



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 260, de 10 de outubro de 2016
D.O.U de 11/10/2016

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o art. 53, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo em Anexo, conforme deliberado em reunião realizada em 6 de outubro de 2016, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 10 (dez) dias, a partir da data de publicação, para envio de comentários e sugestões ao texto da proposta de Resolução da Diretoria Colegiada sobre os critérios e exigências para avaliação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira no âmbito da Anvisa, conforme Anexo.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=28232.

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu “resultado”, inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência-Geral de Toxicologia – GGTOX, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

JOSÉ CARLOS MAGALHÃES DA SILVA MOUTINHO

PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.541952/2009-58

Assunto: Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada sobre critérios e exigências para avaliação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira no âmbito da Anvisa

Agenda Regulatória 2015-2016: Subtema nº 65.1

Regime de Tramitação: Comum

Área responsável: Gerência-Geral de Toxicologia – GGTOX

Relator: Jarbas Barbosa da Silva Jr

Minuta de proposta de RDC

RESOLUÇÃO RDC N.º _____, DE _____ DE _____ DE 201 _____

Dispõe sobre os critérios e exigências para avaliação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira no âmbito da Anvisa.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe conferem o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em XX de XXX de 2016, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º. Fica aprovado o Regulamento Técnico que estabelece os critérios para avaliação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira.

CAPÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I Objetivo

Art. 2º Esta Resolução estabelece os procedimentos para avaliação toxicológica para fins de registro e pós-registro de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira.

Seção II Definições

Art. 4º Para efeitos desta Resolução se adotarão as seguintes definições:

- I- adjuvante - produto utilizado em mistura com produtos formulados separadamente para melhorar a aplicação;
- II- avaliação toxicológica - análise de dados toxicológicos de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira com o objetivo de classificar quanto ao perigo, definir parâmetros para análise do risco à saúde humana e estabelecer medidas de prevenção e tratamento no caso de agravos resultantes da exposição a esses produtos;
- III- dossiê toxicológico - conjunto de estudos e informações exigidos para avaliação toxicológica de produtos;
- IV- desfecho toxicológico (*endpoint*): resultado ou efeito monitorado por um estudo toxicológico;
- V- força da evidência - grau de confiabilidade sobre o resultado de um determinado experimento com base em seu nível de significância estatística e/ou biológica e em seu delineamento experimental;
- VI- método alternativo - qualquer método que possa ser utilizado para substituir, reduzir ou refinar o uso de animais em atividades de pesquisa;
- VII- método alternativo validado – método alternativo cuja confiabilidade e relevância para determinado propósito foram determinadas por meio de um processo que envolve os estágios de desenvolvimento, pré-validação, validação e revisão por especialistas;
- VIII- padrões análogos - padrões analíticos de uma substância que seja estruturalmente similar àquela que se deseja quantificar;
- IX- Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE) - parecer elaborado pela empresa solicitante do registro que aborda no mínimo todos os critérios e documentos previstos nesta Resolução e normativas afins, incluindo uma avaliação crítica de todos os aspectos relevantes para a avaliação da Anvisa;
- X- peso da evidência - interpretação dos dados toxicológicos no contexto de todas as informações disponíveis em que são avaliadas a força e a qualidade de todas as evidências relacionadas a uma decisão;
- XI- produto - termo geral referente a agrotóxico, seus componentes, afins ou preservativo de madeira;
- XII- Relatório Anual do Produto (RAP) - documento em que deverão ser registradas informações a respeito do produto e das alterações ocorridas em relação a sua condição registrada; e
- XIII- substância teste - objeto sob investigação em um estudo.

CAPÍTULO II DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Seção I Da documentação

Art. 5º O processo de avaliação toxicológica deverá ser instruído com toda a documentação estabelecida no Decreto n. 4.074, de 04 de janeiro de 2002, suas atualizações ou outra legislação específica.

§ 1º Deverá ser apresentado o laudo laboratorial, conforme item 13.1 do Anexo II do Decreto n. 4.074/2002, contendo no mínimo a concentração do ingrediente ativo, aparência, cor, estado físico e densidade aparente ou específica de lote(s) do(s) produto(s) formulado(s) produzido(s) em escala piloto e/ou industrial para cada um dos formuladores requeridos nos pleitos.

§ 2º A declaração sobre a composição qualitativa e quantitativa deverá conter o disposto nos itens 12, 13 e 16 do Anexo II do Decreto n. 4.074/2002, a depender do tipo de produto, como também serem acrescidas do nome químico de cada ingrediente ou componente, seus respectivos números CAS e concentração nominal para produtos formulados.

§ 3º O requerente deverá apresentar para cada fabricante do produto técnico, além dos requisitos relacionados nos itens 12 e 16 do Anexo II do Decreto n. 4.074/2002:

- I- histórico do processo de síntese, especificando se o desenvolvimento do produto está na fase de escala laboratorial, de escala piloto, de ampliação de escala ou de produção comercial;
- II- descrição do processo de síntese contendo informações gerais das matérias-primas, tais como nomenclatura, fórmula estrutural, número CAS e pureza mínima;
- III- informação sobre quais testes de controle de qualidade são realizados nas matérias-primas;
- IV- identificação e forma de controle dos pontos críticos do processo de síntese;
- V- discussão da potencial formação de produtos de degradação, de relevância toxicológica, durante o período de validade do produto;
- VI- especificação de composição qualitativa e quantitativa do produto considerando a discussão de formação de impurezas.

Art. 6º A documentação requerida para a avaliação toxicológica para registro e pós-registro de produto deve estar de acordo com a legislação específica e, existindo guia, este deverá ser consultado e adotado.

§ 1º Quando algum documento exigido não for aplicável a determinado produto, a não apresentação do documento deve ser acompanhada de justificativa técnica, que suporte a não aplicabilidade.

§ 2º Na ausência de legislação ou de guias específicos, a empresa deve consultar a Anvisa previamente à submissão da petição sobre a necessidade de apresentação de documentos adicionais.

§ 3º A Anvisa poderá, a seu critério e mediante justificativa técnica fundamentada, exigir estudos toxicológicos adicionais e requerer novos estudos para comprovação de segurança e elucidação do modo ou mecanismo de ação toxicológica.

§ 4º A Anvisa poderá solicitar à empresa os dados brutos dos estudos toxicológicos e dos estudos de cinco bateladas.

§ 5º A exigência de estudos adicionais poderá ocorrer mesmo após a aprovação da avaliação toxicológica.

Art. 7º Para instruir ou justificar a concessão de registro a terceiros, a Anvisa pode utilizar dados ou informações relativas aos resultados de estudos apresentados por outra empresa.

§ 1º Para o cumprimento do disposto no *caput* deste artigo, a empresa requerente deve apresentar declaração de cessão de dados e informações com a autorização do cedente, conforme modelo do Anexo I desta Resolução.

§ 2º Para fins de autorização de uso de componentes caracterizados como aditivos e outros ingredientes, o prazo de proteção de dados estipulados nos termos da Lei n. 10.603/2002 será contado a partir da data de publicação do componente na lista.

Art. 8º. Os métodos alternativos devem ser apresentados para fins de avaliação toxicológica devendo atender aos seguintes requisitos para fins de substituição dos ensaios em animais:

- I – possuir um protocolo OECD;
- II - ter sido validado;
- III – ter sido reconhecido internacionalmente como substituto à experimentação animal;
- IV - ter aplicação regulatória; e
- V – ter sido reconhecido no Brasil pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (Concea), nos termos da Resolução - RDC nº 35, de 7 de agosto de 2015 e suas atualizações.

Art. 9º Os ensaios em animais vertebrados podem ser realizados quando:

- I- não houver métodos alternativos que atendam aos critérios estabelecidos nesta Resolução; ou
- II- os estudos em animais tenham sido iniciados até o prazo de adequação estabelecido pelo CONCEA.

Art. 10. Todos os estudos toxicológicos, apresentados para cumprimento desta Resolução, deverão ser realizados de acordo com os protocolos vigentes publicados pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) ou por outras autoridades que tenham similaridade de requisitos e validação.

§ 1º Caso os protocolos referidos no *caput* não estejam disponíveis, os procedimentos utilizados para a condução do estudo deverão ser descritos e sua utilização deverá ser justificada.

§ 2º Os relatórios dos estudos para avaliação toxicológica de produtos de origem biológica poderão ser substituídos por cópias de estudos científicos publicados em revistas científicas com política editorial seletiva ou, a critério da Anvisa, por estudos toxicológicos ou de patogenicidade realizados por instituições públicas ou privadas de ensino, assistência técnica e pesquisa.

Art. 11. Todos os estudos deverão ser conduzidos de acordo com os princípios das Boas Práticas de Laboratório (BPL), exceto os casos mencionados nesta Resolução.

Art. 12. Todas as petições deverão ser acompanhadas dos seguintes documentos:

- I- Guia de Recolhimento da União relativa à Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) acompanhada do respectivo comprovante de pagamento ou justificativa de isenção, quando for o caso;
- II- Formulários de Petição devidamente preenchidos;
- III- Requerimento da solicitação acompanhado dos documentos exigidos na legislação;
- IV- Dossiê toxicológico, conforme requisitos definidos nesta Resolução ou em norma complementar; e
- V- Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE);

§ 1º A empresa deverá comprovar, por meio do PATE, que todos os critérios e requisitos apresentados à autoridade sanitária foram cumpridos e aprovados.

§ 2º O PATE deverá ser assinado pelo responsável técnico, pelo responsável da área de garantia da qualidade, quando existente, e pelo responsável da área regulatória da empresa requerente do registro.

§ 3º As orientações a respeito da submissão e formato do PATE serão disponibilizadas no sítio eletrônico da Anvisa.

§ 4º A empresa deverá indicar no PATE as informações do processo classificadas como sigilosas, justificando conforme os termos da Lei de Acesso a Informações.

Art. 13. As bases técnicas fundamentando a aprovação ou reprovação da petição de avaliação toxicológica serão divulgadas na página eletrônica da Anvisa.

Art. 14. O resultado da avaliação toxicológica de um produto técnico ou de um componente, registrado por uma autoridade que tenha similaridade de medidas e controles em relação aos requisitos de avaliação toxicológica do Brasil, poderá ser utilizado para subsidiar a avaliação toxicológica para fins de registro destes produtos no Brasil, desde que:

- I. o produto técnico ou componente esteja registrado e comercializado em país que tenha a similaridade de medidas e controles; e
- II. a Anvisa tenha acesso às informações e aos dados avaliados pela autoridade de referência.

§ 1º No caso de produtos técnicos equivalentes, a utilização do resultado de outras autoridades somente se aplica à avaliação das Fases II e III.

§ 2º Os produtos registrados nos termos do *caput* deste artigo terão a avaliação toxicológica automaticamente cancelada, caso o produto técnico, ingrediente ativo ou componente seja proibido no país em que o produto foi registrado, por razões de risco à saúde.

Seção II

Da priorização de análise da avaliação toxicológica

Art. 15. A Anvisa poderá priorizar a análise da avaliação toxicológica dos produtos de baixa toxicidade definidos por esta Resolução.

Art. 16. Os requerimentos para priorização de análise deverão ser efetuados exclusivamente por peticionamento eletrônico e submissão exclusivamente eletrônica.

§ 1º Os requerimentos referidos no *caput* deste artigo somente poderão ser efetuados pelas empresas devidamente reconhecidas pela Anvisa como responsáveis pelas respectivas petições para as quais se pretenda aplicar o disposto nesta Resolução.

§ 2º O peticionamento eletrônico será efetuado por meio do preenchimento dos dados requeridos no formulário eletrônico.

Art. 17. Para fins de priorização de análise da avaliação toxicológica, serão considerados produtos de baixa toxicidade os agrotóxicos e afins, que atender a todos os requisitos abaixo:

- I- não apresentam suspeita de carcinogenicidade, de mutagenicidade, de toxicidade para a reprodução e de desregulação endócrina;
- II- não são sensibilizantes cutâneos;
- III- não são corrosivos/irritantes cutâneos ou oculares;
- IV- não apresentam efeitos neurotóxicos;
- V- não apresentam efeitos imunotóxicos;
- VI- enquadrados como Não classificado quanto à toxicidade aguda.

Art. 18. Também serão considerados produtos de baixa toxicidade:

- I- todos os produtos da categoria dos agentes biológicos de controle;
- II- todos os semioquímicos com características que os enquadrem como Não classificado quanto à toxicidade aguda; ou

III- todos os produtos microbiológicos sem efeitos adversos relacionados à toxicidade, infectividade ou patogenicidade aos organismos-testes, conforme conclusão do PATE sobre a avaliação toxicológica.

Art. 19. A petição priorizada será indeferida quando, durante a sua análise, for constatado que o produto não atende aos requisitos de priorização definidos por esta Resolução.

Seção III Do Relatório Anual do Produto (RAP)

Art. 20. O Relatório Anual do Produto (RAP) será de responsabilidade da empresa detentora do registro.

Art. 21. O RAP deverá conter:

- I- declaração de que todos os lotes produzidos ou importados foram liberados para comercialização em conformidade com as especificações do registro;
- II- informações referentes à alteração de fabricantes/fornecedores, marcas comerciais e sinônimos dos componentes caracterizado como aditivos e outros ingredientes;
- III- demais informações que não se caracterizem como alterações pós-registro, mas que atualizem as informações apresentadas no registro; e
- IV- alterações especificadas por meio do regulamento de pós-registro.

Art. 22. O RAP deverá permanecer atualizado e facilmente disponível na empresa para apresentação à autoridade competente, quando requerido.

Art. 23. Os dados do RAP deverão ser protocolados anualmente na Anvisa, no mês do aniversário do registro do produto, mesmo não havendo alteração nas informações de registro, e deverão compreender as alterações que ocorreram nos 12 (doze) meses anteriores ao seu protocolo.

Parágrafo único. O protocolo do RAP deverá ser realizado exclusivamente por meio de peticionamento e submissão eletrônicos.

CAPÍTULO III DA AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA

Seção I Dos Estudos e Informações exigidos para a Avaliação Toxicológica

Art. 24. Para a avaliação toxicológica de produtos técnicos devem ser apresentados os estudos relacionados no [Anexo II](#), e para produtos formulados, aqueles relacionados no [Anexo III](#).

Parágrafo único. Os estudos e critérios relacionados à avaliação toxicológica para fins de definição de resíduos seguirão legislação específica.

Art. 25. Para as Fases II e III da avaliação toxicológica de produtos técnico por equivalência serão requeridos os estudos e dados constantes no [Anexo IV](#), sem prejuízo ao disposto na legislação específica.

Art. 26. Os estudos de propriedades físico-químicas de produtos técnicos de ingredientes ativos novos deverão ser realizados com o produto técnico em seu maior grau de pureza.

Art. 27. Para produto técnico, que teve estudo de análise qualitativa e quantitativa conduzido com bateladas produzidas em escala piloto, deverá ser realizado e avaliado novo estudo de cinco bateladas para a produção em escala industrial.

§ 1º Quando os resultados dos novos estudos identificarem que há alteração da especificação qualitativa e quantitativa do produto técnico e o processo ainda não tiver sua análise iniciada pelos órgãos federais responsáveis pelo registro, a empresa deverá apresentar o relatório de estudo por meio de aditamento.

§ 2º Quando os resultados dos novos estudos identificarem que não há alteração da especificação qualitativa e quantitativa do produto técnico, a empresa deverá apresentar o relatório do novo estudo no primeiro Relatório Anual do Produto.

§ 3º Quando os resultados dos novos estudos identificarem que há alteração da especificação qualitativa e quantitativa do produto técnico, que já tiver análise iniciada ou concluída por um dos órgãos federais responsáveis pelo registro, a empresa deverá apresentar o relatório de estudo por meio de petição de alteração pós-registro específica.

Art. 28. A avaliação toxicológica de pré-misturas, agrotóxicos e afins produzidos a partir de produto técnico deve ser precedida de avaliação toxicológica de seu respectivo produto técnico, quando aplicável.

Art. 29. Para fins de registro, as pré-misturas que forem comercializadas ou transportadas entre unidades fabris deverão apresentar os estudos toxicológicos relacionados no Anexo III.

§ 1º Para as pré-misturas que não se enquadrarem no disposto no *caput* deste artigo, previamente à utilização na formulação, deverá ser realizada no mínimo a determinação do teor de ingrediente ativo.

§ 2º Para pré-misturas que não se enquadrarem no disposto no *caput* deste artigo e forem armazenadas em recipientes fora da linha de produção, deverá ser realizada análise de estabilidade que comprove a integridade da pré-mistura nas condições e no prazo máximo de armazenamento, com avaliação do teor de ingrediente ativo e de impurezas toxicologicamente relevantes.

§ 3º Os registros dos resultados das análises referidas nos parágrafos anteriores deste artigo deverão ser mantidos à disposição das autoridades fiscalizadoras pelo prazo de validade definido para a pré-mistura.

Art. 30. Os pleitos de avaliação de preservativos de madeira deverão apresentar os mesmos estudos requeridos no Anexo [III](#) e os resultados e referências bibliográficas dos estudos descritos na Seção 2 do [Anexo II](#) para fins de avaliação, classificação e comunicação do perigo.

Art. 31 A empresa detentora do registro ou a requerente de registro dos agrotóxicos e afins será responsável pela indicação de uso do adjuvante.

§ 1º A avaliação toxicológica do adjuvante será feita considerando a substância responsável por sua atividade e os critérios de avaliação do risco e dos resíduos estabelecidos em legislações específicas.

§ 2º A indicação de uso do adjuvante no produto formulado deverá considerar a identidade química e as concentrações máximas, quando estabelecidas.

§ 3º A indicação do adjuvante pela empresa registrante do agrotóxico ou afim deverá considerar os possíveis efeitos aditivos, sinérgicos, antagonistas ou de potenciação da toxicidade advindos da interação entre os produtos.

§ 4º A indicação de uso do adjuvante específico deverá constar em bula.

§ 5º Deve constar no PATE a função do adjuvante, a avaliação dos possíveis efeitos mencionados no § 3º e considerações sobre a segurança de sua indicação para a saúde do trabalhador e do consumidor do alimento obtido a partir da cultura tratada.

Seção II

Dos critérios de avaliação toxicológica

Art. 32. Um produto será considerado mutagênico quando causar mutações em células germinativas de seres humanos ou quando houver evidências suficientes sobre o potencial mutagênico do produto em estudos *in vitro* e *in vivo*, a partir das quais se presume que tais produtos causam mutações em células germinativas de seres humanos.

Parágrafo único. O produto mutagênico em células somáticas será considerado mutagênico em células germinativas, a não ser que estudos de mutagenicidade em células germinativas de mamífero demonstrem que não houve mutação.

Art. 33. Um produto será considerado carcinogênico quando possuir potencial de induzir ou aumentar a incidência de câncer em seres humanos ou quando houver evidências suficientes de que ele induz ou aumenta a incidência de câncer em animais, a partir das quais se presume que tais produtos têm potencial carcinogênico em seres humanos, exceto se houver forte evidência de que o modo ou o mecanismo de ação da formação dos tumores nos animais não seja relevante para seres humanos.

Art. 34. Serão consideradas consequências da toxicidade reprodutiva os danos ao aparelho reprodutor e os efeitos teratogênicos e neonatais descritos nesta Resolução.

Art. 35. Será considerado que um produto provoca danos ao aparelho reprodutor quando causar efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva de seres humanos e quando houver evidências suficientes em estudos com animais, a partir das quais se presume que tal produto causa efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva de seres humanos.

Art. 36. Um produto será considerado teratogênico quando causar efeitos adversos sobre o desenvolvimento embriofetal ou neonatal de seres humanos ou quando houver evidências suficientes em estudos com animais, a partir das quais se presume que tais produtos causam efeitos adversos sobre o desenvolvimento embriofetal ou neonatal de seres humanos.

Art. 37. Em relação aos estudos de corrosão/irritação cutânea e corrosão/irritação ocular, o perfil toxicológico de um produto técnico será considerado equivalente ao perfil do produto de referência quando não se enquadrar em uma categoria de maior perigo, de acordo com os critérios previstos em legislação específica, e em conformidade com os critérios de equivalência da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO).

Art. 38. Não serão avaliados do ponto de vista da saúde, produtos com microrganismos enquadrados nas classes de risco biológico 2, 3 ou 4, conforme estabelecido por autoridade competente ou internacionalmente reconhecida.

Parágrafo único. Microrganismos pertencentes à classe de risco biológico 2 podem ter seu uso autorizado, caso a Anvisa aceite a justificativa técnica apresentada.

CAPÍTULO IV DOS COMPONENTES

Art. 39. A avaliação toxicológica para fins de registro e pós-registro dos componentes como aditivos e outros ingredientes será realizada pela Anvisa durante avaliação do produto formulado.

Art. 40. Será considerado avaliado o componente publicado na lista divulgada no portal eletrônico da Anvisa.

§ 1º Quando o componente não constar na lista divulgada no portal eletrônico da Anvisa, a empresa deve submeter os testes ou referências para o componente estipulados no [Anexo VI](#) juntamente com o dossiê de registro ou pós-registro do produto formulado.

§ 2º É de responsabilidade da empresa a inscrição dos componentes caracterizados como aditivos e outros ingredientes no Sistema de Informações de Componentes - SIC.

Art. 41. Os componentes relacionados no [Anexo V](#) não poderão estar presentes nos agrotóxicos e afins, por apresentarem características proibitivas de registro de acordo com os itens *c* e *d* do parágrafo 6º do Art. 3º da Lei nº 7.802/89, e suas atualizações.

Parágrafo único. Para os componentes descritos no *caput* é facultado ao requerente o envio do dossiê toxicológico conforme [Anexo VI](#) a fim de justificar a não classificação do produto quanto às características proibitivas de registro.

CAPÍTULO V DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS E FINAIS

Art. 42. As petições de registro e pós-registro protocoladas antes da vigência desta Resolução, bem como as que se encontram em análise na Gerência-Geral de Toxicologia, serão avaliadas conforme o disposto nesta Resolução.

Parágrafo único. Para as petições de registro e pós-registro já protocoladas na Anvisa, não é necessária a complementação dos documentos já apresentados.

Art. 43. A empresa é responsável por avaliar a composição/formulação de seus produtos registrados e verificar a presença dos componentes que apresentem características proibitivas de registro especificados no Anexo V.

§ 1º As formulações que contenham componentes especificados no Anexo V devem ser alteradas por meio de protocolo de petição pós-registro de avaliação toxicológica para alteração de formulação em até 360 (trezentos e sessenta) dias após a vigência desta Resolução, sob pena de suspensão da aprovação da avaliação toxicológica.

§ 2º A Anvisa publicará em Diário Oficial da União e no portal eletrônico a motivação da suspensão da avaliação toxicológica.

Art. 44. Para os componentes caracterizados como aditivos e outros ingredientes não incluídos na lista publicada pela Anvisa, a empresa deve solicitar a sua inclusão em até 180 (cento e oitenta) dias após a vigência desta Resolução.

Parágrafo único. A solicitação da inclusão na lista componente caracterizado como aditivos e outros ingredientes, contidos em agrotóxico ou afim já registrado, deverá ser realizada por meio de código de assunto específico.

Art. 45. Revogam-se as “DIRETRIZES E EXIGÊNCIAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, REFERENTES À AUTORIZAÇÃO DE REGISTRO E EXTENSÃO DE USO DE AGROTÓXICOS E AFINS”, aprovadas pelas Divisões de Ecologia Humana e Saúde Ambiental e de Avaliação de Riscos como “DIRETRIZES E EXIGÊNCIAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, REFERENTES À AUTORIZAÇÃO DE REGISTRO E EXTENSÃO DE USO DE AGROTÓXICOS E AFINS nº. 01, DE 09 DE DEZEMBRO DE 1991”, publicadas no Diário Oficial da União em 13 de dezembro de 1991 e Ratificadas pela Portaria nº. 03, de 16 de janeiro de 1992, do Departamento Técnico-Normativo da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

Art. 46. Esta Resolução entra em vigor em 90 (noventa) dias após a sua publicação.

Diretor-Presidente
Anvisa

Anexo I- Declaração de cessão de dados e informações

Os Responsáveis Legais das Empresas _____ e _____ abaixo assinadas declaram, para fins de avaliação que esta solicitação de registro ou pós-registro, do produto _____, referente ao assunto _____ utiliza-se de todos os dados e informações necessárias ao registro do processo/petição nº _____ referente ao assunto _____.

Declaro que o produto _____ apresenta a mesma composição qualitativa e quantitativa, e tem sua avaliação suportada por informações e documentos necessários à solicitação de avaliação para fins de registro de produtos técnicos, pré-misturas, agrotóxicos, componentes e afins.

Declaro que as informações cedidas para fins de análise não serão sigilosas para a empresa requerente do pleito.

*Representante Legal da Empresa Cedente

(nome completo e assinatura)

CPF nº

*Representante Legal da Empresa Beneficiada

(nome completo e assinatura)

CPF nº

*RECONHECER FIRMA

Anexo II – Estudos requeridos para avaliação toxicológica de produtos técnicos

Os documentos e estudos devem ser apresentados quanto à ordem, à separação e à identificação conforme estabelecido em guia específico.

SEÇÃO 1. Estudo de propriedades físicas e químicas.

1. Aparência, cor e estado físico;
2. Estabilidade térmica e ao ar;
3. Solubilidade em água e outros solventes;
4. Potencial hidrogeniônico (pH);
5. Ponto/faixa de fusão ou ebulição;
6. Densidade aparente ou específica;
7. Constante de dissociação;
8. Coeficiente de partição octanol/água;
9. Pressão de vapor;
10. Hidrólise;
11. Distribuição do tamanho das partículas; e
12. Laudo laboratorial de cinco bateladas.
 - 12.1. O laudo laboratorial com base nas análises de cinco bateladas dos produtos técnicos deve conter, no mínimo:
 - a. identificação no estudo ou comprovação da unidade de fabricação de cada batelada;
 - b. identificação inequívoca e quantificação do ingrediente ativo e de todas as impurezas maiores ou iguais a 1,0 g/kg (0,1% m/m) e das impurezas toxicologicamente relevantes em quaisquer níveis;
 - c. caracterização do ingrediente ativo por meio de duas técnicas analíticas, tais como, ultravioleta, infravermelho, ressonância magnética nuclear, espectrometria de massa;
 - d. varredura analítica mostrando o perfil de impurezas do produto analisado. 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. Ainda deve apresentar espectros com as leituras em outros comprimentos de onda e a avaliação da pureza do pico, quando a técnica analítica permitir, que assegurem a utilização do comprimento de onda adequado;
 - e. fechamento analítico de cada batelada, que deve ser superior ou igual a 980g/kg, ou seja, a fração não identificada deve ser inferior a 20g/kg;
 - f. nome químico, número CAS, quando disponível, massa molecular, fórmula molecular, e fórmula estrutural de cada impureza significativa e/ou relevante;
 - g. descrição detalhada dos métodos analíticos empregados para a identificação e quantificação do ingrediente ativo e das impurezas;
 - h. certificados dos padrões analíticos do ingrediente ativo e de cada impureza analisada, contendo, no mínimo, a data de fabricação, a data de validade e a origem dos mesmos; e

- i. resultados das análises apresentando média, desvio padrão, cromatogramas e espectros característicos, áreas e tempos de retenção dos picos cromatográficos, acompanhados das curvas de calibração, memórias de cálculo e discussão detalhada destes resultados.
- 12.2 Os relatórios de validação dos métodos analíticos utilizados devem acompanhar o laudo de análise de cinco bateladas.
- 12.3 Os parâmetros de validação dos métodos analíticos devem seguir as normas nacional ou internacionalmente aceitas para a quantificação de ingrediente ativo e impurezas.
- a. a utilização de métodos reconhecidos nacional e/ou internacionalmente não exige a apresentação de critérios mínimos de validação/verificação utilizados pelo laboratório executor do estudo.
 - b. caso sejam feitas adaptações no método reconhecido internacionalmente, deve ser verificada a necessidade de validação completa do método.
- 12.4 A utilização de padrão análogo será excepcionalmente aceita quando não houver quantidade suficiente de padrão analítico para ser utilizado nas análises e um fator de correção puder ser determinado.
- 12.5 As impurezas devem ser isoladas ou sintetizadas pelo fabricante ou laboratório em quantidades suficientes para permitir a identificação inequívoca da substância.
- 12.6 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.
- 12.7 Para a determinação do fator de correção, devem ser utilizadas no mínimo três concentrações diferentes da impureza/padrão análogo na faixa de concentração em que as impurezas são esperadas e com determinações da área em duplicata.
- 12.8 As impurezas especificadas pelo fabricante devem ser pesquisadas no estudo laboratorial de cinco bateladas.

SEÇÃO 2. Estudos toxicológicos e de toxicocinética

- 1. Toxicidade oral aguda (DL₅₀ oral);
- 2. Toxicidade cutânea aguda (DL₅₀ cutânea);
- 3. Toxicidade inalatória aguda (CL₅₀ inalatória);
 - 3.1 Os estudos de toxicidade inalatória aguda poderão ser dispensados de apresentação quando o produto apresentar-se em formulação sólida contendo uma proporção significativa (> 99% em massa) de partículas com diâmetro ≥ 50 µm.
- 4. Corrosão/irritação cutânea aguda;
- 5. Corrosão/irritação ocular aguda;
- 6. Sensibilização cutânea;
- 7. Estudos relativos à absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) em mamíferos e de metabolismo *in vitro* quando da existência de protocolo específico;
- 8. Estudos de mutagenicidade:
 - a. Estudo de mutação gênica em células bacterianas;
 - b. Estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos;
 - c. Estudo de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos; e
 - d. Estudo de dano cromossômico *in vivo* em células somáticas.
- 8.1 Não será necessário conduzir o estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos quando mutação gênica e dano cromossômico forem detectados nos estudos de mutação gênica em células bacterianas e de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos, respectivamente.
- 8.2 Não será necessário conduzir um estudo de dano cromossômico *in vivo* em células somáticas se a avaliação de micronúcleos em medula óssea for feita como parte dos estudos de toxicidade de dose repetida, no momento da eutanásia.
- 8.3 Não serão necessários estudos adicionais em células somáticas e germinativas, quando todos os estudos de mutagenicidade supracitados apresentarem resultados negativos, a menos que exista evidência de que o produto técnico possa alcançar as células germinativas e causar alterações nas gônadas ou células germinativas.

8.4 Deverá ser conduzido um estudo para investigar a indução de mutação gênica *in vivo*, quando qualquer um dos estudos *in vitro* de mutação gênica apresentar resultado positivo ou equívoco.

8.5 Não será necessário conduzir estudos adicionais quando qualquer um dos estudos *in vivo* usando células somáticas apresentar resultado positivo, considerando que os produtos técnicos são potenciais mutágenos de células germinativas. Entretanto, estudos de mutagenicidade em células germinativas poderão ser conduzidos para demonstrar se o mutágeno em células somáticas é ou não um mutágeno em células germinativas.

9. Toxicidade oral com doses repetidas:
 - a. Toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em ratos;
 - b. Toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em camundongos;
 - c. Toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em não roedores;
 - d. Toxicidade cutânea com doses repetidas 21/28 (vinte e um/vinte e oito) dias;
 - e. Estudo com doses repetidas por outras vias.
10. Estudos de toxicidade crônica e carcinogenicidade
 - a. Estudo de toxicidade crônica em ratos;
 - b. Estudo de carcinogenicidade conduzido em ratos; e
 - c. Estudo de carcinogenicidade conduzido em camundongos.

10.1 A avaliação toxicológica quanto a carcinogenicidade será feita com base na avaliação da força da evidência e do peso da evidência.

10.2 A força da evidência inclui a enumeração de tumores nos estudos epidemiológicos e nos estudos com animais e a determinação do seu nível de significância estatística, o número de doses testadas, sua relevância para a saúde humana, e a reprodutibilidade da resposta.

10.3 A avaliação do peso da evidência significa considerar em conjunto todas as informações disponíveis para a avaliação da carcinogenicidade, incluindo estudos epidemiológicos e relatos de casos em humanos, estudos subcrônicos e crônicos, relação estrutura-atividade, estudos de modo e/ou mecanismo de ação, e outros estudos. O peso da evidência é influenciado por fatores como os protocolos utilizados nos estudos, a qualidade dos estudos, a consistência dos resultados, a natureza e a gravidade dos efeitos, o nível da significância estatística para as diferenças entre os grupos, o número de *endpoints* afetados, e a presença ou a ausência de vieses e fatores de confundimento.

10.4 Quando disponíveis, também serão consideradas as evidências resultantes de outros estudos, tais como dados sobre as características físico-químicas, estudos de toxicocinética e toxicodinâmica, bem como informações sobre relação estrutura-atividade, ensaios *in vitro* e outros testes;

10.5 Os resultados dos estudos de toxicocinética, local de ação e modo ou mecanismo de ação podem fornecer informações relevantes que reduzam ou aumentem as preocupações sobre o perigo para a saúde humana. Se for demonstrado conclusivamente que o modo ou o mecanismo de ação claramente identificado não tem relevância para os seres humanos, ou quando as diferenças toxicocinéticas forem tão grandes a ponto de concluir que não haverá perigo para os seres humanos, então os agrotóxicos, seus componentes e afins que sejam

carcinogênicos para animais de laboratório não são classificados como carcinogênicos para seres humanos (Categoria 1).

10.6 Eventos genéticos serão considerados centrais no processo global de desenvolvimento de câncer. Assim, evidência de atividade mutagênica *in vivo* pode indicar que a substância tem potencial para causar efeitos carcinogênicos e contribuir para o peso da evidência de carcinogenicidade para os seres humanos

11. Estudos de toxicidade reprodutiva ou de toxicidade sobre o desenvolvimento:

- a. Estudos de toxicidade reprodutiva por duas gerações ou estudo de toxicidade reprodutiva de uma geração estendida, conduzidos com ratos;
- b. Estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em ratos; e
- c. Estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em coelhos;

11.1 A avaliação toxicológica quanto à toxicidade reprodutiva será feita com base na avaliação do peso da evidência, ou seja, considerando em conjunto todas as informações disponíveis para a avaliação da toxicidade reprodutiva, tais como estudos epidemiológicos e relatos de casos em humanos, e estudos realizados com animais, tais como estudos de toxicidade reprodutiva, juntamente com estudos subcrônicos, crônicos e outros estudos, fazendo-se as seguintes ponderações:

a) O peso da evidência é influenciado por fatores como a qualidade dos estudos, a consistência dos resultados, a natureza e a gravidade dos efeitos, a presença de toxicidade materna ou paterna nos estudos com animais experimentais, o nível da significância estatística para as diferenças entre os grupos, o número de *endpoints* afetados, a relevância da via de administração para os seres humanos, a presença ou ausência de vieses e fatores de confundimento;

b) Dados de substâncias análogas ao ingrediente ativo, aos componentes, às impurezas e/ou aos metabólitos, análises de relação estrutura-atividade, ensaios *in vitro* e testes com não-mamíferos podem ser considerados na avaliação do peso da evidência;

c) Um único estudo de toxicidade reprodutiva que tenha apresentado resultados positivos, estatisticamente ou biologicamente significativos, e que tenha sido conduzido de acordo com bons princípios científicos, pode ser suficiente para classificar os agrotóxicos, seus componentes e afins quanto à toxicidade reprodutiva. A classificação em uma das categorias depende do(s) tipo(s) e da extensão das respostas positivas, das condições do estudo e de informações adicionais;

d) Quando os efeitos sobre o desenvolvimento ocorrerem na presença de toxicidade materna, esses efeitos serão considerados evidência da ação direta da substância-teste, a menos que possa ser inequivocamente demonstrado que o efeito sobre o desenvolvimento foi secundário à toxicidade materna.

12. Estudos de modo e/ou mecanismo de ação;

13. Estudo de metabolismo em plantas;

14. Estudos de neurotoxicidade:

- a. neurotoxicidade em roedores, quando houver indícios de neurotoxicidade nos estudos de toxicidade aguda;
- b. neurotoxicidade tardia após exposição aguda, quando houver indícios de neurotoxicidade nos estudos de toxicidade aguda;
- c. neurotoxicidade tardia com doses repetidas, 28 (vinte e oito) dias, quando houver indícios de neurotoxicidade:
 - i. Nos estudos de neurotoxicidade tardia após exposição aguda; ou
 - ii. Em outros estudos em doses repetidas.
- d. neurotoxicidade no desenvolvimento, quando houver indícios de neurotoxicidade em outros estudos toxicológicos.

Anexo III - Requerimentos para avaliação toxicológica de produtos formulados

Os estudos devem ser apresentados quanto à ordem, separação e identificação conforme estabelecido em guia específico.

SEÇÃO 1. Estudos de propriedades físico-químicas, quando aplicáveis

1. Aparência, cor e estado físico;
2. Estabilidade térmica e ao ar;
3. Ponto de fulgor;
4. Solubilidade/miscibilidade em água e outros solventes;
5. Potencial Hidrogeniônico (pH);
6. Densidade aparente ou específica;
7. Volatilidade;
8. Distribuição do tamanho das partículas; e
9. Viscosidade;

SEÇÃO 2. Estudos toxicológicos

1. Toxicidade oral aguda (DL₅₀ oral);
 2. Toxicidade cutânea aguda (DL₅₀ cutânea);
 3. Toxicidade inalatória aguda (CL₅₀ inalatória);
 - 3.1 Os estudos de toxicidade inalatória aguda poderão ser dispensados de apresentação:
 - i) quando o produto for uma formulação sólida contendo uma proporção significativa (> 99% em massa) de partículas com diâmetro ≥ 50 µm; ou
 - ii) quando houver dados de toxicidade inalatória aguda de todos os componentes ou predição confiável a partir de métodos validados que indiquem toxicidade inalatória menor ou igual do que ao do produto técnico já analisado. Deve ser apresentado o racional técnico no PATE sobre os possíveis efeitos aditivos ou sinérgicos dos componentes sobre a toxicidade total da mistura.
 - 3.2 Os estudos de toxicidade inalatória serão exigidos no caso de ausência de dados sobre a toxicidade inalatória dos componentes ou quando estes apresentarem evidências de serem mais tóxicos do que o produto técnico por esta via.
 4. Corrosão / irritação ocular aguda;
 5. Corrosão/irritação cutânea aguda;
 6. Sensibilização cutânea;
 7. Estudos de mutagenicidade:
 - a. Estudo de mutação gênica em células bacterianas; e
 - b. Estudo de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos.
- 7.1 Deverá ser conduzido um estudo adicional para investigar a indução de mutação gênica *in vivo* quando o estudo de mutação gênica em células bacterianas apresentar resultado positivo ou equívoco.
- 7.2 Deverá ser conduzido um estudo adicional para investigar danos cromossômicos *in vivo* quando o estudo *in vitro* de dano cromossômico apresentar resultado positivo ou equívoco.
- 7.3 Não serão requeridos estudos *in vivo* quando os estudos solicitados no item 7 desta seção 2, apresentarem resultados negativos.

7.4 Não será necessário conduzir estudos adicionais quando qualquer um dos estudos *in vivo* usando células somáticas apresentar resultado positivo, considerando que os produtos formulados são potenciais mutágenos de células germinativas. Entretanto, estudos de mutagenicidade em células germinativas poderão ser conduzidos para demonstrar se o mutágeno em células somáticas é ou não um mutágeno em células germinativas.

Anexo IV - Avaliação da equivalência de produtos técnicos

Quando os estudos toxicológicos forem conduzidos com o produto técnico devem ser utilizados bateladas ou lotes do produto cuja composição qualitativa e quantitativa esteja determinada e com níveis de impurezas próximos aos valores declarados.

Seção 1- Estudos e Dados Requeridos Fase II

1. Em todos os casos de novas impurezas ou níveis incrementados de impurezas, são requeridos estudos de relação estrutura-atividade, que abranjam todos os *endpoints* necessários à avaliação de um produto técnico, utilizando diferentes sistemas especialistas, ou dados de respaldo que expliquem porque essas impurezas são não-relevantes;
2. Para o caso de nova impureza ou nível incrementado de impureza, declarada no limite máximo de $\geq 0,1$ a $< 1\%$, podem ser requeridos os seguintes estudos *in vitro* com o produto técnico ou com a impureza:
 - a. Estudo de mutação gênica em células bacterianas;
 - b. Estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos; e
 - c. Estudo de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos.
3. Para o caso de nova impureza ou nível incrementado de impureza, declarada em limite máximo $\geq 1\%$, podem ser requeridos os seguintes estudos com o produto técnico ou com a impureza:
 - a. Estudo de mutação gênica em células bacterianas;
 - b. Estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos;
 - c. Estudo de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos;
 - d. Estudo de dano cromossômico *in vivo* em células somáticas;
 - e. Estudo de toxicidade oral aguda;
 - f. Estudo de corrosão/irritação ocular;
 - g. Estudo de corrosão/irritação cutânea; e
 - h. Estudo de sensibilização cutânea.

Seção 2 - Considerações sobre os estudos de mutagenicidade

4.1 A avaliação do potencial mutagênico a partir dos estudos requeridos nos itens 2 e 3 segue a seguinte abordagem:

- a. Não será necessário conduzir o estudo de mutação gênica *in vitro* em células de mamíferos quando a mutação gênica e dano cromossômico forem detectados respectivamente nos estudos de mutação gênica em células bacterianas e de dano cromossômico *in vitro* em células de mamíferos;

- b. Não serão requeridos estudos adicionais em células somáticas e germinativas quando todos os estudos de mutagenicidade requeridos nos itens 2 e 3 apresentarem resultados negativos, a menos que exista evidência de que o produto técnico ou a impureza pode alcançar as células germinativas e causar alterações nas gônadas ou células germinativas;
- c. Deverá ser conduzido um estudo para investigar a indução de mutação gênica *in vivo* quando qualquer um dos estudos *in vitro* de mutação gênica apresentar resultado positivo ou equívoco,
- d. Deverá ser conduzido um estudo para investigar a indução de dano cromossômico *in vivo* quando o estudo *in vitro* de dano cromossômico requerido no item 2 e 3 apresentar resultado positivo ou equívoco;
- e. Não será necessário conduzir estudos adicionais quando qualquer um dos estudos *in vivo* usando células somáticas apresentar resultado positivo, considerando que os produtos formulados são potenciais mutágenos de células germinativas. Entretanto, estudos de mutagenicidade em células germinativas poderão ser conduzidos para demonstrar se o mutágeno em células somáticas é ou não um mutágeno em células germinativas.
- f. Outros estudos de efeitos genotóxicos não mutagênicos também poderão ser apresentados e considerados na avaliação dos produtos técnicos ou das impurezas;

Seção 3 - Considerações sobre o estudo de toxicidade oral aguda

1. O estudo de toxicidade oral aguda é requerido quando houver evidência de que a presença da impureza pode resultar em um perigo mais severo do produto técnico, a partir de dados reais ou de predição. O cálculo de incremento de perigo é realizado de acordo com as equações a seguir:

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 do 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):

$$1,1 = [(\%aimin \times \text{RelHazai}) + (\%Impmaxaccept \times \text{RelHazimp})]/(\%aimin \times \text{RelHazai})$$

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.

2 Na ausência de dados para a impureza um valor de DL₅₀ oral de 1 mg/kg p.c. é assumido;

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

Seção 4 - Considerações sobre o estudo de corrosão/irritação cutânea ou corrosão/irritação ocular

1. Devem ser solicitados testes de corrosão/irritação cutânea e/ou de corrosão/irritação ocular, sempre que houver indícios, gerados pelos estudos de relação estrutura-atividade ou outras fontes de informação, de que a impureza possa ser corrosiva à pele ou aos olhos.
2. Caso a impureza seja considerada apenas irritante cutânea, ou ocular, o estudo deve ser solicitado se o teor da impureza for maior do que 3%. Caso mais de uma impureza esteja sendo avaliada e ambas tenham indícios de irritação e/ou corrosão, gerados pelos estudos de relação estrutura-atividade ou outras fontes de informação, o estudo deve ser solicitado caso seus teores somados sejam maiores ou iguais a 5% (cinco por cento).
3. Esses testes não devem ser conduzidos se o produto de referência já for considerado um corrosivo/irritante cutâneo ou ocular.

Seção 5- Estudos Requeridos - Fase III

1. Os estudos toxicológicos requeridos para a avaliação da equivalência na Fase III, conforme previsto no item 16.8, Anexo II, do Decreto nº 4.074/2002, são definidos com base nos resultados dos estudos de relação estrutura-atividade ou outro dado toxicológico disponível.

Anexo V - Lista de componentes que apresentam características proibitivas de registro

Substância	Nº CAS	Classificação
1-[(2-metoxifenil)azo]-2-naftol	1229-55-6	Carcinogênico 1B
1-Metoxi-2-propanol com um teor \geq 0,3% de 2-metoxipropanol	107-98-2	Tóxico Reprodutivo 1B
1-Metil-2-pirrolidona	872-50-4	Tóxico Reprodutivo 1B
2-Etoxietanol	110-80-5	Tóxico Reprodutivo 1B
Acrilamida	79-06-1	Carcinogênico 1B Mutagênico 1B
Asbestos, tremolite	77536-68-6	Carcinogênico 1A
Borax anidro	1330-43-4	Tóxico Reprodutivo 1B
Borax decahidratado	1303-96-4	Tóxico Reprodutivo 1B
Borax pentahidratado	12179-04-3	Tóxico Reprodutivo 1B
Ácido Bórico	10043-35-3	Tóxico Reprodutivo 1B
Perborato de sódio, tetrahidratado	10486-00-7	Tóxico Reprodutivo 1B
Diisobutil ftalato	84-69-5	Tóxico Reprodutivo 1B
Dimetil formamida	68-12-2	Tóxico Reprodutivo 1B
Destilados de petróleo, naftênicos pesados tratados com hidrogênio com teor \geq 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	64742-52-5	Carcinogênico 1B
Destilados de petróleo, parafínicos pesados tratados com hidrogênio, com teor \geq	64742-54-7	Carcinogênico 1B

Substância	Nº CAS	Classificação
3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)		
Destilados de petróleo, naftênicos leves tratados com hidrogênio, com teor \geq 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	64742-53-6	Carcinogênico 1B
Destilados de petróleo, parafínicos leves tratados com hidrogênio, com teor \geq 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	64742-55-8	Carcinogênico 1B
Destilados de petróleo, parafínicos pesados desparafinados com solvente, com teor \geq 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	64742-65-0	Carcinogênico 1B
Destilados de petróleo, parafínicos pesados refinados com solvente, com teor \geq 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	64741-88-4	Carcinogênico 1B
Destilados de petróleo, parafínicos leves refinados com solvente, com teor \geq 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	64741-89-5	Carcinogênico 1B
Óxido de etileno (monômero)	75-21-8	Carcinogênico 1B Mutagênico 1B
Óleos lubrificantes de petróleo, C15-30, óleo base neutro tratado com hidrogênio, com teor \geq 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	72623-86-0	Carcinogênico 1B
Óleos lubrificantes de petróleo, C17-32, extraídos	101316-70-5	Carcinogênico 1B

Substância	Nº CAS	Classificação
com solvente, desparafinados, hidrogenados, com teor \geq 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)		
Óleos lubrificantes de petróleo, C20-50, óleo base neutro tratado com hidrogênio, com teor \geq 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	72623-87-1	Carcinogênico 1B
Óleos lubrificantes de petróleo, C20-50, óleo base neutro tratado com hidrogênio, de alta viscosidade, com teor \geq 3,0% de materiais extratáveis em DMSO (medido por IP 346)	72623-85-9	Carcinogênico 1B
Nafta de petróleo, alquilado pesado predominantemente cadeia ramificada C9-C12, com um teor \geq 0,1% de benzeno	64741-65-7	Carcinogênico 1A Mutagênico 1B
Nafta de petróleo, hidrodessulfurizado pesado predominantemente C7-C12, com um teor \geq 0,1% de benzeno	64742-82-1	Carcinogênico 1A Mutagênico 1B
Nafta de petróleo, hidrodessulfurizado leve, desaromatizado, predominantemente parafinas e cicloparafinas C7, com um teor \geq 0,1% de benzeno	92045-53-9	Carcinogênico 1A Mutagênico 1B

Substância	Nº CAS	Classificação
Nafta de petróleo, tratado com hidrogênio, pesado, predominantemente C6-C13, com um teor $\geq 0,1\%$ de benzeno	64742-48-9	Carcinogênico 1A Mutagênico 1B
Solvente de nafta de petróleo, aromático leve, predominantemente C8-C10, com um teor $\geq 0,1\%$ de benzeno	64742-95-6	Carcinogênico 1A Mutagênico 1B
n-Butano com um teor $\geq 0,1\%$ de 1,3-butadieno	106-97-8	Carcinogênico 1A Mutagênico 1B
Nonilfenoletoxilado	009016-45-9; 009036-19-5	Desregulador endócrino
Piridina, derivado de alquil com um teor $\geq 0,1\%$ de benzeno	68391-11-7	Carcinogênico 1A Mutagênico 1B
Quinolina	91-22-5	Carcinogênico 1B

Anexo VI – Requisitos para avaliação toxicológica de componentes

TOXICIDADE AGUDA	OBSERVAÇÕES
Toxicidade oral aguda (DL50 oral);	Categorizar os componentes conforme critérios estabelecidos em norma específica.
Toxicidade cutânea aguda (DL50 cutânea);	
Toxicidade inalatória aguda (CL50 inalatória);	
Corrosão/irritação cutânea aguda;	
Corrosão/irritação ocular aguda;	

Sensibilização cutânea;	
MUTAGENICIDADE	OBSERVAÇÕES
Estudo de mutação gênica em células bacterianas;	Categorizar os componentes conforme critério estabelecido em norma específica.
Estudo de mutação gênica <i>in vitro</i> em células de mamíferos;	
Estudo de dano cromossômico <i>in vitro</i> em células de mamíferos; e	
Estudo de dano cromossômico <i>in vivo</i> em células somáticas.	
TOXICOCINÉTICA E TOXICODINÂMICA	OBSERVAÇÕES
Estudos relativos à absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) em mamíferos e de metabolismo <i>in vitro</i> ;	Se nenhum estudo sobre metabolismo estiver disponível, devem ser apresentados os potenciais metabólitos/produtos de degradação baseados na informação científica disponível.
TOXICIDADE CRÔNICA E CARCINOGENICIDADE	OBSERVAÇÕES
Estudos de toxicidade crônica em ratos	Se nenhum estudo estiver disponível, devem ser apresentados resultados de modelo de Relação Estrutura Atividade ou apresentar justificativas de respaldo do porque a substância é considerada não carcinogênica. Categorizar os componentes conforme critério estabelecido em norma específica.
Estudos de carcinogenicidade conduzidos em ratos.	
Estudos de carcinogenicidade conduzidos em camundongos.	
TOXICIDADE A REPRODUÇÃO E AO DESENVOLVIMENTO	OBSERVAÇÕES
Estudo de toxicidade reprodutiva por duas gerações ou estudo de toxicidade reprodutiva de uma geração estendida, conduzidos com ratos;	Se nenhum estudo estiver disponível, devem ser apresentados resultados de

Estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em ratos;	<p>modelo de Relação Estrutura Atividade ou justificativas de respaldo do porque a substância é considerada não tóxica a reprodução e ao desenvolvimento.</p> <p>Categorizar os componentes conforme critério estabelecido em norma específica.</p>
Estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em coelhos;	
OUTROS ESTUDOS	OBSERVAÇÕES
Estudos de neurotoxicidade, imunotoxicidade e desregulação endócrina	<p>Se nenhum estudo estiver disponível, devem ser apresentados resultados de modelo de Relação Estrutura Atividade ou apresentar justificativas de respaldo do porque a substância não afeta o sistema nervoso, imunológico ou endócrino.</p> <p>Categorizar os componentes conforme critério estabelecido em norma específica.</p>
OUTRAS INFORMAÇÕES	
<p>Devem ser identificados todos os cenários de exposição dietético e ocupacional, a saber, misturador, manipulador e aplicador, e inserir informações sobre a exposição pós-aplicação (intervalo de reentrada).</p>	

