

Chamada Altox LTDA – N° 022/2019

A INSILICOTOX LAB P&D DO BRASIL CONSULTORIA LTDA (ALTOX LTDA), sociedade empresária, com sede na Avenida Vital Brasil, nº 305, 8º andar, conjunto 803, Bairro Butantã, CEP 05503-001, no Município de São Paulo, Estado de São Paulo, devidamente inscrita no Cadastro Nacional de Pessoas Jurídicas do Ministério da Fazenda (CNPJ/MF) sob o nº 26.555.435/0001-96, torna pública a presente CHAMADA e convida a todos interessados (público-alvo) para participação de consórcio de empresas “Consórcio Nacional de Avaliação Toxicológica e cálculos de ADE (*Acceptable Daily Exposure*) e PDE (*Permitted Daily Exposure*) para fins de validação de limpeza”.

São Paulo-SP, 10 de setembro de 2019

1- Objetivos do consórcio

- 1.1 Reduzir os custos das avaliações toxicológicas para IFAs comuns entre os participantes do consórcio, através de rateio de custos;
- 1.2 Aumentar da qualidade técnica das Monografias e Avaliações Toxicológicas através de um processo de revisão por pares, facilitando o acesso a especialistas em Toxicologia (com experiência na área específica) e em Avaliação de Risco;
- 1.3 Facilitar os prazos do cronograma regressivo, através de um workflow consistente envolvendo o uso de bases de dados científicas e tecnologias computacionais;
- 1.4 Facilitar a harmonização dos limites de Exposição Diária Permitida (PDE) e Exposição Diária Aceitável (ADE) no atendimento ao novo marco regulatório.

2- Público-alvo

- 2.1 Fabricantes de medicamentos em todo território nacional.

3- Etapas do Consórcio

3.1 O consórcio será conduzido em 4 fases, podendo ter adaptações específicas mediante acordos entre os participantes e a gestora do consórcio – Alttox Ltda.

- **Chamada inicial:** prazo para inscrições até 31 de outubro de 2019
- **Fase 1** – Definição e envio da i. lista de IFAs do portfólio pelos participantes inscritos e escolha do regime de participação no consórcio (pelo compartilhamento, compartilhamento parcial ou não compartilhamento de dados) e ii. dos agentes de limpeza utilizados no processo – prazo de 7 dias após a inscrição no consórcio – até 30 de novembro de 2019;
- **Fase 2-** Elaboração dos contratos, termos de confidencialidade, cronogramas e formalização do aceite (reunião presencial em São Paulo - SP) – até 30 de dezembro de 2019;
- **Fase 3-** Avaliação de substâncias com potencial genotóxico, sensibilizante e/ou citotóxico - prazo de 3 meses a partir da assinatura do contrato;
- **Fase 4-** Elaboração das monografias e cálculos de Exposição Diária Permitida de acordo com os cronogramas estabelecidos (cronograma progressivo de 12, 24, 36 e 48 meses).

4- Das inscrições

4.1 As inscrições deverão ser enviadas até 31 de outubro de 2019, com preenchimento dos dados cadastrais, informações gerais sobre o portfólio de produtos e o cronograma interno de adequação ao novo marco regulatório.

4.2As inscrições deverão ser feitas dentro do prazo no link: <https://forms.gle/nUNLWNx9WFQvsN8XA>

4.3 Eventuais dúvidas deverão ser encaminhadas para atendimento@alttox.com.br

5- Equipe técnica

5.1 A equipe técnica de cada projeto dentro do âmbito do consórcio será constituída de especialistas altamente renomados em Toxicologia (com conhecimento específico na temática de cálculo de limites toxicológicos) e em Avaliação de Risco, com um time de especialistas da Altox, consultores *ad hoc* nacionais e consultores internacionais selecionados pela Altox Ltda.

Sobre a Altox e suas tecnologias

A Altox é uma das referências nacionais em consultoria técnico-científica na área da Toxicologia *In Silico*, e tem como missão prover soluções em avaliação de segurança de moléculas, ingredientes, produtos e impurezas através de tecnologias computacionais, no contexto de tecnologias alternativas aos testes tradicionais, que possibilitem às organizações o status de conformidade de modo custo-efetivo, alinhado ao bem-estar animal.

O diferencial competitivo para cálculos de PDE é que estas ferramentas também possibilitam rastreio de dados experimentais de alta qualidade científica em curto espaço de tempo, facilitando as avaliações toxicológicas.

Algumas matérias sobre a Altox na mídia:

http://pesquisaparinovacao.fapesp.br/inteligencia_artificial_racionaliza_testes_com_moleculas_e_reduz_o_uso_de_animais/1089

<https://revistapegn.globo.com/Tecnologia/noticia/2019/07/inteligencia-artificial-ajuda-reduzir-o-uso-de-animais-em-testes-de-laboratorios.html>

<https://altox.com.br/altox-apresenta-palestra-sobre-plataforma-de-modelos-computacionais-e-ia-em-seminario-da-anvisa>

A empresa foi responsável pela criação da [1ª plataforma de modelos computacionais](#) de inteligência artificial para avaliação toxicológica e ambiental de moléculas com fins regulatórios da América Latina, projeto que teve início do desenvolvimento em 2017, pela empresa Altox em São Paulo-SP, em um projeto de pesquisa inovativa em pequenas empresas (PIPE) vencedor de um dos editais da FAPESP, concluída em 2019.

A empresa foi responsável pela criação da [1ª plataforma de modelos computacionais](#) de inteligência artificial para avaliação toxicológica e ambiental de moléculas com fins regulatórios da América Latina, projeto que teve início do desenvolvimento em 2017, pela empresa Altox em São Paulo-SP, em um projeto de pesquisa inovativa em pequenas empresas (PIPE) vencedor de um dos editais da FAPESP, concluída em 2019.



Projeto financiado pela FAPESP
PROCESSO 2016/08322-5.

Acesso aos modelos: <https://is-tox.com/our-models>

Contexto regulatório e aspectos técnicos

A fabricação compartilhada de produtos farmacêuticos é uma das possibilidades que pode representar custo-efetividade no processo de expansão e diversificação, com racionalização de atividades produtivas e aumento da competitividade no setor farmacêutico. Esta possibilidade já é considerada na Europa de acordo com diretrizes locais específicas e no Brasil, com a recente atualização da legislação sobre Boas Práticas de Fabricação feita pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

A contaminação cruzada é uma das principais preocupações nestas instalações compartilhadas, e os contaminantes originados deste processo podem representar riscos ao invés dos benefícios esperados, o que demanda um conjunto de medidas, que envolvem

a aplicação de fundamentos de avaliação de risco para a validação de processos de limpeza, determinação de limites toxicológicos e outros, para atendimento aos requisitos de fabricação compartilhada.

A diretriz estabelece como procedimento o cálculo da Exposição Diária Permitida (*Permitted Daily Exposure* - PDE), através das etapas de (i) identificação de perigo e revisão de dados toxicológicos relevantes, (ii) identificação de efeitos críticos, (iii) determinação do Nível Sem Efeito Adverso Observado (NOAEL) dos endpoints considerados efeitos críticos, e (iv) aplicação de fatores de ajustamento, levando em conta as incertezas envolvidas.

A equação para cálculo da PDE é similar àquela estabelecida como fundamento na Avaliação de Risco, e é a mesma proposta na diretriz Q3C(R5) - Impurities: guideline for residual solvents e ICH Q3D, com adaptações no que se refere aos fatores de incerteza considerados no cálculo e dados dose-resposta considerados. Além do cálculo de PDE, há a necessidade de considerar outros regulamentos como ICH M7 (no caso de moléculas com potencial genotóxico que demandam outros limites específicos), e outros casos, como avaliação de substâncias sensibilizantes, ou hormônios e outros.

A Exposição Diária Permitida (PDE) é um limite obtido pelo NOAEL dividido por fatores de incerteza, que representa a dose de uma substância específica, abaixo da qual é improvável que ocorram efeitos adversos à saúde durante o período vital, geralmente adotado para substâncias não genotóxicas.

A RDC 33/2015 e a INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 2, DE 4 DE AGOSTO DE 2015, dispõem que os produtos para saúde, produtos de higiene, cosméticos e/ou alimentos cuja fabricação em instalações e equipamentos pode ser compartilhada com medicamentos de uso humano, obedecendo aos requerimentos da legislação sanitária vigente, independente de autorização prévia da ANVISA. Na época, alguns questionamentos do setor foram feitos, com impressão de que havia alguma divergência com a RDC 17/2010.

Foi então publicada a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 301 em 21/08/2019, que constitui o novo marco regulatório para as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, com mais 14 Instruções Normativas (descritas a seguir).

Instruções Normativas:

IN N° 35/19, Dispõe sobre as BPF – Medicamentos Estéreis

IN N° 36/19, Dispõe sobre as BPF – Insumos e Medicamentos Biológicos.

IN N° 37/19, Dispõe sobre as BPF – Medicamentos radiofármacos.

IN N° 38/19, Dispõe sobre as BPF – Gases Substâncias Ativas e Gases Medicinais.

IN N° 39/19, Dispõe sobre as BPF – Medicamentos Fitoterápicos

IN N° 40/19, Dispõe sobre as BPF – amostragem de matérias-primas e materiais embalagens utilizados na fabricação de medicamentos.

IN N° 41/19, Dispõe sobre as BPF – Medicamentos Líquidos, Cremes ou Pomadas.

IN N° 42/19, Dispõe sobre as BPF – Medicamentos Aerossóis Pressurizados Dosimetrados para Inalação.

IN N° 43/19, Dispõe sobre as BPF – Sistemas computadorizados utilizados na fabricação de Medicamentos.

IN N° 44/19, Dispõe sobre as BPF – Radiação Ionizante na fabricação de Medicamentos.

IN N° 45/19, Dispõe sobre as BPF – Medicamentos Experimentais.

IN N° 46/19, Dispõe sobre as BPF – Medicamentos Hemoderivados.

IN N° 47/19, Dispõe sobre as BPF – atividades de qualificação e validação.

IN N° 48/19, Dispõe sobre as BPF – amostras de referência e de retenção.



Av. Dr. Vital Brasil - n. 305 • 8° Andar - cj 803 • CEP 05503-001 • Butantã

•São Paulo - SP – altox.com.br