

Portaria n.º 1104/89
de 27 de Dezembro

Considerando que o Regulamento do Fabrico, Comercialização e Utilização de Aditivos nos Alimentos para Animais, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 440/89, de 27 de Dezembro, no seu artigo 10.º prevê que a avaliação dos aditivos deve ser efectuada com base num processo devidamente organizado;

Considerando que esses processos devem permitir verificar que os aditivos correspondem, para a utilização proposta, aos princípios gerais impostos no articulado do supracitado Regulamento, de modo a permitir a sua inclusão nos anexos do mesmo;

Considerando a necessidade de precisar as linhas directrizes comuns a aplicar em todos os Estados membros da Comunidade, definindo os dados científicos que permitam identificar e caracterizar os produtos em causa, bem como os estudos necessários para avaliar a sua eficácia, inocuidade para o homem, animais e meio ambiente;

Considerando que as linhas directrizes constituem um guia orientador de carácter geral e que, segundo a natureza do aditivo ou as condições da sua utilização, pode variar a extensão dos estudos para avaliar as suas propriedades ou efeitos;

Considerando que é necessário aplicar os princípios da boa prática de laboratório, com vista a garantir que os dados dos ensaios experimentais não sejam postos em causa;

Considerando que as presentes linhas directrizes foram estabelecidas com base nos conhecimentos científicos e técnicos actuais, podendo, no entanto, se for caso disso, ser adaptadas aos novos progressos científicos;

Considerando que, perante a adesão de Portugal às Comunidades Europeias, se torna imprescindível proceder a uma completa harmonização da legislação portuguesa com a Directiva n.º 87/153/CEE, do Conselho, de 16 de Fevereiro:

Manda o Governo, pelo Ministro da Agricultura, Pescas e Alimentação, ouvido o Conselho Consultivo de Alimentação Animal, nos termos do artigo 4.º do Decreto-Lei n.º 372/87, de 5 de Dezembro, e ao abrigo do disposto no n.º 1 do artigo 10.º do Regulamento do Fabrico, Comercialização e Utilização de Aditivos nos Alimentos para Animais, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 440/89, de 27 de Dezembro, o seguinte:

1.º Os processos que devem acompanhar qualquer pedido de inclusão de um aditivo ou de uma nova utilização de um aditivo destinado à alimentação animal são elaborados segundo as linhas directrizes constantes do anexo à presente portaria, que dela faz parte integrante.

2.º A presente portaria aplica-se sem prejuízo das disposições relativas:

a) À boa prática de laboratório para efeitos da aceitação dos dados para a avaliação de produtos químicos; e

b) À protecção dos animais utilizados para efeitos experimentais ou para outros fins científicos.

Ministério da Agricultura, Pescas e Alimentação.

Assinada em 27 de Dezembro de 1989.

O Ministro da Agricultura, Pescas e Alimentação, Álvaro Roque de Pinho Bissaia Barreto.

ANEXO (ver nota a)

Linhas directrizes para avaliação dos aditivos destinados à alimentação animal

Considerações gerais

As presentes linhas directrizes constituem um guia destinado à organização de processos sobre as substâncias e preparações susceptíveis de serem admitidas como aditivos nos alimentos para animais. Esses processos devem permitir avaliar os aditivos, de acordo com o

estado actual dos conhecimentos, e assegurar que obedecem aos princípios fundamentais impostos para a sua autorização, os quais são objecto do disposto nos n.os 1, 2 e 3 do artigo 8.º do Regulamento do Fabrico, Comercialização e Utilização de Aditivos nos Alimentos para Animais, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 440/89, de 27 de Dezembro.

Podem ser exigidos todos os estudos indicados nestas linhas directrizes e, se necessário, serão pedidas informações complementares. Regra geral, devem ser fornecidos os estudos destinados a estabelecer a identidade, as condições de utilização, as propriedades físico-químicas, os métodos de controlo e a eficácia do aditivo, bem como o seu metabolismo e os seus efeitos biológicos e toxicológicos nas espécies alvo. Os estudos necessários para a avaliação dos riscos para a saúde humana e para o ambiente dependerão essencialmente da natureza do aditivo e das circunstâncias do seu emprego. A este respeito, não prevalecerá nenhuma regra restrita.

Nem sempre seria justificável submeter os aditivos exclusivamente destinados à alimentação de animais de companhia a investigações sobre a toxicidade crónica e a efeitos de mutação genética e cancerígenos, tão exaustivas como as aplicadas aos aditivos destinados a alimentos para animais de exploração, cujos produtos se destinam ao consumo humano.

Para a determinação da toxicidade crónica é de modo geral suficiente proceder a estudos com a duração de um ano sobre as duas espécies alvo ou uma espécie alvo e ratos. Pode dispensar-se a execução de estudos de cancerinogénese ou mutagénese desde que não exista qualquer indício de alteração, resultante da sua composição química, da experiência adquirida no decurso da sua utilização ou de outros factores. Pode igualmente dispensar-se a determinação de resíduos nos animais de companhia.

O conhecimento do metabolismo do aditivo nos animais de exploração, dos resíduos e da sua biodisponibilidade é essencial. Esse conhecimento deve permitir determinar, nomeadamente, a extensão dos estudos toxicológicos a levar a cabo nos animais de laboratório, com vista à avaliação dos eventuais riscos para o consumidor. Essa avaliação não pode em nenhum caso basear-se em dados limitados aos efeitos directos do aditivo em animais de laboratório. Estes dados não podem fornecer informações específicas sobre os efeitos reais dos resíduos resultantes do metabolismo nas espécies a que o aditivo se destina.

Qualquer pedido de autorização de um aditivo ou de uma nova utilização de um aditivo deve ser acompanhado de um processo constituído por relatórios pormenorizados, apresentados pela ordem e segundo a numeração proposta nas linhas directrizes. A ausência no processo de qualquer dado previsto deve ser justificada. As publicações citadas como referência serão apenas ao processo. Os relatórios das experiências incluirão obrigatoriamente o protocolo e o número de referência da experiência, a descrição pormenorizada dos ensaios, os resultados e a sua análise, bem como o nome, o endereço e a assinatura da pessoa responsável pelo estudo. O relatório deve ser acompanhado por uma declaração sobre a observância das boas práticas de laboratório, assinada pelo respectivo responsável.

A determinação das propriedades físico-químicas, toxicológicas e ecotoxicológicas será efectuada com o auxílio dos métodos fixados no anexo II do Decreto-Lei n.º 280-A/87, relativo à notificação de substâncias químicas e à classificação, embalagem e rotulagem de substâncias perigosas, ou com o auxílio de métodos internacionalmente reconhecidos nos meios científicos. A utilização de outros métodos deve ser justificada.

Cada processo incluirá um resumo adequado. Os processos relativos a antibióticos, coccidiostáticos e outras substâncias de efeitos específicos, bem como os factores de crescimento, devem, além disso, ser necessariamente acompanhados de uma monografia, conforme o modelo que consta do capítulo V, que permita identificar e caracterizar o aditivo em causa nos termos do disposto no n.º 1 do artigo 12.º do Regulamento do Fabrico, Comercialização e Utilização de Aditivos nos Alimentos para Animais, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 440/89, de 27 de Dezembro.

Nestas linhas directrizes o termo «aditivo» refere-se às substâncias activas ou às preparações que contenham substâncias activas, no estado em que serão incorporadas nas pré-misturas e nos alimentos para animais.

Qualquer modificação que intervenha no processo de fabrico ou na composição de um aditivo, no seu campo de aplicação ou nas suas condições de utilização, deve ser oportunamente notificada à Comissão pelo Estado membro que lhe enviou o processo. Pode exigir-se a apresentação de documentação adequada para uma nova avaliação. Estas exigências serão impostas, muito especialmente, nos casos de produtos obtidos a partir de microrganismos cujo património genético tenha sido alterado ou de mutantes naturais.

(nota a) Em conformidade com o anexo da Directiva n.º 87/153/CEE (Jornal Oficial, n.º L64/21, de 7 de Março de 1978), com excepção das referências às Directivas comunitárias n.os 70/524/CEE e 84/449/CEE, que foram substituídas pela remissão para a legislação portuguesa respectiva.

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - Resumo dos dados do processo.

CAPÍTULO II - Identidade, características e condições de utilização do aditivo - Métodos de controlo.

CAPÍTULO III - Estudos relativos à eficácia do aditivo.

1 - Estudos sobre a melhoria da qualidade dos alimentos para animais.

2 - Estudos sobre a influência exercida pelos aditivos nas produções de origem animal.

3 - Estudos sobre a qualidade dos produtos de origem animal.

CAPÍTULO IV - Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo.

1 - Estudos sobre as espécies alvo.

1.1 - Estudos toxicológicos do aditivo.

1.2 - Estudos microbiológicos do aditivo.

1.3 - Estudo do metabolismo e dos resíduos da substância activa.

2 - Estudo dos resíduos nas excreções.

3 - Estudos em animais de laboratório.

CAPÍTULO V - Modelo de monografia.

CAPÍTULO I

Resumo dos dados do processo

CAPÍTULO II

Identidade, características e condições de utilização do aditivo - Métodos de controlo

1 - Identidade do aditivo:

1.1 - Designações comerciais previstas para a comercialização;

1.2 - Tipo de aditivo, segundo o seu efeito principal (ex.: antibiótico, coccidiostático, histomonostático, conservante, etc.);

1.3 - Estado físico, dimensão das partículas;

1.4 - Composição qualitativa e quantitativa (substância activa, outros componentes, impurezas);

1.5 - Processo de fabrico. Tratamentos específicos eventuais.

2 - Especificações relativas à substância activa:

2.1 - Denominação genérica, denominação química segundo a nomenclatura IUPAC, outras denominações genéricas e abreviaturas. Número CAS (Chemical Abstracts Service Number);

2.2 - Fórmula bruta e de estrutura, massa molecular. Se se tratar de produtos de fermentação, composição qualitativa e quantitativa dos principais elementos;

2.3 - Grau de pureza. Composição qualitativa e quantitativa das impurezas;

2.4 - Propriedades electroestáticas, ponto de fusão, ponto de ebulição, temperatura de decomposição, densidade, tensão de vapor, solubilidade na água e nos solventes orgânicos, espectro de massa e de absorção e qualquer outra propriedade física pertinente;

2.5 - Processo de fabrico e de purificação. Variações de composição dos lotes durante a produção.

N. B. - Se for uma mistura de componentes activos, descrever separadamente cada composto principal quimicamente definível e dar as suas proporções na mistura.

3 - Propriedades físico-químicas e tecnológicas do aditivo:

3.1 - Estabilidade em relação aos agentes atmosféricos (luz, temperatura, humidade, oxigénio, etc.);

3.2 - Estabilidade durante a preparação das pré-misturas e dos alimentos, nomeadamente em relação ao calor, à pressão e à humidade. Eventuais produtos de decomposição;

3.3 - Estabilidade durante o armazenamento das pré-misturas e dos alimentos (prazo de conservação);

3.4 - Outras propriedades físico-químicas e tecnológicas relevantes, nomeadamente aptidão para a homogeneização nas pré-misturas e nos alimentos, propriedades relativas à formação de poeira;

3.5 - Interações físico-químicas (incompatibilidade com alimentos, outros aditivos ou medicamentos).

4 - Condições de utilização do aditivo:

4.1 - Utilizações previstas na alimentação animal (espécies ou tipos de animais, tipo de alimento, períodos de utilização, intervalo de segurança, etc.);

4.2 - Contra-indicações;

4.3 - Concentrações previstas nas pré-misturas e nos alimentos (teores de substância activa, em percentagem ponderal para as pré-misturas e em mg/kg para os alimentos);

4.4 - Outras utilizações conhecidas da substância activa ou do preparado (nos géneros alimentícios, na medicina humana ou veterinária, na agricultura, etc.). Fornecer para cada utilização as designações comerciais, as indicações e as contra-indicações do produto;

4.5 - Caso necessário, as medidas de prevenção dos riscos e meios de protecção na produção e na utilização.

5 - Métodos de controlo:

5.1 - Descrição dos métodos aplicados para determinar os critérios enunciados nos n.os 1.4, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 e 4.3;

5.2 - Descrição dos métodos de análise qualitativos e quantitativos, destinados ao controlo de rotina do aditivo nas pré-misturas e nos alimentos;

5.3 - Descrição dos métodos de análise qualitativos e quantitativos, destinados à verificação dos resíduos do aditivo nos produtos de origem animal.

N. B. - A descrição destes métodos deve ser acompanhada de indicações sobre os índices de recuperação, a especificidade, a sensibilidade, as eventuais interferências, os limites de detecção, a possibilidade de repetição, bem como sobre o método de colheita de amostras utilizado. Devem estar disponíveis padrões do preparado e da substância activa pura.

CAPÍTULO III

Estudos relativos à eficácia do aditivo

1 - Estudos tecnológicos sobre a melhoria da qualidade dos alimentos para animais. - Estes estudos dizem respeito aos aditivos tecnológicos, tais como os antioxidantes, os conservantes, os emulsionantes, os gelificantes, etc., que se destinam a melhorar a qualidade das pré-misturas e dos alimentos para animais, ou a prolongar o seu prazo de conservação.

Será conveniente pôr em evidência os efeitos procurados do aditivo com o auxílio de critérios adequados, comparando os alimentos complementados nas condições de utilização prevista com os alimentos testemunha e, eventualmente, com os alimentos que contenham aditivos tecnológicos cuja eficácia seja conhecida.

Para cada estudo, será necessário precisar a natureza exacta dos princípios activos, das preparações, das pré-misturas e dos alimentos, o número de referência dos lotes, a

concentração do princípio activo nas pré-misturas e nos alimentos, as condições de ensaio (temperatura, humidade, etc.), as datas e a duração dos ensaios bem como os efeitos desfavoráveis e outros incidentes ocorridos durante os ensaios.

2 - Estudos sobre a influência exercida pelos aditivos na produção animal. - Estes estudos dizem respeito aos aditivos zootécnicos, tais como os antibióticos, os factores de crescimento, os coccidiostáticos e outras substâncias de efeitos específicos, que têm efeitos na produção animal. Os estudos a seguir indicados serão feitos em todas as espécies alvo, em comparação com grupos de animais testemunha e, eventualmente, com grupos de animais consumidores de alimentos que contenham aditivos cuja eficácia seja conhecida.

2.1 - Para os antibióticos e factores de crescimento, estudo dos efeitos sobre a eficiência alimentar, sobre o crescimento do animal, bem como sobre o rendimento das produções animais. - Determinação da relação dose/efeito.

2.2 - Para os coccidiostáticos e outras substâncias de efeitos específicos deve dar-se importância primordial à verificação dos efeitos específicos, nomeadamente o poder profilático (por exemplo: morbidez, quantidade de oocistos, avaliação dos efeitos nocivos, etc.). Estes dados devem ser acompanhados por informações quanto aos efeitos sobre a utilização dos alimentos, o crescimento dos animais, e ainda sobre a quantidade e a qualidade comercial dos produtos.

2.3 - Condições experimentais. - Dar uma descrição pormenorizada das experiências efectuadas. O protocolo do ensaio deve permitir uma avaliação estatística dos resultados. Devem ser dadas indicações precisas sobre:

2.3.1 - Espécie, raça, idade e sexo dos animais, seu modo de identificação;

2.3.2 - Número de grupos de ensaio e de grupos testemunha, número de animais de cada grupo. O número de animais seleccionados de cada um dos sexos deve ser suficientemente elevado para fins estatísticos;

2.3.3 - Concentração da substância activa nos alimentos, determinada por uma análise de controlo. Número de referência dos lotes utilizados. Composição qualitativa e quantitativa da ração diária do ponto de vista nutricional;

2.3.4 - O local dos ensaios, estado fisiológico e sanitário dos animais, bem como as diferentes condições de alimentação e exploração, segundo as práticas em uso na Comunidade;

2.3.5 - Datas e duração exacta dos ensaios, datas dos exames efectuados;

2.3.6 - Efeitos desfavoráveis e outros incidentes ocorridos durante os ensaios e o momento do seu aparecimento.

3 - Estudos sobre a qualidade dos produtos de origem animal. Análise das propriedades organolépticas, nutricionais, higiénicas e tecnológicas dos produtos destinados ao consumo e provenientes de animais que receberam alimentos contendo o aditivo.

CAPÍTULO IV

Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo

Os estudos indicados neste capítulo destinam-se a avaliar:

A segurança de utilização do aditivo nas espécies alvo;

Os riscos que possam resultar para o consumidor do consumo de géneros alimentícios que contenham resíduos do aditivo;

Os riscos por inalação e contacto cutâneo para os manipuladores do aditivo isolado ou incorporado nas pré-misturas ou nos alimentos;

Os riscos de contaminação do ambiente pelos resíduos do aditivo excretados pelos animais.

Estes estudos serão exigidos na sua totalidade ou em parte, segundo a natureza do aditivo e as condições de utilização propostas. O conhecimento do metabolismo da substância activa nas diferentes espécies alvo, bem como da composição e da biodisponibilidade dos seus resíduos nos tecidos, será determinante na definição da extensão dos estudos a realizar nos animais de laboratório, para avaliar os riscos para o consumidor. Por outro lado, o conhecimento da

composição e das propriedades físico-químicas e biológicas dos resíduos de aditivos excretados será indispensável para definir os limites dos estudos destinados a avaliar os riscos de contaminação do ambiente.

1 - Estudos sobre as espécies alvo:

1.1 - Estudos toxicológicos do aditivo. - Ensaio de tolerância. Estudos dos efeitos biológicos, toxicológicos, macroscópicos e histológicos, determinação do coeficiente de segurança (margem entre a dose máxima proposta e a dose que provoca efeitos desfavoráveis). O valor deste coeficiente pode ser mínimo ou aproximativo se se provar que a dose que provoca efeitos desfavoráveis excede largamente a dose máxima de utilização proposta;

1.2 - Estudos microbiológico do aditivo:

1.2.1 - Estudo do espectro microbiológico de acção do aditivo, mediante determinação da concentração mínima de inibição nas espécies de bactérias gram-positivas e gram-negativas, patogénicas e não patogénicas;

1.2.2 - Estudo da resistência cruzada contra antibióticos de uso terapêutico, mediante determinação da concentração mínima de inibição dos mutantes produzidos in vitro que apresentam uma resistência cromossómica contra o aditivo;

1.2.3 - Estudos destinados a determinar se o aditivo pode seleccionar factores de resistência. Estes estudos devem ser efectuados em condições não laboratoriais nas espécies às quais o aditivo se destina prioritariamente. Em seguida, deve investigar-se se os factores R eventualmente encontrados apresentam uma resistência múltipla e se são transmissíveis;

1.2.4 - Estudos destinados a determinar os efeitos do aditivo sobre a flora intestinal normal e sobre a formação de colónias de microrganismos patogénicos no tubo digestivo e sua excreção;

1.2.5 - Estudos em condições não laboratoriais para determinar a percentagem de bactérias resistentes ao aditivo. Estes estudos devem ser executados em grandes intervalos antes e durante a utilização do aditivo (controlo);

1.3 - Estudo do metabolismo e dos resíduos da substância activa (ver nota 1) (ver nota 2):

1.3.1 - Estudo do balanço metabólico: taxa de excreção urinária, fecal e, eventualmente, respiratória da substância; taxa residual no organismo;

1.3.2 - Estudo do metabolismo: absorção, distribuição, biotransformação, eliminação. Eventualmente, dados relativos à excreção biliar, à existência de um ciclo entero-hepático e à influência da cecotrofia;

1.3.3 - Estudo analítico dos resíduos: composição qualitativa e quantitativa dos resíduos (substância activa, metabolitos), nos diferentes órgãos e tecidos do animal, bem como nos produtos comestíveis provenientes do animal, após equilíbrio metabólico e nas condições práticas de utilização do aditivo;

1.3.4 - Estudo fármaco-cinético dos resíduos (após ingestão repetida do aditivo segundo a utilização proposta): persistência da substância activa e dos principais metabolitos nos diferentes órgãos e tecidos após retirada do alimento complementado;

1.3.5 - Estudo da biodisponibilidade dos resíduos nos tecidos e nos produtos provenientes das espécies alvo (v. n.º 3.8);

1.3.6 - Métodos de controlo: descrição dos métodos de determinação qualitativa e quantitativa utilizados nos estudos exigidos nos n.os 1.3.1 a 1.3.5, com a indicação dos índices de recuperação, da especificidade e dos limites de detecção. Os métodos de análise dos resíduos devem ser suficientemente sensíveis para permitir identificar os resíduos a níveis toxicologicamente inofensivos.

2 - Estudo dos resíduos dos excretados:

2.1 - Natureza e concentração dos resíduos derivados do aditivo (princípio activo, metabolitos) nas excreções;

2.2 - Persistência (duração de semivida) e cinética da eliminação desses resíduos nos estrumes sólidos e líquidos e nas camas de palha;

2.3 - Efeitos sobre a metanogénese;

2.4 - Decomposição, persistência (duração de semivida) e cinética da eliminação no solo (diversos tipos de solo);

2.5 - Efeitos sobre a fauna do solo e sobre os processos microbianos de transformação (decomposição dos resíduos vegetais e animais, transformação do azoto, etc.);

2.6 - Efeitos sobre vegetais terrestres (capacidade de germinação das sementes, crescimento das plantas, absorção pelas plantas, etc.). Efectuar estes estudos num local coberto e ao ar livre com diferentes espécies vegetais;

2.7 - Solubilidade e estabilidade na água dos produtos derivados do aditivo (substância activa, metabolitos);

2.8 - Efeitos sobre a fauna e a flora aquática:

2.8.1 - Efeitos sobre a flora (por exemplo: *Chlorella*);

2.8.2 - Toxicidade nos invertebrados (por exemplo: *Daphnia magna*);

2.8.3 - Toxicidade nos peixes (em pelo menos duas espécies, escolhidas de entre as espécies selvagens que vivem no território da Comunidade).

3 - Estudos sobre animais de laboratório. - Estes estudos serão efectuados sobre o princípio activo e sobre os seus principais metabolitos, se estes últimos estiverem presentes nos produtos animais comestíveis e biodisponíveis. Na medida do possível, devem ser escolhidos animais de laboratório que possam metabolizar o aditivo de modo semelhante ao homem.

Deve ser feita uma descrição completa dos ensaios efectuados, onde se precisará a espécie e a origem dos animais utilizados, a dimensão e o número de ensaios e de grupos testemunha, as doses administradas, a composição do regime alimentar, os resultados das análises dos alimentos, as condições de exploração, a duração exacta dos ensaios, as datas dos diferentes exames efectuados e a mortalidade. Os fenómenos patológicos, macroscópicos e histopatológicos observados nos animais de laboratório, bem como a indicação do momento do aparecimento de todas as lesões patológicas, devem ser objecto de relatórios exaustivos. Os resultados devem ser apresentados em pormenor, com a respectiva avaliação estatística.

3.1 - Toxicidade aguda:

3.1.1 - Devem ser efectuados estudos de toxicidade aguda por via oral em duas espécies animais, uma das quais será, de preferência, o rato. A dose máxima não deve ultrapassar os 2000 mg/kg. Devem ser efectuados registos dos efeitos biológicos observados durante um período de pelo menos duas semanas após a ingestão;

3.1.2 - Devem ser efectuados, por meio de ensaios adequados à avaliação dos eventuais riscos associados à manipulação do aditivo, estudos de toxicidade aguda por inalação, do efeito irritante para a pele e, se necessário, para as mucosas, bem como do potencial alérgico.

3.2 - Mutagénese. - Com o objectivo de identificar as substâncias activas ou os seus metabolitos que possuam propriedades mutagénicas, deverá efectuar-se uma combinação selectiva de ensaios de mutagénese que se baseiem em diferentes mecanismos genéticos. Esses ensaios devem ser efectuados para a activação metabólica na presença e na ausência de um preparado de microssomas de mamíferos.

Recomenda-se o conjunto dos ensaios a seguir indicados:

a) Um ensaio de mutações genéticas em sistema procariota;

b) Um ensaio de mutações genéticas em sistema eucariota in vitro ou um ensaio letal recessivo associado ao sexo sobre *Drosophila melanogaster*;

c) Um ensaio das lesões cromossómicas in vitro e in vivo.

Todavia, a combinação de ensaios proposta não significa que apenas estes testes devam ser utilizados, ou que outros ensaios, sobretudo testes in vivo, não possam ser aceites como alternativas.

Em todos os casos, é necessário indicar as razões da escolha efectuada. Os ensaios serão realizados em conformidade com procedimentos estabelecidos e validados. Conforme os resultados obtidos e o perfil toxicológico geral da substância, bem como a utilização a que se destina, poderão ser solicitados exames complementares.

3.3 - Aspectos metabólicos e farmacocinéticos. - Devem ser efectuados estudos do balanço, bem como a identificação dos metabolitos, por meio de moléculas marcadas de forma adequada e após administração de doses únicas e múltiplas da substância activa, durante um período conveniente. Os estudos do metabolismo devem incluir os da farmacocinética da substância activa e dos principais metabolitos. Há que ter em conta as diferenças do metabolismo da substância activa nas diferentes espécies, na escolha mais adequada para investigações toxicológicas posteriores.

3.4 - Toxicidade subcrónica. - Regra geral, estes estudos devem ser efectuados em duas espécies animais, uma das quais, de preferência, o rato. A segunda espécie pode ser, em certos casos, uma espécie alvo.

A substância a testar será administrada por via oral e será estabelecida uma relação dose/efeitos. A duração do ensaio nos roedores será, no mínimo, de 90 dias.

Em alguns casos, é conveniente efectuar estudos com uma duração de seis meses a dois anos no cão ou noutros animais não roedores, com o objectivo de estabelecer a variação de sensibilidade das diferentes espécies animais à substância em causa.

3.5 - Toxicidade crónica/cancerinogénese. - Os estudos de toxicidade crónica devem ser efectuados numa espécie de roedores, de preferência o rato; os estudos de cancerinogénese devem ser efectuados, de preferência, em duas espécies de roedores.

A substância a testar deverá ser administrada por via oral em diferentes doses. Pode, igualmente, efectuar-se um estudo combinado de toxicidade crónica /cancerinogénese com exposição in utero. Os ensaios devem prosseguir durante pelo menos dois anos no rato e 80 semanas no ratinho. Se a experiência se prolongar além do período mínimo previsto, terminará logo que o número de animais sobreviventes de cada grupo, com excepção daquele que tenha recebido a dose mais forte, seja reduzido a 20%. Devem ser efectuados exames de química clínica, hematológicos e urinários completos a intervalos adequados enquanto durar a experiência.

Devem ser efectuados exames macroscópicos e histológicos completos em todos os animais mortos durante o ensaio e nos animais sobreviventes no final do ensaio.

3.6 - Efeitos sobre a reprodução. - Os estudos sobre a reprodução devem ser efectuados, de preferência, no rato. Estender-se-ão sobre, pelo menos, duas gerações em linha directa e poderão ser combinados com estudos de embriotoxicidade, incluindo a teratogénese. Devem ser cuidadosamente estudados e referidos todos os parâmetros relativos à fertilidade, gestação, parto e situação peri e pós-natal. Os estudos específicos de teratogénese devem ser efectuados sobre, pelo menos, duas espécies animais apropriadas.

3.7 - Biodisponibilidade. - Para se conhecer o destino dos resíduos da substância activa marcada, presentes nos tecidos e nos produtos das espécies alvo, é necessário um estudo da biodisponibilidade que inclua, pelo menos, um estudo do balanço dos resíduos após ingestão pelos animais de laboratório.

3.8 - Toxicologia dos metabolitos. - São necessários dados para o cálculo da concentração de resíduos como base para avaliar os riscos para o homem.

Deverão ser apresentados os elementos utilizados para o cálculo dos intervalos de segurança.

3.9 - Outros estudos relevantes. - Pode ser apresentado qualquer outro estudo susceptível de fornecer informações complementares, úteis à avaliação do princípio activo em causa, por exemplo, estudos sobre a toxicidade de relais.

(nota 1) Os estudos indicados nos n.os 1.3.1, 1.3.2, 1.3.4 e 1.3.5 serão feitos, de preferência, com moléculas marcadas. A marcação deve ser adequada ao objectivo procurado.

(nota 2) Quando se tratar de produtos de fermentação, esses estudos deverão alargar-se também às substâncias que acompanham a substância activa no processo de produção.

CAPÍTULO V

Modelo de monografia

1 - Identidade do aditivo:

1.1 - Tipo de aditivo segundo o seu efeito principal (antibiótico, coccidiostático, histomonostático, factor de crescimento, etc.);

1.2 - Estado físico, dimensão das partículas;

1.3 - Composição qualitativa e quantitativa (substância activa, outros componentes, impurezas);

1.4 - Eventuais tratamentos específicos.

2 - Especificações relativas à substância activa:

2.1 - Denominação genérica, denominação química segundo a nomenclatura IUPAC, outras denominações genéricas e abreviaturas. Número CAS (Chemical Abstract Service Number);

2.2 - Fórmula bruta e de estrutura, massa molecular. Se se tratar de produtos de fermentação, composição qualitativa e quantitativa dos principais elementos;

2.3 - Grau de pureza. Composição qualitativa e quantitativa das impurezas;

2.4 - Propriedades físicas relevantes, nomeadamente propriedades electrostáticas, ponto de fusão, ponto de ebulição, temperatura de decomposição, densidade, tensão do vapor, solubilidade na água e nos solventes orgânicos, espectro de absorção, etc.

N. B. - Se for uma mistura de componentes activos, descrever separadamente cada composto principal quimicamente definível e dar as suas proporções na mistura.

3 - Propriedades físico-químicas e tecnológicas do aditivo:

3.1 - Estabilidade em relação aos agentes atmosféricos (luz, temperatura, humidade, oxigénio, etc.);

3.2 - Estabilidade durante a preparação das pré-misturas e dos alimentos, nomeadamente em relação ao calor, à pressão e à humidade. Eventuais produtos de decomposição;

3.3 - Estabilidade durante o armazenamento das pré-misturas e do alimento (prazo de conservação);

3.4 - Outras propriedades físico-químicas e tecnológicas relevantes, nomeadamente aptidão para a homogeneização nas pré-misturas e nos alimentos, propriedades relativas à formação de poeiras;

3.5 - Interações físico-químicas (incompatibilidade com alimentos, outros aditivos ou medicamentos, etc.).

4 - Métodos de controlo:

4.1 - Descrição dos métodos aplicados para determinar os critérios enunciados nos n.os 1.3, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 e 3.4 do presente capítulo;

4.2 - Descrição dos métodos de análise qualitativos e quantitativos destinados à verificação dos resíduos do aditivo nos produtos de origem animal;

4.3 - Se os métodos de análise estão publicados, é suficiente a indicação da literatura.

5 - Propriedades biológicas do aditivo:

5.1 - Para os coccidiostáticos e outras substâncias de efeitos específicos - indicação dos efeitos profilácticos (morbidez, número de oocistos, etc.);

5.2 - Para os antibióticos e factores de crescimento - indicação dos efeitos sobre a eficiência alimentar, o crescimento dos animais e a qualidade dos produtos de origem animal;

5.3 - Eventuais contra-indicações ou advertências, incluindo incompatibilidades biológicas, e respectiva justificação.

6 - Indicação qualitativa e quantitativa dos resíduos eventuais nos produtos de origem animal, de acordo com a utilização prevista.

7 - Outras características relevantes para a identificação do aditivo.