



# AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA - PDE

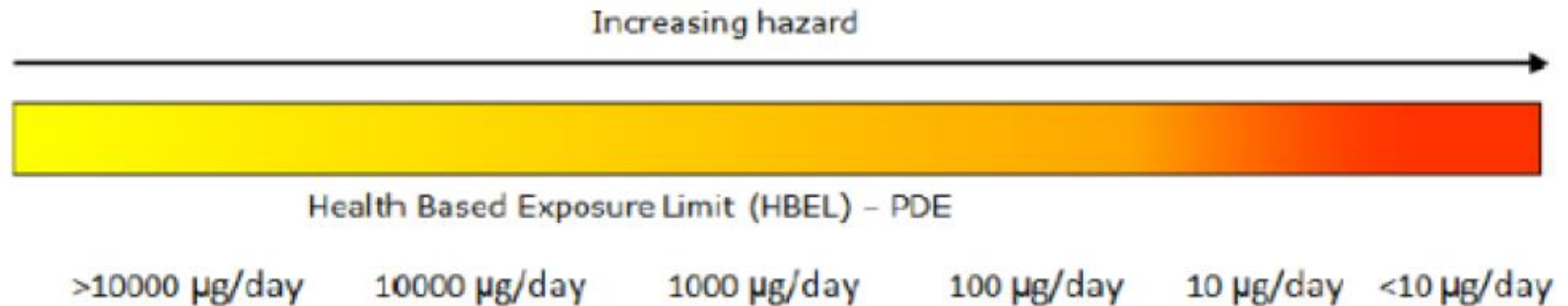
# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## O QUE É O PDE?

O PDE (exposição diária permitida) é a representação da dose específica de uma substância, improvável de causar efeito adverso caso um indivíduo seja exposto diariamente a uma dose igual ou abaixo desta, por toda sua vida.

# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

Quanto menor o valor de PDE, maior o risco da substância em relação a sua toxicidade:



O diagrama desenvolvido é proveniente de um conceito original publicado pelo ISPE. Fonte: *ISPE Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 7 – Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), Second Edition, July 2017.*

Disponível em: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/health-based-exposure-limits-how-do-the-ema-s-q-as-compare-with-new-and-forthcoming-astm-standards-0001>

# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## PARA A ANVISA:



Art. 170. Um processo de Gerenciamento de Risco da Qualidade, que inclua avaliação toxicológica e de potência, deve ser utilizado para avaliar e controlar os riscos de contaminação cruzada apresentados pelos produtos fabricados.

# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## PARA A ANVISA:



§ 4º Instalações dedicadas são necessárias para fabricação, quando:

- I. o risco não pode ser adequadamente controlado por medidas operacionais e/ou técnicas;
- II. os dados científicos da avaliação toxicológica não dão suporte a um risco controlável, como potencial alergênico de materiais altamente sensibilizantes, incluindo os beta-lactâmicos; ou
- III. os limites de resíduos relevantes, derivados da avaliação toxicológica, não podem ser satisfatoriamente determinados por um método analítico validado.

# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## QUAL A INTENÇÃO DA ANVISA COM A ADOÇÃO DO PDE?



- Harmonização com o PIC/S;
  - ✓ *Guideline*: “Guia para saúde: definição dos limites de exposição com base na identificação de riscos na fabricação de diferentes produtos medicinais em instalações compartilhadas” – julho 2018  
<https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/pic-s-guideline-on-setting-health-based-exposure-limits-for-use-in-risk-identification-in-the-manufacture-of-different-medicinal>
- Compartilhamento de rotas produtivas;
- Assegurar a saúde dos colaboradores que trabalham na áreas produtivas.

# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## O QUE DEVERÁ SER FEITO INICIALMENTE?

- **TODOS** os produtos das empresas deverão passar por uma avaliação toxicológica para obtenção dos valores de PDE;
- A ANVISA propõe o escalonamento dos prazos para esta adequação;
- Obrigatoriedade de que esta avaliação seja realizada por um toxicologista ou profissional que possua *expertise* em toxicologia (deve ser comprovado).

É de competência deste profissional avaliar os estudos das moléculas

# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## PAPEL DO TOXICOLOGISTA

É de competência deste profissional avaliar a robustez dos estudos *in vivo* das moléculas presentes em banco de dados, artigos ou outro material, e extrair dos mesmos, valores de NOAEL, LOAEL e os fatores de extrapolação para que se tenham valores concisos e confiáveis de PDE.

A biodisponibilidade do ativo também é levada em consideração, portanto dados da farmacocinética como o PK são utilizados para avaliar e calcular os valores de PDE.



# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA – CONTEÚDO

De acordo com modelo aceito pelo EMA (*European Medicines Agency*), o relatório deverá conter:

1. INFORMAÇÕES BÁSICAS
2. IDENTIFICAÇÃO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (IFA)
3. OBJETIVO
4. INTRODUÇÃO

# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA - CONTEÚDO

### 5. AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DO IFA

- Informação geral do IFA
- Farmacodinâmica
- Farmacocinética
- Toxicidade aguda
- Estudo de doses repetidas
- Tolerância em espécies alvo
- Toxicidade reprodutiva
- Teratogenicidade
- Mutagenicidade
- Carcinogenicidade

# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA - CONTEÚDO

6. IDENTIFICAÇÃO DE EFEITOS CRÍTICOS
  - 6.1. Indicador mais sensível de um efeito adverso visto em dados de toxicologia pré-clínica
7. RACIONAL PARA DETERMINAÇÃO DE PDE
8. APLICAÇÃO DA FÓRMULA PARA DETERMINAÇÃO DE PDE
  - 8.1. NOAEL
  - 8.2. F1: Extrapolação entre espécies
  - 8.3. F2: Fator de 10 por variabilidade entre indivíduos
  - 8.4. F3: Duração da exposição
  - 8.5. F4: Toxicidade severa
  - 8.6. F5: Fator variável (NOEL – LOEL)

# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA - CONTEÚDO

9. EXTRAPOLAÇÃO DE OUTRAS ROTAS DE ADMINISTRAÇÃO (PK correção)
10. CONCLUSÃO
11. REFERÊNCIAS

**AS REFERÊNCIAS E A ASSINATURA DE UM TOXICOLOGISTA SÃO IMPRESCINDÍVEIS PARA A FINALIZAÇÃO  
DESTE RELATÓRIO**

# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## PRAZOS:

Art. 369. De forma que as empresas se adéquem e atendam aos requerimentos normativos constantes do art. 171 constante nesta Resolução, estão estabelecidos os seguintes prazos, a contar da vigência da norma:

# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## PRAZOS:

I - em até 06 (seis) meses da vigência da Resolução, as empresas já deverão ter concluído as (re) estruturas/integrações de seus Sistemas de Qualidade Farmacêutica e de Gerenciamento de Risco; terem capacitado e treinado seus colaboradores (de diversos departamentos caso se envolvam nas atividades de operações produtivas, incluindo principalmente o gerenciamento/controle de risco de contaminação cruzada); identificado e contratado serviços/profissionais qualificados (profissional toxicologista capacitado; treinamento; com perícia e experiência prática) para as determinações dos valores de Exposição Diária Permitida dos produtos, de forma a subsidiar as reavaliações dos limites residuais máximos permitidos carregados entre produtos, no que tange às validações dos procedimentos de limpeza de superfícies de equipamentos em contato com os produtos;

# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## PRAZOS:

II - em até 12 (doze) meses de vigência da norma, quando da introdução de quaisquer produtos (comerciais e experimentais) nas linhas de produção, as empresas já deverão atender, na íntegra, o novo requisito normativo;

III - em até 12 (doze) meses da vigência da Resolução, as empresas já deverão atender, na íntegra, o novo requisito normativo para todos produtos (comerciais e experimentais) com pelo menos uma das seguintes características: genotoxicidade; carcinogenicidade; toxicidade reprodutiva/desenvolvimental; altamente sensibilizantes;

# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## PRAZOS:

IV - em até 24 (vinte e quatro) meses da vigência da Resolução, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 30% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais);

V - em até 36 (trinta e seis) meses da vigência da Resolução, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 60% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais);

VI - em até 48 (quarenta e oito) meses da vigência da Resolução, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 100% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais).



# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## QUAIS OS POSSÍVEIS IMPACTOS?

- Validação de Limpeza: Deverá ser calculado o limite de PDE para equipamentos que já possuem sua limpeza validada, sendo assim, poderá haver necessidade ou não de nova validação ou adoção de alguma outra estratégia, dependendo dos resultados obtidos;
- Custo;
- Prazo x quantidade de moléculas x formas farmacêuticas x dose.

# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## POR ONDE COMEÇAR?

- Estratégia de cada empresa:
  - ✓ Sensibilizantes?
  - ✓ Lançamentos?
  - ✓ Produtos mais vendidos?



Quando definida sua estratégia, lembre do impacto que trará a validação de limpeza.

**O ideal é que os trabalhos sejam realizados concomitantemente!**

# PDE (*Permitted Daily Exposure*)

## A QS PHARMA REALIZA PRA VOCÊ:

- Equipe de toxicologistas altamente qualificados, liderados pela PhD em toxicologia **Mariah Ultramari**;
- Relatórios dentro dos padrões do EMA, exclusivos, robustos e confiáveis, sendo considerada a farmacocinética de cada molécula, levando em consideração a dose e via de administração;
- Suporte nos cálculos dos limites de PDE aplicados na Validação de Limpeza;
- Prazos e preços competitivos;
- Atendimento diferenciado para entendimento e orientação do projeto.

NECESSITA DESTE  
SERVIÇO?

CONSULTORIA

# AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA POR PDE

Permitted  
Daily Exposure

A QS Pharma está capacitada para atender sua empresa neste novo quesito regulatório.

ENTRE EM CONTATO COM A QS PHARMA  
E SOLICITE UM ORÇAMENTO:

E-mail: [caio@qspharma.com.br](mailto:caio@qspharma.com.br)

Celular/WhatsApp: (16) 98163-4806