



convida para o webinar online gratuito

LIMITES BASEADOS EM SAÚDE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA



24 de Agosto | 10 - 12 horas

● INÍCIO



SAIBA MAIS

FÁRMACOS
PRODUTOS PARA SAÚDE
ALIMENTOS
COSMÉTICOS



SAIBA MAIS

QUALIDADE
& ENSAIOS



SAIBA MAIS

AGROQUÍMICOS
SANEANTES
PRODUTOS VETERINÁRIOS



Visite nosso site: www.innvitro.com



Izabel V. Villela, PhD



Suporte e Gestão em Toxicologia.

Aplicação de Limites de Exposição Baseados em Saúde na Indústria Farmacêutica

Miriana Machado, PhD
Diretora Técnica InnVitro
miriana@innvitro.com

Limites de Exposição Baseados em Saúde (LEBS)



LIMITE SEGURO!

Dose que é improvável de causar um efeito adverso se um indivíduo for exposto, por qualquer via, a esta dose ou doses menores, todos os dias durante toda a vida.

- OEL – Occupational Exposure Limit
- ADI – Acceptable Daily Intake
- ADE – Acceptable Daily Exposure
- PDE – Permitted Daily Exposure

Limites de Exposição Baseados em Saúde (LEBS)

Determinação de HBEL = **avaliação científica estruturada de todos os dados disponíveis** da substância

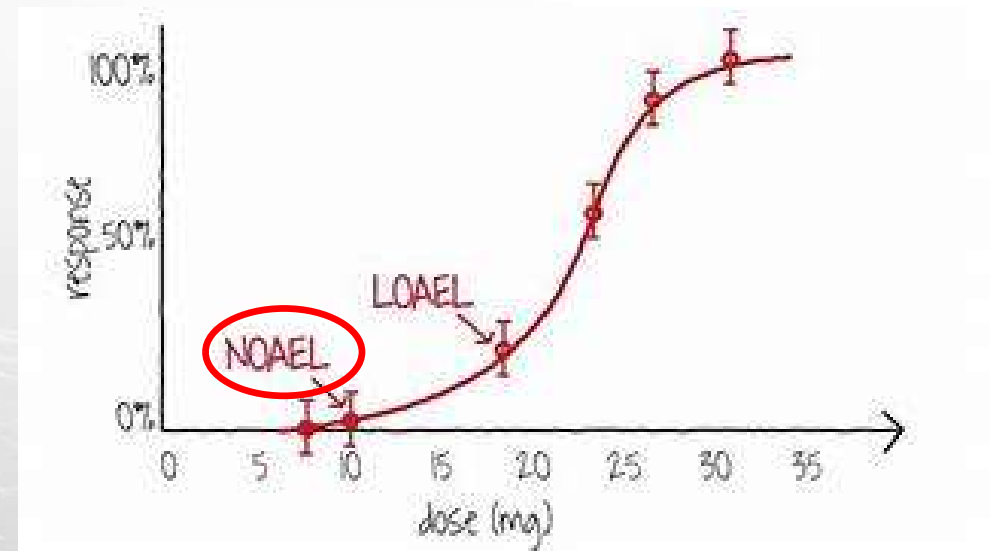
- dados farmacológicos
- dados toxicológicos

dados pré-clínicos e clínicos

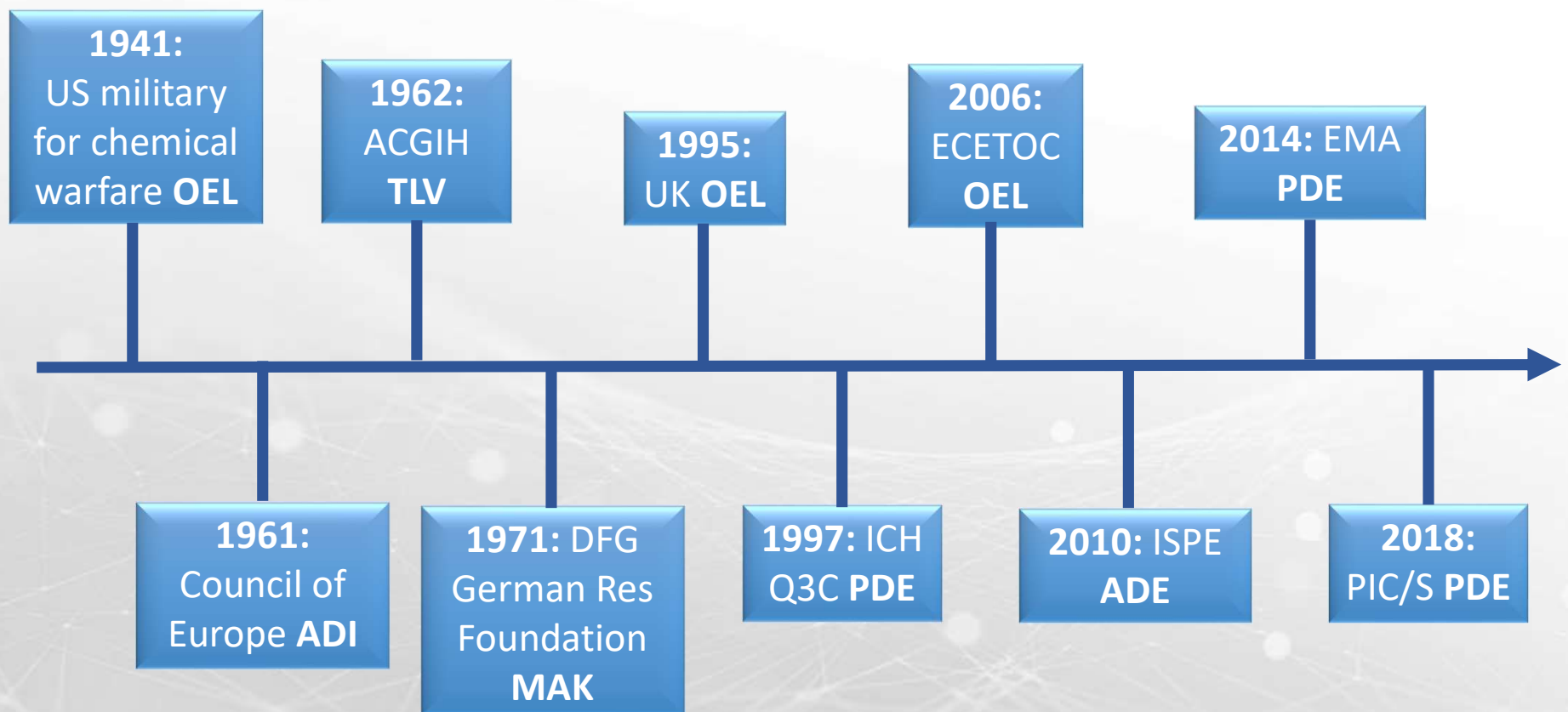


Limites de Exposição Baseados em Saúde (LEBS)

Análise conservadora, utilizando o **indicador mais sensível e robusto** (melhores dados, espécie relevante, menor PoD) e **fatores de ajuste** para compensar incertezas.



Breve histórico



Indústria Farmacêutica



- Gerenciamento de risco de contaminação cruzada
- Validação de limpeza
- Avaliação da Segurança de Impurezas
- Avaliação da Segurança de Produtos de Degradação
- Resíduos de solventes

Gerenciamento de Risco de Contaminação Cruzada e Validação de Limpeza



PDE: utilizado para definir limites seguros de substâncias para uma exposição não intencional

Considerado no **gerenciamento de risco** e nos **cálculos de limites residuais**

Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e agentes de limpeza

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 31/03/2022 | Edição: 62 | Seção: 1 | Página: 320

Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada

RESOLUÇÃO RDC Nº 658, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.



NOTA TÉCNICA Nº 276/2020/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.929967/2020-78

RDC nº. 301/2019 (Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos); Art. 172 da RDC nº. 301/2019 (...Gerenciamento de Risco da Qualidade...Avaliação toxicológica e de Potência...Controle dos riscos de contaminação cruzada apresentados — pelos produtos fabricados...); Conteúdo do Relatório de Limite de Exposição Baseado em Saúde (LRE) (PDF/ANVISA)

Ponto de partida (dose utilizada no ensaio)

Ajuste de peso para humanos (50 kg)

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{Weight Adjustment}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

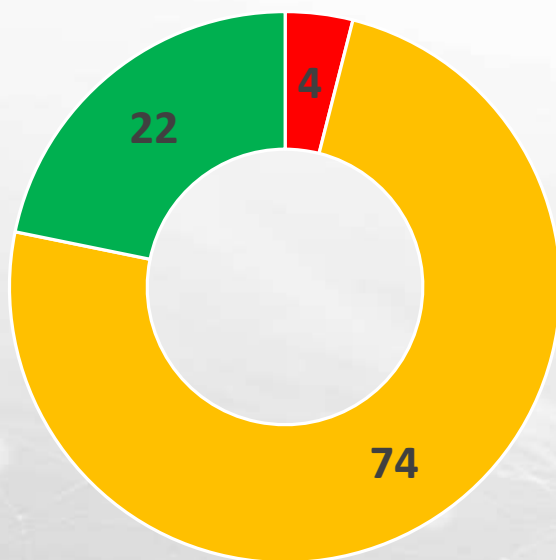
= mg/pessoa/dia
para uma via de
exposição

Fatores de ajuste para compensar
incertezas (extrapolações entre
espécies/variabilidade
individual/tempo tratamento/etc)

Prevê uma
EXPOSIÇÃO
CRÔNICA

MAIS ROBUSTO
cientificamente

Faixa de valores de PDE – Projetos InnVitro (%)



Mais tóxicos (**menores valores de PDE**): anestésicos, imunomoduladores, corticoides

Menos tóxicos (**maiores valores de PDE**): agentes de limpeza

■ ng/pessoa/dia ■ µg/pessoa/dia ■ mg/pessoa/dia

Produtos de Degradação em Medicamentos

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 53, DE 4 DE DEZEMBRO DE 2015(*)

Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

GUIA Nº 04/2015 – Versão 1

MEDICAMENTOS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos

VIGENTE A PARTIR DE 08/12/2015

Início do período de contribuições: 15/12/2015

Fim do período de contribuições: 12/06/2016

2015

Guia sobre o Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos

Guia nº 50/2021 – versão 3



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

2023

Impurezas e Produtos de Degradação em Medicamentos

RDC 53/2015

	DOSE MÁXIMA DIÁRIA (quantidade máxima do insumo farmacêutico ativo administrado por dia)	LIMITES PERMITIDOS (limites dos produtos de degradação são expressos como a percentagem do insumo farmacêutico ativo ou como a administração total diária (ATD) de um produto de degradação)
Limites de Notificação	< 1 g	0,1%
	> 1 g	0,05%
Limites de Identificação	< 1 mg	1% ou 5 µg ATD, o que for menor
	1 mg – 10 mg	0,5% ou 20 µg ATD, o que for menor
	> 10 mg – 2 g	0,2% ou 2 mg ATD, o que for menor
	> 2 g	0,10%
Limites de Qualificação	< 10 mg	1% ou 50 µg ATD, o que for menor
	10 mg – 100 mg	0,5% ou 200 µg ATD, o que for menor
	> 100 mg – 2 g	0,2% ou 3 mg ATD, o que for menor
	> 2 g	0,15%

Comprovação da
segurança

Impurezas e Produtos de Degradação em Medicamentos

RDC 53/2015

O produto de degradação poderá ser considerado **qualificado** quando atender ao menos uma das seguintes condições:

I - o produto de degradação for um **metabólito significativo** encontrado durante estudos em humanos ou animais;

II - a quantidade observada e o limite de aceitação proposto de um produto de degradação estiverem adequadamente justificados em **literatura científica ou compêndios oficiais**; ou

III - a quantidade observada e o limite de aceitação proposto para um produto de degradação não exceder o **limite adequado observado em estudos de toxicidade**.

GENOTOXICIDADE:
mutação gênica e danos
cromossômicos (RDC 53/2015)

TOXICIDADE GERAL:
toxicidade doses repetidas
(RDC 53/2015: 14 a 90 dias)

Dados Literatura
Ensaio *in silico*
Ensaio *in vitro*
Avaliação de risco integrada toxicidade (*in silico*,
in vitro, *read across*)/ensaio *in vivo*

IMPUREZAS NÃO MUTAGÊNICAS (Classes 4 e 5 do ICH M7):

Estabelecimento de limite de exposição baseado em saúde (PDE)

Table 1: Impurities Classification with Respect to Mutagenic and Carcinogenic Potential and Resulting Control Actions

Class	Definition	Proposed action for control (details in Section 7 and 8)
1	Known mutagenic carcinogens	Control at or below compound-specific acceptable limit
2	Known mutagens with unknown carcinogenic potential (bacterial mutagenicity positive*, no rodent carcinogenicity data)	Control at or below acceptable limits (appropriate TTC)
3	Alerting structure, unrelated to the structure of the drug substance; no mutagenicity data	Control at or below acceptable limits (appropriate TTC) or conduct bacterial mutagenicity assay; If non-mutagenic = Class 5 If mutagenic = Class 2
4	Alerting structure, same alert in drug substance or compounds related to the drug substance (e.g., process intermediates) which have been tested and are non-mutagenic	Treat as non-mutagenic impurity
5	No structural alerts, or alerting structure with sufficient data to demonstrate lack of mutagenicity or carcinogenicity	Treat as non-mutagenic impurity

LIMITE DA IMPUREZA NO PRODUTO:

$$\text{PDE } (\mu\text{g}/\text{dia}) \times \text{Fator (tempo de tratamento - LTL)}$$

$$\text{dose diária do produto (g}/\text{dia)}$$

IMPUREZAS MUTAGÊNICAS (Classe 1):



Table 1: Impurities Classification with Respect to Mutagenic and Carcinogenic Potential and Resulting Control Actions

Class	Definition	Proposed action for control (details in Section 7 and 8)
1	Known mutagenic carcinogens	Control at or below compound-specific acceptable limit
2	Known mutagens with unknown carcinogenic potential (bacterial mutagenicity positive*, no rodent carcinogenicity data)	Control at or below acceptable limits (appropriate TTC)
3	Alerting structure, unrelated to the structure of the drug substance; no mutagenicity data	Control at or below acceptable limits (appropriate TTC) or conduct bacterial mutagenicity assay; If non-mutagenic = Class 5 If mutagenic = Class 2
4	Alerting structure, same alert in drug substance or compounds related to the drug substance (e.g., process intermediates) which have been tested and are non-mutagenic	Treat as non-mutagenic impurity
5	No structural alerts, or alerting structure with sufficient data to demonstrate lack of mutagenicity or carcinogenicity	Treat as non-mutagenic impurity

Classe 1: ingestão diária baseada em dados de carcinogenicidade e fatores de ajuste

Ingestão diária: $TD50 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia})/50.000 \times 50 \text{ kg}$
ou definida em guias oficiais

CORREÇÃO DO TEMPO DE TRATAMENTO:

Tabela 4 - Fatores para a duração do tratamento no cálculo do limite aceitável (Bercu et al, 2021).

Duração do tratamento	< 1 mês	1 a 12 meses	1 a 10 anos	> 10 anos
Fator a ser aplicado no cálculo do limite	80	13,3	6,7	1,0

LIMITE DA IMPUREZA NO PRODUTO:

Ingestão Diária ($\mu\text{g}/\text{dia}$) x Fator (tempo de tratamento - LTL)
dose diária do produto (g/dia)

IMPUREZAS MUTAGÊNICAS (Classes 2 e 3):



Table 1: Impurities Classification with Respect to Mutagenic and Carcinogenic Potential and Resulting Control Actions

Class	Definition	Proposed action for control (details in Section 7 and 8)
1	Known mutagenic carcinogens	Control at or below compound-specific acceptable limit
2	Known mutagens with unknown carcinogenic potential (bacterial mutagenicity positive*, no rodent carcinogenicity data)	Control at or below acceptable limits (appropriate TTC)
3	Alerting structure, unrelated to the structure of the drug substance; no mutagenicity data	Control at or below acceptable limits (appropriate TTC) or conduct bacterial mutagenicity assay; If non-mutagenic = Class 5 If mutagenic = Class 2
4	Alerting structure, same alert in drug substance or compounds related to the drug substance (e.g., process intermediates) which have been tested and are non-mutagenic	Treat as non-mutagenic impurity
5	No structural alerts, or alerting structure with sufficient data to demonstrate lack of mutagenicity or carcinogenicity	Treat as non-mutagenic impurity

Classes 2 e 3: ingestão diária baseada em TTC ou PDE dependendo do perfil do efeito mutagênico da impureza ou produto de degradação

IMPUREZAS MUTAGÊNICAS (Classes 2 e 3):



Mutágenos **sem threshold**:
Ingestão diária para humanos: TTC

Duration of Treatment	≤1 month	>1-12 months	>1-10 years	>10 years lifetime
Daily intake for Class 2 and 3 (µg/day)	120	20	10	1.5
Daily intake Class 1 (µg/day)	80 x AI	13.3 x AI	6.7 x AI	AI ^a

LIMITE DA IMPUREZA NO PRODUTO:

$$\frac{\text{TTC } (\mu\text{g}/\text{dia})}{\text{dose diária do produto (g}/\text{dia})}$$

Mutágenos **com threshold**:
Ingestão diária para humanos: PDE

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOEL} \times \text{Weight Adjustment}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

CORREÇÃO DO TEMPO DE TRATAMENTO
(se aplicável)

LIMITE DA IMPUREZA NO PRODUTO:


$$\frac{\text{PDE } (\mu\text{g}/\text{dia}) \times \text{Fator (tempo de tratamento - LTL)}}{\text{dose diária do produto (g}/\text{dia})}$$

Limites de Exposição Baseados em Saúde – Considerações Finais

- **Análise conservadora** baseada em dados robustos e relevantes.
- **Conhecimento multidisciplinar** – farmacologia, toxicologia.
- Se aplicam a **avaliações de segurança** em diferentes áreas e processos na indústria farmacêutica.
- A escolha e determinação do LEBS para cada análise deve ser criteriosa e feita por **toxicologista experiente** em análise de risco de substâncias.

Muito obrigada!

 assenato@innvitro.com

 (51) 99169.7887

www.innvitro.com

www.linkedin.com/innvitro

www.facebook.com/innvitrogestaoemtoxicologia

www.instagram.com/innvitrotoxicologia/

