

**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATA DE REUNIÃO

Aos 14 dias do mês de novembro do ano de 2018, às 9:30 horas, em sua Sede no S.I.A. Trecho 5, Área Especial 57, Brasília/DF, realizou-se a 11ª Reunião Ordinária do Comitê Técnico de Assessoramento para Agrotóxicos - CTA, sob a Coordenação de Carlos Alexandre de Oliveira Gomes e com o comparecimento de Marina Veras Dourado, Carlos Ramos Venâncio, Carlos Augusto Maruch Tonelli, Marisa Zerbetto e Flávia Baptista Nobrega Moreira. O coordenador iniciou os trabalhos dispensando a leitura da Ata da reunião anterior, realizada aos 24 dias do mês de outubro do ano de 2018, cuja cópia foi distribuída e aprovada na mesma reunião.

Durante a Reunião, foram discutidos os seguintes assuntos:

1. Apreciação da minuta para utilização de estudos já aprovados passado o prazo de proteção de dados para produtos técnicos equivalentes: A Anvisa apresentou sugestões na Minuta proposta que será disponibilizada pelo MAPA para contribuições do setor regulado.
2. Aprofundamento da discussão iniciada na 1ª reunião extraordinária sobre a demanda encaminhada pelo MAPA ao CTA sobre a proposta de alteração do Decreto 4074/02 relacionado a embalagens: O CTA decidiu que o mérito da proposta será avaliado no âmbito da discussão da alteração do Decreto conforme acordado na 10ª reunião ordinária do CTA. O MAPA disponibilizará para apreciação da ANVISA e IBAMA nova versão para alteração do Decreto.
3. Proposta do GT Fitorg de alteração normativa para registro de Baculovirus: O CTA aprovou a proposta de INC elaborada pelo GT Fitorg de alteração das exigências de estudos para registro de Baculovirus previstos na Instrução Normativa Conjunta SDA/ANVISA/IBAMA nº 3, de 10 de março de 2006.
4. Retomada da proposta do GT Fitorg, apreciada na 7ª Reunião Ordinária do CTA (item 6.1), sobre a disponibilização de informações toxicológicas gerais no site do MAPA, referentes a agentes microbiológicos de controle (AMC) para produtos fitossanitários com uso aprovado na agricultura orgânica. O CTA entende que as referidas informações devem constar nas bulas dos produtos a base de AMC disponíveis no Agrofite.
5. Solicitação de enquadramento do produto Caolim (documentação Anexa): requisitos para registro de produto a base de Caolim calcinado, bem como necessidade de registro de PT - O CTA entende que não é necessário um registro de PT, uma vez que o produto é obtido diretamente da matéria-prima. Dessa forma, o pleito do registro do produto deve ser solicitado como um PF.

Contudo, seguem as seguintes considerações:

A Anvisa informa que como o Silicato de Alumínio não possui monografia será preciso que no processo do PF sejam apresentados os estudos crônicos para que se verifique as condições legais de proibição de registro. Considerando que o produto tem suas características químicas bastante conhecidas é possível aceitar justificativa para dispensa da apresentação desses estudos, desde que nessas justificativas os dados relativos aos endpoints avaliados nos

estudos crônicos estejam disponíveis e seja possível tomar uma decisão com relação à segurança do produto.

O Ibama considera tratar-se de um produto com características atípicas e sujeito a exigências específicas a serem definidas pelo órgão e comunicadas ao requerente.

6. Consulta da empresa SUMITOMO sobre o enquadramento do produto RAYNOX PLUS : O CTA entende que produtos com a finalidade de proteção de frutos da ação solar não se enquadram nas exigências da Lei nº 7802/89.

7. O CTA aprovou os seguintes Procedimentos Operacionais Padrão (POP) anexos :

- "Procedimento operacional padrão relativo aos procedimentos administrativos e técnicos relacionados a alterações em produtos técnicos e produtos técnicos equivalentes", versão 2.0;


- "Procedimentos Administrativos para Avaliação Conjunta de Equivalência", versão 4.0 e o anexo "Procedimento operacional padrão para Avaliação de Processos de Registro de Produtos Técnicos por Equivalência", versão 2.0 ;

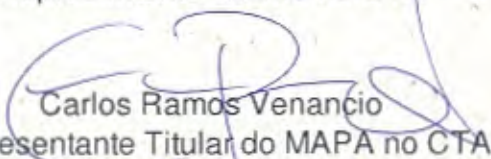
8. INC de impurezas relevantes : A Anvisa recebeu as contribuições após CP e será dada continuidade após confirmação dos representantes do GT pelos Órgãos, responsável pelo tratamento final da minuta.

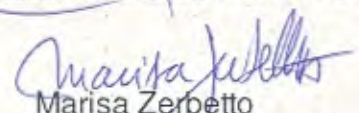
9. Proposta de dispensa de receituário agrônomo para produtos de baixa toxicidade: O CTA retomou a discussão da proposta para estabelecimentos dos critérios previstos no Art.67 do Decreto 4074/02. O assunto será tratado na próxima reunião.

INFORMES:

1. O MAPA comentou sobre as normativas publicadas pelo órgão em 15 outubro 2018 - Portaria nº 112 que dispõe sobre Prioridades agronômicas, Portaria nº 113 que dispõe sobre o Encontro Nacional de Fiscalização e Seminário sobre Agrotóxicos ENFISA e a IN nº 40 que trata de incompatibilidades.


Carlos Alexandre de Oliveira Gomes
Representante do MS no CTA


Carlos Ramos Venancio
Representante Titular do MAPA no CTA


Marisa Zerbetto
Representante Titular do MMA no CTA

**POP 003 – Procedimento operacional padrão relativo
aos procedimentos administrativos e técnicos
relacionados a alterações em produtos técnicos e
produtos técnicos equivalentes.**

Histórico de Revisão		Pós-registro	
Versão	Natureza da Alteração	Elaborador	Aprovação
2.0	Atualização conforme 12ª Reunião do CTA/ 2018	MAPA ANVISA IBAMA	CTA

Sumário

1.	INTRODUÇÃO.....	3
2.	OBJETIVOS	3
3.	APLICAÇÃO.....	3
4.	RESPONSABILIDADES	3
5.	DESCRIÇÃO DAS ETAPAS ADMINISTRATIVAS	4
6.	DESCRIÇÃO DOS CRITÉRIOS TÉCNICOS PARA AVALIAÇÃO	5
7.	REGISTROS DOCUMENTAIS	8
8.	LEGISLAÇÃO DE REFERÊNCIA.....	8

1. INTRODUÇÃO

Conforme competências estabelecidas pelo Decreto 4.074, de 04 de janeiro de 2002, na área de agrotóxicos, seus componentes e afins, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - Mapa, o Ministério da Saúde/Anvisa e o Ministério do Meio Ambiente/Ibama têm atuado de forma a atualizar os seus procedimentos de análise e evitar avaliações em duplicidade entre os três órgãos, otimizando recursos.

2. OBJETIVOS

Padronizar os procedimentos administrativos e técnicos relativos aos pleitos de pós-registro de produtos técnicos e produtos técnicos equivalentes, com o objetivo de evitar a duplicidade de avaliação de pleitos com mesmo teor de análise nos órgãos de registro, gerando parecer único de avaliação para subsidiar a decisão do órgão registrante no que se refere às alterações de fabricante, alterações de composição qualitativa e quantitativa e alterações de rota de síntese dos referidos produtos.

3. APLICAÇÃO

O presente procedimento trata dos seguintes pleitos de alteração de registro de produtos agrotóxicos:

Caso 1 - Alteração de fabricante em produto técnico e produto técnico equivalente;

Caso 2 - Alteração de declaração única do registrante sobre a composição qualitativa e quantitativa do produto ou de processo de síntese em produto técnico;

Caso 3 - Alteração de declaração única do registrante sobre a composição qualitativa e quantitativa ou de processo de síntese em produto técnico equivalente;

Destaca-se que o termo "alteração" utilizado nos Caso 1 refere-se às situações de inclusão, substituição ou exclusão de fabricantes.

4. RESPONSABILIDADES

4.1 Área técnica dos três órgãos (MAPA, IBAMA e ANVISA):

- Realizar avaliação dos pleitos de pós-registro, seguindo os critérios estabelecidos neste procedimento e no procedimento de avaliação de equivalência POP CTA n. 001 e encaminhar para chefia imediata.
- Comunicar situações não previstas neste procedimento à chefia imediata.

4.2 Coordenações e Gerências dos três órgãos:

- Distribuir os pleitos para análise em seu órgão, de acordo com a capacidade técnica da área, e comunicar a distribuição aos demais órgãos.
- Realizar a apreciação dos pareceres elaborados por sua área técnica e encaminhar parecer conclusivo aos demais órgãos.
- Comunicar situações não previstas neste procedimento aos demais órgãos.

4.3 Comitê Técnico de Assessoramento para Agrotóxicos - CTA:

- Aprovar este procedimento e suas futuras revisões.

5. DESCRIÇÃO DAS ETAPAS ADMINISTRATIVAS

5.1 Distribuição de pleitos para análise

Os pleitos de pós-registro previstos neste procedimento devem ser protocolados pelas empresas requerentes nos três órgãos, conforme estabelecido na Instrução Normativa nº. 18, de 10/09/2015, seguindo os critérios de protocolo e avaliação em cada órgão.

Após o protocolo do requerimento no órgão registrante, a requerente deve protocolar o pedido nos demais órgãos (Ibama e Anvisa), informando o número do processo no órgão registrante e encaminhando a documentação necessária à análise.

Os pleitos devem ser distribuídos em ordem cronológica de protocolo, conforme capacidade de atendimento do Ibama, órgão avaliador das petições de alteração de fabricante e da Fase I das petições de alteração de processo de síntese e alteração da composição qualitativa e quantitativa dos produtos elencados neste POP.

O Ibama deve encaminhar aos outros órgãos os pareceres relacionadas às análises efetuadas.

A Anvisa acatará as avaliações deferidas pelo Ibama, por meio de Despacho e emissão de Ofício Eletrônico destinado ao Mapa e à empresa requerente.

Quando o produto tiver indicação de análise de Fase II, os pareceres de Fase I devem ser encaminhados à Anvisa para fins de análise da Fase II e, se aplicável, Fase III, para instrução e conclusão dos pleitos.

Ao concluir as análises, as empresas e os demais órgãos deverão ser informados.

5.2 Elaboração de documentos

Na avaliação dos pleitos de pós-registro previstos neste procedimento, deverá ser gerado parecer conclusivo, o qual dará suporte para a conclusão das avaliações nos três órgãos de registro, bem como Ofício de comunicação da decisão à empresa requerente e publicação em Diário Oficial da União, quando aplicável, conforme procedimentos estabelecidos em cada órgão.

5.3 Notificações e Ofícios de Exigência

Ofícios e/ou Notificações de exigência, exarados durante a avaliação dos pleitos previstos neste procedimento, deverão ser encaminhados para a empresa requerente com frase de orientação de que a resposta deve ser protocolada nos três órgãos, juntamente com cópia do ofício/notificação de exigência.

6. DESCRIÇÃO DOS CRITÉRIOS TÉCNICOS PARA AVALIAÇÃO

6.1 CASO 1: Alteração de fabricante em produto técnico e produto técnico equivalente

a) Documentos a serem apresentados pela empresa requerente juntamente com a solicitação (MAPA, IBAMA e ANVISA):

I. Descrição do processo de produção do produto técnico, contemplando suas etapas de síntese, seus subprodutos e impurezas, fornecida pelo fabricante, contendo: (a) Fluxograma das reações químicas e rendimento de cada etapa do processo; (b) Identidade dos reagentes, solventes e catalisadores, com seus respectivos graus de pureza; (c) Descrição geral das condições que são controladas durante o processo (por exemplo: temperatura, pressão, pH, umidade); (d) Descrição das etapas de purificação (incluindo as usadas para recuperar ou reciclar materiais de partida, intermediários ou substâncias geradas); e (e) Discussão sobre a formação teórica de todas as possíveis impurezas geradas no processo de produção.

II. Estudo de cinco bateladas para a nova unidade fabril.

III. Em substituição ao estudo do item II poderá ser apresentada carta de acesso a estudo já aportado em outros processos nos órgãos de registro.

Observações:

Para avaliação do estudo de cinco bateladas e do processo de síntese devem ser utilizados os mesmos critérios já definidos no POP CTA n. 001, itens 5.2.2; 5.2.3 e 5.2.4.

b) Critérios de análise a ser adotado pelo órgão avaliador (Ibama)

Para a inclusão de novo fabricante no registro de um produto técnico ou produto técnico equivalente deverão ser atendidos os seguintes critérios:

I. O nível máximo de cada impureza da nova fonte deverá ser inferior ou igual ao constante na declaração da composição quali-quantitativa do produto técnico registrado;

II. Não existirem, na nova fonte, novas impurezas quantificadas acima de 1 g/kg, ou incremento no teor de impurezas, em relação à declaração da composição quali-quantitativa do produto técnico registrado.

III. O nível mínimo de ingrediente ativo da nova fonte deverá ser igual ou superior ao constante na declaração da composição quali-quantitativa do produto técnico registrado.

Para exclusão de fabricantes no registro de um produto técnico ou produto técnico equivalente, a empresa requerente deverá protocolar solicitação apenas junto ao Mapa e notificar os demais órgãos por meio de Aditamento aos respectivos processos.

Observações:

- O não atendimento dos critérios acima relacionados implicará no indeferimento do requerimento.

- A declaração da composição quali-quantitativa do produto técnico registrado somente poderá ser ajustada com base nos resultados do estudo cinco bateladas e/ou em dados de controle de

qualidade da(s) fonte(s) já registrada(s), mediante justificativa técnica. Nesse caso, deve ser solicitado à empresa que a nova declaração seja apresentada aos demais órgãos.

6.2 CASO 2: Alteração de declaração ou processo de síntese de produto técnico com dossiê próprio

a) Documentos a serem apresentados pela empresa requerente juntamente com a solicitação (MAPA, IBAMA e ANVISA):

I. Descrição do NOVO processo de produção do produto técnico, contemplando suas etapas de síntese, seus subprodutos e impurezas, fornecida pelo fabricante, contendo: (a) Fluxograma das reações químicas e rendimento de cada etapa do processo; (b) Identidade dos reagentes, solventes e catalisadores, com seus respectivos graus de pureza; (c) Descrição geral das condições que são controladas durante o processo (por exemplo: temperatura, pressão, pH, umidade); (d) Descrição das etapas de purificação (incluindo as usadas para recuperar ou reciclar materiais de partida, intermediários ou substâncias geradas); e (e) Discussão sobre a formação teórica de todas as possíveis impurezas geradas no processo de produção.

II. Estudo de cinco bateladas para suporte à solicitação de alteração da especificação do produto.

III. Justificativas para a solicitação de alteração de especificação/processo de síntese.

IV. Em substituição ao estudo do item II poderá ser apresentada carta de acesso a estudo já aportado em outros processos nos órgãos de registro.

Observações:

Para avaliação do estudo de cinco bateladas e do processo de síntese devem ser utilizados os mesmos critérios já estipulados no POP CTA n. 001, itens 5.2.2; 5.2.3 e 5.2.4.

b) Critérios de análise a ser adotado pelo órgão avaliador:

A alteração da especificação e/ou processo de síntese do produto poderá ser autorizada sem a apresentação de estudos toxicológicos ou ecotoxicológicos adicionais desde que atendidos os seguintes critérios:

I. Não existirem novas impurezas quantificadas acima de 1 g/kg, ou incremento no teor de impurezas maior do que 3g/kg ou 50%, em relação à declaração da composição quali-quantitativa do produto técnico registrado.

II. A declaração da composição quali-quantitativa a ser considerada na comparação deve ser aquela que representa o dossiê toxicológico e ecotoxicológico do produto.

II. O nível mínimo de ingrediente ativo deverá ser igual ou superior ao constante na declaração da composição quali-quantitativa do produto técnico registrado.

Caso um dos itens acima não seja atendido, o órgão avaliador deve encaminhar o pleito à Anvisa para condução da Fase II de equivalência. Ao concluir as análises, as empresas, Mapa e Ibama deverão ser informados.

Caso a avaliação de Fase II não seja conclusiva o pleito poderá ser encaminhado à Fase III de análise. A Anvisa deverá enviar ofício para a empresa e Ibama comunicando a necessidade de realização dessa etapa.

A análise técnica da Fase III deve ser efetuada seguindo os procedimentos técnicos de avaliação de Produto Técnico Equivalente.

Deve ser elaborado Parecer Conclusivo pela Anvisa e Ibama e o resultado deve ser comunicado ao MAPA

6.3 CASO 3: Alteração de declaração ou processo de síntese de produto técnico equivalente

a) Documentos a serem apresentados pela empresa requerente juntamente com a solicitação (MAPA, IBAMA e ANVISA):

I. Descrição do NOVO processo de produção do produto técnico, contemplando suas etapas de síntese, seus subprodutos e impurezas, fornecida pelo fabricante, contendo: (a) Fluxograma das reações químicas e rendimento de cada etapa do processo; (b) Identidade dos reagentes, solventes e catalisadores, com seus respectivos graus de pureza; (c) Descrição geral das condições que são controladas durante o processo (por exemplo temperatura, pressão, pH, umidade); (d) Descrição das etapas de purificação (incluindo as usadas para recuperar ou reciclar materiais de partida, intermediários ou substâncias geradas); e (e) Discussão sobre a formação teórica de todas as possíveis impurezas geradas no processo de produção.

II. Estudo de cinco bateladas para suporte à solicitação de alteração da especificação do produto.

III. Justificativas para a solicitação de alteração de especificação/processo de síntese.

IV. Em substituição ao estudo do item II poderá ser apresentada carta de acesso a estudo já aportado em outros processos nos órgãos de registro.

Para avaliação do estudo de cinco bateladas e do processo de síntese devem ser utilizados os mesmos critérios já estipulados no POP CTA n. 001, itens 5.2.2; 5.2.3 e 5.2.4.

Adicionalmente, poderão ser solicitados dados de controle de qualidade e especificação do fabricante para conclusão da análise.

b) Critérios de análise a ser adotado pelo órgão avaliador:

A alteração da declaração e/ou processo de síntese do produto poderá ser autorizada desde que seja comprovada a manutenção da equivalência em relação ao produto técnico de referência – PTR.

Deverão ser atendidos os seguintes critérios:

I. O nível máximo de cada impureza deve preservar a equivalência em Fase I em relação ao produto técnico de referência – PTR, conforme critérios estabelecidos no Anexo X do Decreto n. 4074/02;

II. Não devem existir novas impurezas quantificadas acima de 1 g/kg em relação produto técnico de referência – PTR;

III. O nível mínimo de ingrediente ativo deverá ser igual ou superior ao constante na declaração da composição quali-quantitativa do produto técnico registrado.

IV. As impurezas incrementadas e/ou as novas impurezas avaliadas em Fase II para registro do PTE devem ser mantidas nos mesmos níveis registrados ou sofrer redução em seus teores, de modo que seja mantida a equivalência determinada em Fase II.

Caso um dos itens acima não seja atendido será necessária nova avaliação de Fase II para o produto técnico equivalente, com o objetivo de verificar a manutenção da equivalência em Fase II do novo perfil quali-quantitativo do produto.

Nestes casos, a Anvisa procederá à continuidade da avaliação mediante comunicação do órgão relator e envio do parecer preliminar de análise.

Caso a avaliação de Fase II não seja conclusiva o pleito poderá ser encaminhado à Fase III de análise. A Anvisa deverá enviar ofício para a empresa e Ibama comunicando a necessidade de realização dessa etapa.

A análise técnica da Fase III deve ser efetuada seguindo os procedimentos técnicos de avaliação de Produto Técnico Equivalente.

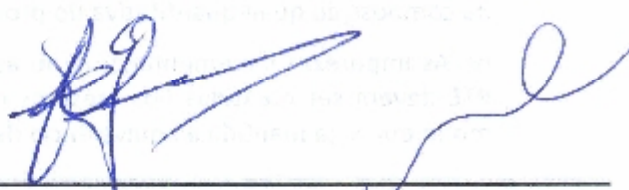
Deve ser elaborado Parecer Conclusivo pela Anvisa e Ibama e o resultado deve ser comunicado ao MAPA.

7. REGISTROS DOCUMENTAIS

- Parecer Técnico de Análise;
- Ofícios de Deferimento/Indeferimento;
- Publicações, no D.O.U., quando aplicável;
- Inclusão dos documentos no sistema Agrofit.

8. LEGISLAÇÃO DE REFERÊNCIA

- BRASIL, Lei nº 7.802 de 11 de julho de 1989, Presidência da República, DOU - Diário Oficial da União.
- BRASIL, Decreto nº 4.074 de 04 de janeiro de 2002, Presidência da República, DOU - Diário Oficial da União de 08 de janeiro de 2002.
- BRASIL, Lei nº 9.784 de 29 de janeiro de 1999, Presidência da República, DOU - Diário Oficial da União de 01 de fevereiro de 1999.
- BRASIL, Instrução Normativa Conjunta n. 49 de 20 de agosto de 2002, DOU - Diário Oficial da União de 21 de agosto de 2002.



**PROCEDIMENTOS ADMINISTRATIVOS PARA
AVALIAÇÃO CONJUNTA DE EQUIVALÊNCIA
VERSÃO 04 DE 14/11/2018**

Sumário

1.	OBJETIVO.....	3
2.	BASE LEGAL.....	3
3.	APLICAÇÃO.....	4
3.1	Áreas técnicas e de Coordenação do MAPA, Anvisa e IBAMA de Produtos Equivalentes:.....	4
3.2.	Comitê Técnico de Assessoramento em Agrotóxico (CTA).....	4
4.	RESPONSABILIDADES.....	4
4.1	Área técnica dos três órgãos:.....	4
4.2	Coordenação de equivalência dos três órgãos:.....	4
4.3	CTA:.....	4
5.	DESCRIÇÃO DAS ETAPAS ADMINISTRATIVAS.....	4
5.1	Distribuição de processos:.....	4
5.2	Elaboração de documentos:.....	5
6.	PROCEDIMENTOS ADMINISTRATIVOS PARA AVALIAÇÃO DOS PROCESSOS.....	6
6.1	Avaliação da Fase I.....	Erro! Indicador não definido.
6.2	Avaliação da Fase II.....	7
6.3	Avaliação da Fase III.....	7
7	PROCEDIMENTOS ADMINISTRATIVOS PARA ORGANIZAÇÃO DE REUNIÕES.....	8
8	LEGISLAÇÃO DE REFERÊNCIA.....	8
9	ANEXO.....	8
	ANEXO 1 - POP DE AVALIAÇÃO DE PROCESSOS DE REGISTRO DE PRODUTOS TÉCNICOS POR EQUIVALÊNCIA, APROVADO EM 20/09/2011 (revisado em 14/11/2018).....	9

1. OBJETIVO

Padronizar os procedimentos administrativos relativos aos processos de registro de produtos técnicos por equivalência.

2. BASE LEGAL

Os §§ 7º a 10 do art. 10 do Decreto nº 4.074 de 2002 estabelece as fases de avaliação para a equivalência de produtos técnicos, conforme transcrição:

"Art. 10. Para obter o registro ou a reavaliação de registro de produtos técnicos, pré-misturas, agrotóxicos e afins, o interessado deve apresentar, em prazo não superior a cinco dias úteis, a contar da data da primeira protocolização do pedido, a cada um dos órgãos responsáveis pelos setores de agricultura, saúde e meio ambiente, requerimento em duas vias, conforme Anexo II, acompanhado dos respectivos relatórios e de dados e informações exigidos, por aqueles órgãos, em normas complementares.

(...)

§ 7º A avaliação para determinação da equivalência entre produtos técnicos será realizada conjuntamente pelos órgãos responsáveis pelos setores da agricultura, saúde e meio ambiente, resguardadas as suas competências, com observância dos critérios de equivalência da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação FAO, conforme descrito no Anexo X.

§ 8º Na Fase I do processo de avaliação dos pleitos de registro de produto técnico com base em equivalência, os órgãos verificarão se o produto técnico é equivalente ao produto técnico de referência indicado, de acordo com os critérios previstos nos itens 1 a 3 do Anexo X, com base nos dados e informações apresentadas conforme os itens 15 e 16.1 a 16.6 do Anexo II.

§ 9º Quando não for possível determinar a equivalência do produto técnico somente com os dados e informações da Fase I, o processo de avaliação passará à Fase II, de acordo com os critérios previstos no item 4 do Anexo X, para a qual o requerente de registro de produto técnico equivalente deverá apresentar os estudos que lhe forem exigidos com base no item 16.7 do Anexo II.

§ 10. Se os dados e estudos previstos na Fase II também não forem suficientes para a comprovação da equivalência do produto técnico, o processo de avaliação passará à Fase III, de acordo com os critérios previstos no item 5 do Anexo X, para a qual o requerente de registro de produto técnico equivalente deverá apresentar os estudos que lhe forem exigidos com base nos itens 16.8 e 16.9 do Anexo II."

3. APLICAÇÃO

- 3.1. Áreas técnicas e de Coordenação do MAPA, Anvisa e IBAMA de Produtos Equivalentes;
- 3.2. Comitê Técnico de Assessoramento para Agrotóxico (CTA).

4. RESPONSABILIDADES

4.1 Área técnica dos três órgãos:

- a) Realizar avaliação dos processos seguindo o POP de Avaliação de Processos de Registro de Produtos Técnicos por Equivalência, aprovado em 20/09/2011 (revisado em 14/11/2018), anexo I; e
- b) Comunicar situações não previstas nos procedimentos à chefia imediata.

4.2 Coordenação de equivalência dos três órgãos:

- a) Acompanhar a avaliação dos processos em seus respectivos órgãos e se manifestar em relação aos processos avaliados pelos demais órgãos, quando necessário;
- b) Padronizar documentos e procedimentos para situações não previstas neste POP; e
- c) Revisar os POPs de Equivalência quando necessário.

4.3 CTA:

- a) Aprovar este procedimento e futuras revisões.

5. DESCRIÇÃO DAS ETAPAS ADMINISTRATIVAS

5.1 Distribuição de processos:

A distribuição de processos é atribuição do coordenador/gerente da área de registro de Produto Técnico Equivalente (PTE) do MAPA e deve ser realizada, a princípio, de acordo com a ordem cronológica de protocolo do requerimento de registro.

Poderão ser distribuídos processos que estejam em qualquer lugar na fila desde que:

- Possua o mesmo ingrediente ativo e mesmo fabricante (ou menos, desde que sejam em comum) de um produto que esteja sendo distribuído de acordo com a ordem cronológica de protocolo.
- Possua o mesmo ingrediente ativo, fabricante (ou menos, desde que sejam em comum) e estudos de um produto já avaliado. Neste caso não será necessária elaboração de NTC e poderá ser elaborado Parecer simplificado, de acordo com modelo aprovado pela Coordenação de equivalência dos três órgãos.

Outras formas de distribuição de processos podem ser implementadas, desde que tenha o objetivo de tornar o processo de registro mais eficiente.

O MAPA comunicará previamente ao IBAMA quais ingredientes ativos necessitarão de Notas Técnicas de Referência, para que os pleitos de produtos técnicos equivalentes possam ser distribuídos para avaliação.

Lista conjunta dos pleitos de análise de Equivalência ficará disponível para acesso e atualização pelos três órgãos. A atualização da fila de distribuição será realizada pelo MAPA.

Não poderá ocorrer a troca na fila de pleitos de registro por solicitação da empresa requerente.

5.2 Elaboração de documentos:

Para a avaliação de equivalência, deve ser gerado o Parecer Técnico de Equivalência. Quando necessário, também devem ser gerados os seguintes documentos: Nota Técnica do Produto de Referência, a Nota Técnica Comparativa, o Parecer de análise de Recurso Administrativo e as Notificações e Ofícios de Exigência.

5.2.1 Parecer Técnico de Equivalência:

O Parecer Técnico de Fase I deve ser elaborado a partir da análise dos dados do produto candidato a equivalente, contendo no mínimo o previsto no modelo aprovado pela Coordenação de Equivalência dos três órgãos.

O Parecer de Fase I deverá ser identificado como "Parecer Técnico de Equivalência Nº xx/ano/MAPA".

Em casos específicos em que os demais órgãos sejam relatores dos processos em fase I, o parecer deverá ser identificado nos mesmos moldes, com a identificação do órgão relator.

O MAPA, na avaliação de Fase I, realizará a numeração do Parecer de acordo com seu controle interno.

A Anvisa, na avaliação da Fase II, realizará a numeração do Parecer de acordo com seu controle de interno, remetendo-se neste parecer à numeração do parecer da Fase I. O mesmo deve ocorrer no caso da avaliação da fase III.

Deverá ser encaminhada aos demais órgãos cópia digitalizada do parecer técnico original assinado, através de e-mail institucional, para o encaminhamento relativo a cada órgão.

Cada órgão definirá a guarda deste documento.

5.2.2 Nota Técnica do Produto de Referência (NTR):

A nota técnica deve conter no mínimo o previsto no modelo aprovado pela Coordenação de Equivalência dos três órgãos e na medida do necessário para comparação, serão apresentados os resultados dos estudos toxicológicos e dos estudos ecotoxicológicos.

A elaboração da Nota Técnica do PTR será de responsabilidade do IBAMA e deverá ser encaminhada cópia digitalizada do original e uma versão editável aos demais órgãos, através de e-mail institucional. Caso o IBAMA não disponha de todos os dados necessários a elaboração da NTR, este órgão solicitará as informações necessárias a complementação à Anvisa.

Durante a avaliação da Fase II e III, serão feitas alterações na NTR pelos órgãos responsáveis pelas respectivas fases de avaliação, quando necessário. A NTR deve ser indicada como nova versão, datada, assinada e disponibilizada conforme descrito acima.

Cada órgão definirá a guarda deste documento.

5.2.3 Nota Técnica Comparativa (NTC):

A Nota Técnica Comparativa (NTC) contém a comparação entre os dados do produto candidato e de referência e deve conter no mínimo o previsto no modelo aprovado pela Coordenação de Equivalência dos três órgãos. A NTC deverá ser elaborada sempre que os dados apresentados forem suficientes para a comparação entre os produtos.

A Nota Técnica Comparativa referenciará a numeração do parecer a que ela está relacionada e será encaminhada cópia digitalizada do original e uma versão editável aos demais órgãos, através de e-mail institucional.

Durante a avaliação da Fase II e III serão feitos adendos às NTCs, quando necessário, contendo os dados comparativos necessários a avaliação da equivalência.

Cada órgão definirá a guarda deste documento.

5.2.4 Parecer de análise de Recurso Administrativo:

Quando a empresa requerente de registro interpuser recurso a uma decisão de indeferimento, o Parecer de análise do recurso será elaborado pelo órgão responsável pela análise.

A análise do recurso deverá ser realizada pelo órgão responsável pela análise. E caso o recurso administrativo seja retratado deverá ser elaborado adendo ao parecer inicial e a NTC, quando necessário.

No caso de manutenção do indeferimento, o órgão responsável pela análise encaminhará comunicação à requerente por sua instância superior. O ofício de indeferimento deve ser encaminhado aos demais órgãos somente após a última instância recursal.

5.2.5 Notificações e Ofícios de Exigência:

Ofício ou notificação de exigência na fase I da avaliação, deverá ser encaminhado para a empresa contendo frase para que a resposta seja protocolada nos 3 órgãos.

Os órgãos incluirão a descrição de que a cópia da respectiva exigência deverá ser anexada ao cumprimento de exigência.

6. PROCEDIMENTOS ADMINISTRATIVOS PARA AVALIAÇÃO DOS PROCESSOS

Todas as etapas de avaliação e informações sobre os processos devem ser registradas na Lista conjunta dos pleitos de análise de Equivalência pelos 3 órgãos.

6.1 Avaliação da Fase I

A Fase I será executada pelo MAPA.

A análise técnica deve ser efetuada de acordo com o disposto no POP de Avaliação de Processos de Registro de PTE.

O técnico deve elaborar Nota Técnica Comparativa e Parecer Técnico, de acordo com os modelos aprovados pela Coordenação de equivalência dos três órgãos.

A decisão do pleito na Fase I poderá ser pelo:

- O deferimento do pleito;
- O indeferimento do pleito, em primeira instância, o qual estará ainda sujeito a análise de recurso administrativo apresentado pela empresa requerente.
- O encaminhamento do processo para análise de Fase II pela Anvisa;

Em caso de deferimento do pleito, a comunicação será feita aos demais órgãos via Ofício, e cópias originais digitalizadas do Parecer Técnico e da NTC serão enviadas via e-mail institucional.

A partir do recebimento dos documentos emitidos pelo MAPA, os demais órgãos procederão então ao encaminhamento da documentação de conclusão do pleito relativa a cada um.

Em caso de encaminhamento para a Fase II, o MAPA, além de enviar cópias originais digitalizadas do Parecer Técnico e da NTC aos demais órgãos, deverá enviar ofício para a Anvisa, com cópia para a empresa interessada, comunicando o fato, conforme anexo II.

O acompanhamento e atualização do andamento dos processos deverá ser feito por cada órgão pela Lista conjunta dos pleitos de análise de Equivalência.

6.2 Avaliação da Fase II

A Fase II será avaliada pela Anvisa conforme demanda de análise dos processos.

A Anvisa deverá enviar ofício para a empresa solicitando os estudos de fase II.

A análise técnica deve ser efetuada de acordo com o disposto no POP de Avaliação de Processos de Registro de PTE.

O parecer elaborado pela Anvisa, bem como o ofício a NTC quando necessário, para a Fase II, será datado, numerado, assinado, digitalizado e encaminhado aos demais órgãos por e-mail ou caixa postal, juntamente com a documentação final de conclusão do pleito.

Os órgãos procederão ao encaminhamento de conclusão da documentação relativa a cada um.

O acompanhamento e atualização do andamento dos processos deverá ser feito por cada órgão pela Lista conjunta dos pleitos de análise de Equivalência.

6.3 Avaliação da Fase III

Caso a avaliação de Fase II não seja conclusiva o pleito poderá ser encaminhado à Fase III de análise. A Anvisa deverá enviar ofício para o IBAMA com cópia ao MAPA e a empresa e comunicando o fato, conforme modelo aprovado pela Coordenação de Equivalência dos três órgãos.

A análise técnica deve ser efetuada de acordo com o disposto no POP de Avaliação de Processos de Registro de PTE.

Deve ser elaborado Parecer Conclusivo pela Anvisa e/ou IBAMA e adendo a NTC, quando necessário, e comunicado ao MAPA.

O acompanhamento e atualização do andamento dos processos deverá ser feito por cada órgão pela Lista conjunta dos pleitos de análise de Equivalência.

7 PROCEDIMENTOS ADMINISTRATIVOS PARA ORGANIZAÇÃO DE REUNIÕES

Poderão ocorrer reuniões dos coordenadores/gerente das áreas de registro de produto equivalente mediante solicitação de qualquer um dos órgãos, o qual deverá enviar a solicitação por e-mail com apresentação da pauta para a mesma, devendo ser registrado em ata e cada órgão estabelecerá a guarda deste documento.

8 LEGISLAÇÃO DE REFERÊNCIA

- ✓ BRASIL, Lei nº 7.802 de 11 de julho de 1989, Presidência da República, DOU - Diário Oficial da União.
- ✓ BRASIL, Decreto nº 4.074 de 04 de janeiro de 2002, Presidência da República, DOU - Diário Oficial da União de 08 de janeiro de 2002.
- ✓ BRASIL, Lei nº 9.784 de 29 de janeiro de 1999, Presidência da República, DOU - Diário Oficial da União de 01 de fevereiro de 1999.

9 ANEXO


**ANEXO I - POP DE AVALIAÇÃO DE PROCESSOS DE REGISTRO DE PRODUTOS
TÉCNICOS POR EQUIVALÊNCIA, APROVADO EM 20/09/2011 E REVISADO EM
14/11/2018.**

**POP – Procedimento operacional padrão para
Avaliação de Processos de Registro de
Produtos Técnicos por Equivalência**

Histórico de Revisão		Avaliação por Equivalência	
Versão	Natureza da Alteração	Elaborador	Aprovação
2.0	Alteração de responsabilidades e procedimentos administrativos	MAPA ANVISA IBAMA	CTA

Sumário

1. OBJETIVO.....	3
2. APLICAÇÃO.....	3
2.1. Área Técnica dos órgãos de agricultura, saúde e meio ambiente.....	3
2.2. Grupo de Coordenação de Equivalência (GCE).....	3
2.3. Comitê Técnico de Assessoramento em Agrotóxico (CTA).....	3
3. RESPONSABILIDADES.....	3
3.1. Área Técnica dos três órgãos:.....	3
3.2. Área Técnica da Agricultura:.....	3
3.3. Área Técnica da Saúde.....	3
3.4. Área Técnica da Saúde e do Meio Ambiente.....	3
3.5. Grupo de Coordenação de Equivalência - GCE:.....	3
3.6. CTA:.....	3
4. TERMOS, DEFINIÇÕES E SIGLAS.....	4
4.1. Termos e definições.....	4
4.2. Siglas.....	4
5. DESCRIÇÃO DAS ETAPAS DE AVALIAÇÃO.....	5
5.1. Verificação documental.....	5
5.2. Análise da Fase I.....	6
5.2.1. Estudos Físico-Químicos.....	6
5.2.2. Descrição do Processo de Produção.....	7
5.2.3. Estudo de 5 Bateladas.....	7
5.2.4. Declaração Quali-Quantitativa.....	11
5.2.5. Equivalência do Perfil de Impureza (Anexo X, Item 3.1 – Decreto Nº 4074/02).....	11
5.3. Análise da Fase II.....	12
5.3.1. Critérios para Solicitação dos Estudos Toxicológicos e Avaliação.....	12
5.3.2. Equivalência do Perfil Toxicológico (Anexo X, Item 4 – Decreto Nº 4074/02).....	15
5.4. Fase III – Relativa a saúde.....	15
5.5. Fase III – Relativa ao meio ambiente.....	16
6. LEGISLAÇÃO DE REFERÊNCIA.....	16





1. OBJETIVO

Padronizar os procedimentos de avaliação dos processos de registro de produtos técnicos por equivalência.

2. APLICAÇÃO

2.1. Área Técnica dos órgãos de agricultura, saúde e meio ambiente

2.2. Grupo de Coordenação de Equivalência (GCE)

2.3. Comitê Técnico de Assessoramento em Agrotóxico (CTA)

3. RESPONSABILIDADES

3.1. Área Técnica dos três órgãos:

- Realizar avaliação de equivalência, seguindo os procedimentos e modelos de Nota Técnica e modelo de Parecer deste POP.

- Comunicar situações não previstas neste procedimento ao seu coordenador imediato.

- Participar de reuniões conjuntas dos 3 órgãos quando necessário e demandado pelas coordenações ou para revisar o procedimento.

3.2. Área Técnica da Agricultura:

- Realizar a avaliação da Fase I seguindo os procedimentos descritos neste POP.

3.3. Área Técnica da Saúde

- Realizar a avaliação da Fase II seguindo os procedimentos descritos neste POP.

3.4. Área Técnica da Saúde e do Meio Ambiente

- Realizar a avaliação da Fase III resguardadas suas respectivas competências.

3.5. Grupo de Coordenação de Equivalência - GCE:




- Acompanhar a avaliação dos processos em seus respectivos órgãos.

- Convocar reunião para discutir novos procedimentos ou revisar este POP.

- Padronizar documentos e procedimentos para situações não previstas neste POP.

3.6. CTA:

- Aprovar este procedimento e futuras revisões, bem como a forma de comunicação destes procedimentos.

4. TERMOS, DEFINIÇÕES E SIGLAS

Os termos e definições abaixo são uma complementação às informações presentes no Decreto nº 4.074 de 2002.

4.1. Termos e definições

Equivalência: é a determinação da similaridade dos perfis de impurezas e toxicológico, entre o produto técnico candidato a equivalente e o produto técnico de referência, a fim de avaliar se os mesmos apresentam níveis semelhantes de perigo.

Produto Técnico Candidato a Equivalente: produto técnico a ser avaliado considerando os critérios de equivalência estabelecidos no Decreto nº 4074/02.

Produto Técnico de Referência: produto técnico que possui todos os estudos, testes, dados e informações necessários à avaliação, podendo ser considerado referência mesmo se seu registro estiver cancelado.

Impureza: qualquer substância, que não o ingrediente ativo, que está presente no produto técnico originado da matéria-prima, do processo de produção ou da degradação durante a estocagem.

Impurezas significantes: impurezas que ocorrem ou potencialmente ocorrem devido à variabilidade do processo em quantidades maiores ou iguais à 1g/kg no produto técnico.

Impurezas relevantes: Impurezas de um produto técnico originadas da matéria-prima, do processo de produção ou da degradação durante estocagem que, quando comparadas ao ingrediente ativo, são toxicologicamente significantes à saúde ou ao meio ambiente, afetam a estabilidade do produto técnico ou causam outro efeito adverso. São consideradas toxicologicamente relevantes as impurezas constantes no Anexo da Instrução Normativa Conjunta 01/2008 e suas alterações:

Impurezas novas: impurezas que ocorrem ou potencialmente ocorrem devido à variabilidade do processo, em quantidades declaradas maiores ou iguais à 1g/kg no produto técnico candidato a equivalente e que não foram declaradas no produto de referência.

Impurezas incrementadas: impurezas que ocorrem ou potencialmente ocorrem devido à variabilidade do processo em quantidades declaradas maiores que 3 g/kg ou 50 %, o que representar o maior nível de incremento, quando comparadas à declaração do produto de referência.

4.2. Siglas

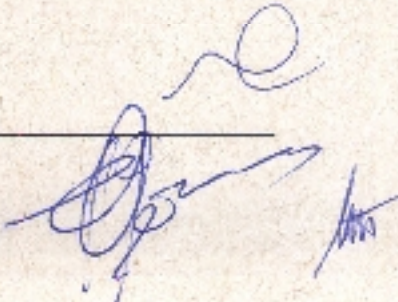
ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas.

AOAC – Association of Official Analytical Chemists

BPL – Boas Práticas de Laboratório

CAS – Chemical Abstract Service

CIPAC – Collaborative International Pesticides Analytical Council



DAD – Detector de Arranjo de Diodos, do inglês Diode Array Detector
DL50 – Dose letal em 50% dos animais
HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, do inglês High Performance Liquid Chromatography
INC – Instrução Normativa Conjunta
INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
LC – Cromatografia Líquida, do inglês Liquid Chromatography
MS – Espectrometria de Massas, do inglês Mass Spectrography
OECD – Organização de Cooperação e Desenvolvimento Econômico, do inglês Organization for Economic and Cooperation and Development
PIOR – Produto Impeditivo de Obtenção de Registro
PTE – Produto Técnico Equivalente
PTR – Produto Técnico de Referência
RMN – Ressonância Magnética Nuclear
SANCO – Direção Geral da Saúde e Consumidores da Comissão Europeia, do francês Santé et Consommateurs
UV – Ultravioleta

5. DESCRIÇÃO DAS ETAPAS DE AVALIAÇÃO

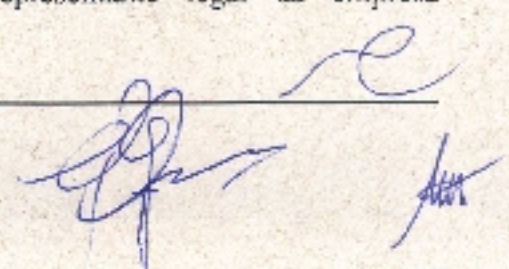
Ofício ou notificação de exigência, em qualquer uma das fases da avaliação, deverá ser encaminhado para a empresa contendo frase para que a resposta seja protocolada nos 3 órgãos.

Os órgãos incluirão a descrição de que a cópia da respectiva exigência deverá ser anexada ao cumprimento de exigência.

5.1. Verificação documental

O Anexo II do Decreto nº 4074/2002 exige o envio dos seguintes documentos para o registro de produtos técnico equivalentes:

- a) Requerimento de Registro: itens 1 a 10.
- b) Item 11:
 - Comprovante de que a empresa requerente está devidamente registrada nessa modalidade em órgão competente do Estado, do Distrito Federal ou do Município;
 - Idem, relativamente ao(s) fabricante(s) estabelecido(s) no País;
 - Idem, relativamente ao(s) formulador(es) estabelecido(s) no País;
 - Documento comprobatório da condição de representante legal da empresa requerente;



- Certificado de análise física do produto;
 - Quando existentes, informações sobre a situação do produto, registro, usos autorizados, restrições e seus motivos, relativamente ao País de origem;
 - Informações sobre a existência de restrições ou proibições a produtos à base do mesmo ingrediente ativo e seus motivos, em outros países;
 - Descrição detalhada do(s) método(s) de desativação do produto, acompanhada de laudo técnico que indique o poder de redução dos componentes, com a identificação dos resíduos remanescentes e a entidade instalada no País apta a realização do processo.
- c) Item 15.1: Produto de referência, indicando o número do registro.
- d) Itens 16.1 a 16.6: vide seção 5.2.1 a 5.2.4 deste POP.

5.2. Análise da Fase I

Deve ser verificado se o fabricante em análise já possui registro em outros produtos. Em caso positivo, fazer a comparação dos perfis. Conforme orientado no parágrafo 4 do Ofício Circular 001/2012/CTA de 03/08/2012, cada fabricante deve ter especificação única relacionada a um processo de síntese. Caso o fabricante possua mais de uma especificação, deve-se apresentar justificativas que comprovem que o mesmo pode sintetizar produtos de mesmo ingrediente ativo com perfis distintos.

5.2.1. Estudos Físico-Químicos

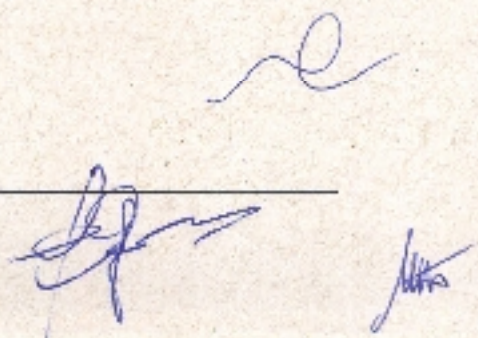
Os seguintes estudos de propriedades físico-químicas devem ser avaliados:

- a) Pressão Vapor;
- b) Coeficiente de partição 1-octanol/água;
- c) Solubilidade em água;
- d) Ponto de fusão/ebulição; e
- e) Adicionalmente informações sobre aspecto/cor/odor do produto, que podem estar contidos no relatório ou que estão contemplados no certificado de análise físico-química.

Deve-se verificar se os estudos físico-químicos atendem aos princípios de BPL, contendo a origem inequívoca da amostra e as referências quanto às metodologias analíticas utilizadas.

Os estudos físico-químicos devem seguir protocolos reconhecidos internacionalmente. Observar, ainda, se os parâmetros de validação estipulados nos protocolos foram seguidos e atendem aos critérios especificados.

Estes estudos são para caracterizar o produto e podem ser um indicativo para as diferenças do perfil qualitativo e quantitativo e devem ser apresentados para cada um dos fabricantes constantes no pleito



5.2.2. Descrição do Processo de Produção

A descrição do processo de produção do produto técnico deve contemplar suas etapas de síntese, seus subprodutos e impurezas, fornecida pelo(s) fabricante(s), contendo:

- a) Fluxograma e as reações químicas de cada etapa do processo;
- b) Identidade dos reagentes, solventes e catalisadores, com suas respectivas purezas;
- c) Descrição detalhada das etapas do processo de síntese, contemplando os rendimentos e condições de temperatura e pressão de cada etapa;
- d) Descrição das etapas de purificação (incluindo as usadas para recuperar ou reciclar materiais de partida, intermediários ou substâncias geradas);
- e) Discussão sobre a formação teórica de todas as possíveis impurezas.

Deve ser verificado se os documentos foram emitidos e assinados pelo fabricante e se o endereço do documento é da planta fabril, conforme requerimento de registro.

Deve ser verificado se as informações fornecidas pelo(s) fabricante(s) são suficientes para a compreensão da síntese do produto e de todas as possíveis impurezas geradas no processo. Caso contrário, informações complementares devem ser solicitadas, concedendo um prazo de 30 dias para o atendimento.

Caso haja necessidade de substituição do documento encaminhado inicialmente, poderá ser aceito cópia do documento original em inglês até a entrega do definitivo consularizado. Nos casos em que não for necessária a substituição, não deverá ser exigido a consularização de esclarecimentos adicionais.

Os processos de síntese do produto candidato a equivalente e do produto de referência devem ser analisados em relação às etapas de síntese, reagentes, solventes, catalisadores e pontos críticos (ex. temperatura e pressão). Deve ser comparada principalmente a rota de síntese, se tiver sido utilizada a mesma rota comparar os demais parâmetros, conforme modelo de Nota Técnica.

Verificar se a discussão de formação das impurezas foi elaborada e fornecida por cada fabricante, considerando as informações sobre os materiais de partida e as rotas de síntese. Deve-se ainda verificar as informações sobre espécies intermediárias, isômeros, impurezas de materiais de partida, bem como quaisquer outras impurezas possíveis de ocorrerem em níveis $\geq 0,1\%$ foram descritas.

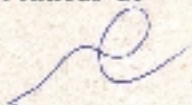
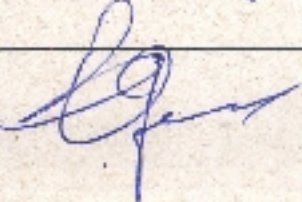

Caso o estudo de 5 bateladas identifique impurezas em níveis $\geq 0,1\%$ não apresentadas na discussão teórica sobre a formação de impurezas, deverá ser solicitada emenda a discussão originalmente apresentada que justifique a presença dessas impurezas adicionais.

O ofício ou notificação de exigência deverá ser encaminhado para a empresa com cópia aos demais órgãos contendo frase para que a resposta seja protocolada nos 3 órgãos.

5.2.3. Estudo de 5 Bateladas

O estudo de cinco bateladas deve ser conduzido em conformidade com as Boas Práticas de Laboratório (BPL) e nele deve ser observado:

- a) Identificação da unidade de fabricação do produto

Caso o relatório contenha apenas o patrocinador, deverá ser verificado se a empresa registrante encaminhou declaração do fabricante dos lotes utilizados no estudo atestando a origem dos mesmos.

- b) Identificação inequívoca e quantificação do ingrediente ativo e de todas as impurezas maiores que 0,1% (m/m)

Deve ser observado se o estudo de cinco bateladas foi orientado pela discussão teórica sobre a formação de impurezas, emitida pelo fabricante. Caso existam impurezas apresentadas na discussão, mas não pesquisadas no estudo, deve-se verificar se o estudo comprova que essas impurezas realmente estejam em níveis $< 0,1\%$. Se não houver essa comprovação, deve ser solicitada justificativa técnica ou complementação ao estudo, desde que as amostras se encontrem dentro do prazo de validade.

Verificar se no estudo foram empregados os respectivos padrões analíticos para cada impureza a ser pesquisada, as técnicas necessárias e se a quantificação de impureza foi realizada com metodologia analítica validada. Excepcionalmente, na ausência dos padrões analíticos de cada impureza, o estudo poderá empregar a técnica de padrões análogos. Neste caso, as impurezas devem ser isoladas ou sintetizadas pelo fabricante ou laboratório em quantidades suficientes para permitir a identificação inequívoca da substância. Para a quantificação das impurezas, utilizando tal técnica, deve ser verificado se o fator de correção foi considerado como sendo a razão entre a resposta do padrão da impureza e a resposta do padrão da substância determinado como análogo.

Para a determinação do fator de correção, devem ser utilizadas no mínimo 3 concentrações diferentes da impureza/padrão análogo com determinações da área em duplicata. O coeficiente de absorção deverá ser obtido pelo coeficiente angular da reta obtida.

- c) Varredura analítica (screening) do produto técnico

Quando o screening for utilizado como única justificativa para comprovação de que possíveis impurezas presentes estejam em níveis $< 0,1\%$ deve-se verificar:

c.1) Caso seja utilizado HPLC/DAD ou HPLC/UV, a escala utilizada deve permitir a avaliação quanto à existência de impurezas e apresentar as proporções de área que comprovem ou não a existência das mesmas. No caso do uso do detector DAD, ainda devem ser apresentados espectros com as leituras em outros comprimentos de onda e a avaliação da pureza do pico, que assegurem a utilização do comprimento de onda adequado.

c.2) Quando a técnica de LC/MS for utilizada, um perfil de impurezas no UV deve ter sido anteriormente estudado. A utilização do LC/MS é recomendada quando uma impureza pode co-eluir com o ingrediente ativo ou com outra impureza, no caso de duas substâncias com espectro de UV semelhantes.

c.3) Na análise, deve ser observada a existência de picos não integrados, não identificados ou não quantificados com teores $\geq 0,1\%$.

c.4) Caso a varredura não tenha sido suficiente para a avaliação, informações complementares podem ser solicitadas e o prazo concedido deve ser de 30 dias.

- d) Identificação e quantificação das impurezas toxicológica e ambientalmente relevantes




As impurezas toxicológicas e ambientalmente relevantes constantes da INC nº 02/08, devem obrigatoriamente ser identificadas e quantificadas no estudo de 5 bateladas.

Os métodos utilizados devem apresentar limites de quantificação e detecção menores ou iguais aos limites máximos aceitáveis especificados na INC nº 02/08.

Quando os valores de concentração das impurezas relevantes ultrapassarem os limites estabelecidos na INC nº 02/08, o pleito será considerado impeditivo de obtenção de registro.

e) Identificação por meio do número CAS; quando disponível, fórmula estrutural e massa molecular de cada impureza identificada;

f) Resultados e médias das cinco bateladas

Deve-se observar se o fechamento analítico de cada lote é igual ou maior que 98% (m/m). Além disso, deve-se observar se o estudo apresenta dados analíticos suficientes que garantam a pesquisa de todas as impurezas possíveis de ocorrerem em níveis $\geq 0,1\%$.

Quando o ingrediente ativo ou impurezas tiverem em sua composição compostos inorgânicos como, por exemplo, S, P, Zn, Sn, Mn, Fe, Cl, Na, ou quando as impurezas forem quantificadas por grupo, por exemplo, fenóis livres, aminas livres ou cinzas, deve-se avaliar se o teor desses não foi considerado mais de uma vez para o fechamento analítico.

Quando forem apresentados resultados analíticos como: insolúveis em acetona, em NaOH, cinzas ou outros não específicos, estes não devem ser considerados para o fechamento analítico a não ser que haja justificativa técnica fundamentada pelo laboratório.

g) Descrição detalhada dos métodos analíticos empregados;

Deve-se identificar quais técnicas analíticas foram empregadas para a identificação e a quantificação do ingrediente ativo e de cada uma das amostras. O relatório deve conter, além da descrição do procedimento utilizado na identificação, um cromatograma representativo de cada batelada incluindo as áreas dos picos e tempos de retenção e um espectro de massa, UV, RMN, ou outros, dependendo da metodologia utilizada para identificação.

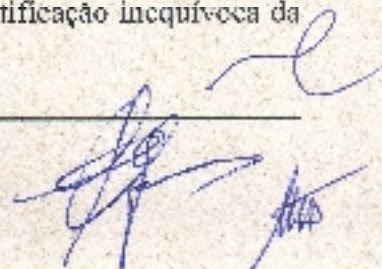
Na quantificação, o relatório deve conter os cromatogramas representativos de cada batelada, do branco, dos padrões e daqueles utilizados para a construção da curva de calibração.

Os relatórios devem ser acompanhados de discussão detalhada dos resultados e memórias de cálculo de cada etapa, informando os valores dos fatores de diluição e outros dados necessários para o cálculo.

h) Cópias dos certificados dos padrões analíticos (do ingrediente ativo e de cada impureza) e dos lotes utilizados no estudo de cinco bateladas.

Devem ser observadas as datas de fabricação e validade dos padrões analíticos, a origem dos mesmos e se foram utilizados para a identificação e quantificação das mesmas substâncias.

Para os padrões analíticos produzidos no próprio laboratório ou pelo fabricante deve ser verificado se houve a identificação inequívoca da substância. Os certificados devem estar acompanhados das análises utilizadas para certificação que garantam a identificação inequívoca da substância.



i) Relatórios de validação dos métodos analíticos

Deve-se verificar se apresentam, no mínimo, os seguintes parâmetros de validação para os métodos analíticos utilizados para a quantificação de ingrediente ativo e impurezas:

- I – Especificidade/Seletividade, realizado com branco de reagentes, material de referência e amostra;
- II – Linearidade: quando o coeficiente de correlação linear for $< 0,99$, uma justificativa deve ser apresentada. A faixa de linearidade deve abranger a concentração da impureza.
- III – Limite de detecção, calculado como a menor concentração ou quantidade detectável no método escolhido, geralmente uma quantidade que resulte em um sinal analítico três vezes o sinal do ruído. Não é necessário para o ingrediente ativo;
- IV – Limite de quantificação, apresentado com a menor concentração ou quantidade de um analito em uma amostra que pode ser quantitativamente determinada com nível de precisão e exatidão aceitável, geralmente uma concentração próxima ao limite inferior da faixa linear de trabalho. Esse dado não é necessário para o ingrediente ativo;
- V – Exatidão, contendo todos dados obtidos para cada nível de concentração utilizado;
- VI – Precisão, contendo todos dados obtidos, assim como coeficiente de variação calculado em cada teste.

O relatório de validação deve apresentar os resultados de desempenho do método analítico e atender ao protocolo utilizado, por exemplo, Sanco 3030/99 Rev 4, Immetro DOQ-CGCRE-008 ou ABNT NBR 14029:2005. Deverão ser recusados os estudos que não apresentarem critérios de validação de acordo com o protocolo utilizado e os respectivos pleitos de registro deverão ser indeferidos.

A utilização de métodos reconhecidos (exemplo CIPAC, AOAC) não exige a apresentação de critérios mínimos de validação. No caso de métodos reconhecidos, deverão ser apresentados a descrição da metodologia analítica, os dados de desempenho desses métodos e os dados de verificação (exatidão/precisão) no laboratório executor. Caso sejam feitas adaptações no método reconhecido, deverá ser verificada a necessidade de validação completa.

Caso algum critério não atenda o especificado, deve ser solicitada justificativa técnica. Nos casos em que o adendo ao estudo de cinco bateladas seja insuficiente para o esclarecimento das exigências realizadas, o estudo será recusado e o pleito de registro será indeferido.

As metodologias utilizadas para o produto candidato à equivalente e para o produto de referência podem ser comparadas, com o objetivo de esclarecer as eventuais diferenças de resultados analíticos dos produtos técnicos em questão.

5.2.4. Declaração Quali-Quantitativa

A declaração qualitativa e quantitativa deve conter nome químico, número CAS (quando disponível), limite mínimo de ingrediente ativo e máximo das impurezas e assinatura do representante legal da empresa registrante.

A declaração do registrante sobre a composição qualitativa e quantitativa deve indicar os limites do ingrediente ativo e das impurezas baseados na análise de cinco bateladas. A declaração é única para cada produto técnico, ou seja, esses limites devem atender às composições quali-quantitativas de todos os fabricantes que constam no produto técnico em questão. Deve-se observar que:

- Os limites máximos devem ser estabelecidos para impurezas presentes em níveis iguais ou acima de 1g/kg e as toxicologicamente relevantes em quaisquer níveis;
- Os limites máximos das impurezas devem ser obtidos por meio de uma análise estatística, por exemplo, a média dos resultados das cinco bateladas mais três vezes o desvio padrão calculado. Caso o valor declarado seja superior a esse cálculo, o requerente deve explicar a análise estatística utilizada ou o motivo pelo qual esse valor deva ser superior.
- No caso de mais de um fabricante, cada impureza deve ser declarada de acordo com o estudo de cinco bateladas no qual a impureza aparece em maior concentração. Não deve ser utilizado o valor do desvio padrão dos lotes de todos os estudos
- A somatória dos valores declarados para os teores de ingrediente ativo e impurezas deve ser $\geq 98\%$.

Os limites máximos das impurezas com relevância toxicológica e ecotoxicológica deverão obedecer a especificações da INC nº 02/2008, podendo ser declarados até o limite máximo da INC independente do quantificado nas cinco bateladas. Caso seja declarado valor superior ao estipulado o produto será considerado produto impeditivo de obtenção de registro.

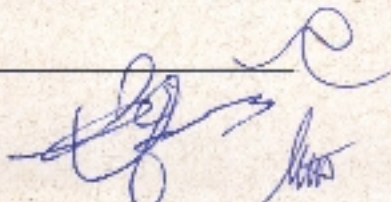
Poderão ser solicitados dados de controle de qualidade quando a declaração do registrante e o estudo de cinco bateladas apresentarem dados divergentes. Se o controle de qualidade demonstrar claramente que o estudo de cinco bateladas não é representativo do produto pleito de registro, ele será indeferido.

5.2.5. Equivalência do Perfil de Impureza (Anexo X, Item 3.1 – Decreto Nº 4074/02)

A comparação do perfil de impurezas do produto candidato à equivalente com relação ao produto de referência deve ser feita, considerando os teores de impurezas da primeira declaração considerada aceitável do produto de referência. Deve sempre ser observado o perfil do referência na época em que o mesmo foi registrado, principalmente na ausência de declaração ajustada.

Em relação à comparação química da composição do produto de referência com o produto candidato à equivalente, este será considerado equivalente na fase I se:

- Os limites máximos declarados de cada impureza não relevante não excederem mais que 3g/kg ou 50% em relação à declaração do produto de referência, o que significar o maior incremento;
- Não houver impurezas novas em concentrações máximas declaradas maiores ou iguais a 1g/kg no produto;



- c) Houver impurezas relevantes em concentrações máximas declaradas iguais ou abaixo do valor estipulado a INC nº. 02/08.

5.3. Análise da Fase II

Quando existir uma impureza nova ou impureza incrementada acima dos limites citados no item 5.2.5, o processo de avaliação passará à Fase II. Os estudos toxicológicos requeridos deverão ser conduzidos com lotes utilizados no estudo de cinco bateladas, cujo(s) teor(es) da(s) impureza(s) nova(s) ou incrementada(s) deverão preferencialmente estar no maior nível. Caso os estudos sejam conduzidos com lote diferente daqueles utilizados no estudo de cinco bateladas, deverá ser apresentada a quantificação do teor de ingrediente ativo e da(s) impureza(s) nova(s) ou incrementada(s) e os teores deverão estar próximos aos valores máximos encontrados no estudo de cinco bateladas.




Caso seja necessária a condução de estudos toxicológicos com um dos lotes do estudo de cinco bateladas e o mesmo estiver fora do prazo de validade, os cinco lotes deverão ser reanalisados a fim de comprovar a manutenção da integridade das amostras. A reanálise deverá ser feita nas mesmas condições utilizadas no estudo de cinco bateladas.

O analista deverá indicar, considerando os resultados da reanálise, um lote para uso nos estudos toxicológicos. O lote reanalisado estará apto para ser utilizado nos estudos toxicológicos quando a concentração da(s) impureza(s) de interesse estiver igual ou maior que o nível que levou o processo à Fase II, desde que esteja abaixo ou igual ao respectivo limite máximo declarado. Caso a concentração da impureza em todos os lotes reanalisados tenha diminuído a ponto de não ser mais necessária a Fase II, estes lotes não poderão ser utilizados nos estudos toxicológicos solicitados. Desta forma, deverá ser solicitada condução de estudos toxicológicos com nova amostra, com perfil adequado para a avaliação.

5.3.1. Critérios para Solicitação dos Estudos Toxicológicos e Avaliação

Devem ser considerados os critérios abaixo para a solicitação de estudos:

1. Em qualquer nível de impureza nova ou incrementada, estudo de relação estrutura atividade (REA);
2. Quando a impureza estiver declarada nos níveis de >0.1 a $<1\%$, o Teste de Ames com o produto técnico ou com a impureza, a não ser que haja boas indicações de que outro tipo de teste de genotoxicidade possa ser mais apropriado, por exemplo, quando houver evidência de REA para um efeito no fuso mitótico, onde o teste de micronúcleo é o mais indicado;
3. Quando a impureza estiver declarada em níveis $\geq 1\%$ na declaração do produto técnico equivalente:
 - 3.1. Teste de Ames;
 - 3.2. Teste de micronúcleo;
 - 3.3. Teste de sensibilização dérmica;

3.4. Toxicidade oral aguda; sempre que não houver dados agudos disponíveis para a impureza ou quando o cálculo de incremento de perigo do ingrediente ativo for maior que 10%:

Quando a impureza nova ou incrementada for uma substância usada como matéria-prima, intermediário, solvente ou aditivo poderá ser solicitada a Ficha de Segurança de Produtos Químicos (FISPQ), quando não disponível na internet, com o objetivo de verificar se existem dados toxicológicos confiáveis para esse tipo de impureza.

Para diminuir o erro da estimativa os dados de perigo da impureza devem ser referenciados. Devem ser utilizados dados oriundos de referências conhecidas, de preferência de bases de dados toxicológicas, onde dados do estudo podem ser obtidos, como protocolo, espécie, laboratório, data etc.

Quando as referências bibliográficas forem suficientes, deve-se avaliar a relevância da impureza considerando os seguintes critérios:

- (i) se a natureza da toxicidade da impureza for considerada similar a do ingrediente ativo, ou seja, existirem dados de perigo comparáveis do ingrediente ativo e da impureza, por exemplo, dados de DL50 oral não podem ser comparados com DL50 dérmica;
- (ii) se os efeitos tóxicos da impureza podem ser considerados aditivos, por exemplo, pode haver diminuição da DL50 oral do produto devido a presença da impureza, e
- (iii) que a toxicidade da impureza esteja determinada ou seja possível estimá-la a partir de dados de estrutura atividade.

Os cálculos são apresentados na íntegra, para maior clareza, mas pode ser simplificado omitindo o prazo para o risco relativo do ingrediente ativo (= 1).

Cálculo

- (i) Cálculo do perigo relativo da impureza (RelHazimp) com base no dado de perigo da impureza (Hazimp) e do ingrediente ativo (Hazai).

$$\text{RelHazimp} = (\text{Hazai}/\text{Hazimp})$$

O perigo relativo do ingrediente ativo (RelHazai) é 1.

- (ii) Cálculo do aumento teórico máximo de perigo da mistura de ingrediente ativo/impureza (MTIHaz), como uma proporção do perigo ingrediente ativo (Hazai), do mínimo de pureza do produto técnico (%aimin) e o conteúdo máximo teórico da impureza (%impmax).

$$\text{MTIHaz} = ((\%aimin \times \text{RelHazai}) + (\%impmax \times \text{RelHazimp})) / (\%aimin \times \text{RelHazai})$$

- (iii) Cálculo do nível máximo aceitável da concentração da impureza (%Impmaxaccept) pela substituição do limite de 1.1 (i.e. +10%) para o MTIHaz e %Impmaxaccept da %impmax, na equação (ii):





$$1.1 = ((\%aimin \times RelHazai) + (\%Impmaxaccept \times RelHazimp))/(\%aimin \times RelHazai)$$

E rearranjando a equação (iii):

$$\%Impmaxaccept = ((1.1 \times \%aimin \times RelHazai) - (\%aimin \times RelHazai))/RelHazimp$$

Onde

Hazai = valor de perigo do ingrediente ativo;

Hazimp = valor de perigo da impureza;

RelHazimp = razão entre o perigo da impureza e o perigo do ingrediente ativo

RelHazai = razão de perigo do ingrediente ativo (=1);

%aimin = limite mínimo de ingrediente ativo;

%impmax = limite máximo teórico da impureza;

MTIHaz = aumento máximo teórico do perigo devido a impureza;

%impmaxaccept = máximo aceitável do teor de impureza.

Se os cálculos acima apresentarem resultados para o MTHaz menor que 10% a impureza é não relevante e deve-se considerar sobre a real necessidade de solicitação do estudo de toxicidade aguda.

Os estudos toxicológicos devem ser conduzidos com produto cuja composição qualitativa e quantitativa esteja determinada e com níveis de impurezas próximos aos declarados.

Os testes de mutagênese gênica e cromossômica e sensibilização dérmica devem estar de acordo com as orientações do Ofício ANVISA nº 02/2009.

Deve ser ressaltado em exigência que o estudo de sensibilização dérmica deve ser preferencialmente conduzido com o protocolo OECD nº 429 (Local Lymph Node Assay-LLNA).

Estudos de REA deverão apresentar todos os endpoints possíveis de serem avaliados in silico no programa escolhido para a impureza e para o ingrediente ativo. Deve-se avaliar a confiabilidade do dado gerado pelo programa e o suporte científico.

Quando os alertas encontrados forem diferentes daqueles do ingrediente ativo, a avaliação do REA deve levar em consideração os seguintes critérios:

1. Quando houver alerta para endpoint agudo, deverá ser solicitado o estudo referente ao alerta gerado; no entanto, quando se tratar de endpoints de irritação dérmica e ocular, esses estudos não devem ser solicitados;
2. Quando houver alerta de mutagenicidade gênica ou cromossômica, deve-se verificar se o estudo entregue é suficiente para elucidar esse alerta;
3. Para os casos onde o limite máximo da impureza for inferior a 1% e houver alerta de mutagenicidade cromossômica, o estudo referido deverá ser solicitado para elucidar o alerta gerado.

Dependendo dos alertas apontados pelo programa de REA, poderão ser solicitados estudos toxicológicos da Fase III.





5.3.2. Equivalência do Perfil Toxicológico (Anexo X, Item 4 – Decreto Nº 4074/02)

Os produtos serão considerados equivalentes na Fase II quando:

1. As impurezas novas e/ou incrementadas não apresentarem alertas (REA) diferentes dos obtidos para o ingrediente ativo relacionados a endpoints que somente poderão ser investigados com estudos da Fase III.
2. Os estudos de mutagênese e sensibilização dérmica apresentarem resultados negativos. Resultados positivos dos estudos de mutagênese e sensibilização dérmica poderão ocorrer quando o produto de referência possuir esse mesmo resultado, sendo comparado por teste.
3. O resultado obtido no teste de toxicidade oral aguda não ultrapassar o fator 2 em relação ao resultado do produto de referência.

Para a comparação dos resultados dos estudos onde o fator 2 é utilizado, deve-se atentar para as doses utilizadas nos estudos e as diferenças entre os protocolos. Quando o protocolo utilizado para a determinação da DL50 oral for o OECD 423/01 deve se observar, para o cálculo do fator 2, a faixa de exposição e não o cut-off determinado no estudo.

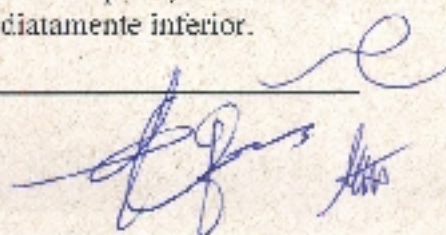
Caso o produto não atenda os critérios estipulados acima o produto deverá ser encaminhado para Fase III.

5.4. Fase III – Relativa a saúde

Quando o produto não for considerado equivalente na Fase II deve se solicitar, com base nos alertas do REA, os estudos necessários para elucidar o incremento de perigo com relação ao produto de referência.

1. Quando houver alerta de carcinogenicidade devem ser considerados os resultados dos estudos de genotoxicidade. Se esses não forem suficientes para elucidar esse endpoint, por exemplo, modo de ação não genotóxico, poderão ser solicitados inicialmente os estudos de toxicidade crônica na espécie em que haja estudo disponível para o produto de referência onde os níveis de dose e o órgão alvo tiverem sido suficientemente estabelecidos e que possam subsidiar a comparação. Deve-se avaliar ainda se o mecanismo de ação predito já está consolidado cientificamente e se não existem múltiplos mecanismos possíveis. Nesse último caso deve-se considerar a real necessidade da solicitação desse estudo, considerando a fragilidade da predição nesses casos.
2. Quando houver alerta de desenvolvimento/reprodução deve ser solicitado estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento na espécie em que haja estudo disponível para o produto de referência onde os níveis de dose e o órgão alvo tiverem sido suficientemente estabelecidos e que possam subsidiar a comparação.
3. Quando houver alerta para disfunção endócrina, devem ser solicitados os estudos de acordo com os protocolos validados disponíveis. Caso sejam obtidos resultados positivos o produto é PIOR.

Para a comparação dos resultados dos estudos na Fase III, os resultados dos estudos toxicológicos não devem diferir de um fator maior do que 2 ou, se maior do que 2, o dado deve estar entre o NOAEL ou NOEL do produto de referência e sua dose imediatamente inferior.



Exemplos

Doses do referência

0	3	10	30	(mg/kg pe)
---	---	----	----	------------

Doses do candidato a equivalente

0	4	16	54	(mg/kg pe)
---	---	----	----	------------

Se considerarmos o NOAEL do referência igual a 10 mg/kg p.e. e aplicarmos o fator 2, teremos o valor 5 ($10/2 = 5$).

Considerando os seguintes valores de NOAEL:

- 4: embora a dose de 4 mg seja menor do que 5, está contida no intervalo entre o NOAEL do referência (10) e a dose imediatamente inferior utilizada (3) -> ok
- 16: é maior que 5 -> ok

Considerando-se o NOAEL do referência como 30 mg/kg p.e., aplicando-se o fator 2 temos $30/2=15$.

Considerando os seguintes valores de NOAEL:

- 4: é menor que 15 e não está entre 10 e 30 -> não é equivalente
- 16: é maior do que 15 -> ok
- 54: é maior do que 15 -> ok

Não deve haver mudanças na avaliação dos estudos que produzam resultados diferentes dos obtidos no produto de referência.

5.5. Fase III – Relativa ao meio ambiente

Caso a avaliação de Fase III relativa a saúde seja inconclusiva, ou seja, quando não for possível determinar a equivalência ou não equivalência, a avaliação do pleito seguirá para a Fase III relativa aos aspectos do meio ambiente. Neste caso poderão ser solicitados estudos ecotoxicológicos constantes no item 16.9 do Decreto 4.074/02, os quais deverão obedecer aos critérios do item 5.1 do mesmo Decreto.

6. LEGISLAÇÃO DE REFERÊNCIA

- ✓ BRASIL, Lei nº 7802 de 11 de julho de 1989, Presidência da República, DOU - Diário Oficial da União.
- ✓ BRASIL, Decreto nº 4074 de 04 de janeiro de 2002, Presidência da República, DOU - Diário Oficial da União de 08 de janeiro de 2002.
- ✓ BRASIL, Instrução Normativa Interministerial nº 49 de 20 de agosto de 2002, Ministério da Saúde, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e Ministério do Meio Ambiente, DOU - Diário Oficial da União de 21 de agosto de 2002.
- ✓ BRASIL, Portaria nº 03 de 16 de janeiro de 1992, Presidência da República, DOU - Diário Oficial da União.



- ✓ FAO/OMS, Manual sobre elaboración y empleo de las especificaciones de la FAO y de la OMS para plaguicidas, 1ª Edição, Roma-Itália.
- ✓ EEC, Documento de orientação na avaliação de equivalência de materiais técnicos de substâncias regulamentadas sob a Diretiva do Conselho 91/414/EEC. Sanco/10597/2003-revisão 7-final de 6 de abril de 2005.

