
Derivazione dei limiti di esposizione per i principi attivi farmaceutici (HPAI): aspetti metodologici e considerazioni pratiche

Raffaella Butera
Servizio di Tossicologia
IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi di Pavia
raffaella.butera@unipv.it



Limiti di esposizione occupazionale

- concentrazioni ambientali di una sostanza al di sotto delle quali si ritiene che la maggior parte dei lavoratori possa rimanere esposta giorno dopo giorno senza effetti negativi per la salute
 - ✓ specifici per ogni sostanza
 - ✓ dipendono dalla via di esposizione (inalatoria, cutanea)
 - ✓ calcolati per l'intera durata della vita di un lavoratore esposto per una giornata di lavoro convenzionale di 8 ore e per un totale di 40 ore settimanali
 - ✓ generalmente espressi come mg/m^3



Limiti di esposizione occupazionale

- obiettivo di protezione
 - ✓ tutela della salute dei lavoratori
- aspetto pratico
 - ✓ valore indispensabile per interpretare la rilevanza dei risultati del monitoraggio ambientale e dei campionamenti personali



Limiti di esposizione occupazionale

- limiti stabiliti da organismi “ufficiali”
 - ✓ cogenti (europei, nazionali)
 - ✓ non cogenti (ACGIH, NIOSH, altri)
- limiti stabiliti all'interno dell'industria
 - ✓ non cogenti
- le sigle TLV, OEL, ecc. non si riferiscono necessariamente all'ente che li ha determinati (sono acronimi che identificano lo stesso concetto, con qualche piccola variazione)



Limiti di esposizione occupazionale

- non necessariamente 1 sostanza : 1 limite
- per la stessa sostanza può esistere più di un limite di esposizione occupazionale

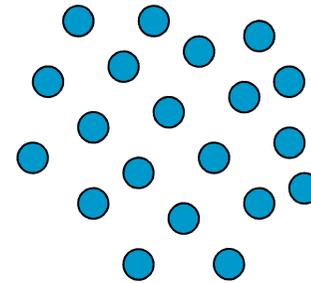
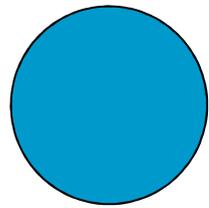


Limiti di esposizione occupazionale

- motivo delle differenze
 - ✓ diversi organismi che definiscono i limiti di esposizione
 - ✓ differenze nella valutazione
 - diverso set di dati
 - diversa interpretazione degli stessi dati
 - diversi margini di sicurezza
 - diverse modalità di calcolo



Limiti di esposizione occupazionale



Limiti di esposizione occupazionale

- come è stata condotta la valutazione del limite di esposizione?
 - ✓ nonostante la definizione iniziale, talvolta si tratta di livelli tecnicamente raggiungibili ma non necessariamente protettivi per la salute
 - alla fine, abbiamo diverse tipologie
 - ✓ livelli health based
 - ✓ livelli risk based
 - ✓ livelli tecnicamente raggiungibili

 - ✓ non c'è modo di distinguerli l'uno dall'altro
-

Limiti di esposizione occupazionale

- esposizione
 - ✓ al di sotto del TLV
 - ✓ al 10% del TLV
- probabilità di superamento del TLV
 - ✓ dispersione dei dati
 - ✓ distanza dei dati misurati dal TLV



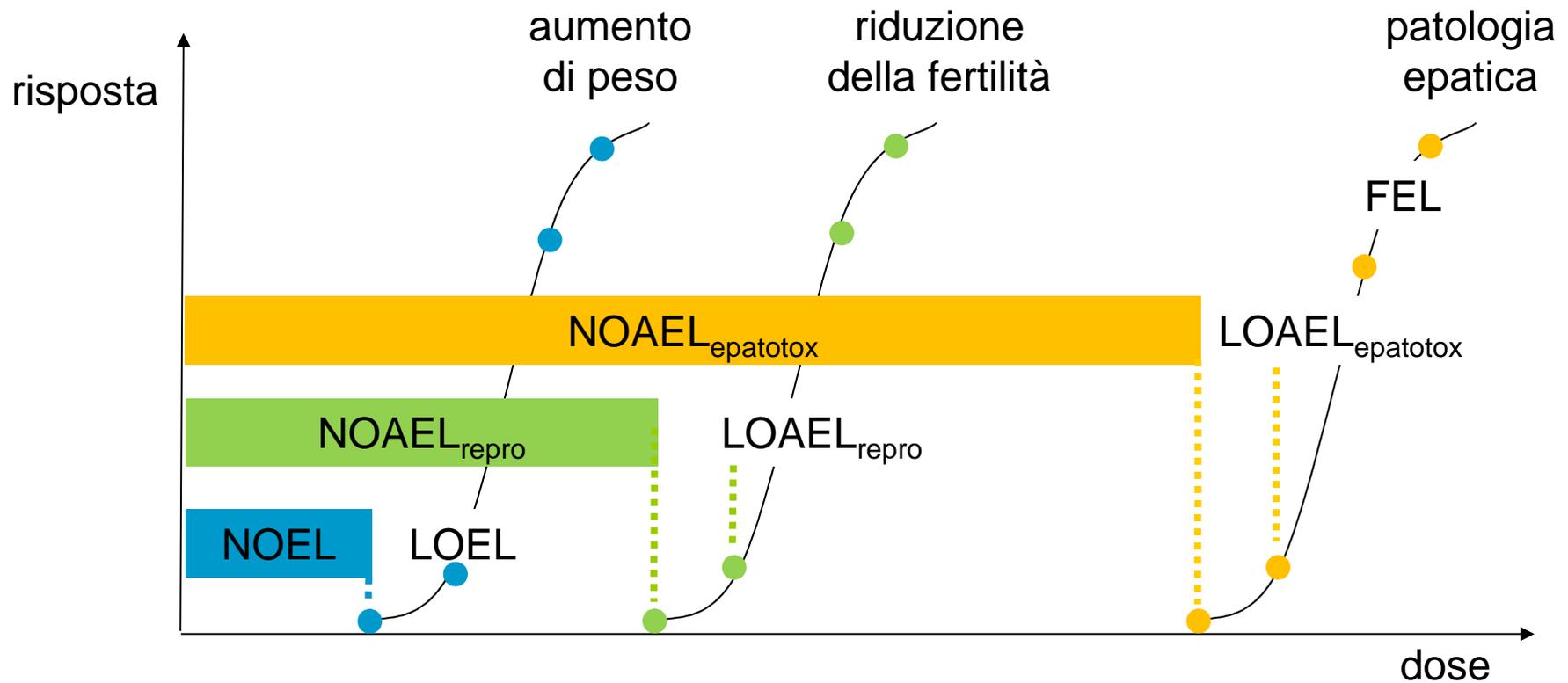
Derivazione dei limiti di esposizione

- identificazione dell'effetto critico
 - valutazione della dose osservata di non effetto
 - ✓ dati nell'uomo (esperienze storiche, studi epidemiologici)
 - ✓ dati nell'animale (studi sperimentali)
 - utilizzo di fattori di sicurezza
 - definizione della dose "sicura"
 - conversione in limite di esposizione
-

Peculiarità dei principi attivi farmaceutici

- azione biologica certa (effetto terapeutico, effetti collaterali, altro)
 - azione biologica a livelli di dose relativamente bassi (potenza d'azione)
 - NOAEL non necessariamente definito
 - disponibilità di dati derivanti dall'uso terapeutico
 - dossier di registrazione con dati sperimentali solo parzialmente accessibile
-

Curve dose-risposta



Derivazione dei limiti di esposizione

- approcci utilizzati in ambito farmaceutico
 - ✓ per ottenere limiti specifici per ciascuna sostanza
 - a partire dal NOAEL
 - a partire dalla dose terapeutica (DT)
 - ✓ per ottenere limiti per gruppi di sostanze (banding approach)
 - a partire da dati qualitativi e quantitativi semplici



Derivazione dei limiti di esposizione da NOAEL

$$\text{OEL} = \frac{\text{NOAEL (mg/kg)} \times \text{bw (kg)}}{\text{UF} \times \text{V (m}^3\text{)} \times \alpha \times \text{S}}$$

- bw 70 kg
 - UF fattori di incertezza usualmente pari a 100
 - V volume inalato nelle 8 ore lavorative usualmente pari a 10 m³
 - α fattore di correzione per l'assorbimento
> 1 se assorbimento via NOAEL < via assorbimento occupazionale
< 1 se assorbimento via NOAEL > via assorbimento occupazionale
 - S fattore di correzione per lo steady state (se accumulo)
-

Derivazione dei limiti di esposizione da NOAEL

- NOAEL
 - ✓ no observed adverse effect level
 - qual'è il NOAEL di un farmaco?
 - ✓ dose sub-terapeutica
 - dose che non determina effetto terapeutico?
 - ✓ dose priva di qualunque effetto
 - è stata cercata?
 - ✓ garanzia che la molecola non abbia azione biologica
 - possibilità di usare TTC?
-

Derivazione dei limiti di esposizione da NOAEL

- dati tossicologici disponibili prevalentemente dopo somministrazione per via orale o parenterale
 - esposizione occupazionale per via inalatoria e cutanea
 - ✓ necessità di valutare il rapporto tra
 - dose esterna
 - dose interna
- in funzione delle diverse vie di esposizione
-

Derivazione dei limiti di esposizione

Criticità della via inalatoria

- ipotesi cautelativa
 - ✓ assorbimento inalatorio = 100% della dose presente nel volume d'aria inalato

TOXICOLOGICAL SCIENCES **112**(1), 196–210 (2009)
doi:10.1093/toxsci/kfp195
Advance Access publication August 19, 2009

Investigations of the Use of Bioavailability Data to Adjust Occupational Exposure Limits for Active Pharmaceutical Ingredients

Bruce D. Naumann,^{*1} Patricia A. Weideman,[†] Ramesh Sarangapani,[‡] Shu-Cheih Hu,[§] Rakesh Dixit,[¶] and Edward V. Sargent^{||}

**Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey 08889-0200; †Schering-Plough Corp., Kenilworth, New Jersey 07033; ‡Novartis, East Hanover, New Jersey 07936; §IIT Research Institute, Chicago, Illinois 60616; ¶MedImmune, Gaithersburg, Maryland 20878; and ||EV Sargent LLC, Clearwater, Florida 33767*

Derivazione dei limiti di esposizione

Criticità della via cutanea

- elevata variabilità dell'assorbimento cutaneo
 - ✓ veicolo
 - ✓ sede di applicazione, integrità della cute, ecc.

<u>Regione anatomica</u>	<u>% dose assorbita</u>	
	<u>PARATHION</u>	<u>MALATHION</u>
avambraccia	8.6	6.8
palmo mani	11.8	5.8
pianta piedi	13.5	6.8
addome	18.5	9.4
dorso mani	21.0	12.5
piega del gomito	28.4	-
cuoio capelluto	32.1	-
fronte	36.3	23.2
ascella	64.0	28.7
scroto	100	-

dose 4 mcg/cm²
tempo applicazione 24 h

da Maibach e Feldman 1974
(modificata)

<u>PESTICIDA</u>	<u>% dose assorbita</u>	
	<u>CUTE INTEGRA</u>	<u>CUTE DANNEGGIATA*</u>
DIQUAT	0.4	3.8
2.4 D	5.8	33.8
PARATHION	8.6	73.2
MONOCROTOPHOS	14.7	100
AZINPHOS-METHYL	15.9	60.5
PROPOXUR	19.6	51.0

tempo di applicazione 24 h
dose 4 mcg/cm²

* stripping con nastro adesivo

da Maibach e Feldman 1974
(modificata)

Derivazione dei limiti di esposizione da DT

$$\text{OEL} = \frac{\text{DT} \times F_a}{F_s \times F_i \times 8}$$

- DT dose terapeutica
 - F_a fattore di assorbimento usualmente pari 2
 - F_s fattore di sicurezza usualmente pari a 100
 - F_i fattore di variabilità individuale usualmente pari a 10
 - 8 n. di ore lavorative
-

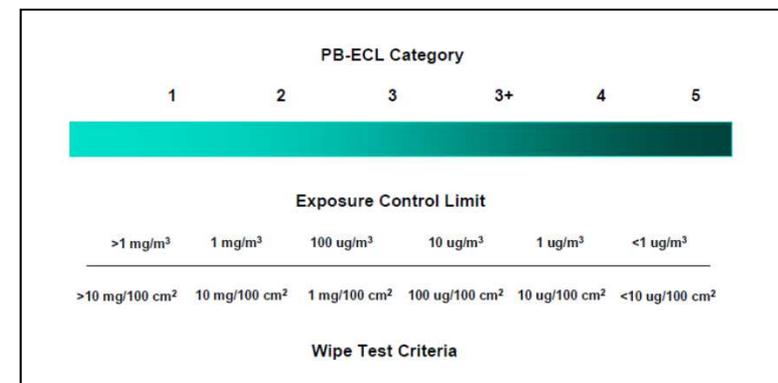
Derivazione dei limiti di esposizione da DT

- definizione della dose terapeutica
 - ✓ più vie di somministrazione con diverse posologie
 - ✓ più regimi posologici per il trattamento di patologie diverse
 - ✓ biodisponibilità orale 5 - 99%
 - pro dell'approccio a partire da DT
 - ✓ potenza d'azione relativa delle sostanze
 - ✓ disponibilità di informazioni DT > NOAEL
 - contro dell'approccio a partire da DT
 - ✓ considera solo l'azione farmacologica
-

Derivazione dei limiti di esposizione per bande

Table I. Enrolment criteria for Performance-Based Exposure Control Limits (PB-ECLs)

Enrolment Criteria	PB-ECL Category					
	1	2	3	3+	4	5
Potency (mg/day)	>100	10-100	1-10	0.1-1	<0.01	<0.01
Severity of Acute (Life-Threatening) Effects	Low	Low/Moderate	Moderate	Moderate/High	High	Extreme
Acute Warning Properties	Excellent	Good	Fair	Fair/Poor	Poor	None
Onset of Warning Symptoms	Immediate	Immediate	Immediate	May Be Delayed	Delayed	None
Medically Treatable	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes/No	No
Need for Medical Intervention	Not Required	Not Required	May be Required	May Be Required	Required	Required Immediately
Acute Toxicity Oral LD50 (mg/kg)	Slight >500	Moderate 50-500	High 5-50	Very High 0.5-5	Extreme 0.05-0.5	Super <0.05
Irritation	Not an Irritant	Slight to Moderate	Moderate Irritant	Severe Irritant	Corrosive	Extreme Corrosive
Sensitization	Not a Sensitizer	Mild Sensitizer	Moderate Sensitizer	Strong Sensitizer	Extreme Sensitizer	Extreme Sensitizer
Likelihood of Chronic Effects (e.g., Cancer, Repro)	Unlikely	Unlikely	Possible	Probable	Known	Known
Severity of Chronic (Life-Shortening) Effects	None	None	Low	Moderate	High	Extreme
Cumulative Effects	None	None	Low	Moderate	High	Extreme
Reversibility	Reversible	Reversible	Reversible	Slowly Reversible	Irreversible	Irreversible
Alteration of Quality Of Life (Disability)	Unlikely	Unlikely	Possible	Probable	Known	Known



Derivazione dei limiti di esposizione per bande

- pro
 - ✓ integra approccio semplice con altre caratteristiche della molecola
- contro
 - ✓ criterio non ancora uniforme (ogni azienda applica questo principio secondo parametri interni)



Derivazione dei limiti di esposizione

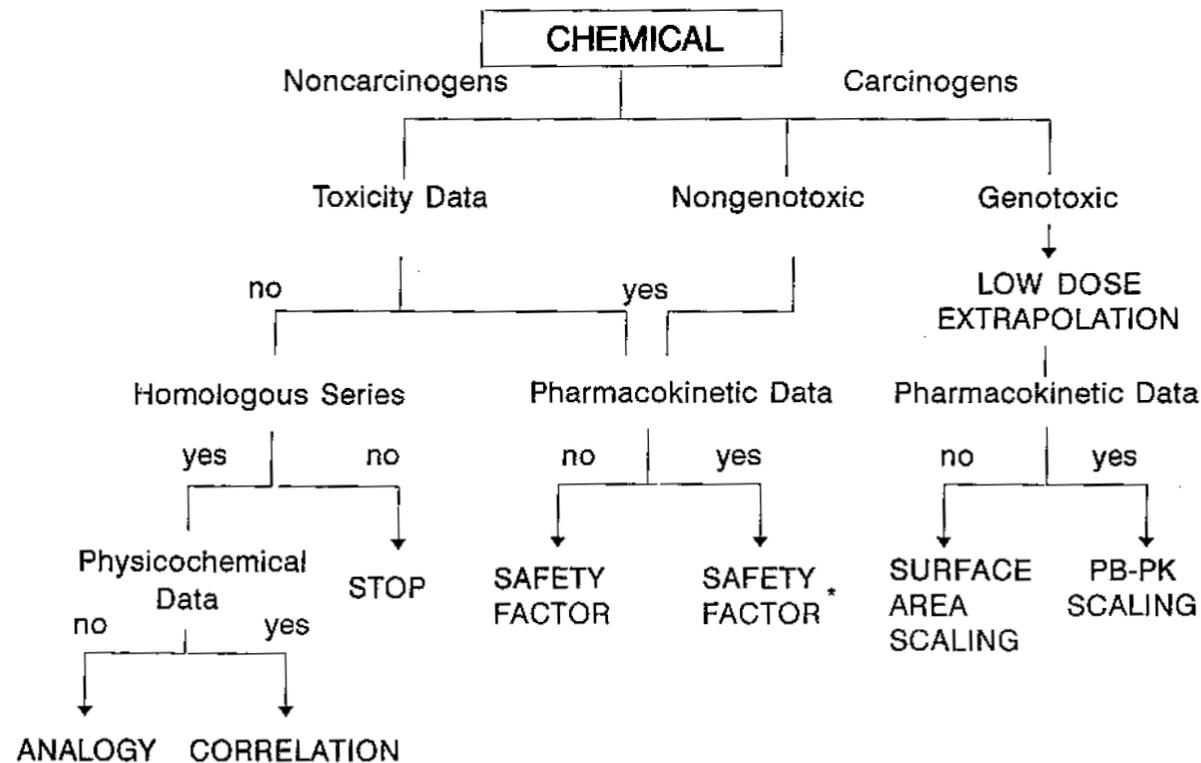


FIG. 1 Decision logic for OEL-setting methods (*) Adjust for bioavailability, $t_{1/2}$, etc

Derivazione dei limiti di esposizione

Toxicology Mechanisms and Methods, 2011; 21(2): 76–85

informa
healthcare

RESEARCH ARTICLE

Setting occupational exposure limits for unstudied pharmaceutical intermediates using an in vitro parallelogram approach

Mark S. V. Maier

Cambrex Corporation, 1205 11th Street, Charles City, IA 50616, USA



Considerazioni conclusive

- la definizione del limite di esposizione occupazionale condiziona
 - ✓ metodiche di campionamento
 - ✓ metodiche analitiche
 - ✓ interpretazione dei risultati

 - ✓ scelte strategiche delle caratteristiche degli impianti

 - ✓ impatto sanitario
 - ✓ impatto economico
-

Considerazioni conclusive

- grado di precisione nella definizione del limite di esposizione occupazionale
 - ✓ approccio da dose terapeutica +
 - ✓ approccio per bande ++
 - ✓ approccio da NOAEL +++
- aspetto critico
 - ✓ disponibilità e accessibilità delle informazioni per coloro che devono stabilire il limite di esposizione



Considerazioni conclusive

- approccio multistep
 - ✓ 1° step: approccio a partire da dose terapeutica
 - ✓ ci sono altri motivi di preoccupazione?
 - ✓ ci sono problemi tecnici o analitici?
 - 2° step: affinamento mediante approccio per bande
 - 3° step: affinamento mediante approccio da NOAEL

