



Webinar: Check lists de peticionamento de enzimas como coadjuvantes de tecnologia e novos ingredientes

25/10/2021

**Gerência de Avaliação de Risco e Eficácia (GEARE)
Gerência Geral de Alimentos (GGALI)**



Objetivos

Base Legal e documentos orientativos (Guias)

Fluxo Administrativo das Petições de Avaliação de Segurança para enzimas como coadjuvantes de tecnologia e de Segurança e Eficácia de Enzimas como Ingredientes

Check list de peticionamento: Principais etapas e componentes da avaliação de segurança de uma nova enzima como coadjuvante de tecnologia

Check list de peticionamento: Principais etapas e componentes da avaliação de segurança de uma nova enzima como novo alimento/ingrediente



Base Legal

Comprovação pré-mercado da segurança de uso de enzimas como coadjuvantes alimentares

RDC 53/14 – Lista de enzimas, aditivos alimentares e veículos autorizados em preparações enzimáticas para uso na produção de alimentos em geral.

RDC 54/14 - Regulamento Técnico sobre enzimas e preparações enzimáticas para uso na produção de alimentos em geral.



Avaliação de Segurança

Avaliação de segurança baseada nos documentos técnico-científicos apresentados pelo interessado.

**Principais
objetivos**

Verificar se o processo de fabricação não introduz ou concentra substâncias com potencial danoso à saúde.

Verificar se a indicação de consumo não extrapola níveis considerados seguros.



Enzimas como coadjuvantes

Preparação enzimática: formulação constituída por uma ou mais enzimas, com a incorporação de ingredientes ou aditivos alimentares, a fim de facilitar o seu armazenamento, comercialização, padronização, diluição ou dissolução

Coadjuvante de tecnologia de fabricação: toda substância, excluindo os equipamentos e os utensílios utilizados na elaboração e/ou conservação de um produto, que não se consome por si só como ingrediente alimentar e que se emprega intencionalmente na elaboração de matérias-primas, alimentos ou seus ingredientes, para obter uma finalidade tecnológica durante o tratamento ou fabricação e que deverá ser eliminada do alimento ou inativada, podendo admitir-se no produto final a presença de traços de substância ou seus derivados

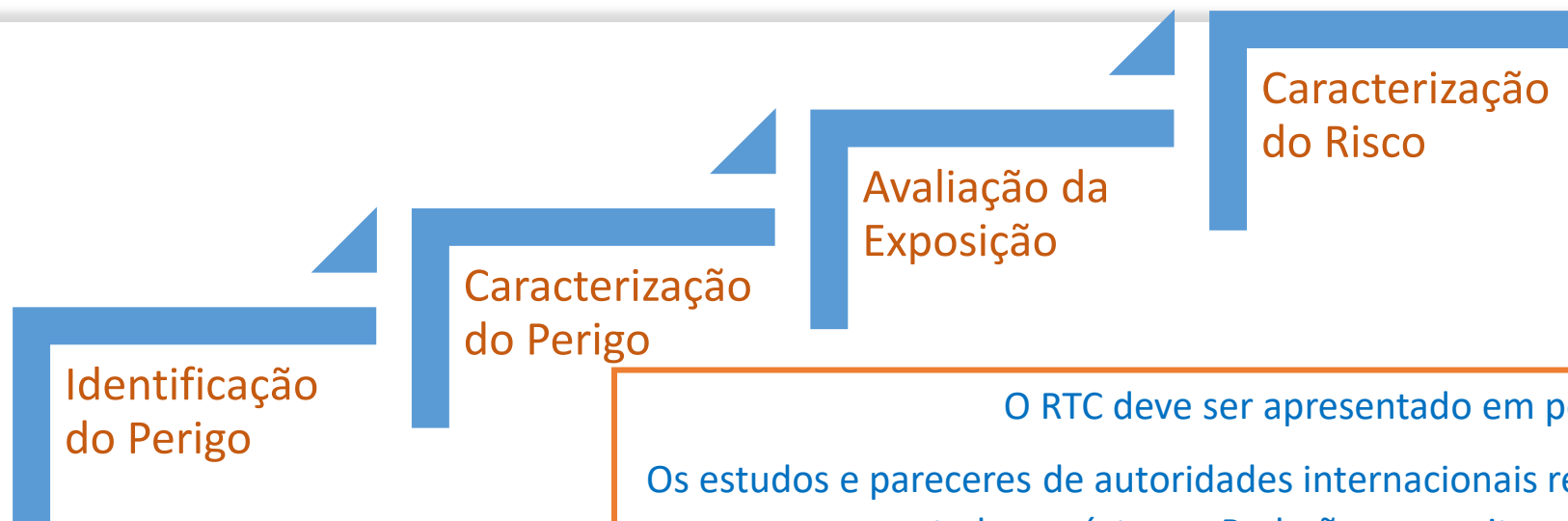


Check-list: Relação de documentos de Instrução

1. Ficha de Cadastro de Empresa (FCE) – para empresa não cadastrada
2. Folha de rosto de petição:
 - ✓ Identificação da empresa requerente (Razão social, endereço, CNPJ, e-mail);
 - ✓ Identificação do fabricante da preparação enzimática (Razão social, endereço completo, CNPJ, e-mail);
 - ✓ Nome comum e sinônimos da enzima, indicando a fonte, marca ou nome comercial (se aplicável);
 - ✓ Finalidade e condições de uso:
 - Finalidade de uso: descrever o propósito da preparação enzimática;
 - Categorias de produtos: listar as categorias de alimentos em que a preparação enzimática será utilizada;
 - Recomendação de uso: informar os limites de uso da preparação enzimática;



Check-list: Relatório Técnico-Científico



O RTC deve ser apresentado em português.

Os estudos e pareceres de autoridades internacionais referenciados no RTC devem ser apresentados na íntegra. Poderão ser aceitos em inglês ou espanhol

A não apresentação de algum item do RTC (*check-list*) deve ser justificada por meio de racional técnico-científico que comprove que a ausência da informação ou do documento não compromete a conclusão sobre a segurança da preparação enzimática.





Check-list: Identificação do Perigo

Objeto da petição de avaliação de segurança: **Nova preparação enzimática.**

As categorias de alimentos onde será adicionado devem ser indicadas (condições de uso).

Caracterização do novo ingrediente:

- ✓ Identificar perigos presentes na preparação enzimática;
- ✓ Verificar a identidade da enzima;
- ✓ Garantir que a preparação enzimática tem a qualidade necessária para ser usado de forma segura.



Check-list: Caracterização da Preparação Enzimática

1ª) Identificação/caracterização clara, precisa e detalhada da nova preparação enzimática

- ✓ Nome comum e sinônimos (quando aplicável);
- ✓ Classificação da enzima no IUBMB e número CAS
- ✓ Forma de apresentação e formulação incluindo os aditivos e veículos
- ✓ Massa molecular e sequência de aminoácidos
- ✓ Especificação de pureza e identidade
- ✓ Fonte e processos de fabricação



As preparações enzimáticas devem obedecer os parâmetros estabelecidos pelo JECFA para metais pesados, microrganismos, atividade antimicrobiana

Deve-se apresentar o percentual de TOS da preparação enzimática

Para enzimas obtidas de fungos: micotoxinas



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Check-list: Caracterização da Preparação Enzimática

1ª) Identificação/caracterização clara, precisa e detalhada da nova preparação enzimática

- ✓ Atividade enzimática, substratos e produtos de reação, cofatores
- ✓ Ph e temperatura ótimos e fatores inibidores e ativadores
- ✓ Caracterização de possíveis efeitos adversos
- ✓ Dados sobre alergenicidade
- ✓ Dados de estabilidade antes do uso



Para a alergenicidade, recomenda-se a pesquisa de homologia da sequência da aminoácidos a alérgenos conhecidos

Base: allergeonline

Para fonte de MO, pode-se consultar os alérgenos associados ao MO em www.allergen.org



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Check-list: Caracterização da Preparação Enzimática

1ª) Identificação/caracterização clara, precisa e detalhada da nova preparação enzimática

✓ Fonte e processos de fabricação

➤ Produção a partir de microrganismos

- Identificação taxonômica
- Identificação da cepa e do local de depósito
- Identificação do grupo ou classe de risco
- Histórico de uso seguro



Em caso de OGM, os dados devem ser fornecidos para doador e receptor



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Check-list: Caracterização da Preparação Enzimática

1ª) Identificação/caracterização clara, precisa e detalhada da nova preparação enzimática

✓ Fonte e processos de fabricação

➤ Produção a partir de microrganismos

- Dados e estudos de estabilidade da cepa geneticamente modificada (de produção)
- Descrição detalhada do processo de produção e do controle de qualidade
- Patogenicidade e toxigenicidade
- Dados de resistência microbiana

Em caso de OGM, os dados devem ser fornecidos para doador e receptor



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Check-list: Caracterização da Preparação Enzimática

1ª) Identificação/caracterização clara, precisa e detalhada da nova preparação enzimática

✓ Fonte e processos de fabricação

➤ Produção a partir de microrganismos

- Para OGM
- Dados de resistência microbiana e identificação dos antibióticos para os quais marcadores de resistência tenham sido utilizados;
- Descrição da modificação genética, incluindo caracterização do DNA introduzido e o método de integração do DNA recombinante ao cromossomo;
- Dados sobre eventuais toxinas e outros metabólitos não seguros sintetizados em decorrência da modificação
- Documentação que comprove que a enzima foi purificada de forma a não conter o microrganismo nem traços de seu material genético recombinante

Em caso de OGM, os dados devem ser fornecidos para doador e receptor

Se houver OGM no produto: Lei de Biossegurança



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Check-list: Caracterização do Perigo

Informações toxicológicas

- ✓ Os estudos toxicológicos devem ser conduzidos com a preparação enzimática objeto da petição. Caso sejam distintas, deve ser apresentado racional técnico-científico que justifique a extrapolação dos resultados.
- ✓ Os estudos toxicológicos devem ser conduzidos de acordo com diretrizes internacionais (OCDE) e BPL. Desvios e adaptações devem ser justificados.



Check-list: Caracterização do Perigo

- ✓ **Genotoxicidade** (estudos *in vitro* e *in vivo*): fornece informações sobre indução de mutação de genes, alterações cromossômicas numéricas e estruturais.

Requisito mínimo:

- Teste de mutação reversa bacteriana em *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli* (OCDE TG 471);
- Teste de micronúcleo *in vitro* com células de mamíferos (OCDE TG 487).



Check-list: Caracterização do Perigo

- ✓ **Estudo de toxicidade subcrônica de 90 dias em ratos (OECD TG 408)**
 - Requerimento mínimo para determinação de um NOAEL e demonstração da segurança de consumo em longo prazo.



Check-list: Caracterização do Perigo

- ✓ **Revisão recente da literatura científica** para identificação de outros aspectos relacionados à segurança do novo ingrediente.
- ✓ **Evidências sobre histórico de uso seguro da preparação enzimática**
 - Evidências científicas, registros históricos, informações comerciais oficiais de produção e venda, e documentos publicados por autoridades internacionais que atestem o uso da preparação enzimática.



Determinação do valor de segurança

Estudo toxicológico de doses repetidas de 90 dias em ratos (Requerimento mínimo para demonstrar segurança de consumo do alimento a longo prazo).

Estudos toxicológicos crônicos: quando há indícios de efeitos a longo prazo.

NOAEL
UF 100

Metodologias de maior aplicabilidade na determinação do valor de segurança de uso de alimentos e ingredientes:

-IDA: estimativa da quantidade de uma substância, expressa com base no peso corporal, que pode ser consumida diariamente por toda a vida sem risco à saúde apreciável.

-UL: quantidade máxima de ingestão habitual de todas as fontes de um nutriente ou substância bioativa considerada improvável de resultar em efeitos adversos à saúde de humanos.

Metodologias distintas devem ser fundamentadas e justificadas com base em referencial teórico-científico.



Check-list: Caracterização do Risco

✓ Finalidade e condições de uso

- Descrever a finalidade tecnológica da preparação enzimática para todas as categorias de alimentos em que se pretende utilizar o coadjuvante;
- Categorias onde será utilizado, níveis de adição – enviar o uso em mg/TOS/kg



Check-list: Caracterização do Risco

✓ Avaliação da exposição alimentar

- Recomenda-se o uso do Método Budget
- Deve-se apresentar o memorial de cálculo da exposição alimentar
- Se for necessário, refinar os dados de consumo de acordo com os dados da população brasileira
- O consumo deve ser estimado com base nos níveis de uso propostos e nos dados de consumo alimentar, considerando as categorias de produtos onde o ingrediente será utilizado e o aporte advindo da alimentação.

Conclusão sobre a caracterização do risco

Estimativa da ingestão provável da preparação enzima objeto de análise.

Margem de exposição



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Check-list: Caracterização do Risco

- ✓ Informações sobre avaliações e aprovações de autoridades regulatórias internacionais a fim de subsidiar a avaliação
- Documentos que atestem a aprovação da preparação enzimática por autoridades regulatórias internacionais e que permitam sua identificação precisa, processo de produção, condições de uso aprovadas e análise de risco realizada.



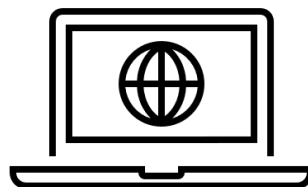
Exigências – RDC 204/2005

- ✓ **Exigência** - providência que pode ser utilizada como diligência ao processo, quando a autoridade sanitária entender necessária a solicitação de informações ou esclarecimentos sobre a documentação que instrui as petições protocolizadas na ANVISA.
 - As petições somente poderão ser passíveis de exigências com vistas a informações e esclarecimentos sobre a documentação instruída quando do seu protocolo.
 - Não são passíveis de exigência técnica as petições que não estiverem instruídas com a documentação exigida quando do seu protocolo, incluindo o comprovante de recolhimento da taxa, quando couber.
- ✓ A **insuficiência da documentação técnica exigida** quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com **resultado insatisfatório pelos documentos apresentados** ensejam o **indeferimento** da petição.



Ferramenta de consulta de enzimas aprovadas como coadjuvantes

Como saber se uma enzima foi autorizada pela Anvisa?





Check-list: Caracterização do Perigo

- ✓ **Estudos de ADME:** dados e informações sobre as características toxicocinéticas, biodisponibilidade e mecanismos de toxicidade.
- ✓ **Genotoxicidade** (estudos *in vitro* e *in vivo*): fornece informações sobre indução de mutação de genes, alterações cromossômicas numéricas e estruturais.

Requisito mínimo:

- Teste de mutação reversa bacteriana em *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli* (OCDE TG 471);
- Teste de micronúcleo *in vitro* com células de mamíferos (OCDE TG 487).

Resultados positivos nos testes *in vitro* demandam a realização de testes *in vivo*. Testes *in vivo* recomendados:

- Teste de micronúcleo em eritrócito de mamífero (OCDE TG 474);
- Teste de aberração cromossômica *in vivo* (OCDE TG 475);
- Teste de síntese de DNA não programada (UDS) usando células de fígado de mamífero *in vivo* (OCDE TG 486);
- Teste de mutação genética com roedores transgênicos (OCDE TG 488);
- Teste de cometa (OCDE TG 489).





Check-list: Caracterização do Perigo

- ✓ **Estudos em humanos** cujos desfechos tenham avaliado **parâmetros de segurança, tolerância e efeitos adversos**
 - O delineamento do estudo deve ser compatível com o ingrediente objeto da petição e suas condições de uso, considerando as doses, a duração, o número de indivíduos e a representatividade da população exposta no estudo.
- ✓ **Revisão recente da literatura científica** para identificação de outros aspectos relacionados à segurança do novo ingrediente.
- ✓ **Evidências sobre histórico de uso seguro como alimento**
 - Evidências científicas, registros históricos, informações comerciais oficiais de produção e venda, dados de pesquisas sobre aquisição ou consumo alimentar e documentos publicados por autoridades internacionais que atestem o consumo do alimento, por determinada população, durante duas ou mais gerações.
 - Dados que descrevam o uso limitado do alimento, por períodos curtos ou que não sejam compatíveis com a forma de preparo e consumo pretendida, não são adequados para demonstração de um histórico de uso seguro.



Determinação do valor de segurança

Estudo toxicológico de doses repetidas de 90 dias em ratos (Requerimento mínimo para demonstrar segurança de consumo do alimento a longo prazo).

Estudos toxicológicos crônicos: quando há indícios de efeitos a longo prazo.

NOAEL
UF 100

Metodologias de maior aplicabilidade na determinação do valor de segurança de uso de alimentos e ingredientes:

-IDA: estimativa da quantidade de uma substância, expressa com base no peso corporal, que pode ser consumida diariamente por toda a vida sem risco à saúde apreciável.

-UL: quantidade máxima de ingestão habitual de todas as fontes de um nutriente ou substância bioativa considerada improvável de resultar em efeitos adversos à saúde de humanos.

Metodologias distintas devem ser fundamentadas e justificadas com base em referencial teórico-científico.



Check-list: Caracterização do Risco

✓ Abordagem determinística para avaliação da exposição

- Informações sobre as principais fontes alimentares do novo ingrediente;
- Dados de consumo alimentar pela população brasileira. Caso dados nacionais não estejam disponíveis, podem ser utilizados dados de outros países;
- O consumo deve ser estimado com base nos níveis de uso propostos e nos dados de consumo alimentar, considerando as categorias de produtos onde o ingrediente será utilizado e o aporte advindo da alimentação.

Conclusão sobre a caracterização do risco

Estimativa da ingestão provável do alimento ou ingrediente objeto de análise.



Valor de Segurança



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Check-list: Caracterização do Risco

✓ Finalidade e condições de uso

- Descrição clara do propósito de uso do novo alimento/novo ingrediente (função nutricional, fisiológica, metabólica ou sensorial);
- Categorias onde será utilizado, níveis de adição, dosagem diária (limites mínimo e máximo) e público-alvo;
- Recomendações sobre armazenamento, manuseio, preparo e consumo, entre outros.



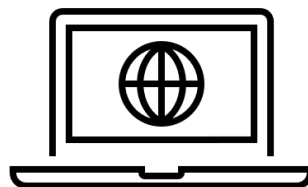
Comprovação da Eficácia

- **RES 18/1999 – alegação funcional ou de saúde**
 - **Deve ser explicitado o texto da alegação pretendida pela requerente.**
 - **Evidências científicas aplicáveis à comprovação da alegação de propriedade funcional ou de saúde**
 - **Os desfechos utilizados para embasar a alegação e a busca da evidência nas bases de dados devem ser claramente descritos, bem como intervenção, matriz e público-alvo.**
 - **Análise do nível da evidência a partir dos estudos incluídos, considerando a qualidade dos estudos, a consistência e a força da associação em relação ao efeito alegado;**
 - **Conclusão baseada na análise da totalidade da evidência para sustentar a alegação pleiteada**



Ferramenta de consulta de novos alimentos e novos ingrediente autorizados

Como saber se um ingrediente ou alimento foi autorizado pela Anvisa?





Obrigada!

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200
CEP: 71205-050
Brasília - DF
Telefone: 61 3462 6000

www.anvisa.gov.br
www.twitter.com/anvisa_oficial
Anvisa Atende: 0800-642-9782
ouvidoria@anvisa.gov.br

