

MICHELLE LIMONGE LIMA

REGISTRO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS NO
BRASIL

Monografia apresentada ao Curso de
Pós-Graduação *Lato Sensu* como
requisito para obtenção do título de Especialista em
Gestão da Inovação em Fitomedicamentos

Orientadora: Prof^a. Maria Dutra Behrens, DSc.

Rio de Janeiro
2012

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ – RJ

L734r

Limonge Lima, Michelle

Registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. / Michelle Limonge Lima. – Rio de Janeiro, 2012.

vii, 73f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Prof. DSc. Maria Dutra Behrens

TCC (Especialização) – Instituto de Tecnologia em FÁrmacos- Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos, 2012.

Bibliografia: f. 88-94

1. Fitoterápicos. 2. Medicamentos fitoterápicos. 3. Registro. 4. Regulamentação. I. Título.

CDD 615.32

MICHELLE LIMONGE LIMA

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação
Lato Sensu do Instituto de Tecnologia de Fármacos –
Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção
do título de Especialista em Gestão da Inovação em
Fitomedicamentos

Orientadora: Prof^a. Maria Dutra Behrens, DSc.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Maria Dutra Behrens, DSc, FIOCRUZ

Orientadora

Prof^a. Ana Cecília Bezerra Carvalho, DSc, Anvisa/MS

Prof. Antônio Carlos Siani, DSc, FIOCRUZ

Dedico este trabalho a todas as pessoas que direta ou indiretamente colaboraram e colaboram para a construção dos meus conhecimentos em plantas medicinais e fitoterápicos e àqueles que lutam pelo reconhecimento da fitoterapia.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me guiar até aqui, me levando em seus braços nos momentos de maior dificuldade.

À minha querida orientadora Dra. Maria Behrens pela paciência, carinho, confiança, dedicação, incentivo e exemplo de luta pelo desenvolvimento da cadeia de produtos naturais.

Ao meu esposo Alan por compreender minha ausência e acalmar meu nervosismo quando necessário.

À minha família, base do meu caráter e ninho de respeito, educação e trabalho.

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais volta ao seu tamanho original.”

(Albert Einstein)

RESUMO

O registro de um medicamento é o instrumento através do qual o Ministério da Saúde autoriza sua introdução no mercado para comercialização ou consumo, avaliando o cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionado com sua eficácia, segurança e qualidade. Atualmente, os requisitos para o registro de medicamentos fitoterápicos são comparáveis aos de medicamentos sintéticos. Considerando o acesso pela população brasileira a fitoterápicos que atendam à legislação vigente, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional, e visando à diminuição dos indeferimentos nas petições de registro e renovação desses medicamentos e o aumento do número de registros dos mesmos, o presente trabalho tem como objetivo apresentar e discutir os principais aspectos relativos ao registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. Com uma abordagem exploratória e descritiva, cujo foco principal foi a análise da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 14/2010 – norma que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos –, foram identificados os aspectos críticos para o cumprimento desta resolução e demais normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) que regulamentam fitoterápicos. Verificou-se um avanço, em relação à situação anterior, com a publicação de normas revisadas, mas ainda há questões que merecem atenção e aperfeiçoamento, visando à produção de medicamentos de qualidade. A carência de monografias de matérias-primas vegetais na Farmacopeia Brasileira, principalmente de plantas medicinais nativas, impõe a necessidade de validação dos métodos analíticos, e neste caso particular não há uma norma que contemple especificamente os quesitos peculiares aos fitoterápicos. O controle de qualidade do medicamento fitoterápico deve abranger toda sua cadeia de produção. Entretanto, há carência de regulamentação nas etapas iniciais da cadeia. Outro aspecto é a inexistência de regulamentação concernente ao controle dos dados de cultivo da planta medicinal, que podem impactar diretamente na matéria-prima vegetal e posteriormente no medicamento fitoterápico, que serão submetidos a extenso controle de qualidade. A carência de controle de qualidade nas etapas iniciais pode afetar o resultado das rigorosas análises que deverão ser realizadas nas etapas finais. A inexistência de Substâncias Químicas de Referência (SQR) certificadas pela Farmacopeia Brasileira para o controle de qualidade de insumos e medicamentos fitoterápicos é outro gargalo que deve ser solucionado. Mesmo com legislação específica, o número de medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil ainda é pequeno quando comparado ao panorama mundial. Ao discutir os aspectos técnicos relacionados ao registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil, pretendeu-se com este trabalho esclarecer e difundir seus requisitos de segurança, eficácia e qualidade, bem como fornecer subsídios técnicos aos profissionais e contribuir para que a legislação seja compreendida e devidamente implementada.

Palavras-chave: fitoterápicos; medicamentos fitoterápicos; registro; regulamentação.

ABSTRACT

The registration of a medicine is the instrument through which the Health Ministry authorizes its introduction into the market, through evaluation of its compliance with the efficacy, safety and quality regulations. At present, the herbal medicine requirements are comparable to those for registration of synthetic medicines. The present study is intended to present and discuss the main aspects of the registration of herbal medicines in Brazil in relation to access by the Brazilian population, and the development of production by national industry. The main focus is an analysis of Resolution RDC 14/2010, the current standard that provides for registration of herbal medicines, identifying critical aspects of this resolution and other rules of the Brazilian Regulatory Agency (Anvisa) that controls herbal medicines. Even with the publication of revised rules, there are still questions that need attention and improvement, in the aim to produce quality medicines. The comparative lack of herbal raw material monographs in the Brazilian Pharmacopeia, particularly of native medicinal plants, requires a better definition of analytical methods, which, as presently defined do not consider specifically the peculiar questions of herbal medicines. Quality control of herbal medicines should include all the production chain. Presently, there is deficiency of regulation in the initial stages of the chain. Another aspect is the absence of regulations regarding the control of medicinal plant cultivation, which can impact directly on the quality of herbal raw material and subsequently on herbal medicine. The deficiency of quality control in the initial stages can affect the result of the analysis in the final stages. The absence of Chemical Reference Substances (CRS) certified by the Brazilian Pharmacopoeia for the quality control of herbal raw materials and herbal medicines is another bottleneck that must be solved. Even with specific legislation, the number of registered herbal medicines in Brazil is still small compared to the global scene. These technical aspects related to the registration of herbal medicines in Brazil, are intended with this study to clarify needs for safety, effectiveness and quality, to supply technical subsidies for professionals and to contribute to better understanding and implementation of the legislation

Key words: herbal drugs; herbal medicines; registration; regulation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Crescimento do número de Estados Membros da OMS com leis ou regulamentos sobre medicamentos fitoterápicos.....	18
Figura 2 Número de medicamentos fitoterápicos registrados.....	20
Figura 3 Principais razões de indeferimento das novas solicitações de registro de medicamentos fitoterápicos.....	22
Figura 4 Principais razões de indeferimento das solicitações de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos.....	22
Figura 5 Esqueleto normativo para o registro de medicamentos fitoterápicos.....	27
Figura 6 Fluxograma de parte de um processo de produção de comprimidos por compressão direta.....	45

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Detalhamento das razões de indeferimentos de pedidos de registro e renovação de registro de medicamentos fitoterápicos.....	23
Quadro 2 Documentos necessários para o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil segundo a RDC 14/2010.....	35
Quadro 3 Informações que devem constar no relatório técnico para o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil segundo a RDC 14/2010.....	37
Quadro 4 Condições para registro de castanha da índia com base na IN 05/2008.....	39
Quadro 5 Espécies vegetais que possuem textos de bula padronizados segundo bulário eletrônico da Anvisa.....	41
Quadro 6 Informações que devem constar no relatório de produção para o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil segundo a RDC 14/2010.....	43
Quadro 7 Informações que devem constar no relatório de controle de qualidade para o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil segundo a RDC 14/2010.....	47
Quadro 8 Fatores que devem ser considerados na determinação da robustez do método analítico segundo a RE 899/2003.....	55
Quadro 9 Ensaio apresentados no relatório de controle de qualidade para o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil segundo a RDC 14/2010.....	57
Quadro 10 Testes de pureza e integridade a serem apresentados no relatório de controle de qualidade para o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil segundo a RDC 14/2010.....	59
Quadro 11 Limites microbianos para produtos não estéreis de origem vegetal, mineral e/ou animal.....	62
Quadro 12 Caracterização físico-química do derivado vegetal apresentada no relatório de controle de qualidade para o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil segundo a RDC 14/2010.....	70
Quadro 13 Termos descritivos de solubilidade e seus significados segundo a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPFC	Boas Práticas de Fabricação e Controle
BPPC	Boas Práticas de Pesquisa Clínica
CAS	Chemical Abstracts Service
Catéf	Câmara Técnica de Medicamentos Fitoterápicos
CBPFC	Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CE	Comunicado Especial
CG	Cromatografia Gasosa
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CNS	Conselho Nacional de Saúde
Cofid	Coordenação de Fitoterápicos, Dinamizados e Notificados
CP	Consulta Pública
CRF	Conselho Regional de Farmácia
CRT	Certificado de Responsabilidade Técnica
Datavisa	Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
DOU	Diário Oficial da União
EET	Encefalopatia Espongiforme Transmissível
EM	Estado Membro
FB	Farmacopeia Brasileira
FP	Formulário de Petição
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GGIMP	Gerência Geral de Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e Produtos
GITE	Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas
IN	Instrução Normativa
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MS	Ministério da Saúde

OMS	Organização Mundial da Saúde
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
PNPMF	Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
ppm	Parte por milhão
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RE	Resolução Específica
Rf	Fator de Retenção
Reblas	Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde
SI	Sistema Internacional
SQR	Substância Química de Referência
SUS	Sistema Único de Saúde
UFC	Unidade Formadora de Colônia
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	15
2 OBJETIVOS.....	25
2.1 Objetivo geral.....	25
2.2 Objetivos específicos.....	25
3 METODOLOGIA.....	26
4 DESENVOLVIMENTO.....	27
4.1 Normas e definições.....	27
4.1.1 Normas de orientação.....	27
4.1.2 Definições.....	30
4.1.3 Drogas vegetais notificadas.....	31
4.1.4 Marcadores.....	32
4.1.5 Padrão de referência.....	32
4.1.6 Novas possibilidades de registro com a RDC 14/2010.....	34
4.2 Medidas antecedentes ao registro.....	34
4.3 Organização e apresentação do dossiê de registro.....	34
4.4 Documentação.....	35
4.5 Relatório técnico.....	37
4.5.1 Nomenclatura botânica completa.....	38
4.5.2 Parte da planta utilizada.....	38
4.5.3 <i>Layout</i> de bula e embalagens.....	38
4.5.3.1 Restrição de venda.....	38
4.5.3.2 Nome comercial.....	40
4.5.3.3 <i>Layout</i> de bula.....	40
4.5.3.4 <i>Layout</i> de embalagens.....	42
4.5.4 Documentação referente a cada local de fabricação.....	43
4.6 Relatório de produção.....	43
4.6.1 Forma farmacêutica.....	43
4.6.2 Fórmula detalhada.....	44
4.6.3 Descrição da quantidade de cada componente.....	44
4.6.4 Tamanho dos lotes industriais a serem produzidos.....	44

4.6.5	Descrição de todas as etapas do processo de produção.....	44
4.6.6	Metodologia de controle do processo produtivo.....	46
4.6.7	Critérios de identificação do lote industrial.....	46
4.7	Relatório de controle de qualidade.....	46
4.7.1	Controle da EET.....	48
4.7.2	Estudo de estabilidade.....	48
4.7.3	Referências farmacopeicas.....	50
4.7.4	Validação de metodologia analítica.....	50
4.7.4.1	Especificidade/Seletividade.....	52
4.7.4.2	Linearidade e intervalo.....	53
4.7.4.3	Precisão.....	55
4.7.4.4	Robustez.....	55
4.7.4.5	Exatidão.....	56
4.7.5	Ensaio de controle de qualidade (droga vegetal, derivado vegetal e produto acabado).....	56
4.7.5.1	Testes de autenticidade (droga vegetal).....	58
4.7.5.1.1	Caracterização organoléptica.....	58
4.7.5.1.2	Identificação macroscópica.....	58
4.7.5.1.3	Identificação microscópica.....	58
4.7.5.2	Descrição da droga vegetal (droga vegetal).....	59
4.7.5.3	Testes de pureza e integridade (droga vegetal, derivado vegetal e produto acabado).....	59
4.7.5.4	Estabilização, secagem e conservação (droga vegetal).....	63
4.7.5.5	Eliminação de contaminantes (droga vegetal e derivado vegetal).....	64
4.7.5.6	Aflatoxinas (droga vegetal e derivado vegetal).....	65
4.7.5.7	Local de coleta/colheita (droga vegetal).....	65
4.7.5.8	Perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica (droga vegetal, derivado vegetal e produto acabado).....	66
4.7.5.9	Análise quantitativa do(s) marcador(es) (droga vegetal, derivado vegetal e produto acabado).....	68
4.7.5.10	Solventes, excipientes e/ou veículos utilizados na extração do derivado vegetal.....	69

4.7.5.11 Relação aproximada droga vegetal:derivado vegetal.....	69
4.7.5.12 Caracterização físico-química do derivado vegetal.....	70
4.7.5.13 Laudo do fornecedor.....	75
4.7.5.14 Resultados de todos os testes realizados no controle da qualidade para um lote do medicamento.....	75
4.7.5.15 Especificações do material de embalagem primária.....	76
4.7.5.16 Controle dos excipientes utilizados na fabricação do medicamento.....	76
4.8 Relatório de segurança e eficácia.....	77
4.8.1 Pontuação em literatura técnico-científica.....	77
4.8.2 Ensaio pré-clínicos e clínicos de segurança e eficácia.....	78
4.8.3 Tradicionalidade de uso.....	80
4.8.4 Presença na “lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado”.....	82
4.9 Registro de produtos importados.....	82
4.10 Controle pela ANVISA.....	84
4.11 Cumprimento de exigências.....	84
5 CONCLUSÃO.....	86
6 REFERÊNCIAS.....	88

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O registro de um medicamento é o instrumento através do qual o Ministério da Saúde (MS) autoriza a introdução no mercado para comercialização ou consumo desse medicamento e de suas várias apresentações, avaliando o cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionado com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos. O registro é consumado a partir da data da publicação do despacho concessivo no Diário Oficial da União (DOU), sendo válido por um período de cinco anos e que pode ser revalidado por períodos iguais e sucessivos, mantido o número do registro inicial (BRASIL, 2010f; BRASIL, 2010h).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) possui a competência de conceder registros de produtos, segundo as normas de sua área de atuação. A Coordenação de Fitoterápicos, Dinamizados e Notificados (Cofid) da Anvisa, tem por atribuição emitir documentos circunstanciados e conclusivos de medicamentos fitoterápicos em relação ao seu registro e pós-registro na Anvisa (BRASIL, 2010h).

O registro dos medicamentos fitoterápicos, segundo a Anvisa, é importante para garantir a identificação correta da planta, promovendo o efeito terapêutico desejado e evitando intoxicações; evitar contaminação por poluentes, terra, areia, insetos e microrganismos; adquirir extrato de composição constante, quantificando o(s) marcador(es); garantir a reprodutibilidade do medicamento; garantir um efeito constante através da administração das doses recomendadas e conquistar a confiança da população e dos profissionais de saúde com um produto de qualidade e efeito terapêutico comprovado (BRASIL, 2010g).

Quanto ao rigor da legislação e da vigilância sanitária sobre os medicamentos fitoterápicos, o Brasil segue a mesma tendência de países, como Alemanha, França e Bélgica, que possuem maior tradição de consumo desses medicamentos. Atualmente, os requisitos para o registro de medicamentos fitoterápicos são comparáveis aos de medicamentos sintéticos (BRASIL, 2010h).

As plantas medicinais possuem aplicações em diversos campos regulamentados pela Anvisa, a saber: insumos, alimentos, cosméticos e fitoterápicos, sendo este último nas formas de droga vegetal e de medicamento (manipulado ou industrializado). Suas possibilidades de aplicação são diversas como no uso tradicional, no comércio de plantas medicinais, nas drogas vegetais notificadas, na manipulação em farmácias e em farmácias vivas e na fabricação de medicamentos fitoterápicos industrializados (BRASIL, 2010f). Os medicamentos fitoterápicos destinados para uso veterinário são regulamentados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

Os consumidores, cada vez mais exigentes, vêem os fitoterápicos como uma alternativa terapêutica menos agressiva ao organismo que um similar sintético, e exigem a mesma qualidade em ambos os medicamentos (VILEGAS, 2009).

Antigamente, as plantas eram usadas na sua forma natural, na preparação de chás, unguentos, emplastos e outros. Com o avanço da ciência, especialmente no início do século XIX, passaram a ser fonte para a obtenção de matérias-primas para a produção de medicamentos (VILEGAS, 2009). A segurança, a eficácia e o controle de qualidade dos medicamentos que alicerçavam a Medicina Tradicional e as Medicinas Alternativas e Complementares tornaram-se, então, questões importantes para as autoridades públicas e de saúde (WHO, 2005a).

A Medicina Tradicional sempre manteve sua popularidade em todo o mundo. Mas, especialmente durante a última década, verifica-se, em países desenvolvidos e em desenvolvimento, uma crescente utilização de Medicinas Alternativas e Complementares, como a fitoterapia – *“terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal”* (BRASIL, 2006a) (WHO, 2005)

A partir da década de 1970, a Organização Mundial de Saúde (OMS) vem criando programas e fazendo recomendações aos seus Estados-Membros (EM) com vistas ao desenvolvimento de políticas públicas para facilitar a integração da Medicina Tradicional e da Medicina Complementar e Alternativa

nos sistemas nacionais de atenção à saúde, a partir da promoção de seu uso racional e com conhecimentos científicos de segurança, eficácia e qualidade.

No Brasil, a legitimação e a institucionalização dessas abordagens de atenção à saúde iniciaram-se a partir da década de 1980, principalmente, após a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2006a). Neste contexto, políticas, programas, resoluções, portarias e relatórios foram elaborados com ênfase nesse tema (BRASIL, 2006b).

A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS foi apresentada pelo MS em 2006 através da Portaria 971/2006. A PNPIC propõe a inclusão das plantas medicinais e fitoterapia, homeopatia, acupuntura e termalismo social como opções terapêuticas no sistema público de saúde. Esta política determina, entre suas diretrizes para plantas medicinais e fitoterapia, o provimento do acesso a plantas medicinais e fitoterápicos pelos usuários do SUS. Quando a opção for pelo fornecimento do fitoterápico industrializado, este deve atender à legislação vigente.

Marques e colaboradores (2007) apresentaram uma reflexão sobre a criação da PNPIC no Brasil, sob a ótica do setor produtivo, e apontaram os principais obstáculos identificados para o setor, assim como ações possíveis para saná-los. Dentre eles, a necessidade de *“reforçar constantemente o conceito ético dos medicamentos fitoterápicos, não se abrindo mão do atendimento a todo o arcabouço legal vigente para a área; evitando-se o surgimento de uma categoria ‘menor’ de medicamento, fora dos requisitos reconhecidos de segurança, eficácia e qualidade.”*

O governo federal, mediante o Decreto 5.813/2006, aprovou a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF). As ações decorrentes dessa política foram apresentadas no Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF), editado mediante a Portaria Interministerial 2.960/2008, com o objetivo de *“garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional.”*

A OMS publicou, em 2005, um levantamento global sobre as políticas

nacionais de Medicina Tradicional, Alternativa e Complementar e de regulação de medicamentos fitoterápicos. Participaram 141 países, representando 74% dos 191 Estados Membros (EM) da OMS à época. Sobre o regulamento de medicamentos fitoterápicos, foi possível verificar que os EM estão cada vez mais envolvidos na elaboração da regulamentação dos medicamentos fitoterápicos. Incluindo o Brasil, 92 EM possuem leis ou regulamentos para os medicamentos fitoterápicos (equivalente a 65%), sendo que, em 1987, esse número era de apenas 20 EM. O levantamento também mostrou ser recente o desenvolvimento dessa regulamentação, com grande aumento nos últimos 15 anos. O maior número de leis e regulamentos sobre fitoterapia foram emitidos entre 1996 e 1999, conforme pode ser observado na **Figura 1** (WHO, 2005a).

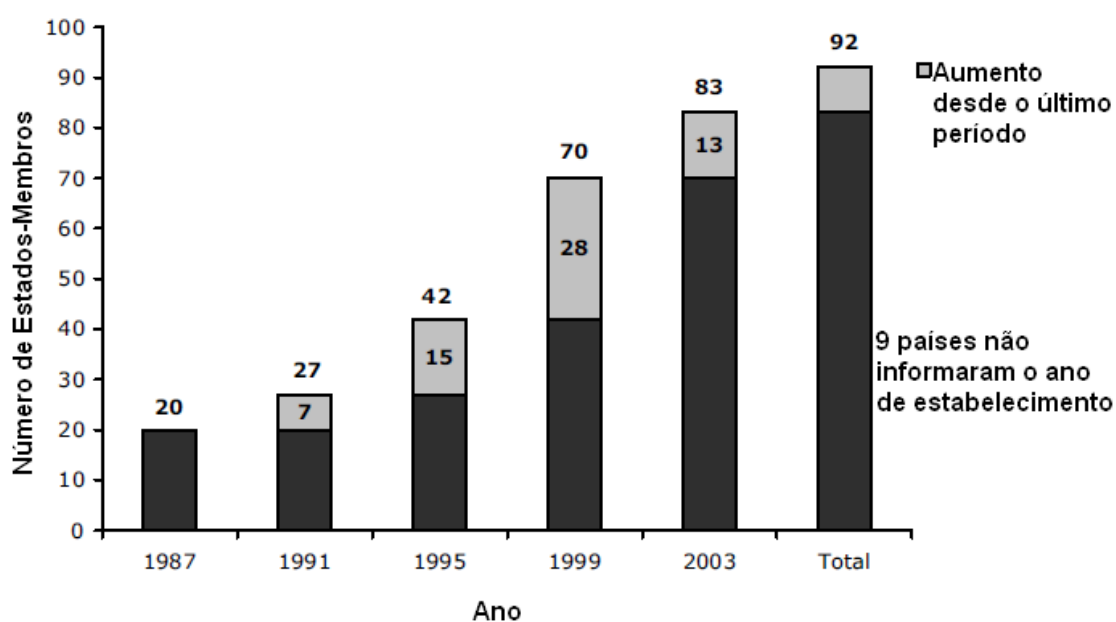


Figura 1 – Crescimento do número de Estados Membros da OMS com leis ou regulamentos sobre medicamentos fitoterápicos.
Fonte: WHO, 2005.

No Brasil existe regulamentação específica para o registro de medicamentos fitoterápicos desde 1967, a Portaria 22/1967, seguida pela Portaria 06/1995 e pela Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 17/2000, RDC 48/2004 e a norma vigente, a RDC 14/2010. Netto e colaboradores (2006) realizaram um levantamento comparativo dessas legislações, conforme

apresentado a seguir:

Portaria 22/1967 - não apresentava o detalhamento técnico das normas atuais, mas contemplava aspectos como a identificação botânica das espécies vegetais usadas, padrão de qualidade e identidade, prova de eficácia e de segurança que validassem o uso e as indicações terapêuticas;

Portaria 06/1995 - mais próxima dos regulamentos atuais de registro, em que os medicamentos com associações de espécies vegetais receberam tratamento severo, dificultando seu registro, a menos que apresentassem ensaios de segurança, eficácia e estabilidade e que demonstrassem que os efeitos colaterais e reações adversas fossem de intensidade igual ou menor que os de cada componente isoladamente;

RDC 17/2000 - introduziu o conceito de registro simplificado, bem como do uso tradicional e da história de uso como fator influente no registro, sistematizou o aproveitamento da literatura existente sobre plantas medicinais e seus derivados, atenuou a questão das associações, admitindo-se o registro desde que apresentassem os mesmos requisitos exigidos para os produtos baseados em apenas uma espécie vegetal (na prática, impôs um freio ao excesso de criatividade farmacoterapêutica característico desses produtos, restringindo novos registros de associações de plantas medicinais);

RDC 48/2004 - revisão da RDC 17/2000, transformando seus anexos em quatro Resoluções Específicas (RE): RE 88/2004 - Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia; RE 89/2004 - Lista de registro simplificado; RE 90/2004 - Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica; e RE 91/2004 - Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro.

A legislação sanitária brasileira que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos foi atualizada em 05 de abril de 2010 com a publicação da RDC 14/2010, a ser analisada neste trabalho.

Ainda segundo o levantamento da OMS quanto à existência de um sistema de registro de medicamentos fitoterápicos, de 139 países, 85 (61%) informaram possuir sistemas de registro de medicamentos fitoterápicos, dos quais, 64 informaram o número de fitoterápicos registrados (**Figura 2**). O

número indicado de medicamentos fitoterápicos registrados variou de zero a 10.000. Vários países não puderam fornecer esse número por possuírem sistemas de registro implantados recentemente (WHO, 2005a).

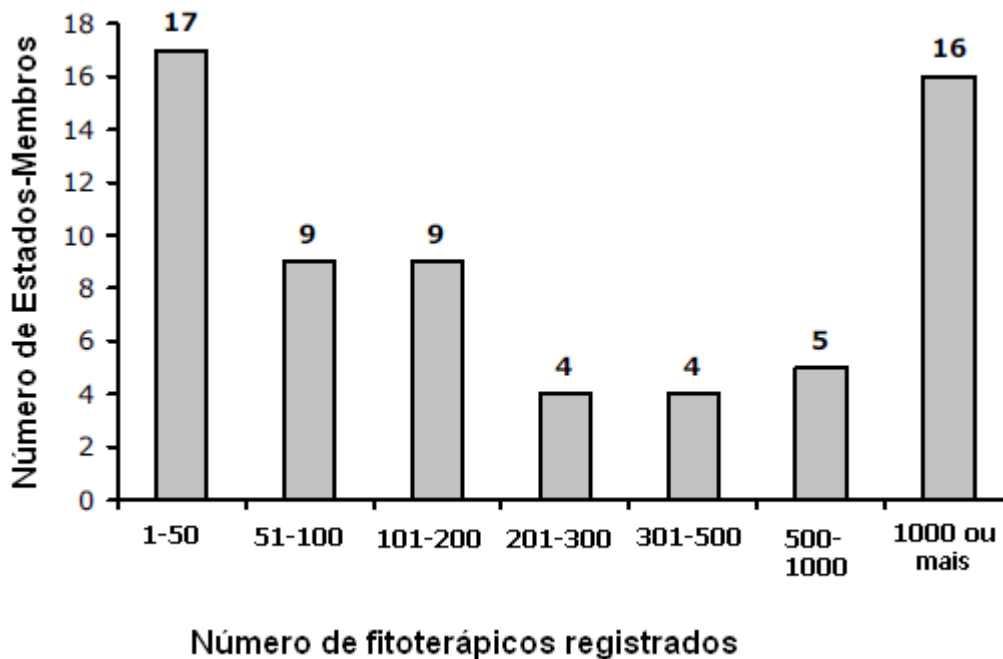


Figura 2 - Número de fitoterápicos registrados nos EM da OMS.
Fonte: WHO, 2005a.

A situação do registro dos medicamentos fitoterápicos no Brasil foi apresentada por Carvalho e colaboradores (2008), com pesquisa realizada nas bases de dados do Visalegis e no *site* da Anvisa, para verificar os medicamentos fitoterápicos com registros válidos na Anvisa até 30 de março de 2008. Foram encontrados 512 medicamentos fitoterápicos registrados, sendo 432 medicamentos fitoterápicos simples ou monodrogas (ativos de uma espécie vegetal) e 80 compostos ou associações (ativos de mais de uma espécie vegetal). Posteriormente, Perfeito (2012) com base em dados coletados do sistema Datavisa (Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária) e do suplemento Anvisa no DOU, mostrou que havia, em 31 de julho de 2011, 382 medicamentos fitoterápicos com registro sanitário válido no Brasil, sendo 357 medicamentos fitoterápicos simples e 25 associações fitoterápicas.

Percebe-se uma grande diferença entre o número de registros de medicamentos fitoterápicos simples e associados. Esta relação pode ser explicada principalmente pela dificuldade em se cumprir os requisitos de qualidade, sobretudo quanto às análises quantitativas nos medicamentos fitoterápicos que possuem associação de espécies vegetais (essa situação foi amenizada com a publicação da RDC 14/2010). Além disso, é notória a redução na quantidade de medicamentos fitoterápicos registrados e que apesar do avanço na regulamentação dos medicamentos fitoterápicos no Brasil, o número de registros ainda é pequeno quando comparado ao panorama mundial, conforme visto anteriormente no levantamento da OMS.

Quanto aos processos de registro, de acordo com Perfeito (2012), a Anvisa recebeu no período de março de 2005 a março de 2010, 335 petições de registro de medicamentos fitoterápicos. Deste total, 202 (60%) processos foram deferidos e 133 (40%) foram indeferidos. No mesmo período, dos 382 pedidos de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos, 190 (50%) foram deferidos e 192 (50%) foram indeferidos. Verifica-se então que, do total de petições de registro e renovação de medicamentos fitoterápicos, pelo menos 45% dos processos não obtiveram êxito no seu pleito.

Perfeito (2012) realizou também a identificação das principais causas de indeferimentos em solicitações de registro e renovação de registro de medicamentos fitoterápicos no período de março de 2005 a março de 2010, conforme demonstrado nas **Figuras 3 e 4**. As razões encontradas são semelhantes em ambos os casos (solicitações de registro e renovação de registro) e serão detalhadas a seguir no **Quadro 1**.

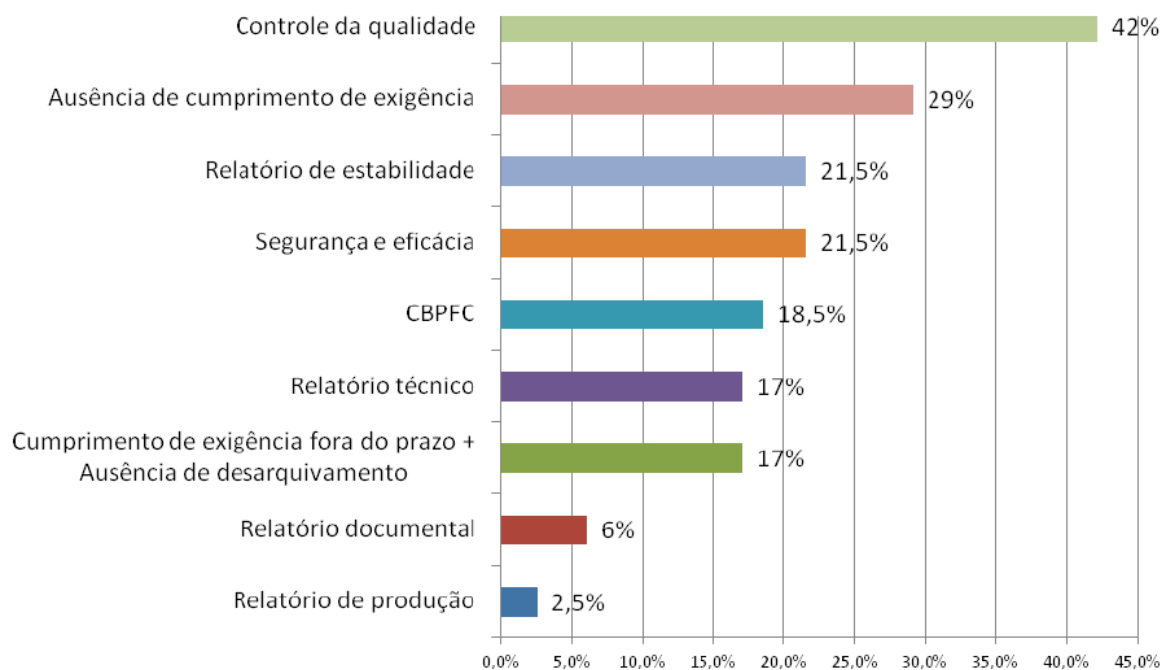


Figura 3 – Principais razões de indeferimento das novas solicitações de registro de medicamentos fitoterápicos. *Fonte:* Perfeito (2012).

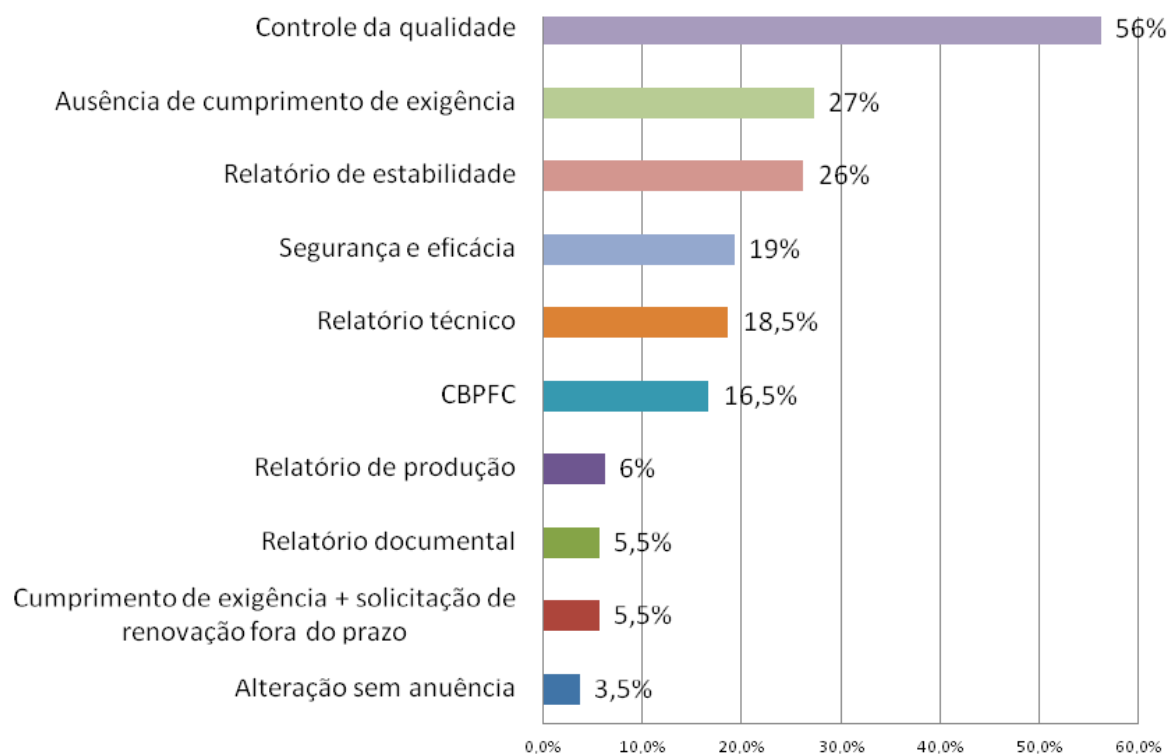


Figura 4 – Principais razões de indeferimento das solicitações de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos. *Fonte:* Perfeito (2012).

Quadro 1 – Detalhamento das razões de indeferimentos de pedidos de registro e renovação de registro de medicamentos fitoterápicos.

Fonte: Perfeito (2012).

Principais razões de indeferimentos de registro e renovação de registro de medicamentos fitoterápicos	Detalhamento das razões de indeferimentos de registro de medicamentos fitoterápicos	Detalhamento das razões de indeferimentos de renovação de registro de medicamentos fitoterápicos
Controle de qualidade das matérias-primas e do produto acabado respectivamente.	Análise quantitativa (77% e 87,5%) Análise qualitativa (43,5% e 39,5%) Especificação (---- e 10,5%) Excipientes (6% e ----) Laudo do fornecedor (6% e ----) EET (4% e ----) Análise microbiológica (2% e 2%)	Análise quantitativa (80,5% e 94,5%) Análise qualitativa (37% e 35,5%) Laudo do fornecedor (11,5% e ----) Especificação (---- e 7,5%) Excipientes (5,5% e ----) EET (5,5% e ----) Análise microbiológica (4,5% e 4,5%)
Validação de metodologia analítica de matérias-primas e do produto acabado respectivamente	Especificidade/Seletividade (57% e 54,5%) Linearidade (57% e 68,5%) Precisão (53,5% e 48,5%) Exatidão (53,5% e 65%) Robustez (47% e 45,5%) Padrão (21,5% e 20%)	Linearidade (78% e 82,5%) Padrão (75% e 79%) Especificidade/Seletividade (73,5% e 81,5%) Precisão (67% e 69%) Robustez (65,5% e 69%) Exatidão (65,5% e 72,5%)
Estudos de estabilidade acelerada e de longa duração respectivamente	Teor (64% e 72%) Limites microbianos (36% e 32%) Análise qualitativa (16% e 8%) Incompleto (12% e 12%) Temperatura, umidade, frequência (8% e 12%) Outros (28% e 24%)	Teor (80% e 80%) Limites microbianos (47,5% e 46,5%) Incompleto (41% e 40%) Temperatura, umidade, frequência (41% e 42%) Análise qualitativa (36,5% e 35,5%) Outros (7% e 4,5%)
Segurança e eficácia	Registro simplificado (35,5%) Literatura (25%) Estudos clínicos (22%) Segurança, eficácia e racionalidade de associações (18%) Tradicionalidade de uso (7%)	Literatura (35,5%) Estudos clínicos (32,5%) Registro simplificado (29,5%) Segurança, eficácia e racionalidade de associações (35,5%) Tradicionalidade de uso (9%)
Relatório técnico	Bula (72,5%) Nome comercial (36%) Rotulagem (22,5%) Restrição de venda/uso (4,5%)	Bula (66,5%) Rotulagem (46%) Nome comercial (15%) Restrição de venda/uso (3%)
Relatório documental	FP (63,5%) Alvará sanitário (27%) Notificação lote-piloto (18%) CRT (9%)	

Verifica-se então que o controle de qualidade das matérias-primas e produto terminado configura a principal razão de indeferimentos. Entre os motivos mais frequentes encontram-se problemas na análise quantitativa, análise qualitativa, validação da metodologia analítica quantitativa de matérias-primas e produto terminado, no teor e nos limites microbianos dos relatórios de estudo de estabilidade, na tentativa de comprovação de segurança e eficácia através do registro simplificado (IN 05/2008), no levantamento inadequado de dados de literatura (IN 05/2010), nos estudos clínicos, na racionalidade de associações, nos textos de bula, no nome comercial sugerido para o medicamento, na rotulagem, entre outros.

O avanço tecnológico e o surgimento contínuo de novos conceitos no campo da tecnologia farmacêutica e na atividade de produção de medicamentos requerem cada vez mais do profissional da área, uma constante busca por informações técnicas para manter-se atualizado. A atualização é importante e traz impacto direto no cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) pelas empresas de medicamentos e, conseqüentemente, na qualidade dos medicamentos produzidos no Brasil (BRASIL, 2006d).

Considerando as diretrizes e objetivos da PNPIC e PNPMF quanto ao acesso pela população brasileira a fitoterápicos que atendam à legislação vigente, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional, e visando à diminuição dos indeferimentos nos pedidos de registro e renovação dos medicamentos fitoterápicos e o aumento do número de registros desses medicamentos, o presente trabalho apresenta uma discussão dos principais aspectos relativos ao registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil segundo a RDC 14/2010.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Apresentar e discutir os principais aspectos relativos ao registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil.

2.2 Objetivos específicos

- Apresentar os requisitos regulamentares necessários para o registro de medicamentos fitoterápicos.
- Discutir os principais aspectos relativos ao registro de medicamentos fitoterápicos.
- Identificar aspectos críticos para o cumprimento das normas da Anvisa que regulamentam o registro de medicamentos fitoterápicos.
- Fornecer subsídios técnicos aos profissionais da área como forma de capacitação dos agentes envolvidos no setor e de divulgação da legislação brasileira de modo que seja compreendida e devidamente implementada.

3 METODOLOGIA

O trabalho apresenta uma abordagem qualitativa (exploratória e descritiva), através de revisão bibliográfica em fontes primárias e secundárias, detendo-se na análise da RDC 14/2010 que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Os aspectos da norma serão apresentados em quadros e discutidos posteriormente com base nas recomendações da Anvisa com foco maior no registro de produtos nacionais. Ao final será abordado o registro de medicamentos fitoterápicos importados.

Não é objetivo deste trabalho apresentar e discutir as demais normas que complementam a RDC 14/2010 quanto ao registro de medicamentos fitoterápicos. Dessas normas complementares serão discutidos apenas os aspectos críticos e peculiares aos medicamentos fitoterápicos.

A pesquisa documental foi realizada com base nas legislações, farmacopeias, livros, artigos científicos, documentos de entidades como Anvisa, OMS, MAPA e documentos de eventos.

4 DESENVOLVIMENTO:

4.1 Normas e definições

4.1.1 Normas de orientação

O registro de medicamentos fitoterápicos segue a Lei 6.360/1976 regulamentada pelo Decreto 79.094/1977, que dispõe sobre a vigilância sanitária de medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos. Tem como regulamentação específica, a RDC 14/2010, complementada por outras resoluções. A **Figura 5** apresenta o esqueleto normativo para o registro de medicamentos fitoterápicos.

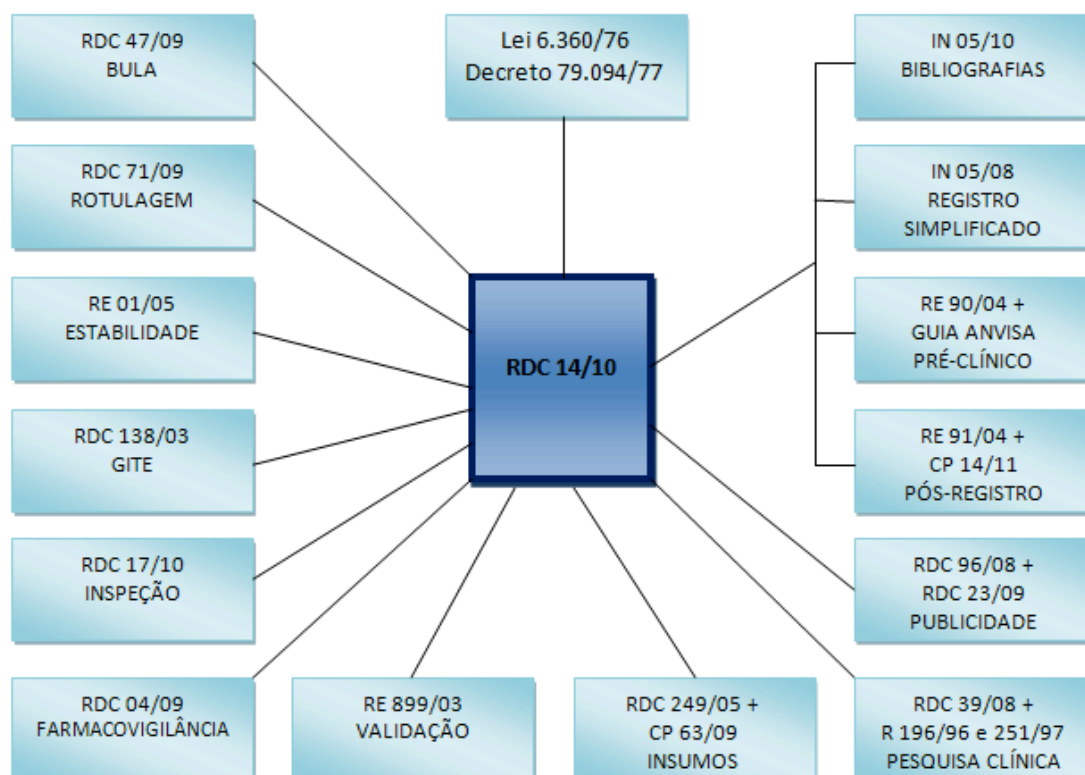


Figura 5 - Esqueleto normativo para o registro de medicamentos fitoterápicos
Fonte: Adaptado de Brasil (2010d).

Além da RDC 14/2010, outras normas se aplicam exclusivamente aos medicamentos fitoterápicos:

- RE 90/2004 - Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos.
- RE 91/2004 - Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de fitoterápicos (a Anvisa publicou a Consulta Pública (CP) 14/2011 contendo nova proposta de RDC com o intuito de revogar a RE 91/2004).
- Instrução Normativa (IN) 05/2008 - Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado.
- IN 05/2010 - Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos.

A seguir, as demais normas de orientação geral para medicamentos que se relacionam ao registro, renovação e pós-registro de medicamentos fitoterápicos:

- RDC 17/2010 - Dispõe sobre as BPFC de medicamentos.
- RDC 47/2009 - Regras para bulas de medicamentos.
- RDC 71/2009 - Regras para embalagens.
- RDC 60/2010 - Estabelece frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos.
- RDC 333/2003 - Regras sobre nome comercial.
- RDC 96/2008 e RDC 23/2009 – Regras sobre a propaganda e publicidade.
- RDC 37/2009 - Admissibilidade de farmacopeias internacionais.
- RDC 138/2003 - Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos.
- RDC 305/2002 e RDC 68/2003 - Referentes à Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET).
- RE 1548/2003 - Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas.
- RDC 81/2008 - Dispõe sobre o regulamento técnico de bens e produtos

importados para fins de Vigilância Sanitária.

- RDC 25/2007 - Dispõe sobre terceirização de controle de qualidade.
- IN 06/2007 - Guia para notificação de lotes-piloto de medicamentos.
- RDC 04/2009 - Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.
- RDC 39/2008 - Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências.
- Resolução 196/1996 - Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.
- Resolução 251/1997 - Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.
- RE 899/2003 - Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.
- RE 01/2005 - Guia para a realização de estudos de estabilidade.
- Guia para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos.

A Cofid elaborou um consolidado com citação e detalhamento do entendimento vigente das normas mais utilizadas no registro ou notificação dos medicamentos fitoterápicos, dinamizados e notificados. Todas as normas possuem *hiperlinks* que conduzem diretamente ao texto completo das mesmas, sendo um material muito prático e facilitador. Atualmente o consolidado encontra-se na sua terceira versão (BRASIL, 2010h).

Para a realização de estudos de estabilidade (RE 01/2005) e validação de metodologias analíticas (RE 899/2003), quando aplicados para medicamentos fitoterápicos que são caracterizados por apresentarem complexidade de composição, adotam-se algumas orientações específicas disponíveis no consolidado de normas da Cofid (BRASIL, 2010h). Atualmente os textos são apresentados por:

- Posicionamentos da Câmara Técnica de Medicamentos Fitoterápicos (Catef) quanto ao registro de medicamentos fitoterápicos.
- Controle de qualidade de extratos vegetais e fitoterápicos.

A RDC 17/10 que dispõe sobre as BPFC de medicamentos, contém um anexo específico para medicamentos fitoterápicos no qual se exigem testes adicionais aos solicitados na RDC 14/2010, como a avaliação de resíduos de pesticidas e fumigantes e resíduos de radioatividade.

4.1.2 Definições

É muito importante o conhecimento e a compreensão de algumas definições, de forma a evitar possíveis equívocos na elaboração dos documentos e na condução das atividades relacionadas ao registro de um medicamento fitoterápico.

“Planta medicinal: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos.” (BRASIL, 2010c).

“Droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.” (BRASIL, 2010c).

“Derivado vegetal: produto da extração da planta medicinal in natura ou da droga vegetal, podendo ocorrer na forma de extrato, tintura, alcoolatura, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros.” (BRASIL, 2010c).

“Matéria-prima vegetal: compreende a planta medicinal, a droga vegetal ou o derivado vegetal.” (BRASIL, 2010c).

“Medicamentos fitoterápicos: são os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cuja eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização, documentações tecnocientíficas ou evidências clínicas. Os medicamentos fitoterápicos são caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que inclui na sua composição substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, nem as associações dessas com extratos vegetais” (BRASIL, 2010c).

“Fitocomplexo: substâncias originadas no metabolismo primário e/ou secundário responsáveis, em conjunto, pelos efeitos biológicos de uma planta medicinal ou de seus derivados.” (BRASIL, 2010c).

“Marcadores: composto ou classe de compostos químicos (ex: alcalóides, flavonóides, ácidos graxos, etc.) presentes na matéria-prima vegetal, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico, que é utilizado como referência no controle da qualidade da matéria-prima vegetal e do medicamento fitoterápico.” (BRASIL, 2010c).

4.1.3 Drogas vegetais notificadas

A RDC 10/2010, uma norma inovadora no país, foi publicada com o objetivo de regulamentar a notificação de drogas vegetais, as quais poderão ter alegações terapêuticas padronizadas com base no uso tradicional. A norma traz uma lista de 66 espécies vegetais que foram selecionadas com base no uso tradicional. Para cada espécie foram padronizadas alegações terapêuticas, forma de uso, quantidade a ser ingerida e os cuidados e restrições a serem observados no seu uso. Esses produtos não se enquadraram como medicamentos, portanto vale ressaltar que cápsula, tintura, comprimido, extrato, xarope, entre outras formas farmacêuticas, não se enquadram nessa categoria. Ambos são obtidos de plantas medicinais, porém elaborados de forma diferenciada; enquanto as drogas vegetais são constituídas da planta seca, inteira ou rasurada (partida em pedaços menores) e utilizadas na preparação dos populares “chás”; os medicamentos fitoterápicos são produtos tecnicamente mais elaborados, apresentados na forma final de uso (comprimidos, cápsulas e xaropes) (BRASIL, 2010h).

A RDC 14/2010 permitiu o registro de drogas vegetais como ativo de medicamentos fitoterápicos (desde que a comprovação de segurança e eficácia ocorra através da realização de estudos clínicos e pré-clínicos) e juntamente com a RDC 10/2010, passaram a reconhecer o valor medicinal das drogas vegetais, possibilitando o registro de fitoterápicos simples e com baixo custo de produção.

4.1.4 Marcadores

Segundo a RDC 14/2010 e RDC 17/2010 os testes de controle de qualidade e especificações para medicamentos fitoterápicos e matéria-prima vegetal devem contemplar a determinação qualitativa e quantitativa dos principais componentes ativos. Se a atividade terapêutica dos constituintes for conhecida, esta informação deve constar da documentação. Nos casos em que a atividade terapêutica dos constituintes não puder ser determinada quantitativamente, as especificações devem ser baseadas na determinação de marcadores. Em ambos os casos a especificação de teor deve estar definida.

Para o registro de medicamentos fitoterápicos, a empresa deve apresentar a análise qualitativa e quantitativa dos marcadores na matéria-prima vegetal e no produto acabado. Quando a empresa também for produtora do derivado vegetal usado na produção de seu medicamento fitoterápico, deverá apresentar, para a droga vegetal, a análise qualitativa e quantitativa dos marcadores.

4.1.5 Padrão de referência

O padrão de referência para controle de qualidade da matéria-prima ativa e do medicamento fitoterápico pode ser uma substância definida quimicamente (por exemplo, um componente ativo conhecido ou uma substância marcadora) ou uma classe de compostos químicos presentes na matéria-prima vegetal ou um extrato padrão.

Os padrões de referência diferenciam-se em padrão primário e secundário, a saber:

Padrão primário é o de mais alto grau de pureza, que deve ser bem caracterizado e documentado. É aceito sem referência a outros padrões (BRASIL, 2010e). Já o padrão secundário (padrão de trabalho) em relação ao

grau de pureza, está classificado abaixo do padrão primário. Os padrões secundários têm custo reduzido e podem servir como ferramenta analítica na rotina laboratorial. Seu valor é estabelecido por comparação a um padrão primário (BRASIL, 2010e).

O padrão de referência deve ter qualidade apropriada para este fim e ser oficializado pela Farmacopeia Brasileira (FB) ou outros códigos autorizados pela legislação vigente; ou ainda ser devidamente caracterizado apresentando laudo de análise completo, que inclui ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas (alta resolução), infravermelho, ponto de fusão e/ou HPLC (pureza com base na área relativa do pico) (BRASIL, 2003d).

Para fitoterápicos além de Substâncias Químicas de Referência (SQR) também se pode fazer uso de extratos padrões oficializados (por exemplo, aqueles disponibilizados pela *United States Pharmacopeia* - USP), desde que acompanhados de laudo de análise e do perfil cromatográfico do fornecedor (BRASIL, 2010h).

Na inexistência de SQR farmacopeica deve ser utilizada substância química caracterizada, conforme a FB 5ª edição. Essa SQR deve ser caracterizada por meio de ensaios adequados e os valores obtidos devem ser devidamente documentados.

“Quando não há disponibilidade do padrão de referência, pode-se qualificar um lote de derivado vegetal, através de SQR e perfil cromatográfico, e usar esse derivado qualificado como padrão de trabalho. Deve-se determinar o teor e a identidade do marcador em relação à SQR. Apresentar os dados da qualificação, número de lote da SQR e do extrato qualificado, assim como seu prazo de validade.” (BRASIL, 2010h).

Na documentação de registro de medicamentos fitoterápicos, a empresa deve enviar laudo do fornecedor de todos os padrões de referência utilizados nas análises quantitativa, qualitativa e validação da matéria-prima e do produto acabado, assim como a documentação de caracterização SQR quando for o caso.

4.1.6 Novas possibilidades de registro com a RDC 14/2010

A RDC 14/2010 trouxe algumas novidades em relação às normas anteriores. Dentre elas, a possibilidade de registro de medicamento fitoterápico contendo drogas vegetais como ativo, desde que seja apresentada, além dos demais requisitos exigidos, a comprovação de segurança e eficácia conforme o “Guia para ensaios pré-clínicos de medicamentos fitoterápicos” (RE 90/2004 ou suas atualizações) e ensaios clínicos de fases I a III.

Até que tenham regulamentação específica, os medicamentos à base de derivados de fungos multicelulares e algas poderão ser avaliados conforme a RDC 14/2010. A seguir, a definição de algas e fungos multicelulares segundo a RDC 14/2010:

“Algas: seres vivos eucarióticos autotróficos que sintetizam clorofila.”

“Fungos multicelulares: seres vivos eucarióticos multinucleados que não sintetizam clorofila, não armazenam amido como substância de reserva e, em sua maioria, não tem celulose na parede celular.”

4.2 Medidas antecedentes ao registro

Anteriormente à solicitação de registro, a empresa deve notificar a produção de lotes-piloto de acordo com o “Guia para a notificação de lotes piloto” (IN 06/2007 ou suas atualizações). No estudo de estabilidade acelerada e de longa duração, serão necessários resultados de três lotes-piloto. Essa notificação é encaminhada à Gerência Geral de Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e Produtos (GGIMP), não sendo objeto de análise da Cofid, que verifica apenas o protocolo do mesmo (BRASIL, 2010h).

4.3 Organização e apresentação do dossiê de registro

O dossiê de registro é composto por uma parte documental e um relatório técnico. Este último deve conter, além de determinados dados (apresentados

posteriormente), um relatório de produção, um relatório de controle de qualidade e um relatório de segurança e eficácia.

A organização é fundamental para agilizar e facilitar a análise do dossiê. Recomenda-se que os documentos estejam corretamente identificados e separados. Eles deverão ser encaminhados em via impressa, assinada na folha final e rubricada em todas as folhas pelo responsável técnico, juntamente com uma cópia em mídia eletrônica (com arquivos em formato aceito pela Anvisa). Os arquivos devem ser apresentados em idioma português, conforme RDC 25/2011.

4.4 Documentação

A empresa solicitante deverá encaminhar à Anvisa uma relação de documentos atualizados, apresentados no **Quadro 2**, protocolando um processo para cada medicamento fitoterápico com relatórios separados para cada forma farmacêutica.

Os medicamentos registrados devem ser fabricados somente por empresas devidamente licenciadas e autorizadas para esta atividade. Estas devem ser regularmente inspecionadas pelas autoridades nacionais competentes e cumprir satisfatoriamente as diretrizes das BPFC (RDC 17/2010 ou suas atualizações) em todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos. Portanto, as empresas devem possuir o CBPFC.

Quadro 2 – Documentos necessários para o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil segundo a RDC 14/2010.

- Formulários de petição (FP)
- Taxa de fiscalização de vigilância sanitária, ou isenção, quando for o caso
- Alvará sanitário ou protocolo da solicitação da renovação da referida licença
- Certificado de responsabilidade técnica (CRT) emitido pelo conselho regional de farmácia
- Protocolo da notificação da produção de lotes-piloto
- CBPFC emitido pela Anvisa para a linha de produção na qual o medicamento fitoterápico será fabricado
- Relatório técnico

As informações sobre o correto preenchimento dos FPs podem ser obtidas no *site* da Anvisa. Os FPs devem conter informações sobre a composição do produto, informando inclusive o teor de marcador(es), nome comercial, forma farmacêutica, embalagens, restrição de venda, prazo de validade, cuidados de conservação entre outros dados. A seguir destacam-se duas recomendações da Cofid que podem evitar indeferimentos em processos de registro e/ou renovação de medicamentos fitoterápicos (BRASIL, 2010g).

Em relação à classe terapêutica do FP 1 o correto é a utilização da nomenclatura e numeração presente no *site* da Anvisa. Por exemplo:

- *Hamamelis virginiana* – 0303021 – antivaricoso de ação sistêmica
- *Ginkgo biloba* – 0302031 – vasodilatadores
- *Glycyrrhiza glabra* – 1003003 – antitussígeno

Não é correto utilizar a categoria do produto. Como por exemplo:

- *Passiflora incarnata* – Fitoterápico simples
- *Passiflora incarnata*+ *Valeriana officinalis* – Fitoterápico composto

Outro aspecto importante é o correto preenchimento dos componentes da fórmula também no FP 1, destacando-se que para a matéria-prima, deve-se

indicar sua composição qualitativa e quantitativa em termos de marcador(es), por exemplo:

- *Calendula officinalis* L. – Extrato hidroalcoólico das flores (equivalente a 1,5 mg de flavonóides totais expressos em hiperosídeos/mL de extrato).
- *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. – Tintura das folhas (equivalente a 30 mg de taninos/100 mL de tintura).

O relatório técnico é o documento que reúne todas as informações técnicas do medicamento fitoterápico que se pretende registrar. Pela sua importância e extensão, será abordado em uma seção exclusiva, assim como os relatórios de produção, de controle de qualidade e de segurança e eficácia que o compõem.

4.5 Relatório técnico

O relatório técnico deve conter as informações apresentadas no **Quadro 3**.

Quadro 3 – Informações que devem constar no relatório técnico para o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil segundo RDC 14/2010

- Nomenclatura botânica completa
- Parte da planta utilizada
- *Layout* de bula, rótulo e embalagem, conforme legislação vigente
- Documentação referente a cada local de fabricação
- Relatório de produção
- Relatório de controle de qualidade
- Relatório de segurança e eficácia

4.5.1 Nomenclatura botânica completa

É composta pela espécie, autor do binômio, variedade, quando aplicável, e família.

4.5.2 Parte da planta utilizada

Descrever a(s) parte(s) da planta utilizada no medicamento fitoterápico em questão, por exemplo, folhas, flores, sementes, etc.

4.5.3 *Layout* de bula e embalagens

A restrição de venda e o nome comercial de fitoterápicos impacta diretamente nos modelos de bula e rotulagem e por isso serão discutidos nesse item.

4.5.3.1 Restrição de venda

Um medicamento fitoterápico pode ser de venda sem exigência de prescrição médica ou venda sob prescrição médica, com ou sem retenção de receita. Para os fitoterápicos ela será definida por duas resoluções, a RDC 138/2003 e IN 05/2008.

Se o medicamento fitoterápico for registrado com base na "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" (IN 05/2008 ou suas atualizações), ele deverá obedecer às condições definidas pela norma, inclusive quanto à restrição de uso (venda com ou sem prescrição) para a espécie vegetal em questão. Por exemplo, a IN 05/2008 traz as condições descritas abaixo (**Quadro 4**) para a castanha da índia. Ou seja, caso uma empresa deseje registrar castanha da índia com indicação terapêutica e

segurança de uso apoiado na IN 05/2008, ela deverá obedecer todas as condições definidas pela norma, sendo neste caso um medicamento de venda sem prescrição médica.

Quadro 4 – Condições para registro de castanha da Índia com base na IN 05/2008.

Nomenclatura botânica:	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.
Nome popular:	Castanha da Índia
Parte usada:	Sementes
Padronização/marcador:	Escina
Derivado de droga vegetal:	Extratos/tintura
Indicações/Ações terapêuticas:	Fragilidade capilar, insuficiência venosa
Dose diária:	32 a 120 mg de escina
Via de administração:	Oral
Restrição de uso:	Venda sem prescrição médica

Já os medicamentos que não forem de registro simplificado deverão seguir a restrição de venda de acordo com a indicação terapêutica estabelecida pela RDC 138/2003, que dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Aqueles, cujos grupos terapêuticos e indicações terapêuticas estiverem descritos no seu anexo (Lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas - GITE) são de venda sem prescrição médica. Todos os medicamentos cujos grupos terapêuticos e indicações terapêuticas não estão descritos no GITE são de venda sob prescrição médica. Por exemplo, os medicamentos fitoterápicos com indicações terapêuticas para distúrbios digestivos e hepáticos serão de venda sem prescrição médica, pois tal indicação terapêutica está presente no GITE.

Caso seja solicitado o registro para um medicamento fitoterápico cuja espécie vegetal esteja presente na IN 05/2008, mas apresentando outra forma de comprovação de segurança e eficácia que possua indicações terapêuticas

diferentes das previstas no registro simplificado, a restrição de venda seguirá o disposto na RDC 138/2003, podendo ficar diferente da restrição imposta pela IN 05/2008.

4.5.3.2 Nome comercial

O nome comercial é regulamentado pela RDC 333/2003 em conjunto com o disposto na Lei 6360/1976 e no Decreto 79094/1977.

Pode-se adotar nome comercial, ou nome popular, ou sinônimo usual na literatura técnica. Na falta de um nome popular ou sinônimo, poderá ser adotada uma parte da nomenclatura botânica associado ao nome da empresa. Por exemplo: Passiflex, Allium Xxxx, Ginkgo Xxxx.

Deve-se diferenciar um produto novo por, no mínimo, três letras de outro produto já registrado. Não será aceito, por exemplo, o registro do nome Passiflex, havendo o nome Passiflar registrado anteriormente.

Não são permitidas referências a “Medicamento Natural” ou congêneres que transmitam ao consumidor ideia de produto inócuo ou possuidor de propriedades especiais, como por exemplo, o nome Naturex.

Deve-se atentar que, logo abaixo do nome comercial, deve constar a nomenclatura botânica (gênero + epíteto específico) da(s) matérias-primas ativas.

Os complementos de marca PLUS, MAX e HIPER podem ser adotados desde que a empresa prove que o medicamento é melhor que outro de mesma categoria.

4.5.3.3 *Layout* de bula

A forma e o conteúdo das bulas são regulamentados pela RDC 47/2009 (republicação de 19 de janeiro de 2010) que “Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas

de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde”. As frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos estão presentes na RDC 60/2010.

Inicialmente 13 espécies vegetais selecionadas entre as mais registradas e constantes do registro simplificado (IN 05/2008) tiveram padronizadas seus textos de bulas fornecidos aos pacientes e aos profissionais de saúde por meio da publicação da RDC 95/2008.

Posteriormente, a CP 95/2010 apresentou textos padronizados para mais cinco medicamentos fitoterápicos. Atualmente 18 espécies vegetais (presentes no **Quadro 5**) possuem textos de bula padronizados. As normas iniciaram o processo de padronização, e atualmente vale a publicação do bulário eletrônico da Anvisa.

Os outros medicamentos fitoterápicos, que ainda não tiveram suas bulas padronizadas, seguem a RDC 47/2009 em forma e conteúdo.

Quadro 5 - Espécies vegetais que possuem textos de bula padronizados segundo o bulário eletrônico da Anvisa.

<i>Aesculus hippocastanum</i>	<i>Maytenus ilicifolia</i>
<i>Allium sativum</i>	<i>Passiflora incarnata</i>
<i>Calendula officinalis</i>	<i>Paullinia cupana</i>
<i>Cimicifuga racemosa</i>	<i>Peumus boldus</i>
<i>Cynara scolymus</i>	<i>Piper methysticum</i>
<i>Echinacea purpurea</i>	<i>Rhamnus purshiana</i>
<i>Ginkgo biloba</i>	<i>Senna alexandrina</i>
<i>Glycine max</i>	<i>Serenoa repens</i>
<i>Hypericum perforatum</i>	<i>Valeriana officinalis</i>

É muito importante que o conteúdo dos textos de bulas de fitoterápicos contemple (BRASIL, 2010g):

- A manutenção de todas as frases obrigatórias e de alerta exatamente conforme descritas na RDC 47/2009 e RDC 60/2010.

- A parte da planta utilizada, a composição do medicamento, indicando a relação real, em peso ou volume, da matéria prima vegetal e a correspondência em marcadores e/ou princípios ativos, quando conhecidos.
- As indicações exatamente como comprovadas.
- Efeitos adversos, interações, contra-indicações, etc, oriundos de extensa busca na literatura.
- Análise criteriosa das informações a serem inseridas.
- A posologia e a via de administração conforme aquelas referenciadas pela literatura, IN 05/2010, tradicionalidade, ou ensaios clínicos.
- No caso de associações, se o texto da bula citar alguma literatura, esta deve referir ao produto final e não a cada componente em separado.

4.5.3.4 Layout de embalagens

O *layout* das embalagens do medicamento acompanhado da rotulagem deve obedecer integralmente a RDC 71/2009 que “Estabelece regras para rotulagem de medicamentos”. Essa norma revogou em parte a RDC 333/2003 que ainda está vigente quanto aos nomes comerciais de medicamentos. Para rotulagem também deve-se observar a RDC 60/2010 no tocante às frases de alerta para princípios ativos e excipientes. Dentre os aspectos que compõem a RDC 71/2009, destaca-se a importância da nomenclatura botânica (gênero e espécie) nas embalagens primária e secundária e a proibição de referências a “Medicamento Natural” ou congêneres, de forma a transmitir ao consumidor a ideia de produto inócuo ou possuidor de propriedades especiais (BRASIL, 2010g).

A Anvisa ressalta que: *“não podem constar da rotulagem informações que possibilitem interpretação errônea quanto à origem, procedência, natureza, composição ou qualidade, ou que atribuam ao produto finalidades ou características diferentes daquelas que realmente possuam.”* A agência informa ainda que *“é proibido o uso de elementos de natureza promocional e propaganda”* e que *“é permitido o uso de figuras que orientem como usar o*

medicamento, figuras anatômicas, ou da espécie vegetal que deu origem ao medicamento.” (BRASIL, 2010g).

4.5.4 Documentação referente a cada local de fabricação

Caso a empresa solicite o registro em mais de um local de fabricação, deve apresentar documentação referente a cada local.

4.6 Relatório de produção

O relatório de produção deve conter os dados apresentados no **Quadro 6**.

Quadro 6 – Informações que devem constar no relatório de produção para o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil segundo a RDC 14/2010.

- Forma farmacêutica
- Fórmula detalhada
- Descrição da quantidade de cada componente
- Tamanhos mínimo e máximo dos lotes industriais a serem produzidos
- Descrição de todas as etapas do processo de produção
- Metodologia de controle do processo produtivo
- Critérios de identificação do lote industrial

A seguir, os itens que compõem o relatório de produção.

4.6.1 Forma farmacêutica

A empresa solicitante deve descrever a forma farmacêutica do

medicamento fitoterápico a ser registrado, ou seja, cápsula, drágea, comprimidos, solução, pomadas, etc.

4.6.2 Fórmula detalhada

O interessado deve descrever detalhadamente a fórmula conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, em sua ausência, a Denominação Comum Internacional (DCI) ou a denominação utilizada no Chemical Abstracts Service (CAS). Caso a espécie da matéria-prima vegetal ativa que se pretenda registrar, não conste na DCB, a empresa deve solicitar à Anvisa sua inclusão.

4.6.3 Descrição da quantidade de cada componente

A empresa deve descrever a quantidade de cada componente expresso no Sistema Internacional (SI) de unidades por unidade farmacotécnica, indicando sua função na fórmula.

4.6.4 Tamanho dos lotes industriais produzidos

O interessado deve descrever o tamanho mínimo e máximo dos lotes industriais a ser produzidos. Atentar para a capacidade dos equipamentos utilizados e informados no relatório de produção e para os tamanhos dos lotes industriais contemplados na validação de processo do referido produto.

4.6.5 Descrição de todas as etapas do processo de produção

A empresa deve descrever sequencialmente todas as etapas do processo de produção. Recomenda-se a elaboração de um fluxograma

detalhado do processo produtivo do medicamento, indicando os pontos de controle em processo e os pontos críticos da produção. A **Figura 6** é um exemplo de fluxograma de parte de um processo de produção de comprimidos por compressão direta.

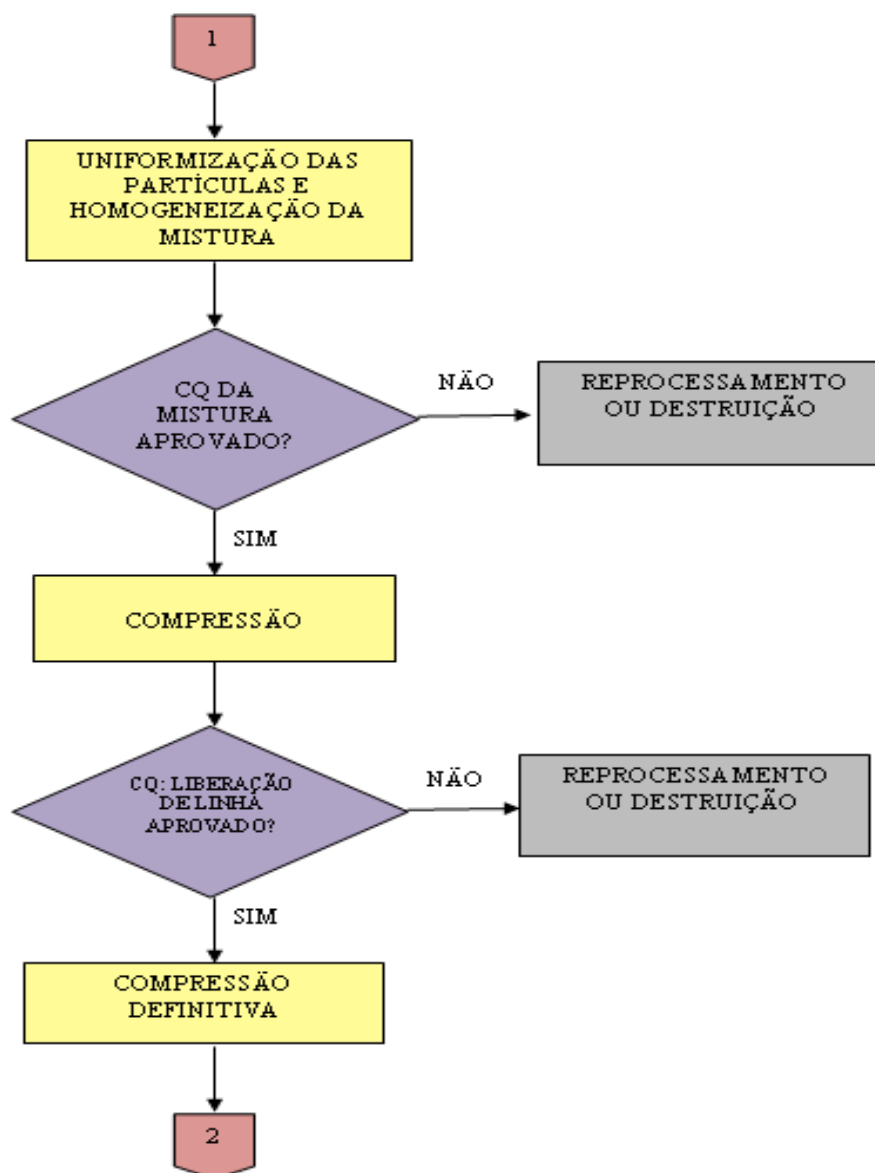


Figura 6 – Fluxograma de parte de um processo de produção de comprimidos por compressão direta

4.6.6 Metodologia de controle do processo produtivo

Descrever a metodologia de controle do processo produtivo com suas especificações. Recomenda-se a apresentação de uma tabela resumida destes controles. O controle em processo consiste em *“verificações realizadas durante a produção de forma a monitorar e, se necessário, ajustar o processo para garantir que o produto se mantenha conforme suas especificações”* (BRASIL, 2010e). Como exemplo de controle em processo para formas sólidas podemos citar: os ensaios de determinação de peso, teste de dureza em comprimidos, dimensões. Para as formas líquidas: a determinação de volume.

4.6.7 Critérios de identificação do lote industrial

Apresentar os critérios utilizados para identificação do lote industrial do medicamento, lembrando-se que o *“número de lote é a combinação definida de números e/ou letras que identifica de forma única um lote em seus rótulos, documentação de lote, certificados de análise correspondentes, entre outros.”* (BRASIL, 2010e)

4.7 Relatório de controle de qualidade

A RDC 14/2010 apresenta novidades em relação à norma anterior (RDC 48/2004) no conteúdo do relatório de controle de qualidade nos seguintes aspectos:

- As informações referentes à droga vegetal deverão ser apresentadas somente quando a empresa fabricante do medicamento fitoterápico for produtora do derivado vegetal.
- Possibilidade de realização do controle biológico como alternativa à análise quantitativa do(s) marcador(es).
- Solicitação da avaliação da ausência de aflatoxinas para droga vegetal

e/ou derivado vegetal (quando existir citação em literatura científica dessa necessidade).

- Alterações nas informações solicitadas referentes ao controle de qualidade do derivado vegetal.
- Modificação na análise quantitativa dos marcadores de associações de espécies vegetais em que a determinação quantitativa de um marcador por espécie não é possível.

Se houver a necessidade de terceirizar os testes referentes ao controle da qualidade do medicamento fitoterápico, estes deverão ser executados em laboratórios habilitados pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas) ou por empresas fabricantes de medicamentos que tenham CBPFC atualizado.

O relatório de controle de qualidade deve conter os dados apresentados no **Quadro 7**.

Quadro 7 – Informações que devem constar no relatório de controle de qualidade para o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil segundo a RDC 14/2010.

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">• Controle da EET.• Resultados de estudo de estabilidade.• Referências farmacopeicas ou descrição das metodologias analíticas validadas.• Ensaio de controle de qualidade para a droga vegetal quando a empresa fabricante do medicamento fitoterápico for também produtora do derivado vegetal, ou quando a droga vegetal for empregada como ativo no medicamento fitoterápico.• Ensaio de controle de qualidade para o derivado vegetal, quando ele for empregado como ativo no medicamento fitoterápico.• Ensaio de controle de qualidade para o produto acabado, incluindo o material de embalagem primária e excipientes utilizados na sua fabricação.• Laudo de fornecedor do derivado vegetal quando ele for empregado como ativo no medicamento fitoterápico e a empresa não for sua produtora. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

A seguir, os itens que compõem o relatório de controle de qualidade.

4.7.1 Controle da EET

As informações referentes ao controle da EET (“Mal da Vaca Louca”) para os excipientes, quando cabível, devem cumprir as condições estabelecidas na RDC 305/2002 e RDC 68/2003.

4.7.2 Estudo de Estabilidade

Apresentar os resultados do estudo de estabilidade acelerada de três lotes-piloto, acompanhados dos estudos de estabilidade de longa duração em andamento, ou estudos de estabilidade de longa duração já concluídos. Os estudos de estabilidade são regulamentados pelo “Guia para a realização de estudos de estabilidade de medicamentos” (RE 01/2005, ou suas atualizações).

O estudo de estabilidade de longa duração quando concluído deve ser enviado a ANVISA, como aditamento ao processo, e confirmar a data de validade proposto, ou promover alterações nesta.

O estudo de acompanhamento deve ser disponibilizado no momento da inspeção na indústria farmacêutica, embora a Anvisa possa solicitar o resultado desses testes na renovação do registro do produto, como prova adicional relativa à qualidade dos componentes de um medicamento.

Apesar da aplicabilidade da RE 01/2005 para os fitoterápicos no estabelecimento das condições de temperatura e umidade, da duração dos ensaios, dos ensaios a serem realizados e demais determinações, devido à sua complexidade, algumas particularidades são admissíveis, devendo as empresas fabricantes seguir também as orientações da Cofid apresentadas a seguir.

As empresas não são obrigadas a apresentar testes de produtos de degradação para o registro e renovação de registro de fitoterápicos, devido à

dificuldade de sua realização. Porém, é necessário demonstrar que a quantidade de marcador se mantém estável durante todo o período de validade do produto. *“Não há como saber se os produtos de degradação podem ser o próprio marcador, ou seja, há tantas substâncias presentes no fitocomposto que, ao se degradarem, podem formar o próprio marcador.”* (BRASIL, 2010h). Assim como também não é exigida a execução de testes de dissolução. Além disso, caso a empresa comprove que o medicamento é protegido da luz durante a produção, além de possuir embalagens que impeçam a passagem de luz (âmbar) também ficará isenta de realizar o estudo de fotoestabilidade (BRASIL, 2010h).

Quanto à variação no teor de marcador durante o estudo de estabilidade, ela deve ser menor ou igual a 15% em relação ao valor inicial na análise da liberação. *“A metodologia analítica aplicada para verificar o teor de marcador e a análise qualitativa dos lotes colocados em teste de estabilidade deve ser a validada no momento do registro do produto, ou então, conforme alteração peticionada e deferida. Os resultados dos testes de estabilidade devem incluir uma curva de calibração realizada na mesma data e nas mesmas condições analíticas da amostra, uma vez que a equação da reta não é uma constante e varia de uma corrida analítica para outra.”* (BRASIL, 2010h)

Quanto ao teste de identificação, a empresa deve proceder conforme as orientações discutidas adiante e incluir os registros dos testes. No caso de cromatografia, enviar, no mínimo, as cópias coloridas da Cromatografia em Camada Delgada (CCD) ou cromatogramas realizados com padrão de referência e amostra do produto acabado obtido no período inicial e final do estudo de estabilidade, identificando as amostras e as bandas importantes e com os dados sobre os Fatores de Retenção (R_f) dessas bandas.

A empresa deve enviar também cópias dos dados brutos (espectros, cromatogramas, leituras de absorbância, cópias coloridas de CCD, etc) devidamente identificados e datados de forma a permitir a verificação com as tabelas e com os laudos.

Recomenda-se a compilação em tabelas dos resultados obtidos nos testes físico-químicos e microbiológicos realizados.

4.7.3 Referências farmacopeicas

A empresa deve encaminhar cópia das referências farmacopeicas consultadas e reconhecidas pela Anvisa, de acordo com a legislação vigente.

Todas as metodologias analíticas empregadas para a determinação qualitativa, quantitativa ou semi-quantitativa dos marcadores devem ser oficialmente reconhecidas no país, por meio de farmacopeias admissíveis pela Anvisa, ou validadas conforme legislação em vigor.

A legislação brasileira admite que metodologias farmacopeicas não precisem ser validadas, desde que presentes na FB e nas últimas edições da Farmacopeia Alemã, Americana, Argentina, Britânica, Europeia, Francesa, Internacional (OMS), Japonesa, Mexicana e Portuguesa, conforme atualmente regulamentado pela RDC 37/2009.

A FB passou por um processo de revisão que levou à publicação da quinta edição, sendo revogadas todas as monografias e métodos gerais das edições anteriores.

Estão incluídos na quinta edição 176 métodos gerais e 599 monografias, das quais 57 de são de plantas medicinais. Os métodos de farmacognosia foram revistos e ampliados, com destaque para o acréscimo de métodos gerais nos métodos de preparação e análise de extratos vegetais.

Quando não forem utilizadas referências farmacopeicas reconhecidas pela Anvisa, deve ser apresentada descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no controle de qualidade, com métodos analíticos validados de acordo com o “Guia de validação de métodos analíticos e bioanalíticos” indicando a fonte de desenvolvimento.

4.7.4 Validação de metodologia analítica

A validação de metodologia analítica para os fitoterápicos não possui legislação específica. Segue o mesmo guia utilizado para os demais medicamentos, a RE 899/2003 (ou suas atualizações) “Guia para validação de

métodos analíticos e bioanalíticos”. Porém, os resultados podem seguir os níveis de aceitação estipulados para os métodos bioanalíticos, considerando-se a complexidade da matéria-prima vegetal.

As metodologias farmacopeicas não precisam ser validadas, entretanto, conforme a RDC 17/2010, para os métodos analíticos compendiais, antes de sua implementação, devem existir evidências documentadas de sua adequabilidade nas condições operacionais do laboratório.

Na validação de testes quantitativos para a determinação do princípio ativo em produtos farmacêuticos ou matérias-primas devem ser realizados os ensaios necessários para avaliação dos parâmetros: especificidade, linearidade, intervalo, precisão intra-corrída ou repetibilidade, precisão inter-corrída ou intermediária (caso não haja comprovação da reprodutibilidade), exatidão e robustez. Já na validação de testes de identificação, devem ser realizados os ensaios necessários para avaliar a especificidade (BRASIL, 2003c).

A monografia a ser utilizada deve se referir à apresentação a que se destinam os testes. Por exemplo, uma monografia de planta medicinal pode ser apresentada nos testes referentes à droga vegetal, mas não no produto acabado. “Para o produto final, podem ser apresentadas apenas monografias que descrevam o produto, conforme solicitado no registro, sendo, em alguns casos, permitida a apresentação da monografia de um derivado de droga vegetal acompanhada de revalidação da metodologia com relação à análise do produto acabado, ou pelo menos da validação da etapa de extração do ativo” (BRASIL, 20130).

A validação de metodologia analítica de produto acabado, quando existe metodologia analítica farmacopeica para o derivado de droga vegetal, ou vice-versa, é desnecessária, se o derivado utilizado no produto final tiver sido extraído da planta com o mesmo solvente utilizado na metodologia farmacopeica e não possua adição de excipientes. *“Uma alteração na obtenção do extrato ou adição de algum excipiente leva a uma composição diferente do extrato e será considerado como uma mudança na composição do produto, ensejando uma revalidação da metodologia analítica (...). Os parâmetros a*

serem revalidados dependem principalmente da alteração realizada no processo/procedimento, mas de forma geral, são especificidade, exatidão e precisão.” (BRASIL, 2010h).

A Cofid recomenda que, como a maioria dos extratos tem lactose ou aerosil adicionado na sua preparação, e o laudo do fornecedor pode não os especificar, é melhor realizar a revalidação (BRASIL, 2010h).

Todas as metodologias utilizadas no controle da qualidade devem ser referenciadas com a indicação da fonte bibliográfica ou de desenvolvimento (BRASIL, 2010h).

As fórmulas utilizadas, como, por exemplo, para transformar a absorbância ou a área do pico do cromatograma em concentração do analito na amostra, devem ser apresentadas com seu fundamento, assim como o detalhamento do procedimento de preparo das amostras utilizadas na validação da metodologia e os cálculos realizados (BRASIL, 2010g).

A empresa deve enviar, conforme as metodologias estabelecidas, as medidas de absorbância, os cromatogramas e cópias coloridas de CCD obtidas com a validação.

A seguir, serão discutidos os parâmetros de validação com foco nas particularidades aplicáveis aos medicamentos fitoterápicos e às matérias-primas vegetais. As metodologias para realização dos testes, por já estarem descritas no “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”, não serão abordadas.

4.7.4.1 Especificidade/Seletividade

É a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes, tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz (BRASIL, 2003c).

A especificidade/seletividade deve ser avaliada nas validações de análises qualitativas (teste de identificação) e nas análises quantitativas (teor) de forma a comprovar que não há interferência por outra substância

(excipiente, matriz complexa do derivado vegetal, produtos de degradação, impurezas), que não seja o analito de interesse, na medição pelo detector (BRASIL, 2010g).

Em métodos cromatográficos, deve-se garantir a pureza dos picos cromatográficos. O espectro de absorção do marcador deve ser igual ao do padrão de referência. Portanto, é recomendado o uso de detector de arranjo de fotodiodos ou espectrometria de massas. Uma alternativa excelente seria a apresentação em conjunto dos seguintes testes: cromatogramas com aquisição em comprimentos de onda diferentes, variação de fluxo, mudança de polaridade de solvente e co-injeções realizadas com o padrão de referência, amostra de extrato e de produto final (BRASIL, 2010g).

“A determinação da especificidade é extremamente importante durante a validação de um método não cromatográfico, porque este não contém uma fase de separação que garanta a não interferência dos excipientes.” (BRITAIN, 1998 *apud* YUNES, 2009).

Por exemplo, quando se utilizam métodos espectrofotométricos, é preciso cautela na interpretação de resultados de testes de quantificação em relação a interferentes (excipientes e impurezas) que podem absorver no mesmo comprimento de onda utilizado no método (BRASIL, 2010g).

4.7.4.2 Linearidade e intervalo

É a capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado (BRASIL, 2003c).

A linearidade deve ser demonstrada pela análise de, no mínimo, cinco concentrações diferentes em replicata ($n > 2$) no analito ou em amostras fortificadas. Para determinação quantitativa do analito em matérias-primas ou em formas farmacêuticas, deve-se considerar o intervalo de 80 a 120% da concentração teórica do teste (BRASIL, 2003c).

A linearidade pode ser demonstrada pelo exame visual do gráfico que

relaciona os sinais obtidos na análise e a concentração do analito. Havendo relação linear aparente, os resultados dos testes deverão ser tratados por métodos estatísticos apropriados para determinação do coeficiente de correlação, intersecção com o eixo Y, coeficiente angular, soma residual dos quadrados mínimos da regressão linear e desvio padrão relativo. Se não houver relação linear, deve-se realizar transformação matemática (BRASIL, 2003c).

Para fitoterápicos, o critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação (r) deve ser valor maior ou igual a 0,98 (parâmetro aplicado aos métodos bioanalíticos) (BRASIL, 2010g). *“O coeficiente de correlação reflete a dispersão média dos valores individuais do sinal analítico das amostras de calibração em torno da curva de regressão teórica. Mesmo que a relação entre o sinal analítico e a concentração seja exponencial, quadrática, polinomial ou sigmoideal, o valor de “r” pode ser igual a 1, desde que haja concordância entre os valores obtidos e o teórico para aquele modelo de regressão. Portanto, valor de $r = 1$ não garante linearidade”* (BRASIL, 2010h).

Recomenda-se também a análise visual do gráfico de resíduos, sendo que, se o modelo adotado para a regressão for realmente adequado, os valores de resíduo serão randomicamente distribuídos ao redor da linha de resíduo zero. Também se recomenda a estimativa de intervalos de confiança para as estimativas dos coeficientes da reta de regressão. A empresa pode apresentar também a dispersão dos pontos. Na curva de linearidade, os pontos não podem apresentar uma dispersão superior (ou seja, ser diferentes) de 15% (BRASIL, 2010h).

Atentar para a possibilidade de ocorrência de desvios significativos de linearidade, geralmente quando se utilizam métodos espectrofotométricos por ultravioleta no UV/Vis e CLAE-UV/Vis numa faixa de calibração muito ampla (mais de três ordens de magnitude) (BRASIL, 2010h).

4.7.4.3 Precisão

“A *precisão* é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra” (BRASIL, 2003c). Deve ser avaliada em dois níveis: repetibilidade (precisão intra-corrída) e precisão intermediária (precisão inter-corrída), conforme as orientações do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”.

4.7.4.4 Robustez

“A *robustez* de um método analítico é a medida de sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos. Indica sua confiança durante o uso normal.” (BRASIL, 2003c).

Deve-se considerar na avaliação da robustez, ao menos, os fatores apresentados no **Quadro 8**, que podem resultar em variação na resposta do método. Na impossibilidade de avaliar algum dos fatores, deve-se apresentar a justificativa técnica.

Quadro 8 - Fatores que devem ser considerados na determinação da robustez do método analítico segundo a RE 899/2003.

Preparo das amostras	·Estabilidade das soluções analíticas ·Tempo de extração
Espectrofotometria	·Variação do pH da solução ·Temperatura ·Diferentes fabricantes de solventes
Cromatografia Líquida	·Variação do pH da fase móvel ·Variação na composição da fase móvel ·Diferentes lotes ou fabricantes de colunas ·Temperatura ·Fluxo da fase móvel
Cromatografia Gasosa (CG)	·Diferentes lotes ou fabricantes de colunas ·Temperatura ·Velocidade do gás de arraste

4.7.4.5 Exatidão

“É a concordância dos valores experimentais com os verdadeiros.”
(BRASIL, 2010g).

Para os testes desse parâmetro, deve-se diferenciar que, para medicamentos sintéticos, realiza-se a adição de quantidade conhecida de fármaco a uma mistura dos componentes do medicamento (placebo contaminado). O mesmo não é viável para medicamentos fitoterápicos, sendo necessária a utilização do método de adição de padrão, ou seja, adicionar o padrão de referência a uma solução diluída do produto acabado, uma vez que não existe placebo do medicamento fitoterápico, não existindo extrato sem marcador. Assim é possível considerar o efeito de matriz complexa dos fitoterápicos (BRASIL, 2010h).

Atentar para o fato de que a exatidão do método deve ser verificada a partir de, no mínimo, nove determinações, contemplando o intervalo linear do procedimento, ou seja, três concentrações (baixa, média e alta) com três réplicas cada.

4.7.5 Ensaios de controle de qualidade (droga vegetal, derivado vegetal e produto acabado)

A empresa fabricante do fitoterápico deve atentar para a necessidade de enviar ou não os ensaios para droga vegetal e/ou derivado vegetal, considerando o ativo do medicamento e se ela é fabricante ou não dessa droga vegetal e/ou derivado vegetal, conforme apresentado no **Quadro 7**.

Nas informações referentes à droga vegetal, ao derivado vegetal e ao produto acabado (incluindo o material de embalagem primária e os excipientes), devem ser apresentados laudos de análise indicando os métodos utilizados, especificação e resultados obtidos para um lote dos ensaios descritos no **Quadro 7**.

Nos itens que se seguem serão apresentados e discutidos os testes de

controle de qualidade de forma generalizada, ou seja, sem dividir os ensaios para droga vegetal, derivado vegetal e produto acabado, pois alguns são comuns entre eles e a fundamentação é aplicada a todos. Cabe à empresa que está pleiteando o registro, distinguir os ensaios necessários conforme apresentado no **Quadro 9**.

Quadro 9 – Ensaio apresentados no relatório de controle de qualidade para o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil segundo a RDC 14/2010.

Droga vegetal
<ul style="list-style-type: none"> • Testes de autenticidade; • Descrição da droga vegetal; • Testes de pureza e integridade; • Método de estabilização, secagem e conservação; • Método para eliminação de contaminantes, quando empregado; • Avaliação da ausência de aflatoxinas, quando necessário; • Local de coleta; • Perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica; • Análise quantitativa do(s) marcador(es) ou controle biológico.
Derivado vegetal
<ul style="list-style-type: none"> • Solventes, excipientes e/ou veículos utilizados na extração do derivado; • Relação aproximada droga vegetal:derivado vegetal; • Testes de pureza e integridade; • Método para eliminação de contaminantes, quando empregado; • Caracterização físico-química do derivado vegetal; • Avaliação da ausência de aflatoxinas, quando necessário; • Perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica; • Análise quantitativa do(s) marcador(es) ou controle biológico.
Produto acabado
<ul style="list-style-type: none"> • Perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica; • Análise quantitativa do(s) marcador(es) específico(s) de cada espécie ou controle biológico; • Pesquisa de contaminantes microbiológicos; • Resultados de todos os testes realizados no controle da qualidade para um lote do medicamento; • Especificações do material de embalagem primária; • Controle dos excipientes utilizados na fabricação do medicamento.

4.7.5.1 Testes de autenticidade (droga vegetal)

Para a droga vegetal, devem ser apresentados testes de autenticidade que incluem caracterização organoléptica, identificação macroscópica e microscópica.

4.7.5.1.1 Caracterização organoléptica

É a descrição de propriedades organolépticas que podem ser percebidas pelos sentidos humanos, como sabor, odor, cor, textura, consistência, tamanho etc. O método para realização dos exames pode ser obtido na FB 5ª edição.

4.7.5.1.2 Identificação macroscópica

A identificação macroscópica das drogas é baseada em suas características botânicas e deve ser realizada por profissional devidamente capacitado. Segundo a FB 5ª edição, quando se tratar de drogas inteiras, a identificação é baseada na forma, tamanho, cor, superfície, textura, fratura e aparência da superfície de fratura. Como essas características são subjetivas e existem adulterantes muito parecidos, é muito importante a realização da identificação microscópica e físico-química da amostra. A inspeção microscópica é indispensável quando o material estiver rasurado ou em pó, pois não será possível realizar sua identificação macroscópica.

4.7.5.1.3 Identificação microscópica

Assim como na identificação macroscópica, a identificação microscópica é baseada em suas características botânicas e deve ser realizada por profissional devidamente capacitado. Ela pode ser realizada na droga inteira e

na droga rasurada ou em pó, sendo que há diferenças nas suas descrições. Na FB 5ª edição, as monografias de drogas vegetais apresentam descrição microscópica e descrição microscópica do pó, quando aplicável e traz métodos para preparação do material.

4.7.5.2 Descrição da droga vegetal (droga vegetal)

A descrição da droga vegetal deve ser oriunda de farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, ou, em sua ausência, de publicação técnico-científica indexada ou deve ser apresentado um laudo de identificação emitido por profissional habilitado.

4.7.5.3 Testes de pureza e integridade (droga vegetal, derivado vegetal e produto acabado)

No **Quadro 10** encontram-se os ensaios de pureza e integridade a serem apresentados para droga vegetal, derivado vegetal e produto acabado.

Quadro 10 – Testes de pureza e integridade a serem apresentados no relatório de controle de qualidade para o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil segundo a RDC 14/2010.

Droga vegetal	Cinzas totais e/ou cinzas insolúveis em ácido clorídrico Umidade e/ou perda por dessecação Pesquisa de matérias estranhas Pesquisa de contaminantes microbiológicos Pesquisa de metais pesados
Derivado vegetal	Pesquisa de contaminantes microbiológicos Pesquisa de metais pesados Resíduos de solventes
Produto acabado	Pesquisa de contaminantes microbiológicos

A seguir serão apresentados os testes de pureza e integridade de forma generalizada, ou seja, sem discriminar em ensaios para droga vegetal, derivado vegetal e produto acabado, pois alguns ensaios são comuns entre si, e a fundamentação é aplicada a todos.

a) Cinzas totais e/ou cinzas insolúveis em ácido clorídrico (droga vegetal)

Ambos os métodos estão presentes na FB 5ª edição e seu teor elevado pode indicar a presença de elementos estranhos à droga (impurezas inorgânicas não-voláteis) como areia, terra, pedras, etc, oriundos de procedimento de coleta inadequados (FARIAS, 2007).

“As cinzas totais incluem cinzas fisiológicas e cinzas não fisiológicas.” (BRASIL, 2010j).

“Cinzas insolúveis em ácido, constituem o resíduo obtido na fervura de cinzas totais, ou sulfatadas com ácido clorídrico diluído após filtragem, lavagem e incineração. O método destina-se à determinação de sílica e constituintes silícicos da droga.” (BRASIL, 2010j).

b) Umidade e/ou perda por dessecação (droga vegetal)

Este ensaio se destina a determinar a quantidade de substância volátil de qualquer natureza eliminada nas condições especificadas na monografia. No caso de ser a água a única substância volátil, basta determinar seu teor. Três métodos são empregados para a determinação de água em drogas vegetais: método gravimétrico (dessecação), método azeotrópico (destilação com tolueno) e método volumétrico (Karl Fischer) (BRASIL, 2010j). As metodologias também podem ser encontradas na FB 5ª edição.

c) Pesquisa de matérias estranhas (droga vegetal)

Os fármacos vegetais devem ser isentos de fungos, de insetos, de contaminações de origem animal, ou mesmo de plantas diferentes ou partes diferentes da planta em questão. Salvo indicação em contrário, a porcentagem de elementos estranhos não deve ser superior a 2% (m/m) segundo a FB 5ª edição. A matéria estranha à droga é classificada em três tipos: (a) partes do organismo ou organismos dos quais a droga deriva, excetuados aqueles incluídos na definição e descrição da droga, acima do limite de tolerância especificado na monografia; (b) quaisquer organismos, porções ou produtos de organismos além daqueles especificados na definição e descrição da droga, em sua respectiva monografia; e (c) impurezas, de natureza mineral ou orgânica, não-inerentes à droga.

d) Pesquisa de contaminantes microbiológicos (droga vegetal, derivado vegetal e produto acabado)

Quando não há monografia estipulando os contaminantes microbiológicos e seus limites máximos aceitáveis, pode-se considerar os descritos na FB 5ª Edição. Os testes a serem realizados abrangem a contagem total de bactérias aeróbias, contagem total de fungos/leveduras e pesquisa de patógenos: *Staphylococcus aureus*, *Salmonella sp*, *Escherichia coli* e bactérias Gram-negativas bile-tolerantes. Segundo a FB 5ª edição, para a realização dos testes microbiológicos deve ser considerado os limites microbianos, o tipo de contaminação mais provável nas diferentes categorias de produtos e a via de administração. A natureza e a frequência do teste variam de acordo com o produto. Certas categorias como a de produtos de origem vegetal, devem ser testadas rotineiramente quanto à contaminação total microbiana. O **Quadro 11** apresenta os limites microbianos para produtos não estéreis de origem vegetal,

mineral e/ou animal estipulados pela FB 5ª edição.

Quadro 11 - Limites microbianos para produtos não estéreis de origem vegetal, mineral e/ou animal^a

Via de administração	Contagem total de bactérias aeróbias UFC/g ou mL	Contagem total de fungos/ leveduras UFC /g ou mL	Pesquisa de Patógenos
Preparação para uso oral contendo matéria-prima de origem natural	10 ⁴	10 ²	Ausência de <i>Escherichia coli</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> em 1g ou 1mL. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10g ou 10mL. Limite máximo de 10 ² para bactérias Gram negativas bile tolerantes ^b em 1g ou 1mL
Drogas vegetais que serão submetidas a processos extrativos a quente	10 ⁷	10 ⁴	Limite máximo de 10 ² para <i>Escherichia coli</i> em 1 g. Limite máximo de 10 ⁴ para bactérias Gram negativas bile tolerantes ^b em 1 g, ou 1mL. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10g
Drogas vegetais que serão submetidas a processos extrativos a frio	10 ⁵	10 ³	Limite máximo de 10 ¹ para <i>Escherichia coli</i> em 1 g. Limite máximo de 10 ³ para bactérias Gram negativas bile tolerantes ^b em 1 g ou mL. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10 g
Extrato seco	10 ⁴	10 ³	Ausência de <i>Salmonella</i> spp e <i>Escherichia coli</i> em 10 g
Tintura, Extr. fluido	10 ⁴	10 ³	-
(a) para produtos que se enquadrem em mais de uma situação, prevalecerão os limites mais restritivos; (b) outras enterobactérias			

e) Pesquisa de metais pesados (droga vegetal e derivado vegetal)

A determinação de metais pesados pode ser efetuada por dois métodos: ensaio limite por formação de partículas sólidas de sulfetos ou determinação por espectrometria atômica segundo metodologia descrita na FB 5ª edição.

Esta sugere o limite máximo de 10 ppm de chumbo, já nos métodos gerais da USP há o limite de 20 µg/g para os extratos, a não ser que a metodologia especifique outro valor. As monografias de droga vegetal e derivado vegetal presentes na FB 5ª edição não contemplam a pesquisa de metais pesados.

f) Resíduos de solventes (derivado vegetal)

Os extratos que não são obtidos com etanol e/ou água, precisam ter seus resíduos de solventes avaliados de forma a não comprometer a segurança de utilização do medicamento no qual ele está presente.

Os extratos fluidos e os extratos moles são obtidos, utilizando-se como solvente unicamente etanol, água ou misturas etanol/água de proporção adequada. Já os extratos secos são preparações sólidas obtidas pela evaporação do solvente utilizado na sua preparação.

A USP traz em seus métodos gerais um “capítulo” para solventes residuais onde inicialmente se faz sua avaliação de risco em classe 1, 2 e 3 para posteriormente estabelecer seus limites aceitáveis. Os procedimentos analíticos para determinação desses resíduos utilizam técnicas cromatográficas como a CG.

A FB 5ª edição, preconiza a “determinação de metanol e 2-propanol em extratos fluidos” como um dos ensaios de pureza de extratos fluidos. A menos que especificado de maneira diferente, os extratos fluidos devem conter não mais de 0,05% (v/v) de metanol e não mais de 0,05% (v/v) de 2-propanol.

4.7.5.4 Estabilização, secagem e conservação (droga vegetal)

A empresa deve descrever os métodos de estabilização (quando empregado), secagem e conservação utilizados na produção da droga vegetal com seus devidos controles, quando cabível.

A estabilização consiste na inativação das enzimas que causam reações

biossintéticas nas células dos vegetais, impedindo assim sua deteriorização. Exemplos de métodos utilizados: calor úmido (vapor de álcool superaquecido), aquecimento (temperatura acima de 70° C) e irradiação ultravioleta.

A secagem deve reduzir o conteúdo de umidade das partes das plantas, inicialmente entre 60 e 80%, até atingir valores entre 8 e 12%, evitando assim a fermentação ou degradação dos princípios ativos. A secagem deve ser realizada corretamente para preservar as características de cor, aroma e sabor do material colhido. O tempo de secagem depende do fluxo de ar, da temperatura e da umidade relativa do ar, sendo estes os principais parâmetros a serem controlados (BRASIL, 2006c).

A conservação da droga não engloba apenas as etapas após a embalagem, mas também operações anteriores como, por exemplo, a estocagem. Os fatores que influenciam são:

- Ambiente: temperatura e umidade;
- Estado de divisão da droga vegetal: quanto mais dividida, mais rapidamente ocorrem os processos de decomposição;
- Embalagem: deve permitir troca gasosa, mas não deve reagir com substâncias contidas na droga. O uso de dessecante é prática freqüente;
- Tempo de armazenamento: é um fator limitante uma vez que os prazos de validade de drogas vegetais normalmente não são extensos.

4.7.5.5 Eliminação de contaminantes (droga vegetal e derivado vegetal)

Quando empregado, a empresa deve descrever o método para eliminação de contaminantes e a pesquisa de eventuais alterações.

As drogas vegetais, devido à sua origem, normalmente apresentam elevada carga microbiana. Agentes descontaminantes podem ser empregados para reduzir sua biocarga. Dentre os agentes, destaca-se a irradiação gama, que tem sido amplamente utilizada. Já a exposição ao gás óxido de etileno,

mesmo sendo um método eficaz, é restrita devido ao risco relacionado aos efeitos carcinogênicos e mutagênicos dos resíduos (SATOMI *et al.*, 2005).

A utilização desses procedimentos de descontaminação requer a realização de estudos relacionados à estabilidade dos princípios ativos após exposição ao agente descontaminante (SATOMI *et al.*, 2005).

4.7.5.6 Aflatoxinas (droga vegetal e derivado vegetal)

Aflatoxinas são contaminantes tóxicos produzidos por fungos (micotoxinas), para evitá-los é importante que a armazenagem das matérias-primas vegetais ocorra em local limpo e higiênico e que se mantenha cuidados especiais de forma a se evitar a formação de fungos no material de origem vegetal (WHO, 2011).

A empresa deve apresentar avaliação da ausência de aflatoxinas quando citado em monografia específica da droga vegetal ou do derivado vegetal. Seja essa citação em farmacopeia reconhecida ou em literatura científica.

A OMS possui um guia de controle de qualidade para material vegetal que apresenta metodologia para detectar a possível presença de aflatoxinas B1, B2, G1 e G2, (WHO, 2011).

4.7.5.7 Local de coleta/colheita (droga vegetal)

Informar o local da coleta ou colheita da planta medicinal que originará a droga vegetal em questão. A coleta ou extrativismo consiste na retirada da natureza de partes ou da planta inteira, já a colheita é a retirada de partes ou da planta inteira que foi cultivada.

4.7.5.8 Perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica (droga vegetal, derivado vegetal e produto acabado)

Perfil cromatográfico é um *“padrão cromatográfico de constituintes característicos, obtido em condições definidas, que possibilite a identificação da espécie vegetal em estudo e a diferenciação de outras espécies”* (BRASIL, 2010c).

Prospecção fitoquímica consiste em *“testes de triagem, qualitativos ou semiquantitativos, que utilizam reagentes de detecção específicos para evidenciar a presença de grupos funcionais característicos na matéria-prima vegetal e que auxiliam na identificação da espécie vegetal e a diferenciação de outras espécies”* (BRASIL, 2010c).

O perfil cromatográfico é o método mais comumente utilizado para a identificação (análise qualitativa) da espécie vegetal. As técnicas mais utilizadas são a CCD e a CLAE.

Quando a metodologia é farmacopeica, a empresa deve utilizar todas as substâncias de referência recomendadas pela farmacopeia selecionada (BRASIL, 2010g).

a) Análise qualitativa por CCD

A CCD é um método analítico adotado em quase todos os laboratórios analíticos do mundo em função de diversas vantagens como: maior rapidez, menor espaço, boa resolução, requisição de pequenas quantidades de amostras, separação mais simples das substâncias, etc (OLIVEIRA, 2010).

A CCD é fundamental para a identificação de drogas vegetais, derivados vegetais e fitoterápicos, permitindo o estabelecimento do perfil cromatográfico bem como a verificação da presença das substâncias utilizadas em comparação ao marcador (OLIVEIRA, 2010).

A análise cromatográfica deve especificar o número do lote das amostras. Deve-se proceder uma corrida paralela na mesma placa, de cada

padrão de referência isolado especificado na monografia utilizada, e da substância a ser testada para permitir comparações na análise qualitativa (BRASIL, 2010g).

Após o desenvolvimento da metodologia e subsequente revelação da placa cromatográfica com o intuito de permitir a visualização das manchas, efetua-se a mensuração da distância percorrida por cada uma das substâncias presentes no cromatograma. Determina-se então o Rf que consiste na relação entre a distância percorrida pela substância e a frente alcançada pela fase móvel. Devem-se incluir no relatório os dados sobre os Rf dessas bandas. É importante também anotar as características das manchas, tais como cores, intensidade das cores, diâmetros e formas das manchas. Esses resultados podem ser armazenados de diversas maneiras como, por exemplo, com fotografias, cópia xerográfica, “escaneamento”, etc (OLIVEIRA, 2010). A Cofid orienta o envio de fotografias coloridas como forma de apresentação dos resultados do perfil cromatográfico realizado por CCD.

Reitera-se a necessidade de envio das fotografias coloridas das CCDs realizadas com padrão de referência e amostra do produto acabado obtidas no período inicial e final (no mínimo) do estudo de estabilidade.

b) Análise qualitativa por CLAE ou CG

A CLAE deve ser preferencialmente aplicada para análise de substâncias (marcadores) não voláteis ou termolábeis. A CG pode ser aplicada a substâncias que se volatilizam sob as temperaturas empregadas para sua análise.

A empresa deve enviar os cromatogramas obtidos nas análises como forma de apresentação dos resultados do perfil cromatográfico realizado por CLAE ou CG.

A análise cromatográfica deve identificar as amostras utilizadas em cada cromatograma após proceder a corrida das mesmas e a corrida do padrão de referência utilizado para permitir comparações na análise qualitativa (BRASIL,

2010g).

A Cofid orienta que se utilizem escalas que permitam transparência na avaliação técnica no tocante à resolução dos sinais presentes e à identificação das amostras utilizadas em todos os cromatogramas.

Reitera-se a necessidade de envio dos cromatogramas realizados com padrão de referência e amostra do produto acabado obtidos no período inicial e final (no mínimo) do estudo de estabilidade.

4.7.5.9 Análise quantitativa do(s) marcador(es) (droga vegetal, derivado vegetal e produto acabado)

Nos produtos acabados, contendo associações de espécies vegetais em que não é possível a determinação quantitativa de um marcador por espécie, poderá(ão) ser apresentado(s) o(s) perfil(is) cromatográfico(s) que contemple(m) a presença de ao menos um marcador específico para cada espécie na associação, complementado pela determinação quantitativa do maior número possível de marcadores específicos para cada espécie. A impossibilidade técnica de determinação quantitativa de um marcador para cada espécie da associação deve ser devidamente justificada.

“Quando mais de uma espécie vegetal da associação contém a mesma substância ativa ou classe de substâncias ativas (ex. antraquinonas em ruibarbo e cáscara sagrada), e não se consegue determinar uma substância específica, exclusiva, como marcador para cada espécie, pode ser quantificado o teor das substâncias ativas em cada espécie vegetal (droga e/ou derivado vegetal) e o teor total do marcador no produto final, sendo este proveniente da soma do teor nas espécies vegetais associadas. Além disto, possivelmente através de outro(s) método(s) farmacopeico(s) ou validado(s), deve-se apresentar perfil(is) cromatográfico(s) do produto final, que demonstrem a presença de um componente característico, específico e exclusivo, de cada espécie vegetal.” (BRASIL, 2010h).

A RDC 14/2010 permite que a análise quantitativa dos marcadores, tanto da droga vegetal, do derivado vegetal e do produto acabado, possa ser substituída pelo controle biológico da atividade terapêutica.

4.7.5.10 Solventes, excipientes e/ou veículos utilizados na extração do derivado vegetal

Informar os solventes, excipientes e/ou veículos utilizados na extração do derivado vegetal.

4.7.5.11 Relação aproximada droga vegetal:derivado vegetal (derivado vegetal)

A relação droga vegetal:derivado vegetal é um critério de padronização dos extratos secos, isto é, quanto em peso foi inicialmente utilizado da droga vegetal (planta seca ou suas partes) para fornecer que quantidade de extrato seco. Normalmente, uma droga vegetal após extração e filtração fornece um extrato líquido que, se levado a resíduo por evaporação, fornece uma quantidade de pó (sem adição de excipientes) na proporção de cerca de 30%, havendo casos em que a variação vai de 5 a 50% segundo a solubilidade dos ativos. Por exemplo, quando a relação droga:extrato é de 3:1, isto indica que foram necessários 3 quilos da droga vegetal para fornecer 1 quilo do extrato em pó. Para a planta (droga vegetal) que fornece 50% de resíduo (extrato seco), a razão é de 2:1, e no caso de 5% de rendimento, a proporção é dez vezes maior, portanto de 20:1. Como quase sempre ocorre adição de excipientes, com o objetivo de permitir que o processo industrial ocorra mais facilmente e para diminuir a absorção de umidade do ambiente pelo extrato seco, essas proporções diminuem um pouco, mas sempre representam a concentração do extrato de modo geral (MARQUES, 2005).

4.7.5.12 Caracterização físico-química do derivado vegetal

O **Quadro 12** apresenta os ensaios realizados para caracterização físico-química por tipo de derivado vegetal utilizado no medicamento fitoterápico.

Nos itens que se seguem, serão apresentados os testes para caracterização físico-química do derivado vegetal de forma generalizada, pois determinados testes são comuns a diferentes derivados vegetais.

Quadro 12 – Dados de caracterização físico-química do derivado vegetal, apresentados no relatório de controle de qualidade para o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil segundo a RDC 14/2010.

Derivado vegetal	Ensaio a serem realizados
Extratos líquidos	Caracterização organoléptica Resíduo seco pH Teor alcoólico Densidade
Extratos secos	Umidade/perda por dessecação Solubilidade Densidade aparente
Óleos essenciais	Densidade Índice de refração Rotação óptica
Óleos fixos	Índice de acidez Índice de éster Índice de iodo

a) Caracterização organoléptica

A empresa deve apresentar a descrição do sabor e odor do extrato líquido.

b) Resíduo seco

O resíduo seco deve cumprir com o especificado na monografia. Possui metodologia geral para sua determinação em extratos secos, moles e fluidos descritos na FB 5ª edição. Se necessário, os extratos fluidos podem ser padronizados em termos de resíduo seco, assim como em termos de concentração do solvente e teor de constituintes. Os extratos moles apresentam, no mínimo, 70% de resíduo seco (p/p) e os extratos secos apresentam, no mínimo, 95% de resíduo seco, calculados como percentagem de massa (BRASIL, 2010j).

c) pH

O pH deve cumprir com o especificado na monografia. Possui metodologia geral para sua determinação descrita na FB 5ª edição.

d) Teor alcoólico

O teor alcoólico deve cumprir com o especificado na monografia. Possui metodologia geral para sua determinação descrita na FB 5ª edição, havendo dois métodos, a saber: por destilação ou por CG, devendo o primeiro ser usado, a menos que na monografia seja especificado outro método. A destilação é adequada para análise da maioria dos extratos fluidos e tinturas.

e) Densidade relativa e densidade aparente

A densidade relativa e a densidade aparente devem cumprir com o especificado na monografia. A densidade relativa possui metodologia geral para sua determinação descrita na FB 5ª edição, enquanto que para a

densidade aparente, que é aplicada a sólidos, deve-se buscar uma metodologia dentre as farmacopeias aceitas pela Anvisa, a USP, por exemplo, apresenta o método.

f) Umidade/perda por dessecação

A perda por dessecação se destina a determinar a quantidade de substância volátil de qualquer natureza eliminada nas condições especificadas na monografia. A percentagem de perda deve cumprir com o especificado na monografia. Há metodologia geral para sua determinação descrita na FB 5^a edição, havendo três métodos, a saber: Gravimetria, Balança (por infravermelho ou utilizando lâmpada halogenada) e Termogravimetria (BRASIL, 2010j).

g) Solubilidade

Segundo a FB 5^a edição, *“a solubilidade indicada não deve ser tomada no sentido estrito de constante física, porém, complementa e corrobora com os demais ensaios, podendo ter um valor definitivo, caso a substância não apresente a solubilidade mínima exigida, principalmente, no solvente água. As indicações sobre a solubilidade referem-se às determinações feitas à temperatura de 25°C. A expressão solvente refere-se à água, a menos que indicado de maneira diferente na monografia individual. A expressão partes refere-se à dissolução de 1 g de um sólido no número de mililitros do solvente estabelecido no número de partes.”* As solubilidades aproximadas constantes nas monografias são designadas por termos descritivos cujos significados estão relacionados no **Quadro 13.**

Quadro 13 - Termos descritivos de solubilidade e seus significados segundo a FB 5ª edição

Solvente	Termo descritivo
Muito solúvel	menos de 1 parte
Facilmente solúvel	de 1 a 10 partes
Solúvel	de 10 a 30 partes
Ligeiramente solúvel	de 30 a 100 partes
Pouco solúvel	de 100 a 1.000 partes
Muito pouco solúvel	de 1.000 a 10.000 partes
Praticamente insolúvel ou insolúvel	Mais de 10.000 partes

h) Índice de refração

O índice de refração deve cumprir com o especificado na monografia. Possui metodologia geral para sua determinação descrita na FB 5ª edição. Adicionalmente *“o índice de refração de uma substância é a relação entre a velocidade da luz no vácuo e sua velocidade na substância. Em substâncias isotrópicas, o índice de refração é característica constante em determinado comprimento de onda, temperatura e pressão. Por essa razão, esse índice é útil não só para identificar a substância, mas, também, para detectar a presença de impurezas. É empregado para caracterizar principalmente gorduras, óleos graxos, ceras, açúcares e solventes orgânicos, bem como para identificar certos fármacos. É igualmente usado para determinar a pureza de óleos voláteis.”* (BRASIL, 2010j).

i) Rotação óptica

O poder rotatório deve cumprir com o especificado na monografia. Possui metodologia geral para sua determinação descrita na FB 5ª edição. *“Muitas substâncias farmacêuticas são opticamente ativas, logo desviam a luz plano-polarizada de modo que a luz transmitida é desviada em um determinado*

ângulo em relação à incidente (...). A polarimetria, isso é, a medição do poder rotatório de uma substância com polarímetro é um dos métodos mais práticos para distinguir os enantiômeros e, portanto, é um importante critério de identificação, caracterização e de determinação de pureza enantiomérica dos fármacos.” (BRASIL, 2010j).

A rotação óptica, densidade e índice de refração são importantes para detectar adulterações, muito comuns na comercialização dos óleos essenciais (SANTOS *et al.*, 2009).

j) Índice de acidez

O índice de acidez deve cumprir com o especificado na monografia. Possui metodologia geral para sua determinação descrita na FB 5ª edição. “O índice de acidez, I_A , expressa, em miligramas, a quantidade necessária de hidróxido de potássio para a neutralização dos ácidos graxos livres em 1 g de amostra. Índices elevados de acidez são sugestivos de hidrólise acentuada dos ésteres constituintes da matéria graxa. As causas da degradação incluem tratamentos químicos integrantes dos processos industriais de extração e purificação, atividade bacteriana, ação catalítica (calor, luz), estocagem inadequada e presença de impurezas como a umidade, entre outros.” (BRASIL, 2010j).

k) Índice de éster

O índice de éster deve cumprir com o especificado na monografia. Possui metodologia geral para sua determinação descrita na FB 5ª edição. “O índice de ésteres, I_E , expressa a quantidade de hidróxido de potássio, em miligramas, necessária para a saponificação dos ésteres presentes em 1 g de amostra. O I_E é calculado a partir do índice de saponificação I_S e do índice de acidez I_A , conforme a equação: $I_E = I_S - I_A$.” (BRASIL, 2010j).

I) Índice de iodo

O índice de iodo deve cumprir com o especificado na monografia. Possui metodologia geral para sua determinação descrita na FB 5ª edição. “*Constitui medida quantitativa do grau de insaturações dos ácidos graxos, esterificados e livres, na amostra. O valor encontrado na determinação é sugestivo do grau de pureza do material ensaiado bem como da presença de adulterantes.*” (BRASIL, 2010j). Na FB 5ª edição, há dois métodos, a saber: Método A e Método B, sendo que a substituição do Método A pelo Método B deve ser objeto de validação.

4.7.5.13 Laudo do fornecedor do derivado vegetal

Quando a empresa fabricante do medicamento fitoterápico não for produtora do derivado vegetal, deve enviar laudo do fornecedor contendo as seguintes informações:

- Nomenclatura botânica completa;
- Parte da planta utilizada;
- Solventes, excipientes e/ou veículos utilizados na extração do derivado;
- Relação aproximada droga vegetal:derivado vegetal; e
- Descrição do método para eliminação de contaminantes, quando utilizado, e a pesquisa de eventuais alterações.

A discussão de cada item já foi feita anteriormente.

4.7.5.14 Resultados de todos os testes realizados no controle da qualidade para um lote do medicamento

O relatório de controle de qualidade deve apresentar laudo de análise, método utilizado, especificação e resultados obtidos para todos os testes realizados no controle de qualidade para um lote do medicamento de acordo

com a forma farmacêutica solicitada para registro.

No teste de dissolução, deve-se realizar apenas o tempo de dissolução, não sendo necessário fazer o perfil de dissolução (BRASIL, 2010h).

4.7.5.15 Especificações do material de embalagem primária

A empresa deve encaminhar laudo de análise, método utilizado, especificação e resultados obtidos para análise de um lote do(s) material(is) de embalagem primária utilizado(s) no produto acabado.

4.7.5.16 Controle dos excipientes utilizados na fabricação do medicamento

A empresa solicitante deve encaminhar laudo de análise, método utilizado (estabelecido em farmacopeia reconhecida pela Anvisa), especificação e resultados obtidos para um lote dos excipientes utilizados na fabricação do medicamento. Não sendo uma farmacopeia reconhecida pela Anvisa, descrever detalhadamente todas as metodologias utilizadas.

Extratos vegetais ou substâncias químicas dele isoladas que apresentem propriedades terapêuticas podem ser considerados como flavorizantes ou corantes em formulações desde que se apresentem numa concentração abaixo de 20% da terapêuticamente ativa. Pode-se citar como substâncias problemáticas o mentol, a essência de canela e tintura de anis. A Anvisa esclarece ainda que se pode, a cada caso, considerar a diferença entre a atividade biológica e a terapêutica, a exemplo do mentol cuja ação de facilitar a aplicação do medicamento por promover uma sensação de frescor na pele é tida como ação biológica e não terapêutica (BRASIL, 2010h).

4.8 Relatório de segurança e eficácia

A comprovação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos deve ocorrer por uma das opções:

- pontuação em literatura técnico-científica;
- ensaios pré-clínicos e clínicos de segurança e eficácia;
- tradicionalidade de uso; ou
- presença na “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado”, publicada pela Anvisa (IN 5/2008, ou suas atualizações).

No caso de associações (fitoterápicos compostos), todos os dados de segurança e eficácia deverão ser apresentados para a associação, não sendo aceitas informações para cada espécie vegetal em separado, pois sua eficácia e toxicidade não serão necessariamente as mesmas ou melhoradas quando as plantas se encontram associadas (BRASIL, 2010j).

A seguir, discutir-se-á cada opção disponível para a comprovação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos.

4.8.1 Pontuação em literatura técnico-científica

A pontuação em literatura deverá ser comprovada pela apresentação de, no mínimo, seis pontos em estudos farmacológicos e toxicológicos referenciados na “Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos” (IN 05/2010 ou suas atualizações). Consideram-se para pontuação as edições nela indicadas ou suas versões atualizadas. A seguir, a escala de pontuação conferida:

- Três pontos a cada inclusão em obra relacionada no Grupo A.
- Dois pontos a cada inclusão em obra relacionada no Grupo B.
- Um ponto a cada inclusão em obra relacionada no Grupo C.
- Meio ponto a cada inclusão em publicação técnico-científica indexada, brasileira e/ou internacional, que contenha informações relativas à

segurança de uso e às indicações terapêuticas propostas.

Quando a empresa fabricante optar pela pontuação em literatura técnico-científica como forma de comprovar segurança e eficácia deve atentar que:

- A comprovação de eficácia deve ser feita para cada indicação terapêutica solicitada, ou seja, cada indicação deve somar 6 (seis) pontos (BRASIL, 2010c).
- Quando a pontuação decorrer apenas das referências da IN 05/2010, pelo menos uma referência deve compreender informações de estudos em seres humanos (BRASIL, 2010c).
- No mínimo 50% da pontuação obtida em publicação técnico-científica deverão originar-se de informações de estudos em seres humanos (BRASIL, 2010c).
- Quando uma referência apenas remete à informação de outra já pontuada, será considerada apenas a pontuação da referência já citada e pontuada (BRASIL, 2010c).
- A referência deve contemplar estudos envolvendo o extrato da droga vegetal e não um componente isolado, pois a atividade farmacológica está associada à ação do fitocomplexo. O extrato utilizado no medicamento deve ser obtido com o mesmo solvente citado na bibliografia, devendo este ser padronizado ou ao menos indicar a relação droga vegetal:extrato vegetal (BRASIL, 2010g).
- A dose recomendada deve ser justificada (BRASIL, 2010g).

4.8.2 Ensaios pré-clínicos e clínicos de segurança e eficácia

Os ensaios pré-clínicos e clínicos de segurança (toxicologia) e eficácia (farmacologia) são uma das possíveis formas de comprovação de segurança e eficácia de fitoterápicos. Os ensaios deverão ser realizados utilizando-se um extrato padronizado, conforme os seguintes parâmetros:

- Quando não existirem estudos que comprovem a segurança pré-clínica,

os mesmos deverão ser realizados, seguindo como parâmetro mínimo o “Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos” (RE 90/2004, ou suas atualizações). O guia estabelece os critérios mínimos aceitáveis para o estudo toxicológico agudo, sub-crônico e crônico, os testes para medicamentos de uso tópico e o estudo especial de genotoxicidade; a empresa também deverá seguir as orientações do “Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos” disponível no *site* da Anvisa.

- Os ensaios clínicos deverão seguir as Boas Práticas de Pesquisa Clínica (BPPC) e as normas vigentes para realização de pesquisa clínica do Conselho Nacional de Saúde - CNS (Resolução 196/1996 e Resolução 251/1997) e da Anvisa (RDC 39/2008). Deve ser solicitada anuência para a realização da pesquisa clínica junto à Anvisa e subsequente emissão do Comunicado Especial (CE).

Segundo a Anvisa (BRASIL, 2010g), os principais motivos de indeferimento de processos de registro e renovação de medicamentos fitoterápicos no quesito ensaios clínicos decorrem da:

- Alteração na metodologia de estudo aprovada durante a realização dos ensaios sem qualquer comunicação e justificativa técnica.
- Ausência de significância estatística entre resultados de eficácia no Grupo Teste e Grupo Placebo/Comparativo.
- Ausência de padronização do extrato.
- Formulação testada diferente da formulação proposta.
- Indicação testada e comprovada diferente da indicação proposta.
- Escolha inadequada de medicamento comparador.
- Indicação para uso pediátrico, sem incluir crianças no estudo.
- Ausência do CE (RDC 39/2008).
- Ausência do fundamento e cálculo do tamanho da amostra estudada.
- Ausência dos dados brutos (resultados para análise).
- Ausência de procedimentos para quebra do mascaramento.

- Ausência de tratamento estatístico dos resultados.
- Ausência de critérios de inclusão e exclusão.

Ainda segundo a Anvisa (BRASIL, 2010g), os ensaios clínicos devem atender às seguintes recomendações:

- A posologia adotada durante a realização dos ensaios deve coincidir com o texto de bula.
- Os parâmetros mínimos de diferenças detectáveis entre os grupos em estudo devem ser demonstrados.
- As observações realizadas devem ser coerentes em relação ao desfecho pretendido.
- O intervalo de tempo de estudo deve ser adequado para o medicamento indicado no tratamento de doenças crônicas e de evolução lenta.

4.8.3 Tradicionalidade de uso

A tradicionalidade de uso deverá ser comprovada por meio de estudo etnofarmacológico, ou etno-orientado de utilização, documentações técnico-científicas, como a FB, ou outras publicações. A Anvisa publicou no seu *site* um texto completo referente à essa forma de comprovação de segurança e eficácia de fitoterápicos, a seguir apresentaremos um resumo dessas orientações.

“A Etnofarmacologia consiste em combinar o uso tradicional com os estudos químicos e farmacológicos”. Ela “deve caracterizar o início da pesquisa, orientando o pesquisador sobre a melhor forma de uso da planta e das possíveis indicações terapêuticas que a mesma possui, sendo necessário que a mesma seja estudada cientificamente, tanto do ponto de vista químico como farmacológico, para comprovar sua segurança e eficácia.” A Anvisa alerta que o *“uso tradicional será analisado como mais uma forma de subsidiar a segurança e eficácia, sendo necessário complementar esses dados com estudos toxicológicos e farmacológicos ou dados destes na literatura.”* (BRASIL, 2010g).

Critérios avaliados pela Anvisa para comprovação de eficácia e segurança de medicamentos fitoterápicos por tradicionalidade de uso:

- Indicação de uso episódico ou para curtos períodos de tempo.
- Indicação para doenças de baixa gravidade.
- Coerência das indicações terapêuticas propostas com as comprovadas pelo uso tradicional: a empresa deve apresentar mais de uma referência em literatura científica para cada indicação proposta. O uso tradicional e tempo de mercado são considerados dados válidos de observação em seres humanos (BRASIL, 2010g).
- Ausência de risco tóxico ao usuário: a Anvisa recomenda a apresentação de dados pré-clínicos relacionados com a alegação terapêutica, mediante estudos publicados na literatura científica ou realizados para fins de registro pelo solicitante; assim como a apresentação de todos os testes exigidos para os estudos de toxicidade aguda e subcrônica e não apenas a DL₅₀ (BRASIL, 2010g).
- Ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas, ou presentes dentro de limites comprovadamente seguros: realizar um levantamento bibliográfico e prospecção fitoquímica com pesquisa desses grupos ou substâncias como, por exemplo, alcalóides pirrolizidínicos, harmala, eritrínicos, glicosídeos cianogênicos e cardiotônicos (BRASIL, 2010g).
- Comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 20 anos: apenas o tempo de mercado ou de uso de um produto não comprova sua segurança de utilização, até porque a farmacovigilância é uma atividade de regulação sanitária de acompanhamento do desempenho dos medicamentos que já estão no mercado, cuja implantação é recente no Brasil. Pode-se utilizar como comprovação (BRASIL, 2010g):
 - *o tempo de mercado ou de uso do produto;*
 - *comprovantes de registro;*
 - *anúncios;*
 - *ausência de relatos de efeitos adversos graves;*
 - *referências bibliográficas; e*

- *uso no Brasil ou em outros países.*

Para os medicamentos fitoterápicos que comprovarem segurança e eficácia por tradicionalidade de uso, devem ser inseridas as seguintes frases (em negrito) na bula, embalagem e material publicitário: “Medicamento registrado com base no uso tradicional, não sendo recomendado seu uso por período prolongado” e “Não é recomendado o uso por período prolongado, enquanto estudos clínicos amplos sobre a sua segurança não forem realizados.” (BRASIL, 2009e).

4.8.4 Presença na “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado”

A “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” (IN 5/2008, ou suas atualizações) contempla uma relação de 36 espécies vegetais para as quais são dispensadas a comprovação de eficácia e segurança, considerando a quantidade de estudos já publicados sobre cada uma dessas espécies. É necessário que o solicitante do registro siga integralmente as especificações ali definidas: parte da planta usada, padronização/marcador, formas de uso, indicações/ações terapêuticas, dose diária, via de administração, concentração de marcadores, quando descrita, e restrição de uso.

Poderão ser formuladas outras formas farmacêuticas, na mesma via de administração, desde que sejam apresentados os cálculos de equivalência de doses entre as formas extrativas e as formas farmacêuticas propostas.

4.9 Registro de produtos importados

Os fabricantes de medicamentos fitoterápicos produzidos em território estrangeiro e seus representantes no território nacional devem cumprir com os

requisitos já apresentados referentes à fabricação nacional e ainda terão que apresentar:

- Autorização da empresa fabricante para o registro, representação comercial e uso da marca no Brasil, quando aplicável.
- Cópia atualizada do CBPFC emitido pela Anvisa para a empresa fabricante, por linha de produção.
- Cópia do CBPFC emitido pela Anvisa ou do protocolo do pedido de inspeção para este fim, para a linha de produção da empresa requerente do registro, quando se tratar de importação de produto a granel ou em sua embalagem primária.
- Laudo de análise com especificação e referência bibliográfica, ou descrição de metodologia de controle da qualidade físico-química, química, microbiológica e biológica que o importador realizará, de acordo com a forma farmacêutica e apresentação (produto acabado, produto a granel ou na embalagem primária).
- Comprovação do registro do produto, emitida pelo órgão responsável pela vigilância sanitária do país de origem.

Havendo impossibilidade de comprovação do registro, deve-se apresentar comprovação de comercialização, emitida pela autoridade sanitária do país em que seja comercializado, ou autoridade sanitária internacional.

Caso a Anvisa ainda não tenha realizado inspeção na empresa fabricante, será aceito comprovante do pedido de inspeção sanitária à Anvisa, acompanhado de cópia do certificado de BPFC de produtos farmacêuticos por linha de produção, emitido pelo órgão responsável pela vigilância sanitária do país fabricante.

O fabricante ou seu representante deve enviar cópia dos resultados e da avaliação do teste de estabilidade na embalagem primária de comercialização seguindo o “Guia para a realização de estudos de estabilidade de medicamentos” (RE 01/2005 ou suas atualizações). A Anvisa informa que o prazo de validade do produto importado a granel deve ser contado a partir da data de fabricação do produto no exterior, e não da data de embalagem no Brasil, respeitando o prazo de validade registrado no Brasil.

É necessário que todo o material relativo ao produto (relatórios de produção, relatórios de controle de qualidade, rótulos, bulas e embalagens) esteja no idioma português. Já os documentos oficiais em idioma estrangeiro, expedidos pelas autoridades sanitárias, deverão ser acompanhados de tradução juramentada na forma da lei.

A Anvisa informa que se houver necessidade de importar amostras, as empresas devem solicitar a devida autorização para a importação.

4.10 Controle pela ANVISA

A Anvisa poderá, a qualquer momento e a seu critério, exigir provas adicionais relativas à identidade e qualidade dos componentes, bem como relativas à segurança e eficácia de um medicamento, caso ocorram dúvidas ou ocorrências que deem ensejo a avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro (BRASIL, 2010c).

A Anvisa poderá realizar análise de controle de lotes comercializados para monitoração da qualidade e da conformidade do medicamento com as informações apresentadas no registro/renovação.

4.11 Cumprimento de exigências

A Anvisa pode fazer exigências técnicas às empresas para complementar as informações apresentadas ou esclarecer dúvidas.

Conforme dispõe a RDC 204/2005, o interessado deverá cumprir as exigências técnicas, solicitar prorrogação de prazo, contestar as exigências ou solicitar o arquivamento temporário do processo, em prazo máximo de 30 dias. O cumprimento de exigências deverá contemplar todos os itens descritos na notificação de exigência, não sendo aceitos cumprimentos parciais.

A Anvisa poderá notificar as empresas com complemento de exigência técnica, quando o cumprimento da exigência enseja dúvida que possa ser

esclarecida pela empresa ou a exigência apresentada não incluiu aspecto fundamental para a análise da petição.

Não há reiteração pela Agência para itens solicitados que não forem cumpridos ou justificados, caracterizando não cumprimento da exigência. Não será cabível complemento da exigência para situações que não possam ser atendidas pela empresa no prazo, como estudos de estabilidade não encaminhados ou incompletos (BRASIL, 2010g).

5 CONCLUSÃO

Atualmente, os requisitos para o registro de medicamentos fitoterápicos são comparáveis aos de medicamentos sintéticos. No Brasil, mesmo com legislação específica desde 1967, o número de medicamentos fitoterápicos registrados ainda é pequeno, quando comparado ao panorama mundial. Entretanto, com o avanço das políticas públicas no setor, espera-se um crescimento significativo atualmente já em torno de 15% ao ano, superior ao dos medicamentos sintéticos, com cerca de 4% ao ano (CARVALHO, 2011).

A Anvisa vem promovendo nos últimos anos, principalmente a partir de 2006, uma renovação nas legislações na área de fitoterápicos, cumprindo seu papel conforme estabelecido pelas políticas públicas aprovadas desde então. Verificou-se um avanço em relação à situação anterior com a publicação de normas revisadas, como a RDC 14/2010, sobre o registro de medicamentos fitoterápicos; a IN 05/2010 com a ampliação da lista de referências bibliográficas para avaliação de eficácia e segurança de fitoterápicos; e a RDC 17/2010 com anexo específico para BPFC de medicamentos fitoterápicos, representando uma inovação; a publicação da RDC 10/2010 para notificação de drogas vegetais; e a criação de uma nova categoria, os produtos tradicionais fitoterápicos, ainda em fase de regulamentação.

Apesar do grande salto alcançado pela regulamentação de medicamentos fitoterápicos, ainda há questões que merecem atenção e aperfeiçoamento. O pequeno número de monografias de matérias-primas vegetais na FB (48 para drogas vegetais e sete para derivados vegetais), principalmente referente às plantas medicinais nativas, é um gargalo que deve ser solucionado para avançarmos na produção de medicamentos com garantia de qualidade; e as monografias existentes não contemplam todos os ensaios de controle de qualidade preconizados na RDC 14/2010. Inexistência de SQR certificadas da FB para suprir as necessidades da indústria farmacêutica e dos órgãos oficiais e privados que fazem controle de qualidade de insumos e medicamentos fitoterápicos. A única opção para aquisição dessas substâncias é comprá-las no mercado internacional ou em representantes locais, a um alto

custo, sem considerar a demora do processo de importação, o que dificulta a sua aquisição.

A carência de monografias impõe a necessidade de validação dos métodos analíticos, e neste particular, não há uma norma que contemple especificamente os quesitos peculiares aos fitoterápicos.

O controle de qualidade do medicamento fitoterápico deve abranger toda sua cadeia de produção. Entretanto, há carência de regulamentação nas etapas iniciais da cadeia. O MAPA elaborou uma “Cartilha de boas práticas agrícolas de plantas medicinais, aromáticas e condimentares”, que é apenas orientativa aos produtores, sendo necessária uma norma de certificação que mostre quais produtores estão aptos. Outro aspecto é a inexistência de regulamentação concernente ao controle dos dados de cultivo da planta medicinal, que podem impactar diretamente na matéria-prima vegetal e posteriormente no medicamento fitoterápico, que serão submetidos a extenso controle de qualidade. A carência de controle de qualidade nas etapas iniciais pode afetar o resultado das rigorosas análises que deverão ser realizadas nas etapas finais.

Em concordância com Carvalho (2011), um caminho para melhorar esse cenário seria a elaboração de monografias conforme um modelo padronizado, o que poderia contribuir para a liberação de uso da espécie vegetal como fitoterápico e sua inclusão no sistema de saúde. Evitar-se-iam trabalhos duplicados sobre algo já conhecido, favorecendo a inclusão de espécies que possuem eficácia e segurança comprovados na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e na lista de drogas vegetais de notificação junto à Anvisa.

Pretendeu-se com este trabalho divulgar e discutir os aspectos técnicos relacionados ao registro no Brasil de medicamentos fitoterápicos, difundindo e explicitando seus requisitos de segurança, eficácia e qualidade.

6 REFERÊNCIAS

BRASIL, 1967. Serviço de Fiscalização da Medicina e Farmácia. Portaria 22, de 30 de outubro de 1967. *Estabelece as normas para o emprego de preparações fitoterápicas*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 nov. 1967.

BRASIL, 1976. Congresso Nacional. Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976. *Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos e dá outras providências*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 24 set. 1976.

BRASIL, 1977. Presidência da República. Decreto 79.094, de 5 de janeiro de 1977. *Regulamenta a Lei no 6.360/76, que submete o sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 05 jul. 1977.

BRASIL, 1995. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria 06, de 31 de janeiro de 1995. *Institui e normatiza o regulamento de produtos fitoterápicos junto à Secretaria de Vigilância Sanitária*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 01 fev. 1995.

BRASIL, 1996. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196, de 10 de outubro de 1996. *Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 out. 1996.

BRASIL, 1997. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 251, de 07 de agosto de 1997. *Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 23 set. 1997.

BRASIL, 2000. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 17, de 24 de fevereiro de 2000. *Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 25 fev. 2000.

BRASIL, 2002. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 305, de 14 de novembro de 2002. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 nov. 2002.

BRASIL, 2003a. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 68, de 28 de março de 2003. *Estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 305, de 14 de*

novembro de 2002. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 31 mar. 2003.

BRASIL, 2003b. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos.* Diário Oficial da União, Brasília, DF, 02 jun. 2003.

BRASIL, 2003c. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RE 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos."* Diário Oficial da União, Brasília, DF, 02 jun. 2003.

BRASIL, 2003d. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RE 1548, de 23 de setembro de 2003. Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas.* Diário Oficial da União, Brasília, DF, 24 set. 2003.

BRASIL, 2003e. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC 333, de 19 de novembro de 2003. Dispõe sobre rotulagem de medicamentos e outras providências.* Vigente apenas item 3 sobre nome comercial. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 21 nov. 2003.

BRASIL, 2004a. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.* Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 mar. 2004.

BRASIL, 2004b. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RE 88, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre a lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos.* Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 mar. 2004.

BRASIL, 2004c. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RE 90, de 16 de março de 2004. Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos.* Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 mar. 2004.

BRASIL, 2004d. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RE 91, de 16 de março de 2004. Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de fitoterápicos.* Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 mar. 2004.

BRASIL, 2005. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RE 01, de 29 de julho de 2005. Guia para a realização de estudos de estabilidade.* Diário Oficial da União, Brasília, DF, 01 ago. 2005.

BRASIL, 2006a. Ministério da Saúde. Portaria 971, de 03 de maio de 2006. *Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde.* Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília,

DF, 04 mai. 2006.

BRASIL, 2006b. Presidência da República. Decreto 5.813, de 22 de junho de 2006. *Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências*. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 jun. 2006.

BRASIL, 2006c. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. *Boas práticas agrícolas (BPA) de plantas medicinais, aromáticas e condimentares*. Brasília, DF, 2006.

BRASIL, 2006d. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guias relacionados à garantia da qualidade*. Brasília, DF, 31 out. 2006.

BRASIL, 2007. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 25, de 29 de março de 2007. *Dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 30 mar. 2007.

BRASIL, 2008a. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 39, de 05 de junho de 2008. *Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 06 jun. 2008.

BRASIL, 2008b. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa 5, de 11 de dezembro de 2008. *Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 dez. 2008.

BRASIL, 2008c. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Instruções operacionais: informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos*. Brasília, DF, 2008.

BRASIL, 2008d. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 81, de 05 de novembro de 2008. *Dispõe sobre o regulamento técnico de bens e produtos importados para fins de Vigilância Sanitária*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 06 nov. 2008.

BRASIL, 2008e. Ministério da Saúde. Portaria Interministerial 2.960, de 09 de dezembro de 2008. *Aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 10 dez. 2008.

BRASIL, 2008f. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 96, de 17 de dezembro de 2008. *Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 dez. 2008.

BRASIL, 2009a. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 04, de 10 de fevereiro de 2009. *Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 11 fev. 2009.

BRASIL, 2009b. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa 02, de 30 de março de 2009. *Determinar a publicação do "Guia para notificação de lotes-piloto de medicamentos"*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 01 abr. 2009.

BRASIL, 2009c. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 23, de 20 de maio de 2009. *Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 96, de 18 de dezembro de 2009*. Republicada no DOU em 12 de junho de 2009 por ter saído publicado com incorreção no original. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 21 mai. 2009.

BRASIL, 2009d. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 37, de 06 de julho de 2009. *Admissibilidade de Farmacopeias Internacionais*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 08 jul. 2009.

BRASIL, 2009e. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 47, de 08 de setembro de 2009. *Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde*. Republicada no DOU em 19 de janeiro de 2010 por ter saído publicado com incorreção no original. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 09 set. 2009.

BRASIL, 2009f. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública 63, de 23 de setembro de 2009. *Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos de origem vegetal*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 24 set. 2009.

BRASIL, 2009g. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 71, de 22 de dezembro de 2009. *Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 23 dez. 2009.

BRASIL, 2009h. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL, 2010a. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos*. Brasília, DF, 01 mar. 2010.

BRASIL, 2010b. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 10, de 09 de março de 2010. *Dispõe sobre a notificação de*

drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 10 mar. 2010.

BRASIL, 2010c. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 14, de 31 de março de 2010. *Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.* Diário Oficial da União, Brasília, DF, 05 abr. 2010.

BRASIL, 2010d. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa 5, de 31 de março de 2010. *Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos.* Diário Oficial da União, Brasília, DF, 05 abr. 2010.

BRASIL, 2010e. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 17, de 16 de abril de 2010. *Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos.* Diário Oficial da União, Brasília, DF, 19 abr. 2010.

BRASIL, 2010f. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Principais modificações nas normas para registro de medicamentos fitoterápicos.* In: Workshop sobre novas normas de fitoterápicos, 31 mai. 2010, Brasília, DF. *Resumos...* Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

BRASIL, 2010g. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Principais motivos de indeferimento em medicamentos fitoterápicos.* In: Oficina para discussão das novas normas de fitoterápicos, 01 jun. 2010, Brasília, DF. *Resumos...* Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

BRASIL, 2010h. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Consolidado de normas da Cofid (Versão III).* Brasília, DF, jun. 2010.

BRASIL, 2010i. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 60, de 17 de dezembro de 2010. *Estabelece frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos.* Diário Oficial da União, Brasília, DF, 22 dez. 2010.

BRASIL, 2010j. Ministério da Saúde. *Farmacopeia Brasileira.* 5. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2010. 1396p.

BRASIL, 2011a. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública 14, de 16 de março de 2011. *Dispõe sobre realização de alterações, inclusões, suspensão, reativação e cancelamentos pós-registro de medicamentos fitoterápicos e dá outras providências.* Diário Oficial da União, Brasília, DF, 21 mar. 2011.

BRASIL, 2011b. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 25, de 16 de junho de 2011. *Dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da*

Anvisa. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 20 jun. 2011.

CARVALHO, A. C. B. *et al.* Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. T&C Amazônia, Manaus, ano 5, n. 11, p. 26-32, jun. 2007.

CARVALHO A. C. B. *Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil.* Revista Brasileira de Farmacognosia, v.18, n.2, p. 314-319, abr./jun. 2008.

CARVALHO A. C. B. *Plantas medicinais e fitoterápicos: regulamentação sanitária e proposta de modelo de monografia para espécies vegetais oficializadas no Brasil.* 2011. 318p. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Brasília, 2011.

FARIAS, M. R. *Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais.* In: SIMÕES C. M. O. *et al.* (Org.). Farmacognosia da planta ao medicamento. 6. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS. Florianópolis: Editora da UFSC, 2007. cap. 12, p. 263-288.

KLEIN, T. *et al.* *Fitoterápicos: um mercado promissor.* Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, Maringá, 30(3), p. 241-248, mar. 2010.

FREITAS A. *Estrutura de mercado do segmento de fitoterápicos no contexto atual da indústria farmacêutica brasileira.* Brasília, Ministério da Saúde, 60p. 2007.

MARQUES, L. C. *Preparação de extratos vegetais.* Jornal Brasileiro de Fitomedicina, v. 3, n. 2, p. 74-76, abr./maio/jun. 2005.

MARQUES, L. C. *et al.* *Política Nacional de fitoterápicos e plantas medicinais: concepções do setor produtivo.* Revista Fitos, v. 3, n. 3, p. 7-13, set. 2007.

NETTO, E. M. *et al.* *Comentários sobre o registro de fitoterápicos.* Revista Fitos, v. 1, n. 3, p. 09-17, mar. 2006.

OLIVEIRA, A. B. *et al.* *A normatização dos fitoterápicos no Brasil.* Visão Acadêmica, Curitiba, v. 7, n. 2, dez. 2007.

OLIVEIRA, F. *et al.* *Fundamentos de cromatografia aplicada a fitoterápicos.* São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

PERFEITO J. P. S. *O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil: uma avaliação da situação atual e das razões de indeferimento.* 2012. 163p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

SANTOS A. *et al.* *Determinação do rendimento e atividade antimicrobiana do*

óleo essencial de *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf em função de sazonalidade e consorciamento. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 19, n. 2^a, p. 436-441, abr./jun. 2009.

SATOMI, L. C., SORIANI R. R., PINTO T. J. A. *Descontaminação de drogas vegetais empregando irradiação gama e óxido de etileno: aspectos microbianos e químicos*. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 41, n. 4, out./dez. 2005.

TOLEDO, A. C. O. *et al. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica*. *Revista Lecta, Bragança Paulista*, v. 21, n. 1/2, p. 07-13, jan./dez. 2003.

U.S. Pharmacopeia. 36. ed. NF 31, 2005. World Health Organization. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Genebra, 1998.

VILEGAS, W.; CARDOSO, C. A. L.; QUEVEDO, A. E. P. *Controle químico de qualidade de fitoterápicos e plantas medicinais*. In: YUNES, R. A.; CECHINEL FILHO (Orgs.), V. *Química de produtos naturais, novos fármacos e a moderna farmacognosia*. 2. ed. Itajaí: Univali Editora, 2009. cap. 7, p. 161-188.

WHO, 2005. *National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines – Report of a WHO global survey*. Genebra: World Health Organization, 2005. 156p.

WHO, 2011. *Quality control methods for herbal materials*. Genebra: World Health Organization, 2011.