

Avaliação de Produtos Técnicos por Equivalência

Procedimentos Técnicos e Administrativos



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E
DO ABASTECIMENTO



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária



Reflexões...



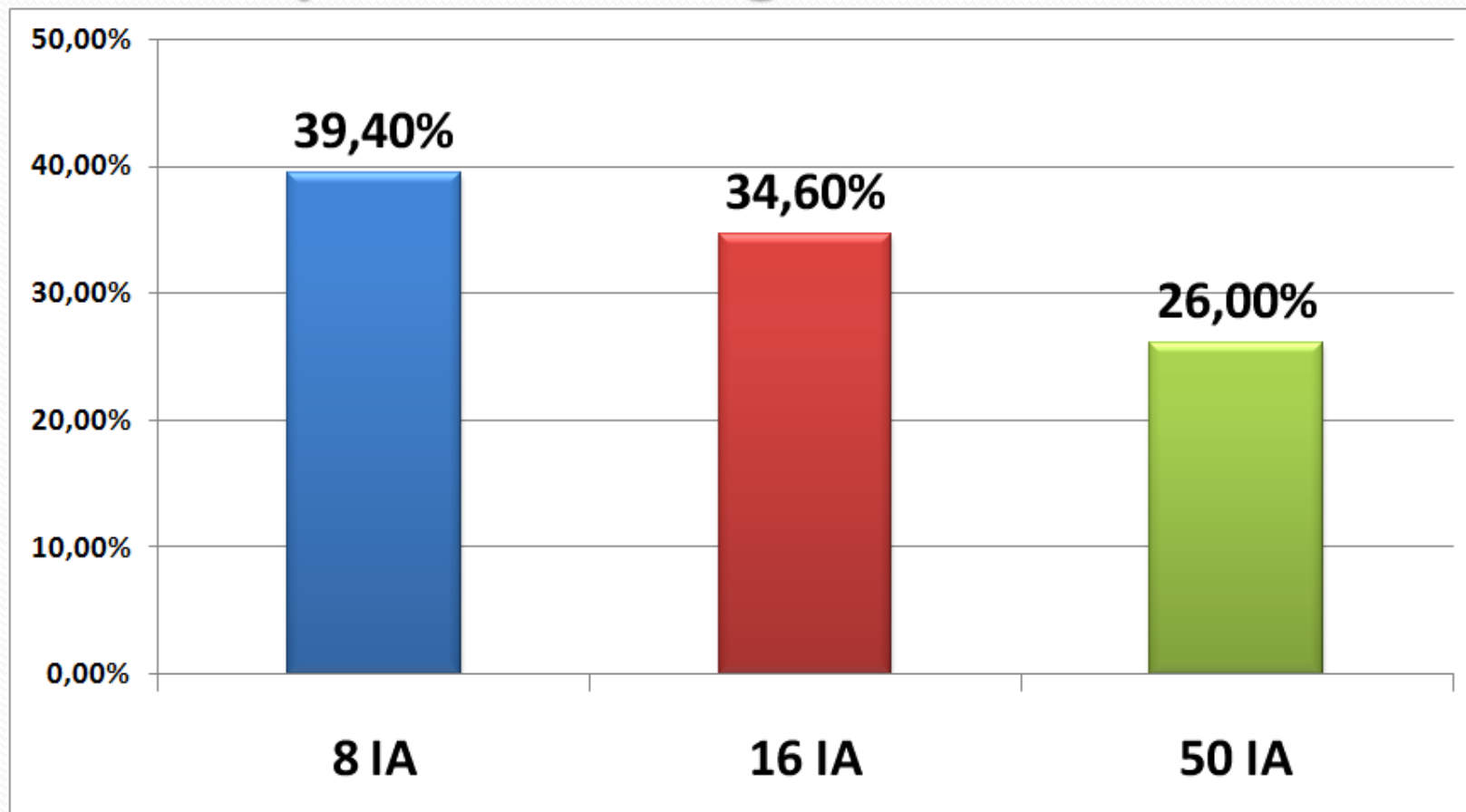
MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E
DO ABASTECIMENTO



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária



Distribuição de ingrediente ativos entre os pleitos de registro de PTE



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E DO ABASTECIMENTO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Distribuição de ingrediente ativos entre os pleitos de registro de PTE

IA	Nº PLEITOS	Nº IA	% do TOTAL	% PTE
glifosato	29	8 IA	9,2	39,4
2,4-D	18		5,7	
dicloreto de paraquate	16		5,1	
fipronil	15		4,8	
diurom	13		4,1	
imidacloprido	13		4,1	
azoxistrobina	10		3,2	
lambda cialotrina	10		3,2	



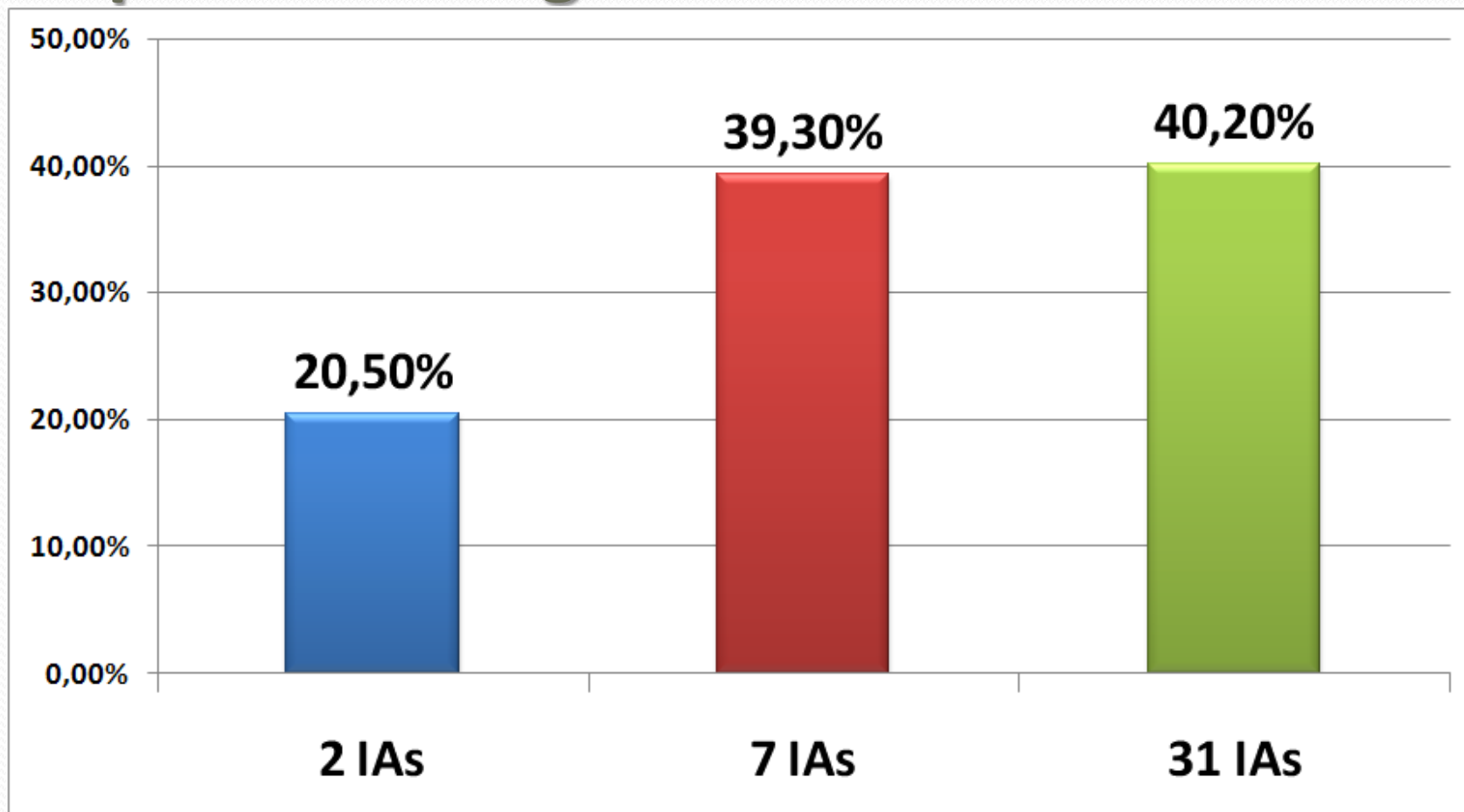
MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E
DO ABASTECIMENTO



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária



Distribuição de ingrediente ativos entre os pleitos de registro de PTE em análise



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E DO ABASTECIMENTO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

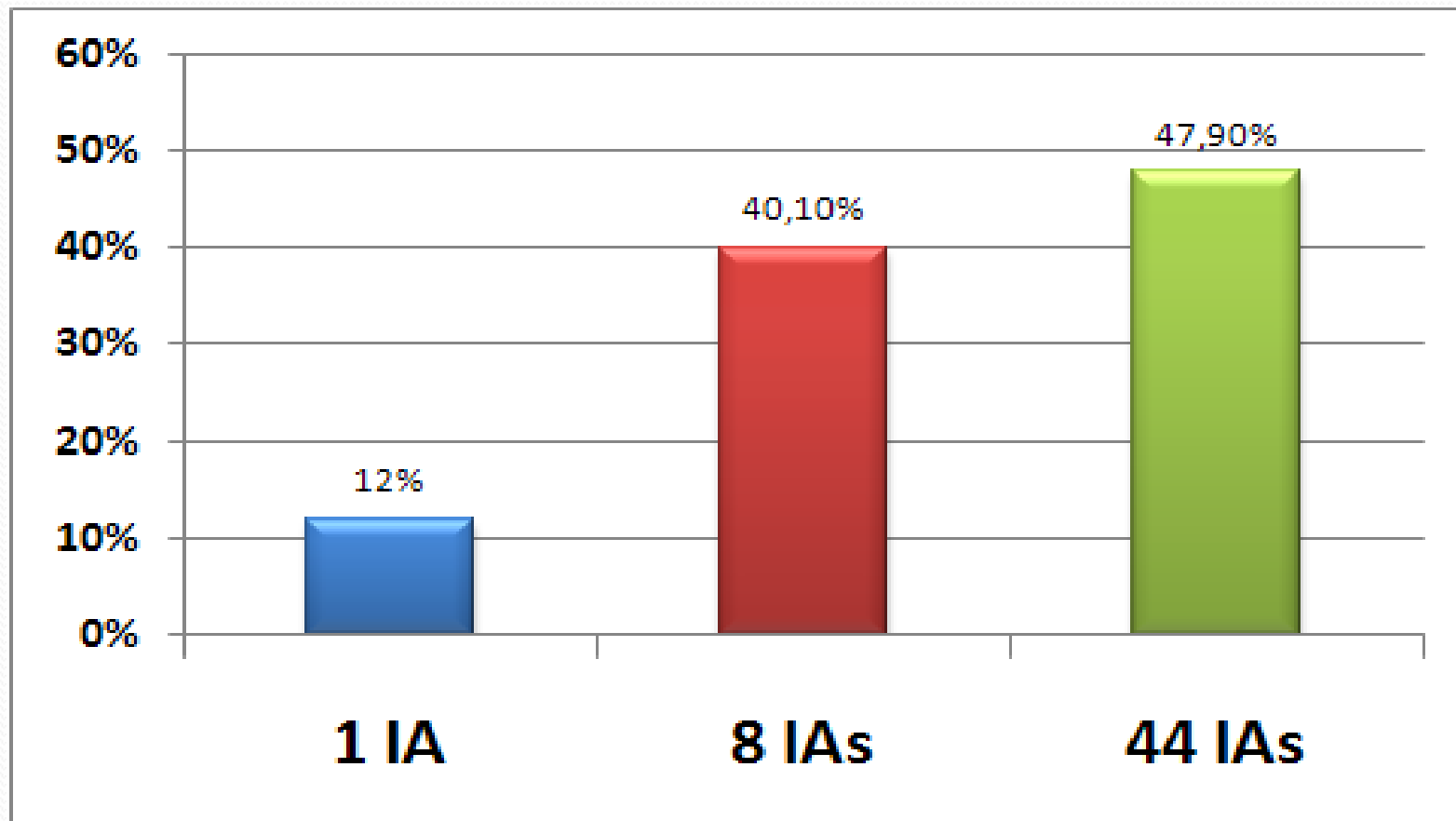


Distribuição de ingrediente ativos entre os pleitos de registro de PTE em análise

IA	Nº PLEITOS	Nº IA	% do TOTAL	% PTE
imidacloprido	14	2	12,0	20,5
glifosato	10		8,5	
fipronil	9	7	7,7	39,3
cipermetrina	8		6,8	
metribuzin	8		6,8	
Flutriafol	6		5,1	
clomazona	5		4,3	
diurom	5		4,3	
Tebuconazol	5		4,3	



Distribuição de ingrediente ativos entre os pleitos de registro de PTE concluídos entre janeiro de 2009 e setembro de 2011



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E DO ABASTECIMENTO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Distribuição de ingrediente ativos entre os pleitos de registro de PTE concluídos entre janeiro de 2009 e setembro de 2011

	Nº de pleitos	% TOTAL PTE	Nº de IA
glifosato	17	12,0	1
acefato	9	6,3	8
tebuconazol	8	5,6	
carbendazim	7	4,9	
hexazinona	7	4,9	
lambda-cialotrina	7	4,9	
nicossulfurom	7	4,9	
imidacloprido	6	4,2	
picloram	6	4,2	



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E DO ABASTECIMENTO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Situação...



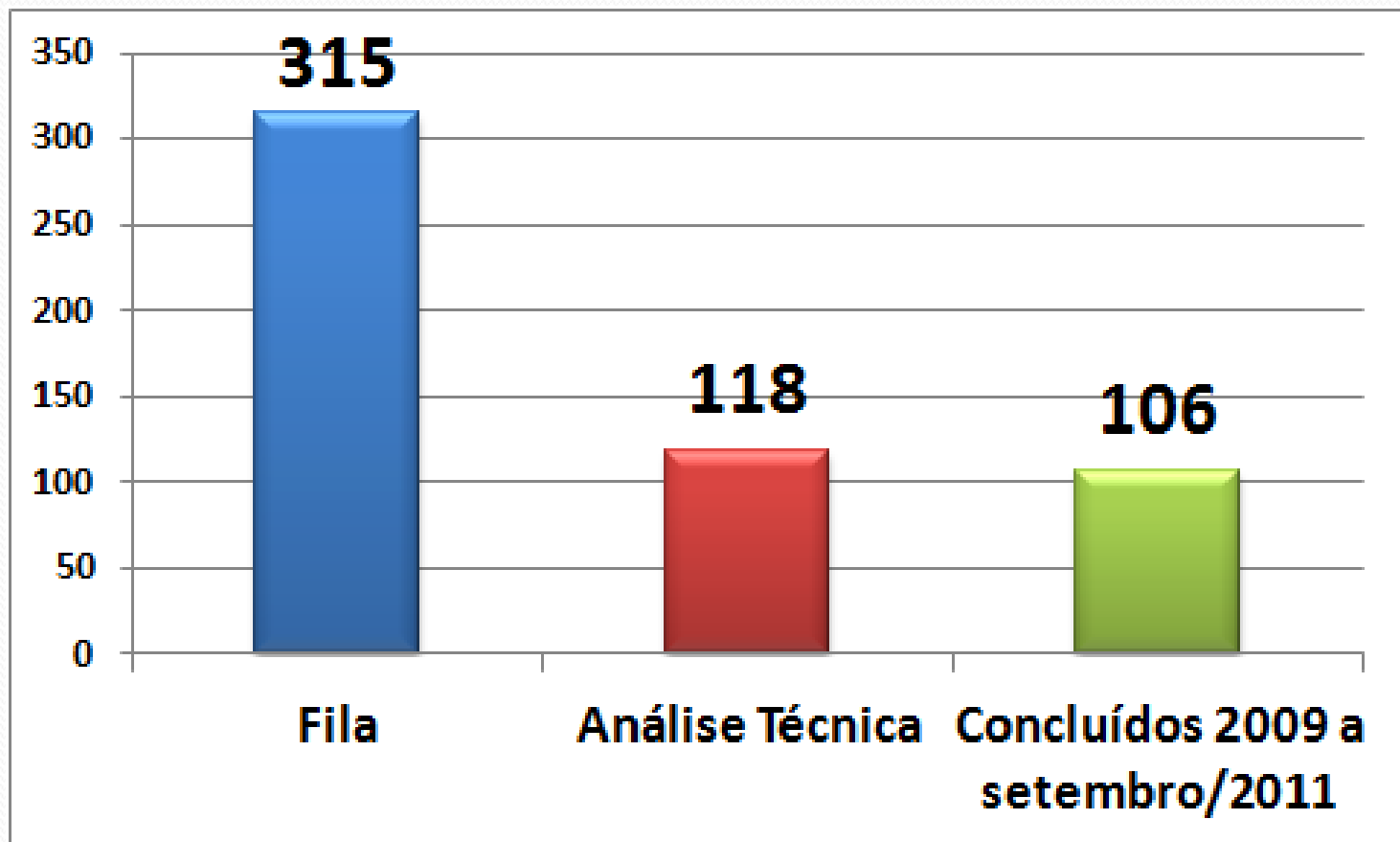
MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E
DO ABASTECIMENTO



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária



Pleitos de registro de Produtos Técnicos Equivalentes em outubro de 2011



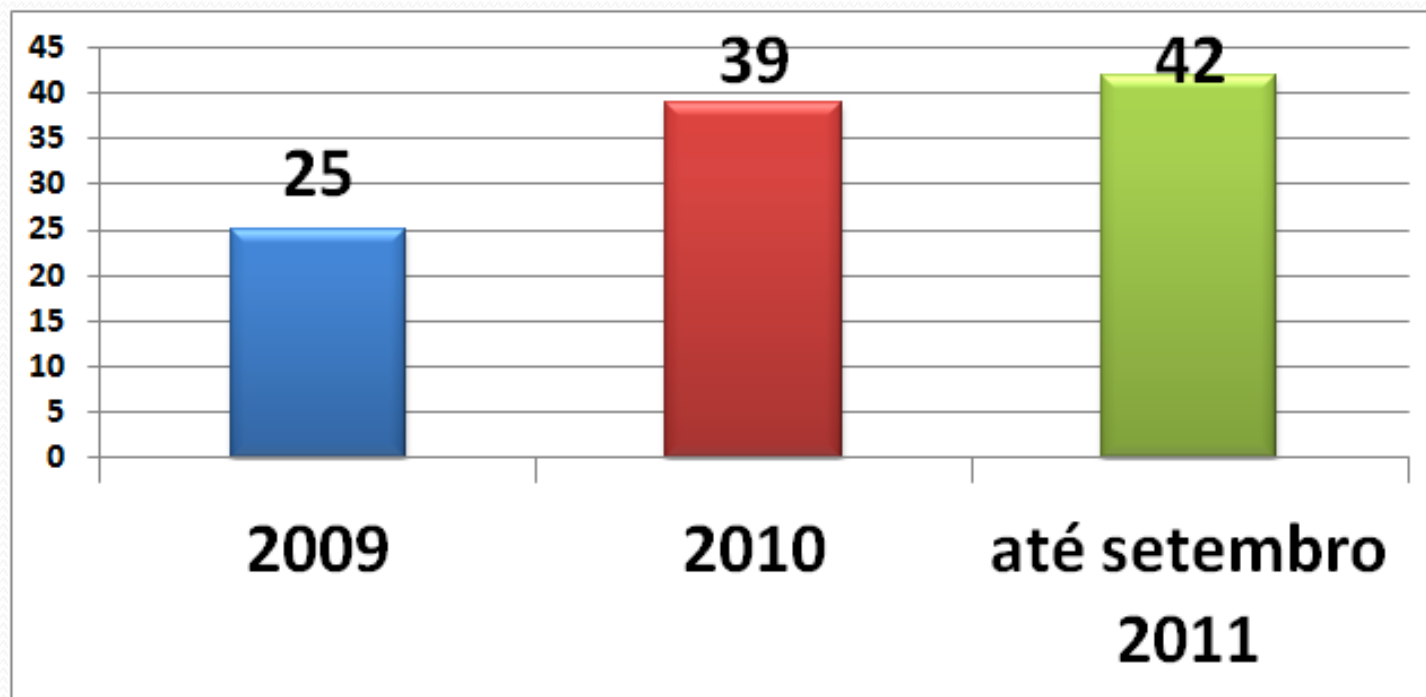
MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E
DO ABASTECIMENTO



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária



Pleitos de registro de Produtos Técnicos Equivalentes concluídos entre 2009 e outubro de 2011



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E DO ABASTECIMENTO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Análise da Situação...



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E
DO ABASTECIMENTO



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária



14 Técnicos envolvidos no processo de avaliação de produtos técnicos equivalentes



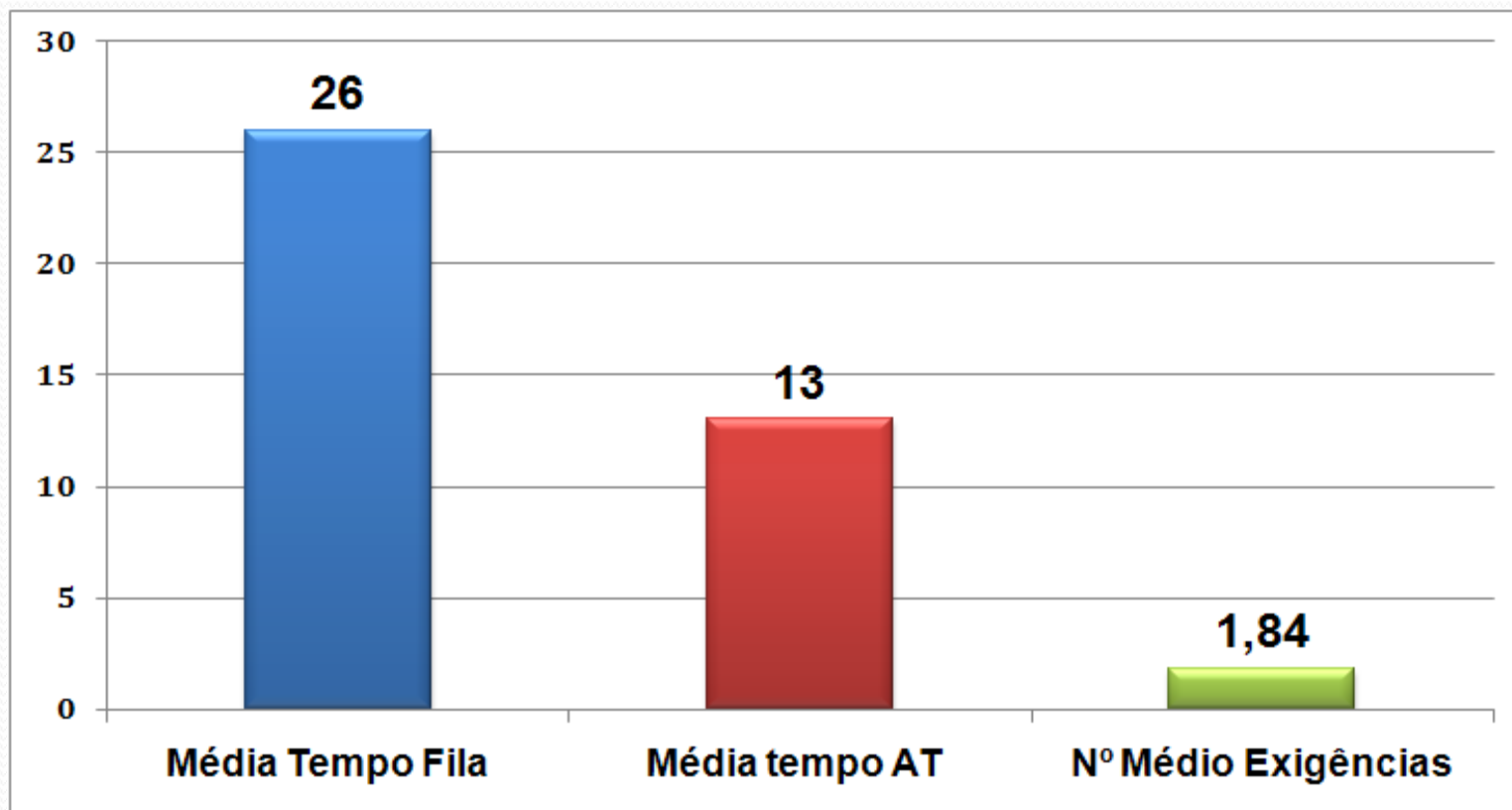
MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E
DO ABASTECIMENTO



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

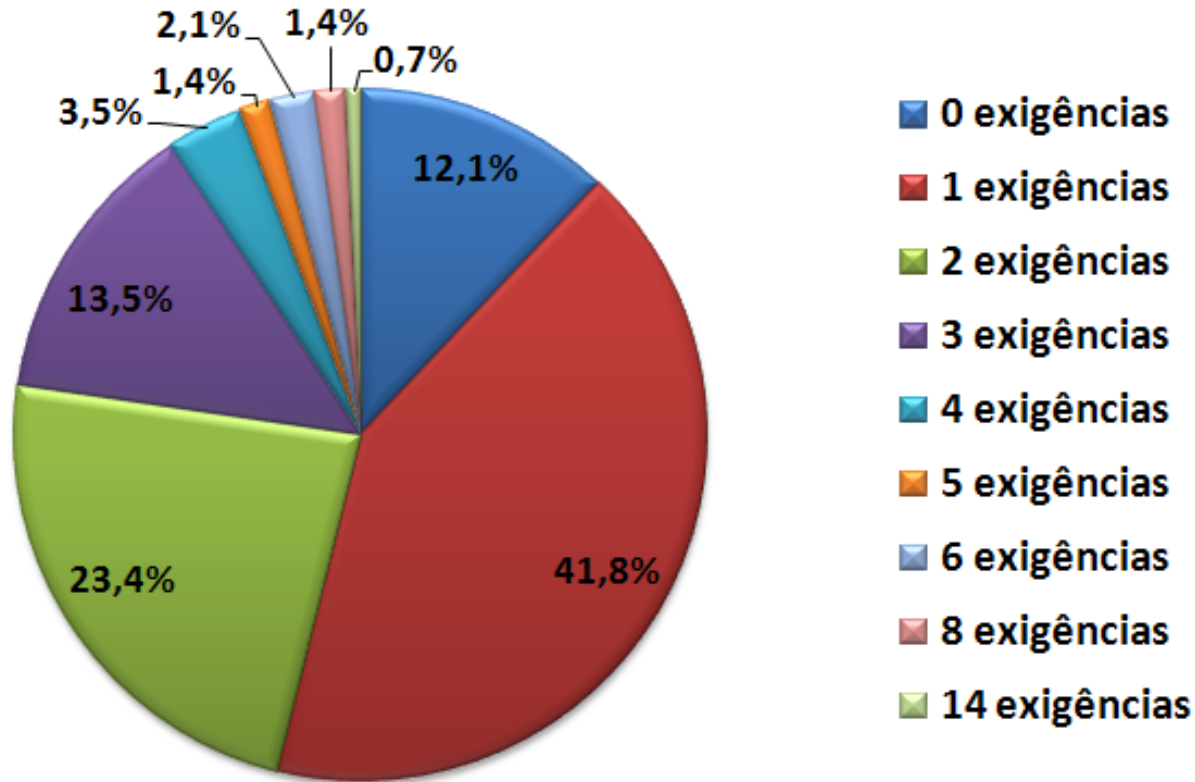


Média Tempo Fila, AT e de exigências



		Média Tempo Fila (meses)	Média tempo AT (meses)	Nº Médio Exigências
Concluídos 2009-2011	106	26	13	1,84
Mín-Máx		(0-62)	(0-49)	(0-14)
Desvio Padrão		10,6	9,7	1,8

Nº de exigências de processos concluídos entre janeiro 2009 e setembro de 2011



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E DO ABASTECIMENTO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Processos finalizados sem exigência



Entre os 12,1%:

■ **41,2% Indeferidos**

■ **5,9% Arquivados**

■ **5,9% Cancelados**

■ **47,1% Deferidos**



Fatores que contribuem para o tempo de análise

- Qualidade de análise técnica
- Recusa de estudos de 5 bateladas ou de fabricantes
- Produto comercial e produto para análise
- Prazo para cumprir as exigências (3 a 12 meses de prazo)
- Processo de síntese ⇒ fabricante X representante legal
- Solicitação de especificação do fabricante (BPF e QC) ⇒ o registrante não deveria ter poder sobre o fabricante.



Fatores que contribuem para o tempo de análise

- Montagem de documentos ⇒ tempo para consularização ⇒ o documento vem da mesma forma ⇒ não é o fabricante quem deve garantir o especificado pelo registrante.
- Mesmo fabricante ⇒ diferentes perfis
- Aumento dos fabricantes e desconhecimento das fábricas.
- 5 bateladas – “screening” ⇒ escolha do comprimento de onda ⇒ subestima as impurezas ⇒ final: IA e água
- Produto técnico com característica quantitativa de padrão.



Motivos para o tempo de análise

- Problemas com o padrão análogo e na identificação das impurezas.
- Insegurança na declaração
- Problemas da fase II
 - Faz estudos inicialmente sem ter definição ou quantidade da impureza a ser pesquisada (estudo recusado)
 - Amostra vencida
 - Falta de critério para validação e revalidação de amostra
 - Diferenças nas classes toxicológicas (problema no referênciã ou no equivalente ou no estudo).



Encaminhamentos...



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E
DO ABASTECIMENTO



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária



- Reuniões técnicas entre os três órgãos
- Reuniões técnicas com Universidades
- Reuniões técnicas com laboratórios
- Reuniões do CTA
- Harmonização de procedimentos
- Elaboração de orientação para os requerentes de registro
- Seminário para apresentação dos procedimentos técnicos e administrativos e esclarecimento de dúvidas



Ofício Circular CTA de 21/12/2011

- Prazo de trinta dias para manifestação das empresas quanto:
 - Indicação do prazo necessário para adequação dos pleitos.
 - Avaliação dos dados já protocolizados e necessidade de adequação
- O governo permanece avaliando os processos que estiverem adequados para análise



- Processos inadequados que tenham entrado em análise sem a manifestação das empresas quanto a necessidade de adequação e após os trinta dias a contar do dia 05 de outubro, serão indeferidos.
- Processos protocolizados após o dia 05 de outubro que não atendam o previsto no ofício serão indeferidos
- Obs.: a data do ofício circular é 21/09/2011 mas para aplicação dos prazos estamos considerando a data de 05/10/2011



- O ofício com os novos procedimentos encaminhado é parte de uma série de procedimentos adotados para a melhoria do processo
- E assim passamos a apresentar as orientações e critérios de trabalho para avaliação técnica.



Orientações e critérios de trabalho para avaliação técnica...



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E
DO ABASTECIMENTO



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária



“Check-list”

Requerimento: todos os campos do requerimento preenchidos.

× Divergências entre o requerimento impresso e os dados preenchidos no sistema de agrotóxicos - Ibama

× Divergências no endereço do fabricante

Item 11.2 – Comprovante de registro conforme finalidades assinaladas no item 5.

() *produção* () *importação* () *exportação*
() *manipulação* () *comercialização* () *utilização*
() *outro...*



Item 11.7 – Situação do produto, registro, usos autorizados, restrições e seus motivos (país de origem).

Item 11.8 – Restrições ou proibições a produtos à base do mesmo ingrediente ativo e seus motivos em outros países.

× *Fontes consultadas ?*

Item 15.1 – Produto técnico de referência:

× *“Lista Positiva” – ANVISA,*
× *ou cópia de consulta à ANVISA ou resposta se o produto indicado pode ser referência*



Estudos Físico-Químicos

- ✓ Pressão Vapor;
- ✓ Coeficiente de partição 1-octanol/água;
- ✓ Solubilidade em água;
- ✓ Ponto de fusão/ebulição

× Devem ser apresentados para cada um dos fabricantes

× Conduzidos em instalações de teste reconhecidas e monitoradas de acordo com os princípios de BPL

× Origem da amostra

× Referências quanto às metodologias analíticas utilizadas / protocolos reconhecidos internacionalmente



Descrição do Processo de Produção

Item 16.5 – Etapas de síntese, seus subprodutos e impurezas:

× *Fluxograma e reações químicas de cada etapa*

× *Identidade dos reagentes, solventes e catalisadores, com suas respectivas purezas*

× *Descrição detalhada das etapas de síntese, rendimentos e condições de temperatura, ...*

× *Identificação e controle dos pontos críticos do processo*

× *Descrição das etapas de purificação*



Descrição do Processo de Produção

Discussão teórica sobre a formação de impurezas

× *Fornecida por cada fabricante*

× *Fabricante estrangeiro: documento deve possuir a legalização pela autoridade consular brasileira, em sua jurisdição consular*

× *Tradução obrigatoriamente no Brasil, por tradutor público juramentado*

× *Substituição do documento - cópia do documento original em inglês até a entrega do definitivo consularizado*



Discussão teórica sobre a formação de impurezas

× *Deve orientar o planejamento e a execução do estudo de 5 bateladas.*

× *Caso o estudo de 5 bateladas encontre impurezas diferentes, deverá ser emitido adendo à discussão original, justificando a presença de tais impurezas.*

× *Caso existam impurezas apresentadas na discussão, mas não encontradas no estudo de 5 bateladas, este deve comprovar que tais impurezas encontram-se em níveis $< 0,1 \%$ (m/m).*



Declaração Quali-Quantitativa

- × *Nome químico;*
- × *Número CAS (quando disponível);*
- × *Limite mínimo de IA e máximo das impurezas;*
- × *Assinatura do representante legal da empresa registrante.*

× *Base na análise de cinco bateladas*

× *Observar a especificação do fabricante*

× *Única para cada produto técnico - limites devem atender às composições quali-quantitativas de todos os fabricantes*



Declaração Quali-Quantitativa

× *Limites máximos - impurezas em níveis $\geq 0,1\%$ (m/m).*

× *Limites máx. das impurezas - análise estatística.*

Por exemplo: $M + 3DP$

Se o valor declarado for superior - explicar a análise estatística ou o motivo.

× *Mais de um fabricante - impureza deve ser declarada de acordo com o estudo de cinco bateladas no qual aparece em maior concentração.*

× *Limite mín. IA - análise estatística / especificação fabricante.*

* *Desconsiderar orientação CTA (21/03/07) - item 4.I (M - 3%).*



Declaração Quali-Quantitativa

× *Limites máx. impurezas ambiental e toxicologicamente relevantes - INC nº 02/2008*

× *Fechamento $\geq 98\%$.*



Estudo de cinco bateladas

- Origem inequívoca das amostras → razão social e endereço do fabricante ou declaração de manufatura dos lotes pelo fabricante
- Orientado pela discussão de impurezas, processo de síntese e informações do fabricante
- Impurezas relevantes (INC n°02/08) → identificadas e quantificadas nos lotes das cinco bateladas
- Varredura analítica(perfil de impurezas) → demonstrar λ adequado/escala adequada/proporções de área(%)
- Verificação da existência e identificação das impurezas $>0,1\%$



Estudo de cinco bateladas

- Quantificação da impurezas → padrões de referência, impurezas isoladas ou fornecidas pelo fabricante
- Padrões devem demonstrar identificação e quantificação inequívoca (certificado de análise)
- Validação → mesmos equipamentos e instalação do teste → critérios conforme protocolo utilizado
- Verificação de métodos reconhecidos (CIPAC, AOAC etc.) → mínimo para garantir a performance
- Fechamento analítico → 98% (mín.) + todas impurezas >0,1%



Estudo de cinco bateladas

EXCEÇÃO (PROCESSO PROTOCOLADOS)

- Padrão análogo → correção do resultado quantitativo utilizando um Fator de Correção (FC) → deve ser determinado por meio de curva com no mínimo três pontos de concentração da impureza, em duplicata.
- Com Padrão Análogo sem FC :
 - AMOSTRA NÃO-VENCIDA → Re-quantificação das impurezas c/ padrão analítico.
 - AMOSTRA VENCIDA → isolamento → caracterização inequívoca → correção ou confirmação dos teores usando FC.



Conclusão Fase I

- Não cumprimento Ofício → INDEFERIMENTO
- Impureza nova ou incrementada → Fase II



Fase II – Decreto nº 4074/02

- Toxicidade oral aguda;
- Toxicidade inalatória aguda;
- Toxicidade cutânea aguda;
- Irritação cutânea primária;
- Irritação ocular;
- Sensibilização dérmica; e
- Mutagenicidade gênica e cromossômica
- Adicionalmente ao Decreto, estudos de relação estrutura atividade (REA)/(Q)SAR .



Novos Critérios para Solicitação dos Estudos Toxicológicos

Baseados na quantidade de impureza e especificidade dos estudos:

- Em qualquer nível de impureza nova ou incrementada, estudo de REA;
- Quando a impureza estiver declarada nos níveis de ≥ 0.1 a $< 1\%$, o Teste de Ames com o produto técnico ou com a impureza;



Novos Critérios para Solicitação dos Estudos Toxicológicos

- Quando a impureza estiver declarada em níveis $\geq 1\%$ na declaração do produto técnico equivalente:
 - ✓ Teste de Ames;
 - ✓ Teste de micronúcleo;
 - ✓ Teste de sensibilização dérmica;
 - ✓ Toxicidade oral aguda; sempre que não houver dados agudos disponíveis para a impureza para realização do cálculo de incremento.



CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES!!!

- Critérios para solicitação dos estudos baseados nas quantidades de impurezas presentes no produto técnico;
- Novos critérios somente serão adotados se o estudo de cinco bateladas atender os requisitos já mencionados e não restem dúvidas quanto a composição qualitativa (identificação e quantificação das impurezas);



CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES!!!

- Perfil adequado para a avaliação da Fase II → impureza de interesse com concentração igual ou maior que o nível máximo e dentro da especificação
- Caso lotes fora do prazo de validade → reanálise dos cinco lotes nas mesmas condições comprovando a integridade da amostra.
- Considerando os resultados da reanálise será indicado um lote para uso nos estudos



Conclusão da Fase II

Os produtos serão considerados equivalentes na Fase II quando:

- As impurezas novas e/ou incrementadas não apresentarem alertas do(Q)SAR diferentes dos obtidos para o ingrediente ativo.
- O resultado obtido no teste de toxicidade oral aguda não ultrapassar o fator 2 com relação ao resultado do produto de referência.
- Resultados negativos para mutagênese e sensibilização dérmica ou iguais ao produto de referência.



Requisitos Fase III

- Fator >2 e resultados positivos diferentes do produto de referência → INDEFERIMENTO
- Alerta QSAR diferente do ingrediente ativo → estudos Fase III necessários para elucidar o incremento de perigo com relação ao produto de referência.



Conclusão da Fase III

- Fator >2 e resultados positivos diferentes do produto de referência → INDEFERIMENTO
- Cumprimento da totalidade dos requisitos previstos para o registro de produtos técnicos.



Perguntas...

Grupo Técnico de Equivalência - GTE
Grupo Coordenador de Equivalência - GCE
Comitê Técnico Assessoramento em Agrotóxicos - CTA



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E
DO ABASTECIMENTO



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

