mediante dispositivos de emisión de aire (p. ej., condensadores, purificadores, adsorbentes).

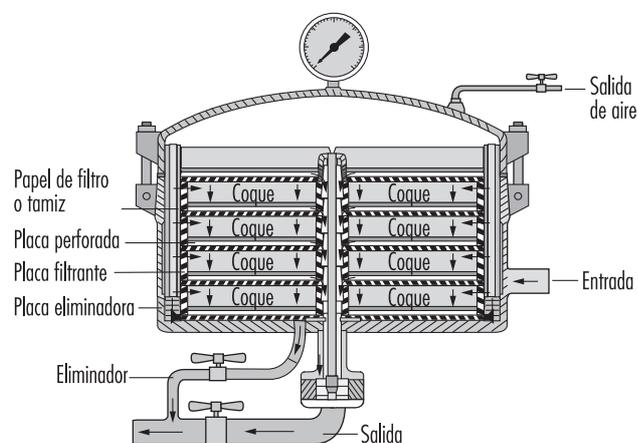
#### Composición

En las operaciones de composición se mezclan sólidos y líquidos para producir soluciones, suspensiones, jarabes, pomadas y pastas. Se recomienda el empleo de equipos de procesamiento confinados y de sistemas de transferencia cuando se utilizan materiales altamente peligrosos (Kroschwitz 1992; Perry 1984). Los agentes amortiguadores, detergentes y germicidas que actúan como neutralizantes, limpiadores y biocidas pueden ser peligrosos para los trabajadores. Los colirios y las duchas de seguridad reducen las lesiones si los trabajadores entran en contacto accidentalmente con sustancias corrosivas o irritantes. Las superficies húmedas de las áreas de composición exigen la protección de los peligros eléctricos de los equipos y servicios. El vapor y el agua caliente plantean riesgos térmicos durante las actividades de composición y limpieza. Las lesiones de los trabajadores debido a quemaduras y caídas se previenen instalando aislamientos sobre las superficies calientes y manteniendo suelos secos antideslizantes.

#### Granulación

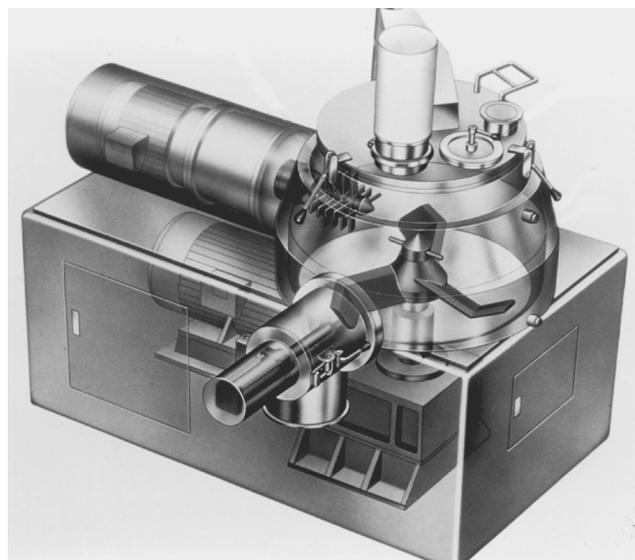
Se granulan sólidos secos y húmedos para modificar sus propiedades físicas. Los granuladores tienen distintos diseños y características con confinamiento y control variables de los riesgos mecánicos y los polvos y vapores transportados por el aire (Perry 1984; Swarbrick y Boylan 1996). Los granuladores cerrados

Figura 79.9 • Filtro.



Fuente: Perry 1984.

Figura 79.10 • Granulador de vapor.



pueden ventilarse hacia dispositivos de control de aire, reduciéndose así las emisiones de vapores de disolventes o de polvos al lugar de trabajo y atmósfera (véase Figura 79.10). Durante la carga y descarga de los granuladores la manipulación del material puede ser problemática. El equipo mecánico (p. ej., plataformas elevadas, mesas elevadoras y gatos) sirve de ayuda en la realización de las tareas manuales pesadas. Se necesitan colirios y duchas de seguridad si los trabajadores entran en contacto accidentalmente con disolventes o polvos irritantes.

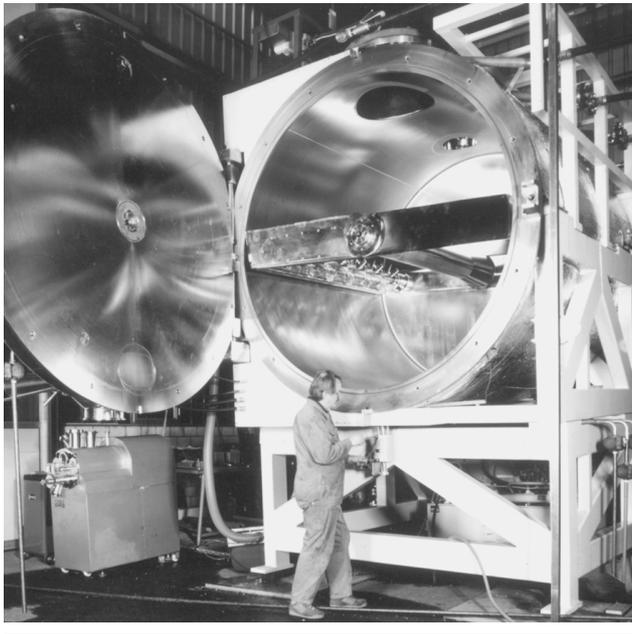
#### Secado

Se secan sólidos humedecidos con agua o disolventes durante muchas operaciones de fabricación farmacéutica. Los secadores tienen distintos diseños y características con confinamiento y control variables de vapores y polvos (véase Figura 79.11). Los vapores de disolventes inflamables y los polvos explosivos transportados por el aire pueden crear atmósferas inflamables o explosivas; la ventilación de seguridad contra explosiones es particularmente importante en los secadores confinados. La dilución y la VAL reducen el riesgo de incendios o explosiones, además de controlar las exposiciones de los trabajadores a los vapores de disolventes cuando se manipulan tortas húmedas, o a los polvos transportados por el aire al descargar los productos secos. La carga o descarga de bandejas, recipientes o contenedores de secadores implica la manipulación de materiales pesados (véase Figura 79.12). En estas tareas manuales se utilizan equipos mecánicos (p. ej., gatos de tambor, elevadores y plataformas de trabajo). Se debe disponer de colirios y duchas de seguridad próximos al lugar de trabajo para el caso de accidente de los trabajadores que entren en contacto con disolventes y polvos.

#### Molturación

Se muelen sólidos secos para modificar las características de sus partículas y producir polvos de flujo libre. Los molinos tienen distintos diseños y características, con confinamiento y control variables de los riesgos mecánicos y los polvos transportados por el aire (Kroschwitz 1992; Perry 1984). Antes de moler los materiales, se deben revisar y ensayar sus propiedades físicas y riesgos. Las medidas de prevención y protección contra las explosiones implican la instalación de equipos y servicios eléctricos estancos

Figura 79.11 • Secador rotativo vacío.



Glatf Air Techniques, Inc.

al polvo, la conexión a tierra de los equipos y accesorios para eliminar las descargas electrostáticas, la instalación de válvulas de seguridad en los molinos cerrados, y la construcción de paneles de seguridad contra explosiones en las paredes. Estas medidas pueden ser necesarias debido a la explosividad de algunos principios activos y excipientes, las altas concentraciones de polvo y las energías asociadas a las operaciones de molturación.

#### Mezclado

Se mezclan sólidos secos para producir mezclas homogéneas. Los mezcladores tienen distintos diseños y características, con confinamiento y control variables de los riesgos mecánicos y los polvos transportados por el aire (Kroschwitz 1992; Perry 1984). Los

Figura 79.12 • Autosecador de vacío.



Fuente: EPA 1993.

trabajadores pueden quedar expuestos a principios activos, excipientes y mezclas al cargar y descargar el equipo de mezcla. La VAL con entradas laterales reduce las emisiones fugitivas de polvo durante el mezclado. Puede ser necesaria la manipulación de material pesado cuando se cargan y descargan sólidos de los mezcladores. El equipo mecánico (p. ej., plataformas de trabajo, montacargas y gatos de tambor y bandeja) reduce el trabajo físico necesario para la manipulación de material pesado.

#### Compresión

Se comprimen sólidos secos, o bien se golpean para compactarlos, cambiando las propiedades de sus partículas. Los equipos de compresión tienen distintos diseños y características, con confinamiento y control variables de los riesgos mecánicos y los polvos transportados por el aire (Gennaro 1990; Swarbrick y Boylan 1996), y graves riesgos mecánicos cuando se protegen inadecuadamente. La compresión y el golpeo producen asimismo altos niveles de ruido. El cierre de las fuentes de impacto, el aislamiento del equipo vibrante, la rotación de los trabajadores y el uso de dispositivos de protección auditiva (p. ej., tapones para los oídos) reducen el impacto de las exposiciones al ruido.

#### Fabricación de formas galénicas sólidas

Las formas galénicas orales más frecuentes son los comprimidos y las cápsulas. Los comprimidos contienen mezclas de principios activos y excipientes. Estos comprimidos pueden ser recubiertos con mezclas de disolventes o soluciones acuosas, o no recubrirse. Las cápsulas llevan una cubierta de gelatina dura o blanda. Las

Figura 79.13 • Máquina de comprimir con tolva de carga y recogida espiral de polvo para la recuperación del producto.

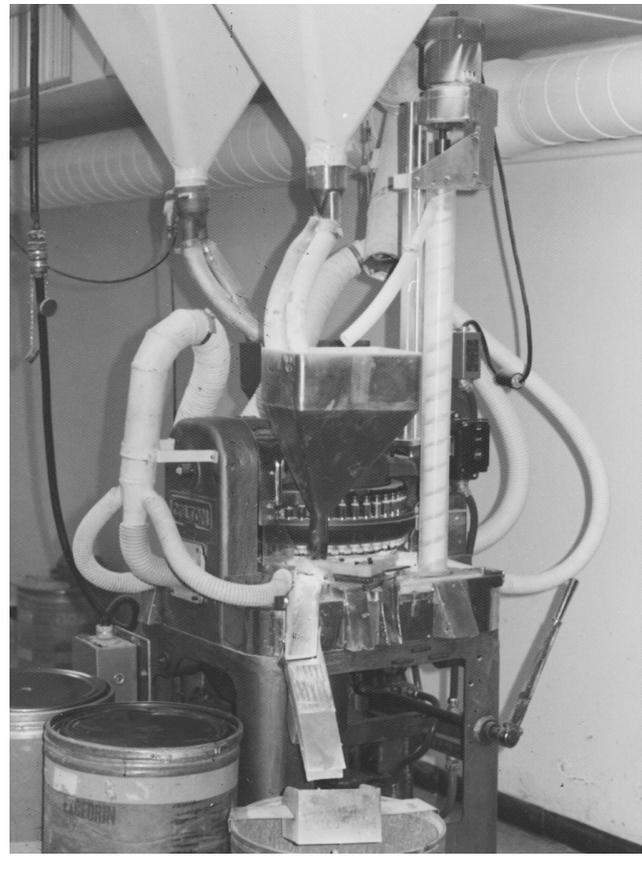
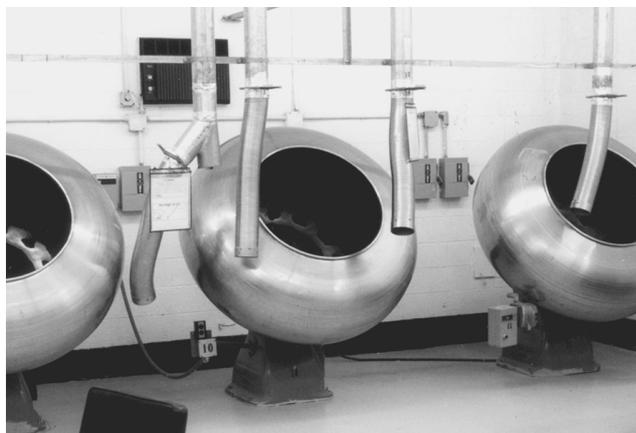


Figura 79.14 • Máquina de recubrimiento de comprimidos.



Fuente: Perry 1984.

máquinas de comprimir (véase Figura 79.13), los aparatos de recubrimiento de comprimidos y las máquinas de llenado de cápsulas tienen distintos diseños y características, con confinamiento y control variables de los riesgos mecánicos y los polvos transportados por el aire (Cole 1990). Durante el recubrimiento por rociado de los comprimidos, los trabajadores pueden estar expuestos a vapores de disolventes. Los modernos aparatos de recubrimiento están muy confinados; no obstante, se puede instalar VAL en recipientes antiguos y abiertos de recubrimiento para controlar los vapores fugitivos de disolvente. Los aparatos de recubrimiento de comprimidos se pueden ventilar a dispositivos de emisión de aire para controlar los COV del proceso (véase Figura 79.14). Cuando sea posible, se utilizarán de nuevo en el proceso los disolventes recuperados o se sustituirán las mezclas de disolventes por mezclas acuosas para el recubrimiento de comprimidos. Las modernas máquinas de comprimir y de llenado de cápsulas están encerradas en paneles interbloqueados, lo que reduce los riesgos de las piezas con movimiento rápido, los niveles altos de ruido y las emisiones de polvo durante su operación. Los dispositivos de protección auditiva pueden reducir la exposición de los trabajadores al ruido durante las operaciones de compresión y encapsulado.

#### Fabricación estéril

Se fabrican productos estériles en plantas de fabricación farmacéutica con diseño modular (véase Figura 79.15), lugares de trabajo limpios y superficies limpias de equipos, y sistemas de ventilación con filtros de aire particulado de alta eficacia (HEPA) (Cole 1990; Gennaro 1990). Los principios y prácticas que controlan la contaminación en la fabricación de líquidos estériles son similares a los de la industria microelectrónica. Los trabajadores llevan ropa protectora frente a los productos contaminantes. Las técnicas farmacéuticas estériles para controlar la contaminación implican la liofilización de los productos, el empleo de germicidas líquidos y gases esterilizantes, la instalación de ventilación de flujo laminar, el aislamiento de módulos con presiones diferenciales de aire y el confinamiento de los equipos de fabricación y llenado.

Los germicidas tóxicos (p. ej., formaldehído y glutaraldehído) y los gases esterilizantes (p. ej., óxido de etileno) presentan riesgos químicos. Cuando sea posible, se seleccionarán agentes menos peligrosos (p. ej., alcoholes, compuestos de amonio). Las

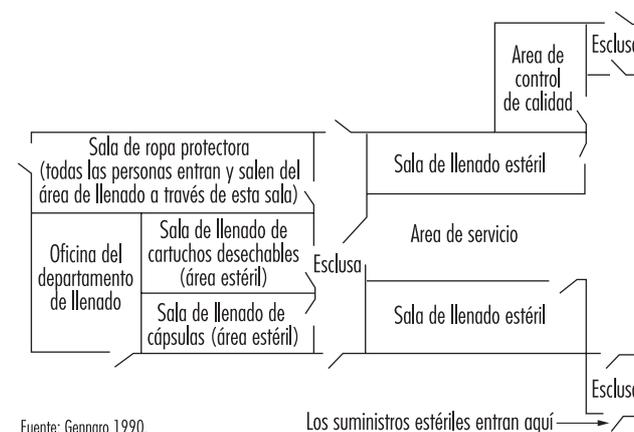
materias primas y los equipos se pueden esterilizar por vapor a alta presión o gases tóxicos (p. ej., mezclas de gases con óxido de etileno diluido) (Swarbick y Boylan 1996). Se pueden situar recipientes de esterilización en áreas separadas con sistemas de instrumentos y control remotos, aire no recirculado y VAL para extraer las emisiones de gases tóxicos. Los trabajadores deberán recibir formación sobre procedimientos normalizados de trabajo, prácticas seguras de trabajo y respuestas de emergencia adecuadas. Las cámaras de esterilización por gases se deben evacuar completamente al vacío y purgar con aire para minimizar las emisiones al lugar de trabajo antes de retirar los artículos esterilizados. Las emisiones de gases procedentes de las cámaras de esterilización se pueden eliminar a dispositivos de control de aire (p. ej., adsorción en carbón o convertidores catalíticos) para reducir las emisiones atmosféricas. En el seguimiento de la higiene industrial se miden las exposiciones de los trabajadores a germicidas químicos y gases esterilizantes, contribuyendo a evaluar la adecuación de las medidas de control. Los riesgos para la seguridad proceden del vapor a alta presión y el agua caliente, las piezas móviles de las máquinas en los instrumentos de lavado, llenado, encapsulado y envasado, los niveles altos de ruido y las actividades manuales repetitivas.

#### Actividades de limpieza y mantenimiento

Durante la limpieza, reparación y mantenimiento de los equipos, servicios y áreas de trabajo se realizan tareas no rutinarias. Los riesgos que surgen durante estas actividades son pocos, pero amenazan siempre la salud y la seguridad. El lugar de trabajo y las superficies del equipo pueden estar contaminados por materiales peligrosos y principios activos, por lo que se requiere su limpieza previa. Esta se realiza lavando o recogiendo los líquidos y barriendo o aspirando los polvos. No se recomienda el barrido en seco ni la aspiración de sólidos con aire comprimido, ya que implican la exposición a polvos transportados por el aire. El fregado en húmedo y la aspiración reducen las exposiciones de los trabajadores a los polvos durante la limpieza. Puede ser necesario el empleo de limpiadores de vacío con filtros HEPA al limpiar sustancias peligrosas y fármacos de alta actividad. En los sistemas de vacío para polvos explosivos se requieren equipos resistentes a explosiones y materiales conductores. Los colirios, las duchas de seguridad y el EPP reducen el efecto del contacto accidental de los trabajadores con detergentes corrosivos e irritantes y líquidos limpiadores.

Antes de la revisión, reparación o mantenimiento de los equipos y servicios puede ser necesario liberar o controlar la

Figura 79.15 • Diagrama de una instalación de fabricación de líquidos estériles.



Fuente: Gennaro 1990.

energía mecánica, eléctrica, neumática o térmica. Es posible que trabajadores subcontratados realicen actividades especiales de producción e ingeniería en las plantas farmacéuticas sin una formación adecuada sobre seguridad. Es importante una supervisión cuidadosa de estos trabajadores, de forma que no infrinjan las normas de seguridad ni realicen trabajos que provoquen incendios, explosiones u otros riesgos graves para la salud y la seguridad. Se han de impartir programas especiales de seguridad a los subcontratistas cuando se trabaje con materiales (p. ej., tóxicos, reactivos, inflamables o explosivos) y procesos (p. ej., exotérmicos o de alta presión) altamente peligrosos en las instalaciones de fabricación de productos farmacéuticos a granel y formas galénicas.

#### **Acondicionamiento**

Las operaciones de acondicionamiento farmacéutico se realizan con una serie de máquinas integradas y tareas manuales repetitivas (Gennaro 1990; Swarbick y Boylan 1996). Las formas galénicas terminadas se acondicionan en distintos tipos de recipientes (p. ej., frascos de vidrio o plástico, blisters de aluminio, bolsas o sobres, tubos y viales estériles). Los aparatos llenan, tapan, etiquetan, embalan en cajas de cartón y acondicionan los productos terminados en recipientes para el transporte. La proximidad del trabajador a los equipos de acondicionamiento requiere la instalación de protecciones de barrera en las piezas móviles de las máquinas, en los interruptores de control accesibles y en los cables de parada de emergencia, así como la formación de los trabajadores sobre los riesgos de la maquinaria y prácticas seguras de trabajo. El cierre y el aislamiento del equipo reducen los niveles de vibraciones y ruidos. El uso de dispositivos de protección auditiva (p. ej., tapones para los oídos) reduce las exposiciones a los ruidos. Un buen diseño industrial promueve la productividad, la comodidad y la seguridad de los trabajadores considerando los riesgos ergonómicos originados por las malas posturas, la manipulación del material y las tareas muy repetitivas.

#### **Operaciones en los laboratorios**

En la industria farmacéutica se realizan diversas operaciones en los laboratorios. Puede haber riesgos biológicos, químicos y físicos, en función de los agentes, operaciones, equipos y prácticas de trabajo aplicados. Existen diferencias fundamentales entre los laboratorios que llevan a cabo investigación científica y desarrollo de productos y procesos y los que evalúan las actividades de control y garantía de calidad (Swarbick y Boylan 1996). Los trabajadores de los laboratorios orientan su investigación científica al descubrimiento de principios activos, el desarrollo de procesos de fabricación para productos químicos a granel y formas galénicas o el análisis de materias primas, productos intermedios y productos terminados. Las actividades de los laboratorios se deben evaluar individualmente, aunque en muchas ocasiones se aplican las buenas prácticas de laboratorio (National Research Council 1981). La definición clara de las responsabilidades, la formación y la información, las prácticas seguras de trabajo, las medidas de control y los planes de respuesta de emergencia son medios importantes para controlar con eficacia los riesgos para el medio ambiente, la salud y la seguridad.

Los riesgos para la salud y la seguridad derivados de los materiales inflamables y tóxicos se reducen minimizando sus existencias en laboratorios y almacenándolos en salas separadas. Se pueden realizar ensayos y operaciones de laboratorio que emitan contaminantes atmosféricos en campanas extractoras, con objeto de proteger a los trabajadores. Las campanas de seguridad biológica suministran un flujo laminar descendente y hacia dentro, previniendo la emisión de microorganismos (Gennaro 1990; Swarbick y Boylan 1996). La formación y la

información al trabajador describen los riesgos del trabajo en el laboratorio, las prácticas seguras de trabajo y las respuestas de emergencia adecuadas a incendios y vertidos. No se deben consumir alimentos ni bebidas en el recinto del laboratorio. La seguridad de éste aumenta si se pide a los supervisores que aprueben y dirijan las operaciones altamente peligrosas. Las buenas prácticas de laboratorio separan, tratan y eliminan los residuos biológicos y químicos. Con frecuencia se certifican y comprueban los riesgos físicos (p. ej., fuentes de radiación y de energía electromagnética) conforme a reglamentos específicos.

### **Riesgos generales para la salud y la seguridad**

#### ***Ergonomía y manipulación del material***

Los materiales transportados, almacenados, manipulados, procesados y envasados en la industria farmacéutica varían desde grandes cantidades de materias primas a pequeños envases con productos farmacéuticos. Las materias primas para los productos químicos a granel se transportan en grandes contenedores (p. ej., camiones cisterna, vagones), tambores de metal y fibra, papel reforzado y bolsas de plástico. En la industria farmacéutica se utilizan cantidades menores de materias primas, debido a la escala reducida de las operaciones. Se utilizan diversos dispositivos de manipulación del material (p. ej., carretillas elevadoras, paletas, montacargas de vacío y gatos de tambor) para la manipulación del material durante las operaciones de producción y almacenamiento. Pueden producirse riesgos ergonómicos al desplazar materiales y equipos sin disponer de dichos aparatos. Las buenas prácticas de ingeniería industrial y de gestión de las instalaciones reducen las lesiones causadas por la manipulación del material mejorando el diseño y las características del equipo y el lugar de trabajo y disminuyendo el tamaño y peso de los contenedores (Cole 1990). Las medidas de control técnico (p. ej., diseño ergonómico de herramientas, materiales y equipo) y administrativo (p. ej., rotación de los trabajadores, formación) reducen los riesgos de traumatismos durante las operaciones repetitivas de producción y envasado.

#### ***Protección de las máquinas y control de la energía peligrosa***

Las piezas móviles sin protección de los equipos de fabricación y envasado farmacéuticos presentan riesgos mecánicos. Los "puntos de choque y contacto" expuestos de los equipos abiertos pueden causar lesiones graves. Los riesgos mecánicos son mayores debido al número y a la variedad del diseño de los equipos, a la masificación en el lugar de trabajo y a las frecuentes interacciones entre trabajadores y equipo. Las protecciones de bloqueo, los interruptores de control, los dispositivos de parada de emergencia y la formación de los operarios son medios importantes de reducción de los riesgos mecánicos. El pelo suelto, la ropa de manga larga, las joyas u otros objetos pueden quedar atrapados en el equipo. La inspección de rutina y las actividades de reparación identifican y controlan los riesgos mecánicos durante las operaciones de producción y envasado. Se debe liberar o controlar la energía peligrosa eléctrica, neumática y térmica antes de trabajar con el equipo y los servicios activos. Los trabajadores se protegen de las fuentes de energía peligrosa aplicando procedimientos de bloqueo/cierre.

#### ***Exposiciones al ruido***

Los equipos y servicios de fabricación (p. ej., aire comprimido, fuentes de vacío y sistemas de ventilación) pueden generar altos niveles de ruido. Debido al diseño en módulos cerrados de los lugares de trabajo, los trabajadores se encuentran a menudo próximos a las máquinas durante las operaciones de fabricación y envasado. De hecho, observan e interactúan con el equipo de

producción y envasado, aumentando de esta forma su exposición al ruido. Los métodos de ingeniería reducen los niveles de ruido modificando, cerrando y amortiguando las fuentes de ruido. La rotación de los trabajadores y el uso de dispositivos de protección auditiva (p. ej., tapones para los oídos) reducen la exposición individual a altos niveles de ruido. Los programas de conservación de la audición identifican las fuentes de ruido, reducen los niveles de sonido en los lugares de trabajo y forman a los trabajadores acerca de los riesgos de la exposición al ruido y el uso adecuado de dispositivos de protección auditiva. El control del ruido y el seguimiento médico (p. ej., con audiometrías) evalúan las exposiciones del trabajador al ruido y las pérdidas de audición resultantes. Esto ayuda a identificar los problemas de ruido y a evaluar la adecuación de las medidas correctoras.

#### **Exposiciones a vapores de disolventes y fármacos potentes**

La exposición de los trabajadores a vapores tóxicos de disolventes y fármacos potentes, como los polvos transportados por el aire, puede ser objeto de preocupación. Esta exposición se puede producir durante distintas operaciones de fabricación, que necesitan ser identificadas, evaluadas y controladas para garantizar la protección de los trabajadores. Los controles técnicos son los medios de control preferidos, debido a su eficacia y fiabilidad (Cole 1990; Naumann y cols. 1996). Los equipos cerrados de procesado y los sistemas de manipulación de materiales previenen las exposiciones de los trabajadores, mientras que la VAL y el EEP sirven de medidas complementarias. Es necesario aumentar el confinamiento de las instalaciones y del proceso para controlar los disolventes altamente tóxicos (p. ej., benceno, hidrocarburos clorados, cetonas) y los compuestos potentes, y el uso de respiradores de presión positiva (p. ej., de purificación por corriente de aire y admisión de aire) y de EPP cuando se manipulan y procesan disolventes muy tóxicos y fármacos potentes. Son preocupantes las operaciones en las que se generan altos niveles de vapores de disolventes (p. ej., composición, granulación y recubrimiento de comprimidos) y polvos (p. ej., secado, molidura y mezclado). Las salas estanco y de duchas, las prácticas de descontaminación y las buenas prácticas sanitarias (p. ej., lavado y duchas) son necesarias para prevenir o minimizar los efectos de las exposiciones de los trabajadores dentro y fuera del lugar de trabajo.

#### **Gestión de seguridad de los procesos**

En la industria farmacéutica se aplican programas de seguridad de los procesos debido a la complejidad de la química, la peligrosidad de los materiales y las operaciones en la fabricación de productos químicos a granel (Crowl y Louvar 1990). En ocasiones se utilizan materiales y procesos altamente peligrosos en reacciones de síntesis orgánica en varias etapas para producir el principio activo deseado. Deben evaluarse la termodinámica y la cinética de estas reacciones químicas, ya que pueden participar materiales altamente tóxicos y reactivos y compuestos lacrimógenos e inflamables o explosivos. La gestión de la seguridad de los procesos implica la realización de ensayos de los riesgos físicos de los materiales y reacciones, la organización de estudios de análisis de riesgos para revisar la química del proceso y las prácticas técnicas, el examen del mantenimiento preventivo y la integridad mecánica del equipo y servicios del proceso, la formación de los trabajadores y la elaboración de instrucciones de trabajo y procedimientos de respuesta de emergencia. Las características técnicas especiales para la seguridad del proceso incluyen la selección de recipientes a presión adecuados, los sistemas de aislamiento y supresión y la ventilación de seguridad para amortiguar la presión con tanques de captación. Las prácticas de gestión de la seguridad de los procesos son similares en las industrias farmacéutica y química cuando se fabrican productos farmacéuticos

como productos químicos orgánicos (Crowl y Louvar 1990; Kroschwitz 1992).

#### **Aspectos medioambientales**

Cada uno de los procesos de fabricación farmacéutica tiene sus propios aspectos medioambientales, que se discuten a continuación.

#### **Fermentación**

La fermentación genera grandes volúmenes de residuos sólidos que contienen micelios y tortas de filtro (EPA 1995; Theodore y McGuinn 1992). Las tortas de filtro contienen micelios, medios filtrantes y cantidades pequeñas de nutrientes, productos intermedios y residuos. Estos residuos sólidos no son peligrosos, pero pueden contener disolventes y pequeñas cantidades de productos químicos residuales, en función de la química específica del proceso de fermentación. Se pueden producir problemas medioambientales si los lotes de fermentación son infectados por un fago viral que ataque los microorganismos en el proceso de fermentación. Aunque las infecciones por fagos son poco frecuentes, crean un problema medioambiental significativo al generar grandes cantidades de caldo residual.

El caldo de fermentación utilizado contiene azúcares, almidones, proteínas, nitrógeno, fosfatos y otros nutrientes con demanda bioquímica de oxígeno (DBO), demanda química de oxígeno (DQO) y sólidos totales suspendidos (STS) altos y valores de pH entre 4 y 8. Se pueden tratar los caldos de fermentación mediante sistemas microbiológicos de aguas residuales después de homogeneizar el efluente para promover la operación estable del sistema de tratamiento. El vapor y pequeñas cantidades de productos químicos industriales (p. ej., fenoles, detergentes y desinfectantes) mantienen la esterilidad del equipo y de los productos durante la fermentación. Se extraen grandes volúmenes de aire húmedo de los fermentadores que contiene dióxido de carbono y olores que se pueden tratar antes de su emisión a la atmósfera.

#### **Síntesis orgánica**

Los residuos procedentes de la síntesis química son complejos debido a la variedad de materiales, reacciones y operaciones peligrosas (Kroschwitz 1992; Theodore y McGuinn 1992). Los procesos de síntesis orgánica pueden generar ácidos, bases, licores acuosos o de disolventes, cianuros y residuos metálicos en forma líquida o de suspensión. Los residuos sólidos pueden incluir tortas de filtro con sales inorgánicas, subproductos orgánicos y complejos metálicos. Los disolventes residuales de la síntesis orgánica se recuperan por destilación y extracción. De esta forma se pueden reutilizar en otros procesos y se reduce el volumen de residuos líquidos peligrosos a eliminar. Los residuos de la destilación (residuos de alambique) requieren un tratamiento antes de su eliminación. Uno de los sistemas típicos de tratamiento es el burbujeo de vapor para eliminar los disolventes, seguido del tratamiento microbiológico de otras sustancias orgánicas. Se deben controlar las emisiones de sustancias volátiles orgánicas y peligrosas durante las operaciones de síntesis orgánica mediante dispositivos de control de la contaminación del aire (p. ej., condensadores, purificadores, impactadores venturi).

El agua residual de las operaciones de síntesis puede contener licores acuosos, aguas de lavado, descargas de bombas, purificadores y sistemas de refrigeración, y fugas y vertidos (EPA 1995); esto es, muchas sustancias orgánicas e inorgánicas con distintas composiciones químicas, toxicidad y biodegradabilidad. En las aguas madre acuosas de cristalizaciones y aguas de lavado de las extracciones y de la limpieza del equipo pueden estar presentes cantidades traza de materias primas, disolventes y subproductos.

Estas aguas residuales contienen DBO, DQO y STS altos, con acidez o alcalinidad variables y valores de pH de 1 a 11.

#### **Extracción biológica y natural**

Las materias primas y los disolventes utilizados, las aguas de lavado y los vertidos son las fuentes principales de residuos sólidos y líquidos (Theodore y MacGuinn 1992). En estos flujos residuales pueden estar presentes como residuos productos químicos orgánicos e inorgánicos. En general, las aguas residuales tienen DBO, DQO y STS bajos, con valores de pH entre 6 y 8.

#### **Fabricación de formas galénicas**

La fabricación de formas galénicas genera residuos sólidos y líquidos durante la limpieza y la esterilización, y a partir de fugas, vertidos y productos rechazados (Theodore y MacGuinn 1992). Las operaciones de secado, molturación y mezclado generan emisiones de polvo atmosférico, que pueden ser controladas y recicladas a la fabricación de formas galénicas; no obstante, las prácticas de control de calidad pueden prevenirlo si están presentes otros residuos. Cuando se utilizan disolventes durante la granulación húmeda, la composición y el recubrimiento de los comprimidos, se pueden liberar COV y contaminantes atmosféricos peligrosos a la atmósfera o en el lugar de trabajo como emisiones del proceso o fugas. Las aguas residuales pueden contener sales inorgánicas, azúcares, jarabes y trazas de principios activos y en general tienen DBO, DQO y STS bajos, con valores de pH neutros. Algunos fármacos antiparasitarios o antiinfecciosos para humanos y animales pueden ser tóxicos para los organismos acuáticos, siendo necesario un tratamiento especial de los residuos líquidos.

#### **Prevención de la contaminación medioambiental**

##### **Minimización de los residuos y prevención de la contaminación**

Las buenas prácticas técnicas y administrativas minimizan el impacto medioambiental de la producción de productos químicos a granel y las operaciones de fabricación farmacéutica. Para prevenir la polución se modifican los procesos y equipos, se reciclan y recuperan los materiales y se mantienen buenas prácticas de servicio y trabajo (Theodore y MacGuinn 1992). Estas actividades estimulan la gestión de los aspectos medioambientales, así como la salud y la seguridad de los trabajadores.

##### **Modificaciones de los procesos**

Se pueden modificar los procesos con objeto de formular nuevamente los productos utilizando materiales menos peligrosos o persistentes o modificando las operaciones de fabricación para reducir las emisiones a la atmósfera, los efluentes líquidos y los residuos sólidos. La reducción de la cantidad y la toxicidad de residuos es prudente, ya que mejora la eficiencia de los procesos de fabricación y reduce los costes y el impacto de la eliminación de residuos. Las disposiciones sobre autorización de fármacos pueden limitar la capacidad de los fabricantes farmacéuticos para modificar los materiales peligrosos, los procesos de fabricación, los equipos y las instalaciones (Spilker 1994). En una primera etapa, los fabricantes de medicamentos deben prever los impactos sobre el medio ambiente, la salud y la seguridad de la selección de materiales peligrosos y el diseño de procesos de fabricación. Cada vez es más difícil introducir modificaciones durante las últimas etapas del desarrollo de los fármacos, sin pérdidas de tiempo y gastos considerables.

Sería deseable desarrollar procesos de fabricación con disolventes menos peligrosos. Se prefieren el acetato de etilo, los alcoholes y la acetona a disolventes altamente tóxicos como el benceno, el cloroformo y el tricloroetileno. En la medida de lo posible, deben evitarse algunas sustancias debido a sus

propiedades físicas, ecotoxicidad o persistencia en el medio ambiente (p. ej., metales pesados, cloruro de metileno) (Crowl y Louvar 1990). La sustitución de disolventes por lavados acuosos durante las filtraciones en la fabricación de productos químicos a granel reduce los residuos líquidos y las emisiones de vapor. Asimismo, la sustitución de soluciones de disolventes por soluciones acuosas durante el recubrimiento de los comprimidos reduce el impacto sobre el medio ambiente, la salud y la seguridad. La contaminación se previene mediante la mejora y automatización del equipo de procesado, así como mediante calibraciones, revisiones y un mantenimiento preventivo regulares. La optimización de las reacciones de síntesis orgánica aumenta los rendimientos del producto, disminuyendo a menudo la generación de residuos. Unos sistemas incorrectos o ineficaces de control de la temperatura, la presión y los materiales provocan reacciones químicas ineficaces, generando residuos sólidos, líquidos y gaseosos adicionales.

Algunos ejemplos de modificaciones de procesos en la producción farmacéutica a granel son los siguientes (Theodore y MacGuinn 1992):

- Minimizar las cantidades de materiales peligrosos utilizadas y seleccionar materiales cuyos residuos se puedan controlar, recuperar y reciclar, cuando sea posible.
- Desarrollar e instalar sistemas de reciclado de materias primas (p. ej., disolventes), productos intermedios, residuos y materiales de servicio (p. ej., agua refrigerante, líquidos de transferencia de calor, lubricantes, vapores condensados).
- Examinar reactivos, disolventes y catalizadores para optimizar la eficacia de las reacciones químicas.
- Modificar el diseño y las características del equipo de procesado para minimizar la contaminación y los residuos.
- Mejorar los procesos para optimizar los rendimientos del producto y propiedades deseadas, eliminando el procesado adicional (p. ej., recristalización, secado y molturación).
- Considerar la utilización de equipos universales (p. ej., reactores, filtros y secadores) para reducir la contaminación y los residuos durante las transferencias, la limpieza y otras etapas del proceso.
- Utilización de instrumentos adecuados, sistemas de control automatizados y programas informáticos para maximizar la eficiencia de los procesos y reducir la contaminación y los residuos.

##### **Recuperación de recursos y reciclado**

La recuperación de recursos utiliza productos de desecho y regenera materiales durante el procesado separando las impurezas de los residuos de los materiales deseados. Se pueden añadir residuos sólidos de la fermentación (p. ej., micelios) a piensos animales como suplemento nutricional o como acondicionantes y fertilizantes del suelo. Asimismo se pueden recuperar sales inorgánicas de licores químicos producidos durante las operaciones de síntesis orgánica. A menudo se reciclan mediante separación y destilación los disolventes consumidos. Los dispositivos de control de las emisiones a la atmósfera (p. ej., condensadores, equipo de compresión y refrigeración) reducen las emisiones de compuestos orgánicos volátiles (EPA 1993). Estos dispositivos capturan vapores de disolventes mediante condensación, permitiendo la reutilización de disolventes como materias primas o para la limpieza de recipientes y equipos. Los purificadores neutralizan o absorben gases y vapores ácidos, cáusticos y solubles, descargando sus efluentes en los sistemas de tratamiento de residuos.

Los disolventes reciclados se pueden reutilizar como medios para reacciones y extracciones y para operaciones de limpieza. No deben mezclarse diferentes tipos de disolventes, ya que esto reduce la posibilidad de reciclado. Algunos disolventes deben

separarse durante el procesado (p. ej., disolventes clorados y no clorados, alifáticos y aromáticos, acuosos e inflamables). Los sólidos disueltos y suspendidos se extraen o separan de los disolventes antes de recuperar éstos. Se identifican la composición y las propiedades de los disolventes residuales y las materias primas recicladas mediante análisis de laboratorio. Actualmente se desarrollan muchas nuevas tecnologías de prevención y control de residuos sólidos, líquidos y gaseosos.

#### Prácticas generales de servicio y trabajo

Los procedimientos de trabajo escritos, las instrucciones sobre manipulación del material y las prácticas de gestión de residuos reducen la generación de residuos y mejoran su tratamiento (Theodore y McGuinn 1992). Las buenas prácticas de trabajo y servicio identifican las responsabilidades específicas respecto a la generación, manipulación y tratamiento de residuos. Mediante la formación y supervisión del personal se aumenta su capacidad para mejorar y mantener operaciones eficientes de fabricación y gestión de residuos. Se debe formar a los trabajadores sobre los riesgos de las prácticas de gestión de residuos y los medios apropiados para responder a los vertidos, fugas y emisiones. Esta formación debe abordar la manipulación de materiales, la limpieza o neutralización de residuos y la utilización de respiradores y EPP. Los dispositivos de detección de vertidos y fugas previenen la contaminación controlando regularmente el equipo

y los servicios de producción, identificando y controlando las emisiones y las fugas. Estas actividades deben integrarse en prácticas de mantenimiento preventivo para limpiar, calibrar, sustituir y reparar el equipo contaminante.

Mediante instrucciones escritas que describan los procedimientos normales de trabajo, así como los procedimientos de puesta en marcha, parada y emergencia, se previene la contaminación y se reducen los riesgos para la salud y la seguridad de los trabajadores. Una gestión cuidadosa de las existencias de materiales disminuye los excesos en la adquisición de materias primas y generación de residuos; la aplicación de sistemas informáticos mejora la gestión eficaz de las operaciones de la planta, las prácticas de mantenimiento y los inventarios de material. Se pueden instalar sistemas de pesada automática, control y alarma para mejorar la gestión de materiales y equipos (p. ej., tanques de almacenamiento, equipos de procesado y sistemas de tratamiento de residuos). Los instrumentos y sistemas de control modernos aumentan a menudo la productividad de las operaciones, reduciendo la contaminación y los riesgos para la salud y la seguridad. Los programas de prevención de la contaminación examinan todos los residuos generados en una instalación y las opciones para eliminarlos, reducirlos o tratarlos. Las auditorías medioambientales estudian los puntos fuertes y débiles de los programas de prevención de la contaminación y gestión de residuos, con vistas a optimizar sus resultados.

#### Referencias

- Agius, R. 1989. Occupational exposure limits for therapeutic substances. *Ann. Occ. Hyg.* 33: 555-562.
- Anastas, MY. 1984. *Engineering and Other Health Hazard Controls in Oral Contraceptive Tablet-Making Operations*. NIOSH, NTIS Pub. No. PB-85-220739. Cincinnati, Ohio: NIOSH.
- Burton, DJ, E. Shummes. 1973. *Health Hazard Evaluation USDHEW (NIOSH) Report 71-9-50*. Cincinnati, Ohio: NIOSH.
- Cole, G. 1990. *Pharmaceutical Production Facilities: Design and Applications*. Chichester, West Sussex: Ellis Horwood Ltd.
- Conferencia Americana de Higienistas Industriales del Gobierno (ACGIH). 1995. *Threshold Limit Values (TLVs) for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices (BEIs)*. Cincinnati, Ohio: ACGIH.
- Crowl, D, J Louvar. 1990. *Chemical Process Safety: Fundamentals with Applications*. Englewood Cliffs, Nueva Jersey: Prentice Hall.
- Dunn, CW. 1940. Stilbestrol-induced gynecomastia in the male. *JAMA* 115:2263.
- Environmental Protection Agency (EPA). 1993. *Control of Volatile Organic Compound Emissions from Batch Processes*. EPA453/R-93-017. Washington, DC: US EPA, Office of Air Quality.
- . 1995. *Development Document for Proposed Effluent Limitations Guidelines and Standards for the Pharmaceutical Manufacturing Point Source Category*. EPA-821-R-95-019. Washington, DC: US EPA, Office of Water.
- Fisk, GH. 1950. Oestrogen absorption and toxicity in male workers in a chemical plant. *Can Med Assoc J* 62:285.
- Fitzsimons, MP. 1944. Gynecomastia in Stilbestrol Workers. *Brit J Ind Med* 1:235.
- Gambini, G, G Farine, G Arbosti. 1976. Estroprogestin syndrome in a worker engaged in the production of a contraceptive drug. *Medicine Lavoro* 67(2): 152-157.
- Gennaro, A. 1990. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18 edición. Easton, Pensilvania: Mack Publishing Company.
- Goldzieher, MA, JW Goldzieher. 1949. Toxic effects of percutaneously absorbed estrogens. *JAMA* 140:1156.
- Hardman, JA Gilman, L Limbird. 1996. *Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. Nueva York: McGraw Hill Co.
- Hoover, RH. 1980. Association of exogenous estrogens and cancer in humans. En *Estrogens in the Environment*, dirigido por JA McLachlan. Nueva York. Elsevier/North-Holland.
- Houghton, DL, L Ritter. 1995. Organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Am College of Toxic* 14(2):71-89.
- Katzellenbogen, I. 1956. A dermatendocrinological syndrome and problems connected with the production and use of stilbestrol. *Harefuah* 50:239.
- Klavys, G. 1953. Casuistic report concerning deficiency symptoms of working with stilbestrol. *J of Occup Med And Occup Safety* 4:46-47.
- Kroschwitz, J. (dir.). 1992. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. Nueva York: Wiley Interscience.
- Medical Economics Co. 1995. *Physician's Desk Reference*, 49 edición. Montvale, Nueva Jersey: Medical Economics Co.
- Meyer, CR, D Petect, M. Harrington. 1978. *Health Hazard Evaluation Determination*. USDHEW (NIOSH) HE 77-75-494. Cincinnati, Ohio: NIOSH.
- National Research Council. 1981. *Prudent Practices for Handling Hazardous Chemicals in Laboratories*. Washington, DC: National Academy Press.
- Naumann, B, EV Sargent, BS Starkman, WJ Fraser, GT Becker, GD Kirk. 1996. Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients *Am Ind Hyg Assoc J* 57: 33-42. 1996.
- Organización Internacional del Trabajo (OIT). 1983. *Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo*, 3ª edición. Ginebra. OIT.
- Pacynski, A, A Budzynska, S Przylecki, J Robaczynski. 1971. Hyperestrogenism in workers in a pharmaceutical establishment and their children and occupational disease. *Polish Endocrinology* 22:125.
- Pagani, C. 1953. Hyperestrogenic syndromes of exogenic origin. *Annali di Ostetrica e Gynecologia* 75:1173-1188.
- Perry, R. 1984. *Perry's Chemical Engineers' Handbook*. McGraw-Hill Inc. Nueva York, Nueva York. 1984.
- Reynolds, J. 1989. *Martindale's: The Extra Pharmacopoeias*, 29 edición. Londres: Pharmaceutical Press.
- Sargent, E, G Kirk. 1988. Establishing airborne exposure control limits in the pharmaceutical industry. *Am Ind Hyg Assoc J* 49:309-313.
- Scarff, RW, CP Smith. 1942. Proliferative and other lesions of the male breast. *Brit J Surg* 29:393.
- Spilker, B. 1994. *Multinational Pharmaceutical Companies: Principles and Practices*, 2ª edición. Nueva York: Raven Press.
- Stoppelman, MRH, RA van Valkenburg. 1955. Pigmentation and gynecomastia in children caused by hair lotion containing stilbestrol. *Dutch J Med* 99:2935-2936.
- Suciu, I, V Lazar, I Visinescu, A Cocirla, O Zegreanu, A Sin, Z Lorintz, G Resu, A Papp. 1973. Concerning certain neuro-endocrine modifications during the preparation of acetoxyprogesterone. *Arch mal prof med trav secur soc.* 34:137-142.
- Swarbick, J, J Boylan (dirs.). 1996. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Nueva York: Marcel Dekker, Inc.
- Tanaka, S, D Zebst. 1984. *Occupational Exposure to Estrogens: A Report of Two Pilot Medical and Industrial Hygiene Surveys*. Cincinnati, Ohio: NIOSH.
- Teichman, R, F Fallon, P Brandt-Rauf. 1988. Health effects on workers in the pharmaceutical industry: A review. *J Soc Occ Med* 38: 55-57.
- Theodore, L, Y McGuinn. 1992. *Pollution Prevention*. Nueva York: Van Nostrand Reinhold.
- Watrous, RM, RT Olsen. 1959. Diethylstilbestrol absorption in industry: A test for early detection as an aid in prevention. *Am Ind Hyg Assoc J* 20:469.
- Watrous, RM. 1947. Health hazards of the pharmaceutical industry. *Brit J Ind Med* 4:111.
- Zabst, D, S Tanaka, M Haring. 1980. Occupational exposure to estrogens: Problems and approaches. En *Estrogens in the Environment*, dirigido por JA McLachlan. Nueva York: Elsevier/North-Holland.