

DOCUMENTOS COMPARTILHADOS E REUNIÕES



AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
Gabinete da Presidência - GADIP

Sector de Indústria e Abastecimento - SIA
Trecho 5 - Quadra Especial 57 - Lote 200
Bloco D - Cobertura - Brasília - DF - 71205-050

ATA DE REUNIÃO 2012

Pauta: Tratar de temas que afetam o setor de fitoterápicos, que estão em alinhamento com a PNPMF e no contexto da publicação do Formulário Nacional de Fitoterápicos.

Reunião: com Sr. Elzo Velani, Presidente do Conselho Diretivo da ABIFISA

Unidade: Gabinete do Diretor Presidente - GADIP.

Local: Gabinete do Diretor Presidente

Data: 26/01/2012

Horário: 15:30

LISTA DE PARTICIPANTES

NOME	CARGO	INSTITUIÇÃO	CONTATO	ASSINATURA
Dirceu Barbano	Diretor Presidente	GADIP/ANVISA		
Ana Cécilia Carvalho	Especialista	GGMED/ANVISA		
Monica Soares	Coordenadora	COFAR/ANVISA		
Elzo Velani	Presidente	ABIFISA		
Manoel Ferreira	Vice Presidente	ABIFISA		
Anny M. M. Trentini	Membro do Conselho Diretivo	ABIFISA		
Nilice Gabardo	Executiva	ABIFISA		
Elisana Bufalino	GT Técnico	ABIFISA		
Laerte Dall'Agnol	GT Técnico	ABIFISA		
Marcelo Viana	GT Técnico	ABIFISA		
Juliana de Oliveira	GT Técnico	ABIFISA		
ROBERTO RIBEIRO	ANVISA			

ASSUNTOS TRATADOS:

- ① Apresentação do estado de empresa que atuam no setor de fitoterápicos
- Pratoz para registro (15 meses)
 - Análise dos divergentes
 - Exigência de dados analíticos
 - Especificações de MP
 - Indefinimento de registros
 - Fluxos

- ① Permissão de estabelecer nova norma para métodos analíticos de validação em substituição 899/2003.
- ② ABIFISA deverá apresentar proposta de normativo para controle de qualidade específica para fitoterápicos ao Conselho deliberante. A eliminação é de que essa proposta seja apresentada em 60 dias.
- ③ ABIFISA irá apresentar a relação das monografias que apresentarem dificuldades de validação em 60 dias.
- ④ ABIFISA irá nos apoiar na elaboração de marco prospectivo de sustentação da base produtiva, por períodos de 5 a 10 anos.

abifito

Associação Brasileira de Fitoterápicos
Associação Brasileira de Fitoterápicos

Marcos Tavares Ferreira
Vice-Presidente

Av. 2000 - São Bento, 110 - Jd. Santa Clara
CEP 06009-200 - Curitiba - PR
Fone: (41) 334-4000 Fax: (41) 334-4000
e-mail: abifito@abifito.org.br
Site: www.abifito.org.br

abifisa

Associação Brasileira de Fitoterápicos
Associação Brasileira de Fitoterápicos

COORDENADOR
Diretor Técnico

Rua 1900 - 3071 - Jd. Santa Clara
CEP 06009-200 - Curitiba - PR
Fone: (41) 334-4000 Fax: (41) 334-4000
e-mail: abifisa@abifisa.org.br
Site: www.abifisa.org.br

ATA DE REUNIÃO 2012

Resolução da Diretoria Colegiada nº. 260 de 5 de novembro de 2004

EMPRESA: _____

SETOR (ES) DA ANVISA:

COFID

LOCAL DA REUNIÃO:

Sala de reunião da COFID

DATA:

26/06/2012

HORÁRIO

INÍCIO: 10:00

TERMINO: 11:50

ASSUNTOS TRATADOS:

Se apresentaram para a Coordenação. Foi feita a demanda da Direção para revisão das normas de fitoterápicos, mais especificamente em relação ao controle de qualidade. Foi apresentado todo o histórico que gerou a esta demanda, desde a solicitação da ABIFISA, até a distribuição do Comitê da PUPMF.

Em seguida, discutiu-se a proposta apresentada pela ABIFISA de harmonização entre a norma brasileira e de Farmacotécnica Europeia no que se refere aos exames quantitativos de controle de qualidade.

A COFID entende que a controle como hoje é realizado não é ideal, considerando que a maioria dos fitoterápicos ativos por convergência entre os vários constituintes da matéria-prima vegetal. Assim, embora em um cultivo, como o modelo europeu, é apresentar um padrão que se reflete na sua atividade para o mercado brasileiro e externo.

Foram levantadas várias questões, como:

- Como ficariam distribuídos os 97 espécies, variando com registro ativo dentro das 3 categorias da norma europeia (extratos padronizados, quantificados e outros)?

- Seção de +/- 10% aceita pela norma da Europa, sendo sobre um valor médio de muitos quantificados de sobre o tempo médio para cada caso?

- Os casos enquadrados em extratos quantificados seriam reportados na fórmula mestre, estabilidade e informações resumo de que forma?

- Para os "outros extratos" em que se quantifica apenas um valor de teor mínimo, como este valor seria estabelecido nos casos em que monografia farmacotécnica para a espécie não estiver disponível? A partir de qual amostra seria feito o teste de estabilidade e como avaliar a sua representatividade?

A equipe entende que não é suficiente estabelecer apenas a necessidade de se analisar um valor mínimo em termos de marcadores analíticos, tornando o controle mais e pode trazer problemas relacionados principalmente a segurança de uso dos medicamentos fitoterápicos. Assim, um ponto limite de tolerância para a variação deve ser estabelecido.

A discussão sobre o assunto prosseguirá contínuo de forma que respostas para este e os outros questionamentos sejam encaminhadas à ANVISA para se conhecer fielmente de adotar novo formato para regulamentação de medicamentos fitoterápicos no Brasil.

A COFO também entende que a dependência de modelo a ser adotada, não sejam necessárias mudanças na RDC 141/2010 e sim a elaboração de um guia orientado ao setor regulado. Entende ainda que o prazo para elaboração não seria necessário, tendo em vista que não há dependência de manutenção do fabricante em relação a enquadrar-se de sua matéria-prima (o modelo brasileiro atual trata os extratos de forma semelhante ao extrato padronizado europeu, sendo que a variação do teor no produto final pode chegar a 10%).

Então, sendo discutido por a necessidade de a partir do setor produtivo a possibilidade de se investir na qualificação de pessoal envolvido na produção e controle de medicamentos fitoterápicos. Boa parte dos independentes relacionados a estes produtos poderiam se especializar e os profissionais envolvidos na produção poderiam a qualificação necessária para trabalhar a capacidade que o medicamento fitoterápico requer.

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS:

• Dependendo a reunião com as entidades do setor regulado que deverá acontecer amanhã (27/06/2012) e enviar a contra-proposta que deverá apresentar em resposta a reunião do dia 13/06/2012.

• Interagir com a discussão com relação ao modelo proposto e responder as entidades as dúvidas levantadas em relação ao modelo proposto.

OBSERVAÇÕES:

Obs: Anexar lista de presença

Reunião ANVISA

27.06.2012

Entidades: Abifisa, Abifina, Alanac

- ❖ **Item 06** Harmonizar o entendimento do conceito de fitoterápicos ao praticado internacionalmente.

Pontos abordados pela COFID

Resposta Entidades

Documento CQ – Justificativa

❑ Classificação dos Extratos e Teor dos marcadores Ativos ou não

Definição conforme Farmacopeia Européia 7 edição e Livro Gaedke e Steinhoff

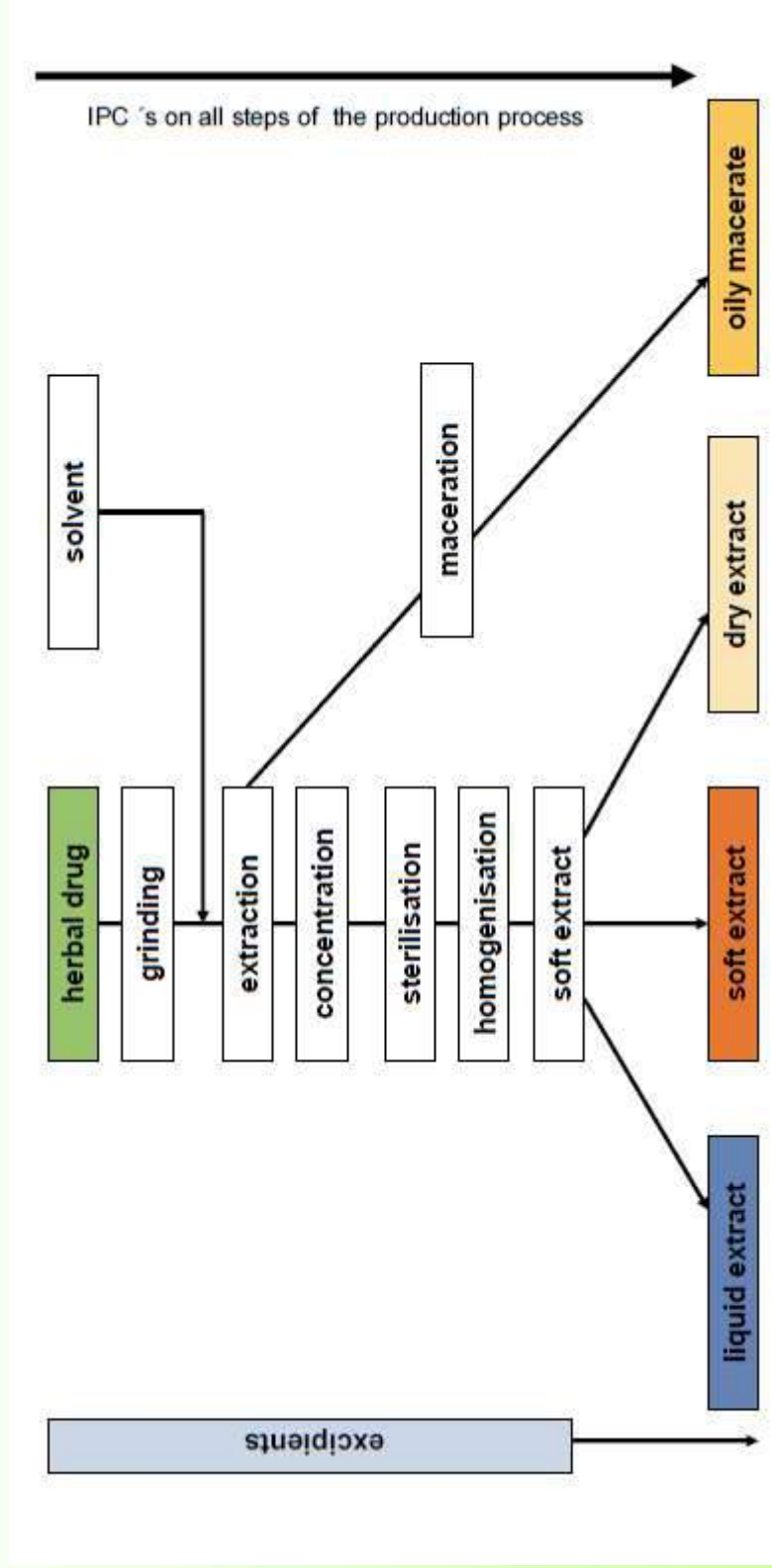
A Farmacopéia estabelece 3 tipos de extratos:

1. **Extratos Padronizados:** extratos ajustados dentro de uma faixa estabelecida para constituintes conhecidos por serem responsáveis pela atividade terapêutica. A padronização é atingida pelo ajuste do extrato com material inerte ou pela adição de uma mistura de lotes de extratos. Nesta categoria o constituinte é definido como **princípio ativo**.
2. **Extratos Quantificados:** são ajustados para um range definido de constituintes, o ajuste é feito através da adição de uma mistura de lotes de extratos. Estes constituintes são geralmente aceitos por contribuir para a atividade terapêutica. Nesta categoria o constituinte pode ser definido como **marcador ativo**.
3. **Outros:** extratos essencialmente definidos pelo seu processo de produção (estado da droga vegetal, solventes, condições de extração, etc) e suas especificações. Os constituintes destes extratos normalmente não são conhecidos por serem responsáveis pela atividade ou por estarem relacionados a atividade. Nesta categoria pode-se eleger um constituinte para o controle de qualidade do extrato e o mesmo pode ser definido como um **marcador analítico**.

~

Documento CQ – Justificativa

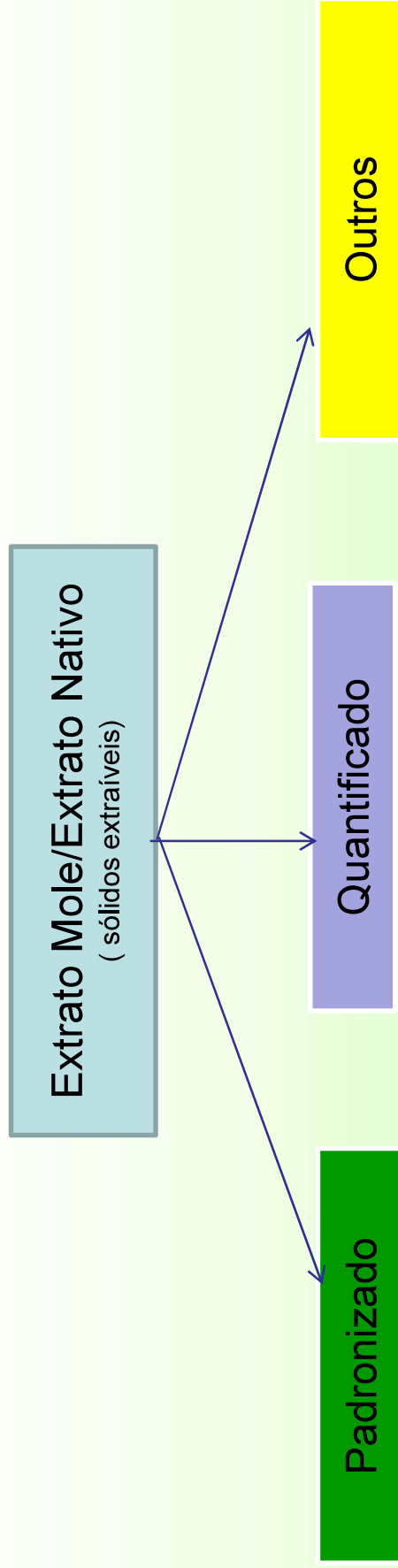
- ❑ Fluxograma geral de Processo de um extrato



Fonte: Fluxo Processo Geral Finzelberg

Documento CQ – Justificativa

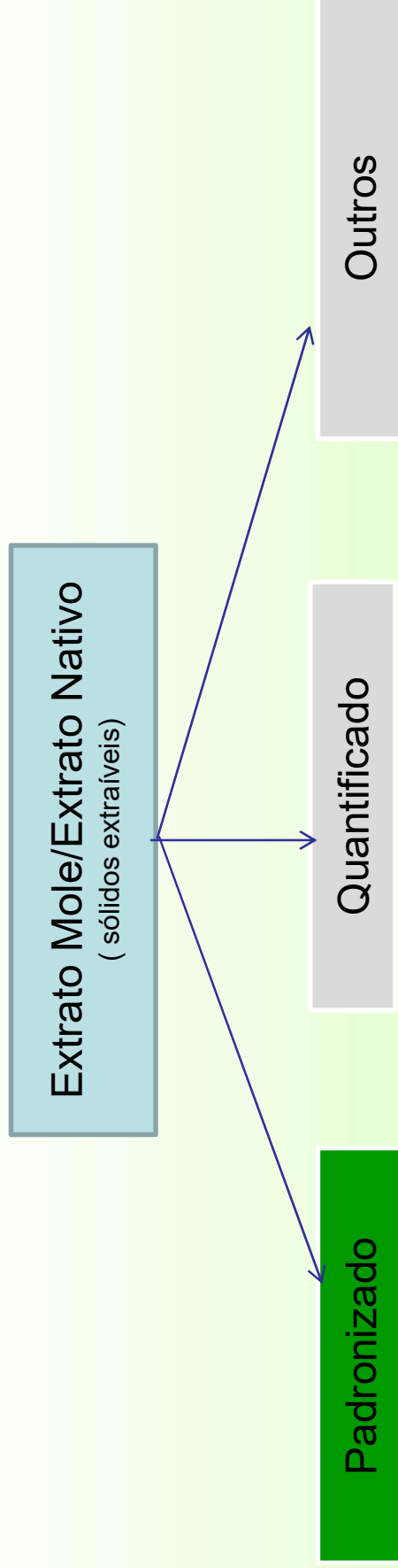
- ❑ Fluxograma geral de Processo de um extrato- classificação



- Extrato nativo **variável**
- Faixa para PA **constante**
- Ajuste do extrato com excipiente ou mistura de lotes
- Extrato nativo **constante**
- Faixa para marcador ativo
- Ajuste do extrato mistura de lotes
- Extrato nativo **constante**
- Marcador analítico **variável**.
(teor mínimo)
- Sem ajuste do extrato.

Documento CQ – Justificativa

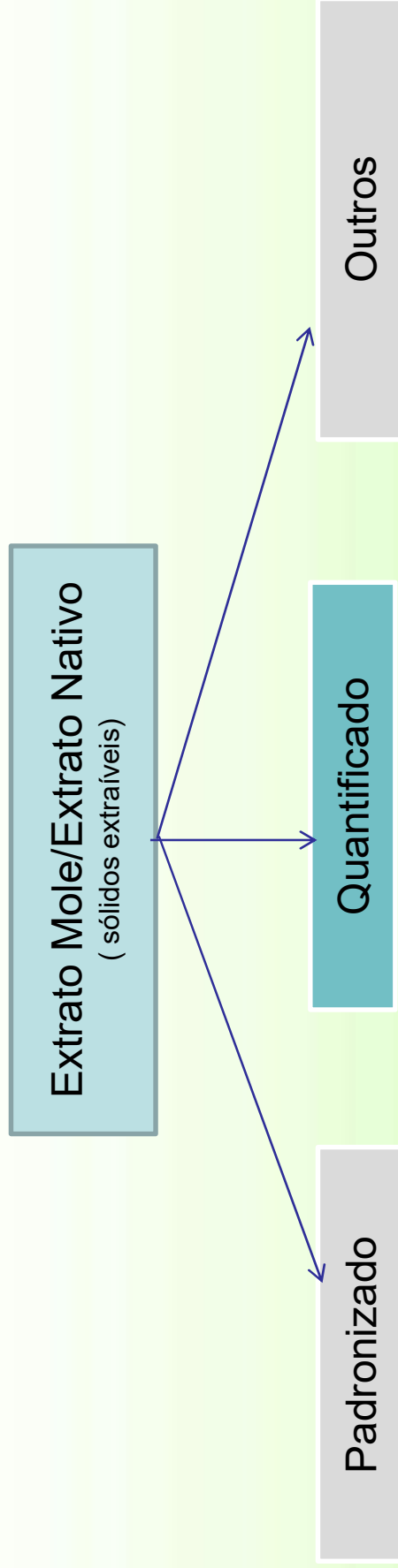
- ❑ Fluxograma geral de Processo de um extrato- classificação



- Padrão do processo de produção do medicamento
 - Ajuste para 100 %
 - Queda na estabilidade de 15 %
 - Produto final com variação de 10 %
- Chega no fim da validade no máximo a – 25 %
 - Range total - -25 a + 10 %
(semelhante a um sintético)

Documento CQ – Justificativa

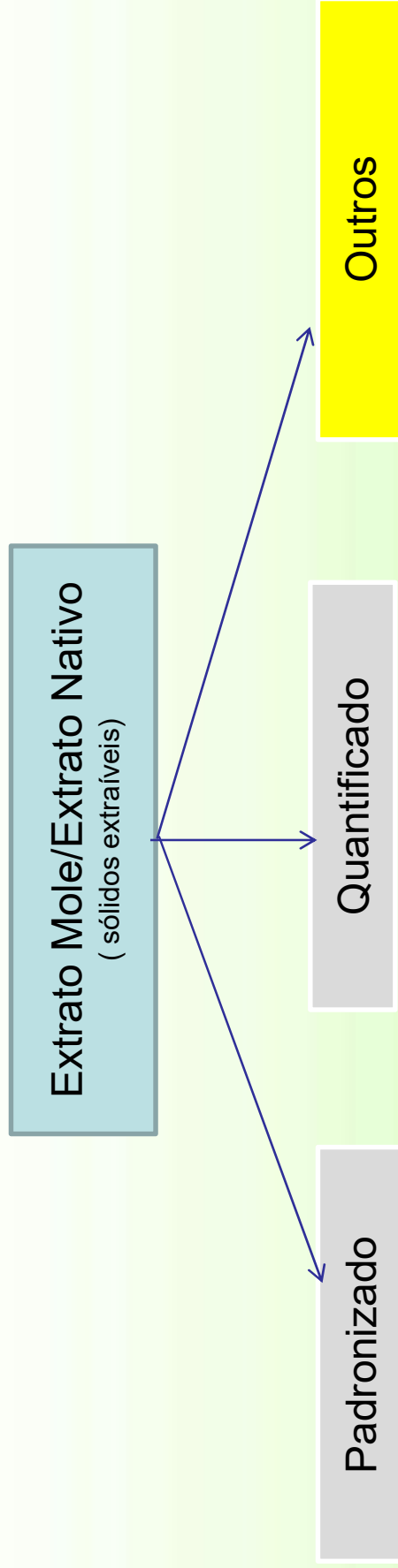
- ❑ Fluxograma geral de Processo de um extrato- classificação



- Padrão do processo de produção do medicamento
- Ajuste de 10 % para mais ou para menos do grupo de marcadores
- (range de aceitação da MP e range de ajuste da formula)
- Queda na estabilidade de 15 %
- Produto final com variação de 15 %
- Chega no fim da validade no máximo a – 30 %
- Range total - -30 a + 15 %

Documento CQ – Justificativa

- ❑ Fluxograma geral de Processo de um extrato- classificação



- Padrão do processo de produção do medicamento
- Sem ajuste
- (range de aceitação da MP negociado em função do processo do fornecedor)
- Queda na estabilidade de 15 %
- Produto final sem correlacionar com marcador analítico
- Range total – não aplicável
- Critério de aprovação no CQ 10 % de variação em função do resultado analítico no momento do recebimento

Documento CQ – Justificativa

❖ Maioria dos extratos – Outros



Conclusão: Compromete-se a eficácia e segurança do extrato. Já que neste caso o marcador não é responsável pela atividade
Ou seja, o extrato nativo é o princípio ativo.

Documento CQ – Justificativa



❑ Na teoria.....Parâmetros para avaliação da qualidade de acordo com cada tipo de extrato

1. Extratos Padronizados

➤ Tipo menos complexo já que o princípio ativo é determinado via estudos clínicos e a faixa do constituinte ativo no seu mínimo e máximo segue o que foi definido no estudo.

Tanto o controle de qualidade, controle de processo e a estabilidade serão realizados como de costume seguindo os parâmetros da especificação (parâmetros qualitativos e quantitativos).

Na Farm. Eur. existem 15 extratos classificados como “ standardised” esta classificação pode ser confirmada nos títulos das monografias.

Ex. Belladonna leaf dry extract standardised

0,95% - 1,05% total alkaloids, as hyosciamine(dried extract)

Documento CQ – Justificativa

2. Extratos Quantificados

- Desde que a eficácia destes extratos é devido a vários componentes da planta, ele não pode ser padronizado para um teor definido (restrito) de constituintes ativos, mas os constituintes com relação com a atividade comprovada devem ser quantificados. Nestes casos pode-se estabelecer um range conforme estudo realizado.

Na Farmacopéia Européia apenas 04 extratos estão definidos como “quantified”.

Ex. Ginkgo biloba Dry Extract, Refined and Quantified

- flavonoids, expressed as flavonoid glycosides: 22 -27% (dried extract)
- bilobalide: 2,6-3,2%
- ginkgolides A, B e C: 2,8 -3,4%
- ginkgolic acids: maximum 5 ppm (dried extract)

Tanto o controle de qualidade, controle de processo e a estabilidade serão realizados como de costume seguindo os parâmetros da especificação (parâmetros qualitativos e quantitativos).

3. Outros

- Este constituinte servirá apenas para o controle de qualidade lote a lote do extrato.

A Farmacopeia Europeia versão atual apresenta cerca de 43 monografias de extratos (não estão contabilizados nestes número óleos), sendo 23 extrato secos, 14 tinturas, 05 extratos líquidos e um óleo-resina). Assim os demais extratos que estão monografados que não estão identificados como “Padronizados” ou “Quantificados”, encaixam-se em “ Outros” .

Ex. Passion Flower

Minimum 2% flavonoids, expressed as vitexin (dried extract)

Documento CQ – Justificativa

O que poderá ser controlado então no Extrato classificado como “Outros”?

- ✓ A composição do extrato (quantidade de extrato nativo; relação planta: extrato);
- ✓ Fingerprint (perfil cromatográfico- CCD/CLAE)
- ✓ Como nos outros tipos a especificação em si.

E quanto a Estabilidade?

- ✓ Poderá ser executada da mesma forma que nas classificações anteriores conforme especificação do extrato.
- ✓ Assim os marcadores analíticos são que mostram que o extrato tem a qualidade requerida e é estável mas não provam a eficácia do mesmo.

Documento CQ – Justificativa



➤ Podemos dizer que em “Outros extratos” e “extratos quantificados”:

.... o extrato nativo é considerado o princípio ativo. Como consequência, a composição do extrato (relação extrato nativo:excipientes) é fixa, havendo a mesma proporção de extrato nativo em cada lote (e.g. 80% extrato nativo).

➤ Apenas em “**extratos padronizados**”, onde se tem constituintes com atividade terapêutica comprovada, há ajuste para estes constituintes. Como consequência, o ratio/relação do extrato nativo : excipientes é variável.

Quadro Resumo

Assessment	Extract concept		Extract adjustment	Extract Type
	Marker	Amount		
Pharmacological/ therapeutic relevance		Native extract		
1 Constituents with known therapeutic activity	constituents with known therapeutic activity Constant	Variable	1: inert carrier material 2: blending of batches	standardised
2 Constituents which are generally accepted to contribute to the therapeutic activity are known	Active marker range ¹	Constant	Blending of batches	quantified (pharmacol./ clinically tested extract)
3 Constituents with known therapeutic activity or active markers of the herbal substance /preparation are not known	Analytical Marker (minimum content, if appropriate)	Constant	none	other

1) Derived from clinically tested extract batches.

Fonte: Regulatory Department of Finzelberg SaRA.

Obrigada!

Eliana M. Bufaino
27.06.2012

Resposta aos questionamentos apresentados pelas Associações do setor regulado

Em resposta aos questionamentos apresentados pelas Associações do setor regulado, e para subsidiar a reunião a ocorrer em 13 de junho de 2012, a área técnica da COFID tem a responder os seguintes pontos, seguidamente a cada questionamento apresentado:

1) Priorizar a inclusão ou revisão das monografias das plantas medicinais contempladas na IN 05/08 na próxima revisão da Farmacopeia Brasileira.

Justificativa: A presença destas monografias na FB permite padronizar o controle de qualidade dos medicamentos enquadrados no registro simplificado. Esta ação tornará mais prática a definição das análises de controle de qualidade por partes das indústrias além de fornecer subsídios para a Anvisa na concessão de registros.

Resposta COFID:

Este assunto já foi discutido pela COFID juntamente à COFAR e ao Ministério da Saúde (MS).

A COFID concorda que a elaboração de monografias das espécies vegetais da IN 05/08, e inclusive as da RENISUS, deve ser priorizada. Métodos farmacopeicos agilizam a análise dos dados de controle de qualidade em processos de registro de medicamentos fitoterápicos. A COFID, desde o ano passado, vem se reunindo com a COFAR e o MS visando despertar tal necessidade também nos membros dos CTT da Farmacopeia Brasileira: de Farmacognosia, Apoio a PNPMF e Marcadores.

Em relação a esse ponto, temos as seguintes sugestões:

- incluir monografia do extrato considerado ativo de acordo com o uso tradicional e/ou estudos clínicos. Como, de acordo com o solvente, a temperatura e o tempo de extração extraem-se compostos diferentes, a monografia deve descrever o modo de preparo do extrato e especificar quais são as substâncias características que devem ser identificadas no extrato. Há substâncias características da droga vegetal que podem não ser encontradas no extrato ativo dependendo do tipo de extrato monografado.
- os testes de identificação devem atender ao disposto no registro e incluir, no mínimo, o perfil cromatográfico de acordo com a RDC 14/10, isto é, o padrão cromatográfico de constituintes característicos, obtido em condições definidas, que possibilite a identificação da espécie vegetal em estudo e a diferenciação de outras espécies.
- nas monografias, os marcadores devem ser os mesmos da IN 05/08, norma de registro simplificado de medicamentos fitoterápicos, que usualmente são os mesmos de extratos padronizados utilizados em estudos clínicos ou citados em farmacopeias aceitas pela ANVISA ou referências da IN 05/10.
- a COFID não considera que seja importante, nesse momento em que ainda faltam muitas monografias de drogas e derivados de espécies vegetais que são prioritárias, a elaboração de monografia de formas farmacêuticas. As formas farmacêuticas mudam, e mesmo os excipientes de uma mesma forma farmacêutica, do produto acabado, de acordo com o interesse de cada indústria, assim sendo, é difícil incluir monografias de produto acabado na F.B. Mesmo que sejam elaboradas nesse momento, cada indústria teria de apresentar a adequabilidade do método nas condições de uso. Esta verificação não é uma validação completa, mas um conjunto reduzido de testes para garantir que o procedimento analítico ainda é válido, incluindo, naturalmente, a ausência de interferências dos excipientes na formulação. Como é indicado no capítulo geral <1225> e <1226> da USP, não é necessário

validar testes e ensaios farmacopeicos, mas o usuário precisa "verificar a adequação às condições reais de utilização."

2) Permitir e incentivar que as empresas possam aplicar métodos de prospecção fitoquímica, igualmente confiáveis e robustos como alternativa a utilização de cromatografia em camada delgada (CCD).

Justificativa: Embora a cromatografia em camada delgada seja um método importante e vastamente utilizado para identificação de matérias-primas vegetais, há casos em que o fingerprint por cromatografia líquida (CLAE), por exemplo, fornece informações mais completas sobre possíveis adulterações. As empresas devem ser estimuladas a desenvolver métodos complementares para evitar estas adulterações, visando aumentar a confiabilidade dos produtos presentes no mercado.

Resposta COFID:

A possibilidade de emprego da prospecção fitoquímica já é prevista na RDC 14/2010. A COFID sempre aceitou fingerprints por CLAE que identificam a espécie vegetal. A cromatografia de camada delgada é um método de avaliação qualitativa simples e de baixo custo, que consegue detectar uma vasta gama de substâncias. Por isso a CCD também é uma boa opção no caso dos estudos de estabilidade, por permitir identificar variações na composição do extrato vegetal ou medicamento. A cromatografia líquida apenas visualiza as substâncias que contenham grupos cromóforos que absorvem no comprimento de onda selecionado, portanto um fingerprint em um único comprimento de onda muitas vezes não é suficiente para identificar a espécie vegetal e diferenciar de outras espécies.

- quando há monografia em farmacopeia aceita pela ANVISA, todos os testes de identificação dessa farmacopeia devem ser realizados, uma vez que esses métodos são complementares. Métodos auxiliares podem ser apresentados, mas não excluem a apresentação dos requisitos mínimos farmacopeicos. De acordo com a definição da F.B. 5ª Ed., reações químicas de identificação são reações usadas no auxílio da caracterização de uma substância. Embora específicas, só serão suficientes para estabelecer ou confirmar a identidade da substância quando consideradas em conjunto com outros testes e especificações constantes na monografia. Usualmente, é apresentada na monografia a ordem de preferência dos testes de identificação. Quando não constar a ordem, todos os testes de identificação devem ser realizados.

-quando não há monografia farmacopeica é permitido que a empresa desenvolva método(s) de sua escolha para a apresentação de perfil cromatográfico ou de prospecção fitoquímica, que atenda à RDC 14/10. Essa norma define perfil cromatográfico como padrão cromatográfico de constituintes característicos, obtido em condições definidas, que **possibilite a identificação da espécie vegetal em estudo e a diferenciação de outras espécies**; e define prospecção fitoquímica como 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**. Qualquer um dos dois ensaios é aceito, desde que cumpram o objetivo de identificar a espécie vegetal e diferenciar de outras espécies. O perfil cromatográfico pode ser por CCD ou CLAE, ou ambos quando for necessário. Um perfil cromatográfico por CLAE apenas detecta os compostos com cromóforos em um determinado comprimento de onda, e muitas vezes esse método usado isoladamente não consegue identificar uma espécie vegetal.

3) Estimular que a Comissão da Farmacopeia Brasileira desenvolva padrões de referência de marcadores isolados e de matérias-primas vegetais para utilização tanto na análise quantitativa quanto na análise qualitativa.

Justificativa: O fornecimento interno de marcadores qualitativos (a exemplo dos extratos padronizados fornecidos pela *U.S. Pharmacopeia*) tornará o mercado brasileiro mais homogêneo com relação à qualidade dos insumos (identidade da espécie, características de cultivo) evitando falsificações. A existência de padrões quantitativos no mercado nacional estimulará o desenvolvimento técnico-científico das universidades ou empresas parceiras responsáveis pela produção destes padrões além de tornar mais rápido e barato o processo de aquisição destas substâncias por parte das empresas;

Resposta COFID:

Este assunto já foi discutido junto à COFAR e MS. A COFID vem auxiliando a COFAR e apoiando o CTT de Marcadores vegetais. Desde o início deste ano, quando este CTT retomou suas atividades, a COFID passou a fazer parte do grupo.

- o fornecimento de Substâncias Químicas de Referência (SQR) da F.B. evitaria muitas prorrogações de prazo de petições devido à demora em obter padrões de referência importados, além da provável diminuição dos custos dos mesmos.
- marcadores qualitativos, como extratos padronizados farmacopeicos, facilitariam a identificação da matéria-prima oriunda de espécies vegetais.
- os requisitos mínimos de qualidade de extratos padronizados farmacopeicos devem atender à variabilidade das espécies vegetais oriundas de diferentes regiões e o modo de preparo desse extrato deve estar descrito detalhadamente na monografia. Muitas vezes em regiões diferentes, uma mesma espécie vegetal produz substâncias diferentes e, portanto o perfil cromatográfico é variável. Deve-se trabalhar com um grande número de amostras de diferentes regiões para estabelecer quais as substâncias características devem estar presentes em amostras de qualquer parte do país. Devem permitir a identificação de uma espécie vegetal e sua diferenciação de outras espécies. A dificuldade de produção de extratos padronizados reside na harmonização do perfil cromatográfico que atenda a espécies cultivadas em todo o território nacional.

4) Permitir na validação de métodos analíticos a utilização de substâncias químicas de referência (SQR) isoladas da espécie vegetal ou obtidas de fornecedores qualificados desde que devidamente caracterizados e com pureza comprovada, mesmo que estas SQR sejam comercializadas por Farmacopeias Internacionais.

Justificativa: Como, até o momento, não se encontram disponíveis comercialmente SQR para plantas medicinais através da Farmacopeia Brasileira, a possibilidade de utilização destas oriundas de fornecedores não farmacopeicos poderia tornar o processo de validação, bem como o controle de qualidade, mais eficiente e eficaz. Sugere-se que a caracterização seja comprovada por duas técnicas independentes, quando aplicável. Esta comprovação é suficiente para garantir a confiabilidade dos resultados como já aceito em casos onde o padrão farmacopeico não está disponível;

Resposta COFID:

Este item encontra-se definido na norma que dispõe sobre as boas práticas de fabricação, RDC 17/2010. O assunto já foi harmonizado junto ao grupo de revisão da RE 899/2003, que conta com representantes da COFID e GGIMP.

- A proposta que foi recomendada pelo GT de Revisão da RE 899/03: devem-se utilizar padrões de referência altamente caracterizados e de mais elevada pureza, cujo valor é aceito sem referência a outros padrões. Quando possível*, devem ser utilizados os padrões de referência oficializados pela Farmacopéia Brasileira ou, na ausência destas, por outros códigos autorizados pela legislação vigente. Na impossibilidade de uso dessas substâncias, será admitido o uso de padrões de referência certificados, cujo teor e identidade sejam devidamente comprovados, acompanhados de certificado de análise completo.

Obs. Para extratos vegetais padrão, na ausência de monografia farmacopeica da espécie vegetal, deve acompanhar laudo botânico de identificação da espécie vegetal e referência de depósito de exsicata em instituição referenciada.

* substâncias de referência farmacopeicas atendem às monografias farmacopeicas específicas e muitas vezes seu uso não é recomendado para procedimentos não descritos em monografia específica.

- a caracterização (identidade e teor) às vezes depende de mais de duas técnicas independentes. A análise é caso a caso. Um certificado de análise com todos os resultados da caracterização do lote deve ser encaminhado à agência reguladora para avaliação.

Os dados apresentados acima podem ser referenciados em:

RDC 17/10: XLIII - padrão de referência: são exemplares de fármacos, impurezas, produtos de degradação, reagentes, dentre outros, altamente caracterizados e de mais elevada pureza, cujo valor é aceito sem referência a outros padrões.

RDC 17/10; Art. 602: O padrão de referência 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.

§ 1º Deve-se utilizar padrões de referência oficializados pela Farmacopéia Brasileira ou outros códigos autorizados pela legislação vigente, ou ainda padrões de referência devidamente caracterizados.

§ 2º O padrão de referência deve ter qualidade apropriada para este fim.

§ 3º Todos os padrões de referência devem ser armazenados em condições apropriadas para evitar a degradação.

§ 4º Para os padrões de referência caracterizados deve-se apresentar laudo de análise completo, incluindo ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas (alta resolução), infravermelho, ponto de fusão e/ou HPLC (pureza com base na área relativa do pico).

§ 5º O extrato padrão deve ser referenciado em relação a um padrão primário, para comprovação da identidade e do teor de marcador.

5) Permitir a utilização de absorvância específica preconizada por Farmacopeias Oficiais para análise de rotina e estudos de estabilidade, desde que este valor seja comparado ao resultado do padrão, durante a validação do método.

Justificativa: Muitas Farmacopeias Oficiais preconizam a utilização de absorvância específica pela inexistência, alto custo ou escassez da substância química de referência. Pode-se considerar que a qualidade do resultado não é prejudicada pela utilização desta alternativa se:

- A monografia farmacopeica preconizar a utilização de absorvância específica;
- O espectrofotômetro utilizado for qualificado;
- A absorvância específica e absorvância da substância química de referência demonstrarem valores estatisticamente equivalentes;

Resposta COFID:

O assunto está em discussão na COFID juntamente a Câmara Técnica de Fitoterápicos (CATEF). Na última reunião, os professores da CATEF orientaram que os métodos, sendo farmacopeicos, podem ser utilizados, porém, a área técnica da COFID acha que o assunto deve ser discutido caso a caso quando não há padrões disponíveis. Deve ser lembrado que muitas

vezes não há disponibilidade da SQR citada na monografia, mas de substâncias com o mesmo cromóforo, apenas com adição ou redução de uma molécula de açúcar. Nesses casos, recomenda-se o uso dessas SQR e a inclusão, na fórmula, de um fator de relação entre o peso molecular das duas moléculas. É o caso, por exemplo, do cascarosídeo A que está indisponível, onde pode ser utilizada a aloína como SQR, no lugar de cascarosídeo A.

- com poucas exceções, os ensaios e doseamentos espectrofotométricos da farmacopeia exigem comparação com padrões.
- métodos espectrofotométricos que utilizam a absorvância específica nos cálculos estão em desuso e serão substituídos nas próximas edições da USP e Farmacopéia Européia.
- quando o padrão citado na monografia não está disponível, pode ser utilizada uma substância com mesmo cromóforo e usar a relação entre os pesos moleculares na fórmula.
- a dispensa do uso de padrão se a monografia farmacopeica preconizar o uso da absorvância específica e não tiver padrão de referência disponível é discutível. Devem ser apresentados os dados de calibração do espectrofotômetro para demonstrar que o espectrofotômetro está funcionando corretamente. Nestes casos quais dados deveriam ser apresentados à agência reguladora para permitir algum controle sobre a qualidade da corrida analítica? Se uma leitura de absorvância obtida está abaixo do esperado, como saber se foi um erro na metodologia, problemas do lote do reagente ou do solvente, vidraria contaminada, cubeta inapropriada, imprecisão do analista ou se realmente a amostra está com baixo teor? Sem resultados da leitura do padrão de referência, como definir se a leitura baixa foi devida ao preparo ou a uma amostra com baixo teor?

Para essa resposta foram utilizadas as referências:

F.B 3ª Ed

Espectrofotometria – Uso de padrões

Com poucas exceções os ensaios e doseamentos espectrofotométricos da farmacopeia exigem comparação com padrões. Isso é para assegurar mensuração sob idênticas condições para espécime de prova e a substância padrão. Estas condições incluem fixação do comprimento de onda, ajustamento da amplitude da fenda, colocação e correção de cubeta e níveis de transmitância. Deve ser notado que cubetas que exibam transmitância idêntica a um dado comprimento de onda, podem diferir consideravelmente em transmitância em outros comprimentos de onda. Correções apropriadas de cubeta devem ser estabelecidas e usadas, onde for necessário.

As expressões “preparação similar” e “solução similar” usadas, em ensaios e doseamentos usando espectrofotometria, indicam que o padrão deve ser preparado e observado de maneira idêntica para todas as finalidades práticas àquelas usadas para a amostra do ensaio. Geralmente, ao se preparar a solução do padrão especificado, uma solução aproximada (isto é, dentro de 10 por cento) da concentração desejada é preparada e a absorvidade é calculada com base na quantidade exata pesada; se uma amostra, previamente seca do padrão não tiver sido usada, a absorvidade é calculada com relação à base anidra.

As expressões “determine concomitantemente” e “medido concomitantemente”, como usadas em ensaios e doseamentos envolvendo espectrofotometria, indicam que as absorvâncias, tanto da solução contendo a amostra, como da solução contendo padrão, com relação ao ensaio branco especificado, devem ser medidas em imediata sucessão.

F.B 4ª Ed

Espectrofotometria – Uso de padrões

Doseamentos espectrofotométricos na região UV em geral requerem comparação da absorvância da solução de amostra-preparada na concentração específica da monografia com padrões de concentração conhecida. Proceda-se inicialmente à leitura das soluções padrão e, em seguida, à da amostra, com o menor intervalo de tempo possível entre as duas etapas e em condições experimentais idênticas.

Quando os doseamentos forem executados com elevada frequência, é dispensável o emprego de padrões de referência para cada determinação. Nestes casos, é admissível recorrer a curvas de calibração - gráficos de absorvância versus concentração - preparadas pela leitura em comprimento de

onda de absorvância máxima de soluções de concentração crescente de padrões de referência. A determinação da concentração da solução amostra é então obtida por interpolação. A restrição a este procedimento reside na ocorrência de desvios da Lei de Beer, tornando-o recomendável somente quando a manutenção da proporcionalidade for confirmada dentro do intervalo de 75-125% da concentração de trabalho (solução amostra). Curvas de calibração devem ser conferidas com frequência, em especial se o espectrofotômetro empregado não for o rotineiro ou quando os reagentes tiverem sido preparados a partir de lotes novos. Em caso de dúvida, recorrer à técnica primária de comparação direta com padrões de referência.

F.B. 5ª Ed. Espectrofotometria no UV/VIS

A análise espectrofotométrica quantitativa por absorção tem como princípio a relação direta existente entre a quantidade de luz absorvida e a concentração da substância, também conhecida como lei de Beer.

Diversas monografias incluem espectros de absorção no ultravioleta como prova de identificação. Nestes casos, haverá especificação da extensão da varredura, solvente, concentração da solução e espessura da cubeta. Alguns fármacos requerem o uso de padrões de referência. As leituras de padrão e amostra são efetuadas simultaneamente e em condições idênticas quanto a comprimento de onda, tamanho de cubeta, etc. Para a caracterização utilizando a espectrofotometria UV/VIS, o fármaco é dissolvido utilizando solvente apropriado.

Muitos solventes são apropriados incluindo água, alcoóis, éteres e soluções ácidas e alcalinas diluídas. Deve-se observar para que os solventes não absorvam na região espectral que está sendo utilizada.

USP 32, 33

USE OF REFERENCE STANDARDS

With few exceptions, the Pharmacopeial spectrophotometric tests and assays call for comparison against a USP Reference Standard. This is to ensure measurement under conditions identical for the test specimen and the reference substance. These conditions include wavelength setting, slit-width adjustment, cell placement and correction, and transmittance levels. It should be noted that cells exhibiting identical transmittance at a given wavelength may differ considerably in transmittance at other wavelengths. Appropriate cell corrections should be established and used where required.

The expressions, "similar preparation" and "similar solution," as used in tests and assays involving spectrophotometry, indicate that the reference specimen, generally a USP Reference Standard, is to be prepared and observed in a manner identical for all practical purposes to that used for the test specimen. Usually in making up the solution of the specified Reference Standard, a solution of about (i.e., within 10%) the desired concentration is prepared and the absorptivity is calculated on the basis of the exact amount weighed out; if a previously dried specimen of the Reference Standard has not been used, the absorptivity is calculated on the anhydrous basis.

The expressions, "concomitantly determine" and "concomitantly measured," as used in tests and assays involving spectrophotometry, indicate that the absorbances of both the solution containing the test specimen and the solution containing the reference specimen, relative to the specified test blank, are to be measured in immediate succession.

6) Harmonizar o entendimento do conceito de fitoterápicos ao praticado internacionalmente.

Justificativa: É sabido que a ação de um fitoterápico é baseada na sinergia das diversas substâncias presentes em uma matriz complexa (conceito inerente ao fitoterápico). É rara a situação onde o princípio ativo isolado exerce a mesma ação ou ação similar ao extrato total. É importante enfatizar que dentro do universo dos produtos naturais onde poucas espécies vegetais apresentam estudos indicando qual a(s) substância(s) responsável pela atividade terapêutica, ter faixas restritas para o marcador não garante a melhoria da qualidade do produto, já que nesta situação o extrato assume o papel de princípio ativo.

Dentro deste cenário, a relação planta: extrato vegetal e o perfil cromatográfico são extremamente relevantes e determinantes tanto para a qualidade quanto para a eficácia do fitoterápico. Importante salientar ainda que a análise quantitativa dos marcadores representa

uma etapa importante para o controle de qualidade e de processo dos insumos vegetais e dos fitoterápicos.

Com o objetivo de corroborar os dados acima descritos, segue exemplo de como a fitoterapia é entendida e praticada em países da Comunidade Europeia onde a dose normalmente é calculada em função da relação *droga: extrato* e não em relação ao marcador (*analytical markers*).

Para exemplificar melhor o dado acima exposto, na Europa existe uma **classificação dos extratos** fundamentada na relação aos constituintes químicos e sua atividade terapêutica (vide resumo QUADRO 1).

Assim, segundo a Farmacopeia Europeia 7.5 edição temos:

1. Extratos Padronizados ("Standardised Extracts") - são extratos cujos constituintes apresentam atividade terapêutica conhecida. Há uma relação entre a dose diária e a resposta terapêutica. Estes extratos devem ser padronizados em uma concentração definida de princípio ativo, o qual é obtido por adição de excipientes ou pela mistura de diferentes lotes de extratos com diferentes concentrações. A quantidade de princípio ativo deve estar em um intervalo determinado, pois existe uma relação dose-resposta definida. Exemplos: sene, beladona, castanha-da-Índia;
2. Extratos Quantificados ("Quantified Extracts") - são extratos onde os constituintes são geralmente aceitos por contribuir com atividade terapêutica, assim a eficácia clínica se dá em função do conjunto de constituintes (estes isolados não são responsáveis pela atividade terapêutica). Estes marcadores ativos (*active markers*) são quimicamente definidos sendo possível sua quantificação, porém, não existe uma relação dose-resposta para eles. Como a atividade é de responsabilidade de vários constituintes, estes extratos não podem ser padronizados por um princípio ativo único, mas sim por um grupo com provável atividade. Para estes casos, as monografias definem um range para os constituintes selecionados. Exemplos: ginkgo, hipérico;
3. Outros extratos ("Other Extracts") - são extratos com atividade terapêutica comprovada pelo uso tradicional e/ou baseado em atividade farmacológica. Os constituintes, que podem ser responsáveis pela eficácia, não são conhecidos. Consequentemente, nenhuma padronização em relação aos marcadores é possível. Porém, podem-se utilizar marcadores analíticos (*analytical markers*) para monitorar a qualidade, o processo e a estabilidade dos extratos mesmo não havendo relação com a sua eficácia. Neste caso, a substância ativa é o extrato nativo (extrato sem excipientes) e a sua quantidade é constante, não havendo ajustes para uma quantidade de constituintes ou grupo de constituintes. Neste tipo os extratos são definidos principalmente pelo seu processo de fabricação e pela sua especificação. Desta forma, os parâmetros decisivos para reprodutibilidade da qualidade são os seguintes: apresentação de uma especificação abrangente; definição exata do solvente de extração (tipo e concentração); e otimização e validação do processo produtivo. Assim, pode-se estabelecer um teor mínimo indicado do marcador analítico ou, especificar um valor lote a lote (batch specific). Exemplos: passiflora, valeriana.

Estes mesmos dados e outros complementares que serviram de base para a composição do **Quadro 1** podem ser observados em outras referências bibliográficas: livro "*Herbal Medicinal Products*" (Gaedke-Steinhoff-2003), páginas 25 e 26; Guia do EMEA, ou seja, "*Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products*" versão final de 11 de março de 2010.

Dentro desta classificação podemos dizer, através das bibliografias existentes, que grande parte dos extratos presentes no mercado enquadra-se na terceira classe, pois raramente o princípio ativo (responsável pela atividade terapêutica) é conhecido e poucas monografias afirmam qual o marcador ativo (ou seja, substância relacionada com a atividade

terapêutica). É sabido que apenas para um número limitado de plantas é possível relacionar a atividade terapêutica a constituintes específicos, na grande maioria das vezes, conforme mencionado acima a sinergia assume papel determinante.

Como informação, existe um guia (Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/ traditional herbal medicinal products) do EMEA (European Medicines Agency) de março de 2010, onde são estabelecidas regras para rotulagem destes produtos conforme a classificação do extrato. E, no caso da classe “Outros Extratos”, não são permitidos declarar no rótulo o nome e o teor do marcador (*analytical marker*).

No Brasil, nem sempre a padronização dos extratos está relacionada à atividade terapêutica dos constituintes relevantes. Na maioria das situações, a padronização é realizada dentro de intervalos de variação para os marcadores, independente da sua contribuição com a atividade terapêutica. Como consequência, a proporção de extrato nativo (extrato sem excipientes) é sempre variável.

QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO DOS EXTRATOS

Classification of extracts

Assessment Pharmacological/ therapeutic relevance	Extract concept		Extract adjustment	Extract Type
	Marker	Amount Native extract		
1 Constituents with known therapeutic activity	Constituents with known therapeutic activity Constant	Variable	1: inert carrier material 2: blending of batches	⇒ standardised
2 Constituents which are generally accepted to contribute to the known therapeutic activity	Active marker Range¹	Constant	Blending of batches	⇒ quantified (pharmacol/ clinically tested extract)
3 Constituents with known therapeutic activity or active markers of the herbal substance/preparation are not known	Analytical Marker Variable (min. content, if appropriate)	Constant	none	= other

1) Derived from clinically tested extract batches.

Resposta COFID :

A COFID entende que o controle como hoje é realizado não é o ideal, considerando que a maioria dos fitoterápicos atua por sinergismo entre os vários constituintes da matéria-prima vegetal, o controle de teor de um único marcador analítico apenas controla parcialmente o teor do fitocomplexo, onera o medicamento fitoterápico e estimula adulterações por adição do marcador analítico. Assim, nos comprometemos a estudar o caso junto às associações do setor regulado e tentar encontrar um consenso que possa ser adotado para o mercado brasileiro sem, no entanto, prejudicar a segurança, eficácia e a qualidade desses medicamentos. A área técnica da COFID entende que a padronização do extrato, tal qual como hoje é realizada - dentro de intervalos de variação para os marcadores em conjunto com o perfil cromatográfico - é a forma mais eficiente de garantir o teor de marcador no produto final e a reprodutibilidade lote a lote. Além de manter o teor do marcador, o perfil cromatográfico também deve ser reprodutível e se manter estável durante o estudo de

estabilidade. Assim sendo, acompanha-se a estabilidade de um conjunto de moléculas características do extrato.

A área técnica da COFID entende que estabelecer um controle apenas definindo uma quantidade mínima de marcador é algo questionável e de difícil execução e controle. Como ficariam os rótulos destes medicamentos? Como seriam tratados os estudos de estabilidade? Até que ponto tomar tal decisão não afetaria de forma negativa os estudos com espécies brasileiras? As pesquisas serão desestimuladas, pois após definir as substâncias ativas, o controle de qualidade seria mais rígido e mais oneroso, uma vez que exigiria o uso de SQR específica. Na Europa, um grande número de espécies vegetais locais já é bem estudado.

Um solvente específico, com tempo e temperatura padronizadas, extrai um determinado tipo de compostos das espécies vegetais, de acordo com a sua polaridade. Assim sendo, quando for quantificado o marcador de um extrato, mesmo que não se conheça sua influência na atividade terapêutica do fitocomplexo, espera-se que junto com ele sejam carregadas sempre o mesmo tipo de substâncias, aproximadamente na mesma proporção (aquelas que são ativas, com potencial tóxico, que atuam no metabolismo, na interação com receptores, na eliminação, etc). O objetivo é que ao quantificarmos o marcador, têm-se certa previsibilidade da quantidade de outras substâncias presentes. Por isso o perfil cromatográfico, mesmo que tenha manchas ou picos indefinidos, é avaliado em conjunto com a quantificação de marcadores. O marcador de uma espécie vegetal da qual não se conhece a substância ativa, deve ser um componente (ou classe de componentes) majoritário, de fácil quantificação, estável, presente em teores semelhantes em várias amostras, etc. Além disso, para favorecer o fornecimento de extratos de constituição semelhante, é importante a informação sobre relação droga vegetal:extrato, ser acompanhada dos dados sobre o solvente e modo de extração. A indústria deve qualificar seus fornecedores, uma vez que as boas práticas de cultivo (local, solo, altitude e latitude, uso de agrotóxicos), coleta (época, fase vegetativa, transporte, secagem), armazenamento e extração é que vão favorecer a obtenção de extratos reprodutíveis. Como mesmo assim a variação na composição química quali e quantitativa das espécies vegetais ainda é possível, para obter extratos homogêneos em sua obtenção, é permitida a variação da quantidade de droga vegetal usada para obter uma mesma quantidade de extrato (ex. 3:1 a 5:1), a mistura de diferentes lotes de extratos com diferentes teores de marcadores e adição de excipientes inertes. A área técnica da COFID entende que deve-se qualificar os fornecedores de matéria-prima e não abrir mão do controle de qualidade.

As monografias farmacopeicas definem alguns marcadores em teor mínimo, uma vez que apresentam os requisitos mínimos de qualidade para o mundo todo. Um fabricante de extrato restringe o local e modo de cultivo, coleta e armazenamento, além do modo de preparo do extrato, e assim pode trabalhar com a faixa mais restrita de variação de marcadores. A indústria farmacêutica pode escolher o fornecedor de matéria-prima, de acordo com a faixa de marcadores de seu interesse, adequada para o medicamento fitoterápico.

Usualmente os estudos clínicos são realizados com extratos padronizados em algum dos três tipos de marcadores, e independentemente se o marcador está relacionado à atividade terapêutica ou não, foi para o extrato padronizado nesse marcador que a segurança e eficácia foi demonstrada. Como o solvente é o mesmo, a polaridade do marcador escolhido é similar às substâncias ativas, e toda vez que o marcador é extraído, as substâncias ativas também serão. A escolha desse marcador, quando as substâncias terapeuticamente ativas não são conhecidas, usualmente envolve componentes majoritários do extrato, estáveis e preferencialmente específicos para a espécie. O ideal é que o extrato apresente, além da padronização quantitativa em um marcador, um perfil cromatográfico completo e reprodutível.

7) Flexibilizar a definição do intervalo de especificação técnica de marcadores nos insumos vegetais e, conseqüentemente, em produtos acabados dentro de limites comprovados de segurança e eficácia.

Justificativa: A ANVISA têm exigido, para fitoterápicos, intervalos de especificações com a mesma rigidez que para produtos sintéticos ($\pm 10\%$), produtos estes que apresentam matérias-primas praticamente puras e são produzidas através de processos tecnológicos totalmente controláveis gerando, portanto produtos com qualidade quali e quantitativa consideradas constantes. Os intervalos de especificações atuais ($\pm 10\%$) não são os mais adequados à realidade da química dos produtos naturais, pois a variabilidade que sofre o marcador desde a droga vegetal até o derivado vegetal além da complexidade do processo produtivo e controle de qualidade envolvida na cadeia produtiva de fitoterápicos, devem ser, obrigatoriamente, consideradas como pontos críticos e cuidadosamente avaliadas no que concerne aos intervalos de especificação. Portanto, flexibilizar o intervalo de especificação do marcador dentro de limites adequados aos produtos naturais e sem prejuízo a eficácia e segurança é, sem dúvida, resolver um dos principais gargalos em termos de garantia da qualidade destes produtos e, conseqüentemente, impulsionar o aumento do número de registros de fitoterápicos no Brasil e o alinhamento do processo de registro destes aos utilizados em outros países.

É sabido que a composição de uma droga vegetal depende de vários fatores como clima, local de plantio, época de colheita e perfil pluviométrico, etc. Portanto, uma mesma espécie plantada no mesmo local pode apresentar uma variação significativa em sua composição química em termos quali e quantitativas.

A produção de um derivado vegetal deve seguir uma proporção droga/extrato a qual está relacionada com estudos clínicos que comprovam sua eficácia e segurança. Sua elaboração é resultante de um processo produtivo complexo que está sujeito a variação do marcador não apenas decorrente da composição da matéria-prima (destacado no parágrafo anterior), como também do rendimento na extração do marcador, variação no processo de secagem e etc. Muito embora em alguns casos exista um intervalo admissível na proporção droga/extrato (por exemplo 5-7:1) este não é abrangente o suficiente para corrigir a especificação para intervalos muito rígidos. Além disso, fornecedores que seguem normas atuais de garantia de qualidade possuem seus processos produtivos validados segundo parâmetros requeridos em legislações internacionalmente reconhecidas. Assim, requerer alterações constantes em seus processos produtivos devidamente validados, para atingir intervalos muito rígidos de especificação, é sugerir aos mesmos que descumpram normas de Garantia da Qualidade com relação aos requisitos de GMP (Validação de Processos Produtivos) o que é contraditório às legislações vigentes, nacionais e internacionais.

Vale ressaltar que exigir dos fornecedores a restrição do intervalo de especificação do marcador dentro de uma muito rígida ($\pm 5\%$ ou $\pm 10\%$) não torna a matéria-prima mais confiável, uma vez que estes sempre respeitam uma proporção droga/extrato definida. Ao contrário, esta exigência pode inclusive incentivar o fornecedor a alterar esta proporção já estabelecida ou até mesmo induzi-lo à adulteração por adição de marcador.

Além das questões extremamente delicadas em termos de qualidade dos insumos vegetais acima mencionadas, alterações constantes em processos produtivos, aumentam, significativamente, o custo final do derivado da droga vegetal. Este dado, como consequência, torna-se um grande fator de desestímulo ao desenvolvimento economicamente saudável da fitoterapia em nosso país, o que contradiz os objetivos estabelecidos pela **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**.

Estes aspectos diferenciam o mercado brasileiro do mercado mundial e representam grandes impasses para o fornecimento de matérias-primas por fornecedores internacionalmente qualificados. A harmonização de intervalos de especificação facilitará, também, a exportação de matérias-primas produzidas em território nacional o que certamente, incentivará o desenvolvimento da cadeia produtiva de plantas medicinais em nosso país o que vem de encontro aos objetivos estabelecidos na Política de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.

A produção de um fitoterápico tende a ser um processo crítico em decorrência da dificuldade de obtenção de uma mistura homogênea dos excipientes com a matéria-prima vegetal. A influência de teor de sólidos no material de partida é refletida no tamanho da partícula e na densidade do derivado vegetal com impacto direto nos parâmetros de fluidez e homogeneidade da mistura (para formas farmacêuticas sólidas) dificultando o encapsulamento e/ou a compressão. No caso de formas farmacêuticas líquidas, pode gerar a formação de precipitados e dificuldade de solubilização e/ou dispersão da matéria prima. Para semi-sólidos, pode ocasionar deficiências reológicas. Esta dificuldade no processo pode ser minimizada utilizando-se uma matéria-prima uniforme lote a lote e mantendo sempre as mesmas proporções dos componentes da formulação, com as quais o processo foi validado. Além disso, é importante destacar que a Farmacopéia Brasileira permite variação de $\pm 5\%$ ou $\pm 7,5\%$ para peso médio de comprimidos e cápsulas.

Além disso, os métodos analíticos empregados para a quantificação do marcador nas matérias-primas vegetais e produtos acabados são geralmente complexos, fornecendo resultados com precisão e exatidão mais abrangentes quando comparados a matérias-primas sintéticas.

Assim, estabelecer um teor um limite no produto acabado com ($\pm 10\%$), sendo inviável trabalhar com uma variação de apenas ($\pm 5\%$) para a matéria prima. O aumento do intervalo de especificação do produto acabado permitirá aumentar o intervalo para a matéria-prima, tornando mais viável a aquisição das mesmas de fornecedores que trabalham dentro de normas de qualidade assegurada.

Considerando a variabilidade da matéria-prima, a complexidade do processo produtivo, variação permitida para peso médio e a variação intrínseco ao método analítico fica complicado estabelecer uma faixa de aceitação de 10% para o produto acabado.

Tendo em vista as justificativas citadas, a ampliação do range de especificação do marcador, dentro da variação comprovada de segurança e eficácia, facilitará a aquisição de insumos vegetais de qualidade a partir de fornecedores confiáveis, evitará a necessidade de correção das formulações, garantindo maior reprodutibilidade do processo produtivo e, conseqüentemente, a obtenção de produtos acabados com características físico-químicas mais constantes o que trará benefícios diretos aos consumidores de fitoterápicos no Brasil.

Resposta COFID:

A área técnica da COFID questiona como ficam os casos em que não se tem um range ou quantidades fixas estabelecidas.

Conforme a área técnica da COFID, aplica-se a mesma resposta que foi dada ao item 6. Faixas maiores têm sido avaliadas caso a caso entre a COFID e a indústria farmacêutica e devem sempre ser embasadas técnico-cientificamente.

O uso tradicional é de planta medicinal, usualmente preparada na hora do uso. Na planta, as substâncias ficam separadas em compartimentos diferentes das células e não ocorrem interações imprevistas. Não se sabe o que acontece com um extrato armazenado por um longo tempo, com os componentes em contato direto, liberados de seus compartimentos

e em contato com diversos excipientes e/ou solventes. É por isso que a faixa de variação não pode ser ampliada sem justificativas concretas.

Digamos que um determinado marcador reduziu a quantidade em 20% no estudo de estabilidade e continua na dose ativa. Olhando apenas por esse ângulo, o medicamento permaneceria seguro e eficaz. No entanto, um quinto do marcador não evaporou, e sim, se transformou em outro(s) composto(s). Esse(s) composto(s), ou seja, o(s) produto(s) de degradação é (são) tóxico(s)? Conhece-se a estrutura dele(s)? Se 20% do marcador degradou, que outros produtos também degradaram? Algum deles é tóxico? Não se analisa todos esses compostos. É impossível. Seria mais fácil fazer um estudo de toxicologia pré-clínica e clínica com o produto degradado.

Observamos que alguns fornecedores de extratos apenas informam o teor mínimo de marcadores, no entanto os resultados sempre apresentam apenas uma variação pequena. Ex. Certificado de análise extrato Kava-kava da empresa X. O solvente é o etanol 96% e ratio 13-20:1. O ratio 13-20:1 indica que para obtenção de 1 grama de extrato podem ser utilizadas de 13 a 20 g da droga vegetal, isso é permitido porque mesmo com boas práticas de cultivo, coleta e armazenamento, o teor de constituintes ainda é variável. A especificação é de teor mínimo de kavalactonas de 30%. O resultado obtido foi de 31,2%.

cromatografia líquida

ATA DE REUNIÃO 2013

Resolução da Diretoria Colegiada nº. 260 de 5 de novembro de 2004

EMPRESA: Reuniões interna da COFID

SETOR (ES) DA ANVISA:

COFID

LOCAL DA REUNIÃO: Parlatório

DATA: 25/01/13 HORÁRIO

INICIO: 10:15

TERMINO: 17:00

ASSUNTOS TRATADOS:

A reunião avaliou a proposta de guia orientativa para controle de qualidade em insumos vegetais e medicamentos fitoterápicos elaborada pela Gbipian, Olan e Olipina apresentadas em 04/12/2012. Nenhuma norma técnica ou padrão de COFID existente que ameste apresentadas e em anexo depuradas e elaboradas em diversos países e sites na elaboração da guia, mas não deverá fazer parte da guia. As depuradas a ser adotadas pela ANVISA serão discutidas.

Todas as tabelas comparativas com normas internacionais não deverão fazer parte da guia. Sugere-se que as associações as disponibilizem em seus sites na internet.

Discutiu-se com a CATEF e a COFID também entende que não há possibilidade de obter a elaboração de documentos técnicos propostos com base na norma da Comunidade Europeia. A padronização que foi acordada e apresentada ao setor regulatório em 04/12/2012 foi que não haverá tipos de extratos ou derivados e sim tipos de plantas de matérias-primas: ativos e analíticos.

As depuradas a serem inseridas na guia deverão ser de acordo com a legislação no RDC 19/2010 ou, na ausência de depuradas nesta norma, de acordo com depuradas de outras normas vigentes da ANVISA. O mesmo se aplica aos insumos da Portaria de qualidade que devem seguir os critérios de qualidade da F.B. e na ausência, de outras farmacopéias reconhecidas pela ANVISA.

Fica estabelecido que o critério de aceitação de marcadores para o produto acabado segue a seguinte especificação: marcadores ativos (85% a 115%) e marcadores analíticos (80% a 120%). O critério de estabilidade a ser seguido deverá ser menor ou igual a 10% do valor de análise de liberação do lote, conforme RDC 11/2005 e legislação internacional.

Na próxima sexta-feira serão discutidos os resumos dos pontos relacionados a produção de extratos e derivados. O documento será finalizado nos dias 7 ou 8, dependendo das reuniões no parlatório.

Prezados senhores,

Encaminhamos resposta a vossa solicitação de avaliação do Guia sobre “Proposta de Guia orientativo para controle de qualidade em insumos vegetais e medicamentos fitoterápicos, elaborado pela ABIFISA, ALANAC e ABIFINA”.

Todo o texto está com considerações feitas com controle de alterações, de modo que fique fácil visualizar os comentários feitos pela COFID.

Informamos, desde já, que, numa versão final de um guia, não devem constar nenhuma das justificativas e quadros comparativos: métodos gerais droga vegetal, derivado vegetal, métodos gerais produto acabado, planilha comparativo padrão de referência e planilha comparativa validação de métodos. Os quadros e planilhas comparativas podem constar em *site* próprio das associações, a nível informativo, não em um guia de controle de qualidade, assim como os relatórios das espécies vegetais apresentadas, desde que feitas as correções conforme determina a legislação sanitária.

Nenhum dos anexos de justificativas (1; 2; 3; 4 e 5) deve ser parte integrante do guia final. O que foi avaliado pela área técnica da Anvisa foi o guia, segunda versão, entregue no dia 04 de dezembro de 2012. Um guia orienta como os testes devem ser feitos, as justificativas servem apenas para embasá-lo, não devendo constar no texto final.

Nos relatórios das espécies vegetais, é necessária a alteração do item referente a “Classificação do marcador” para “Classificação do extrato segundo a Comunidade Europeia”.

É necessário observar que um Guia apenas orienta sobre a aplicação das normas, não podendo modificá-las. Se a intenção das associações é modificar alguma norma, conforme foi apresentado no texto, é necessário propor a modificação das normas, apenas um Guia não mudará o que é disposto na legislação sanitária. Um exemplo disso é quando usam documentos de outros países e há a previsão do assunto na Farmacopeia Brasileira, que é prioritária conforme a RDC 37/09, ou quando modificam os conceitos existentes em normas. Ainda, foram citadas especificações constantes em versões revogadas da Farmacopeia Brasileira, as quais devem ser retiradas, permanecendo apenas informações presentes na quinta edição. O Guia não pode modificar nada que está disposto na legislação sanitária, apenas explicar como melhor aplicá-la ou discutir casos omissos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	2
2. DEFINIÇÕES.....	3

3. CLASSIFICAÇÃO DOS DERIVADOS VEGETAIS E DEFINIÇÃO DO CONTROLE DE QUALIDADE	12
3.1 COMO DEFINIR A CATEGORIA DO DERIVADO VEGETAL	12
3.2 CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO PARA TEOR DE DROGA VEGETAL OU DERIVADO VEGETAL	13
3.3 CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO DE TEOR NO PRODUTO ACABADO PARA CADA CATEGORIA DE DERIVADO VEGETAL	14
3.4 TESTES FÍSICO-QUÍMICOS E MICROBIOLÓGICOS MATERIAS-PRIMAS	15
3.5 TESTES FÍSICO-QUÍMICOS E MICROBIOLÓGICOS PRODUTO ACABADO	15
4. ESTABILIDADE	16
5. PADRÃO DE REFERÊNCIA	19
5.1 SUGESTÃO DE ESTUDO PARA PADRONIZAÇÃO DE UM PADRÃO SECUNDÁRIO	21
6. VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS	23
7. ROTULAGEM	31
8. LISTA DE TESTES PARA O CONTROLE DE QUALIDADE	34
9. ANEXOS	41
10. BIBLIOGRAFIA	41

1. INTRODUÇÃO

A fitoterapia é uma “terapia caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal”⁽¹⁾.

Diversas normas regulamentam a produção de medicamentos, incluindo os fitoterápicos. Medicamentos fitoterápicos podem ser manipulados ou industrializados, conforme a legislação brasileira. Podem ainda ser destinados a uso humano ou veterinário, sendo os para uso humano regulamentados pela ANVISA⁽²⁾.

Apenas os medicamentos fitoterápicos industrializados para uso humano são registrados na ANVISA. Para o registro de medicamentos fitoterápicos, existe regulamentação específica desde 1967, segundo Portaria 22, que foi seguida pela Portaria 06 (1995), RDC 17 (2000), RDC 48 (16/03/04) e a norma vigente RDC 14/10, publicada em 05 de abril 31 de março de 2010⁽²⁾. Além da RDC 14/10, outras normas complementam as orientações quanto ao registro de medicamentos fitoterápicos. Algumas se referem exclusivamente a medicamentos

fitoterápicos, como a recente IN 05/10, que apresenta a “Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos”; a IN 05/08, com a “Lista de fitoterápicos de registro simplificado”; RE 90/04, que publicou o “Guia para realização dos testes de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos”; e a RE 91/04, com o “Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos”⁽²⁾.

Além dessas normas, o registro e pós-registro de medicamentos fitoterápicos seguem outros regulamentos não específicos para medicamentos fitoterápicos: Lei 6360/76 e Decreto 79094/77 (normas de orientações gerais para registro de medicamentos); RDC 47/09 (bulas de medicamentos); RDC 71/09 (embalagens e nome comercial); RDC 96/08 (publicidade de medicamentos); RE 01/05 (Guia para realização de estudos de estabilidade de medicamentos) e RE 899/03 (Guia para validação de metodologias analíticas e bioanalíticas de medicamentos)⁽²⁾.

Medicamentos fitoterápicos e derivados vegetais apresentam natureza complexa, uma vez que são constituídos de diversas substâncias, representando diferentes classes químicas, e, por esta razão, este tipo de produto requer especificidades que justificam a elaboração deste guia, o qual:

Esse guia traz comentários com o objetivo de esclarecer e estabelecer algumas propostas orientativas referente ao Controle de Qualidade de Insumos Vegetais e Medicamentos Fitoterápicos, para o registro ou pós-registro de medicamentos fitoterápicos. Nele podem ser observadas orientações para os temas: definições, classificação de derivado vegetal, testes para o controle de qualidade de matérias-primas e produto acabado, particularidades relativas à estabilidade, validação, padrões de referência e rotulagem.

2. DEFINIÇÕES

CONSTITUINTES COM ATIVIDADE TERAPÊUTICA CONHECIDA: substâncias quimicamente definidas ou grupos de substâncias geralmente aceitas por contribuir substancialmente para a atividade terapêutica da droga, derivado vegetal ou medicamento fitoterápico⁽³⁾ ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾;

DERIVADO VEGETAL: produto obtido a partir da planta medicinal *in natura* ou da droga vegetal por extração, destilação, prensagem, fracionamento, purificação, concentração ou fermentação da extração, podendo ocorrer na forma de extrato, tintura, alcoolatura, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros⁽⁶⁾ ⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾. Para os derivados vegetais, considera-se a classificação descrita a seguir. Vale ressaltar que internacionalmente, esta classificação é conceitualizada como extratos.

Derivados vegetais padronizados (“Standardised Extracts”) — são derivados cujos constituintes definidos como marcadores apresentam relação direta com a atividade

Comentado [A1]: Sugerimos retirar os números das normas, considerando que algumas, em breve serão republicadas.

Comentado [A2]: Retirar o número da norma, pois em breve será republicada.

Comentado [c3]: Sugerimos que seja adicionado um quadro com todas as normas vigentes para medicamentos fitoterápicos. Esse quadro precisa ser atualizado sempre que da publicação de uma nova norma.

Comentado [A4]: Sugerimos inserir o “Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos”, disponível através do link: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e0f1d9004e6248049d5fddd762e8a5ec/Guia+de+Estudos+N%C3%A3o+Cl%C3%ADnicos+-+vers%C3%A3o+2.pdf?MOD=AJPERES>

Comentado [c5]: Um Guia não pode modificar as definições vigentes em normas.

Comentado [ieng6]: Para todas as definições existentes na RDC 14/10, deve-se seguir integralmente a definição aceita na norma vigente para o registro de medicamentos fitoterápicos, não havendo definição nela, pode ser utilizada definições de outras fontes oficiais nacionais.

Comentado [ieng7]: Como a definição já é existente na RDC 14, o guia deve seguir literalmente a definição aceita, RDC 14/10: 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; A definição pode vir a ser alterada, mas só após republicação da norma.

Comentado [c8]: Não é internacionalmente, mas sim, na Comunidade Europeia. Conforme conversamos na reunião passada e discutimos profundamente na reunião da CATEF, seria muito difícil implementar essa classificação no Brasil, considerando o pouco conhecimento que temos de nossas espécies nativas, tanto que nas plantas que os senhores se propuseram a analisar não foi possível apresentar essa classificação para todas.

terapêutica. Há uma relação entre a dose diária e a resposta terapêutica. Estes devem ser padronizados em uma concentração definida de princípio ativo, o qual é obtido por adição de excipientes ou pela mistura de diferentes lotes de extratos com a mesma especificação e com diferentes concentrações. A quantidade de princípio ativo deve estar em um intervalo determinado, pois existe uma relação dose-resposta definida. A quantidade de extrato genuíno será variável. Exemplos: sene, beladona, castanha-da-Índia⁽²⁾⁽¹¹⁾;

— **Derivados vegetais quantificados** (“*Quantified Extracts*”) — são derivados vegetais cujos constituintes definidos como marcadores contribuem com atividade terapêutica. Assim, a eficácia clínica se dá em função do conjunto de constituintes e estes isolados não são responsáveis pela atividade terapêutica. Estes marcadores ativos (*active markers*) são quimicamente definidos sendo possível sua quantificação, porém, não existe uma relação dose-resposta para eles. Como a atividade é de responsabilidade de vários constituintes, estes derivados não podem ser padronizados por um princípio ativo único, mas sim por um grupo com provável atividade. Estes podem ser ajustados apenas pela adição de misturas de lotes com a mesma especificação e com base numa quantidade de extrato genuíno constante. Para estes casos, as monografias definem um range para os constituintes selecionados. Exemplos: ginkgo, hipérico⁽¹¹⁾⁽³⁾;

— **Outros vegetais derivados** (“*Other Extracts*”) — são derivados vegetais com atividade terapêutica comprovada pelo uso tradicional e/ou baseado em atividade farmacológica, porém os constituintes responsáveis pela atividade terapêutica não são conhecidos. Consequentemente, nenhuma padronização em relação aos marcadores é possível. Porém, podem-se utilizar marcadores analíticos (*analytical markers*) para monitorar a qualidade, o processo e a estabilidade dos derivados mesmo não havendo relação com a sua eficácia. Neste caso, a substância ativa é o extrato genuíno (extrato sem excipientes) e a sua quantidade é constante, não havendo ajustes para uma quantidade de constituintes ou grupo de constituintes. Neste tipo, os derivados vegetais são definidos principalmente pelo seu processo de fabricação e pela sua especificação. Desta forma, os parâmetros decisivos para reprodutibilidade da qualidade são os seguintes: apresentação de uma especificação abrangente; definição exata do solvente de extração (tipo e concentração); otimização e validação do processo produtivo. Assim, pode-se estabelecer um teor mínimo indicado do marcador analítico ou, especificar um valor lote a lote (*batch specific*). Exemplos: passiflora, valeriana⁽¹¹⁾⁽³⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾;

As particularidades de cada um dos 3 tipos de classificação dos derivados vegetais podem ser visualizadas resumidamente no QUADRO 1(VIDE JUSTIFICATIVA 1 —pág.2).

QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO DOS DERIVADOS VEGETAIS

AVALIAÇÃO	CONCEITO DERIVADO VEGETAL		AJUSTE DO EXTRATO	TIPO DE EXTRATO
	QUANTIFICAÇÃO			
RELEVÂNCIA FARMACOLÓGICA/TERAPÊUTICA	MARCADOR	EXTRATO GENUÍNO		
Marcadores com atividade terapêutica conhecida	Constituintes com atividade terapêutica conhecida	Variável	Excipientes	Padronizado
	Constante		Mistura de extratos	
Marcadores que contribuem com a atividade terapêutica	Marcador ativo	Constante	Mistura de extratos	Quantificado
	Range [†]			
Constituintes com atividade terapêutica desconhecida ou com marcadores ativos desconhecidos na droga vegetal	Marcador analítico	Constante	Nenhum	Outros
	(variável ou com mínimo)			

“(1) Derivado de lotes de extratos testados clinicamente.”

Comentado [eeb9]: Quadro com classificação de difícil compreensão para profissionais de saúde e pacientes. Como a proposta discutida na última reunião não incluiu essa classificação complexa, poderia ser retirado da proposta.

Comentado [iemg10]: Discutimos junto com a CATEF que não há possibilidade de aceitar nesse momento essa padronização proposta. A padronização que foi acordada e apresentada ao setor regulado no dia 4 de dez. de 2012, é que não haverá tipos de extratos ou derivados e sim tipos diferentes de marcadores: ativo e analítico.

DROGA VEGETAL: planta medicinal, ou suas partes, que contenham substâncias ou classes de substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta, estabilização, quando aplicável, e/ou secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada^{(6) (7) (8) (9)};

EXCIPIENTE: substância adicionada ao medicamento com a finalidade de prevenir alterações, corrigir e/ou melhorar as características organolépticas, biofarmacotécnicas e tecnológicas do medicamento⁽⁸⁾;

EXTRATOS: são preparações de consistência líquida (extrato líquido e tinturas), semi-sólida (extrato mole e oleoresina) ou sólida (extrato seco), obtida a partir de material animal ou vegetal. O material utilizado na preparação de extratos pode sofrer tratamento preliminar, tais como, inativação de enzimas, moagem ou desengorduramento. Abreviatura: ext. O extrato é preparado por percolação, maceração ou outro método adequado e validado, utilizando como

solvente álcool etílico, água ou outro solvente adequado. Após a extração, materiais indesejáveis podem ser eliminados ⁽¹⁰⁾. **EXTRATO GENUÍNO:** ~~Extrato genuíno: consiste somente dos materiais extraíveis (ou resíduo seco) obtidos da extração. Ele não contém excipientes. Na maioria dos casos são produtos intermediários que imediatamente após a produção seguirão o processo de produção até a etapa do extrato (extrato não genuíno). Para extratos moles e líquidos, o extrato genuíno pode conter quantidades variáveis de solventes utilizados para a extração.~~ ^{(3) (13)};

Comentado [A11]: Essa definição deve ser retirada, uma vez que a classificação dos tipos de extratos não existirá, não sendo significativo saber qual extrato tem excipiente ou não.

EXTRATO FLUIDO: é a preparação líquida obtida de drogas vegetais ou animais por extração com líquido apropriado ou por dissolução do extrato seco correspondente, em que, exceto quando indicado de maneira diferente, uma parte do extrato, em massa ou volume corresponde a uma parte, em massa, da droga, seca utilizada na sua preparação. Se necessário, os extratos fluidos podem ser padronizados em termos de concentração do solvente, teor de constituintes, ou de resíduo seco. Se necessário podem ser adicionados conservantes inibidores do crescimento microbiano. Devem apresentar teor de princípios ativos e resíduos secos prescritos nas respectivas monografias. Abreviatura: ext. flu. ⁽¹⁰⁾;

EXTRATO MOLE: é a preparação de consistência pastosa obtida por evaporação parcial de solvente utilizado na sua preparação. São utilizados como solvente, unicamente, álcool etílico, água, ou misturas álcool etílico/água em proporção adequada. Apresentam, no mínimo, 70% de resíduo seco (p/p). Se necessário podem ser adicionados conservantes inibidores do crescimento microbiano. Abreviatura: ext. mole ⁽¹⁰⁾;

EXTRATO SECO: é a preparação sólida obtida por evaporação do solvente utilizado na sua preparação. Apresenta, no mínimo, 95% de resíduo seco, calculado como porcentagem de massa. Podem ser adicionados de materiais inertes adequados. Abreviatura: ext. seco. Os extratos secos padronizados têm o teor de seus constituintes ajustado pela adição de materiais inertes adequados ou pela adição de extratos secos obtidos com o mesmo fármaco utilizado na preparação ⁽¹⁰⁾;

FITOCOMPLEXO: substâncias originadas no metabolismo primário e/ou secundário responsáveis, em conjunto, pelos efeitos biológicos de uma planta medicinal ou de seus derivados ⁽⁸⁾;

FITOFÁRMACO: substância purificada e isolada a partir de matéria-prima vegetal com estrutura química definida e atividade farmacológica. É utilizada como ativo em medicamentos com propriedade profilática, paliativa ou curativa. Não são considerados fitofármacos compostos isolados que sofram qualquer etapa de semi-síntese ou modificação de sua estrutura química⁽⁶⁾.

Comentado [A12]: Fitofarmaco é medicamento específico, deve ser retirada das definições de guia para fitoterápicos, para evitar confundimento.

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 para o controle de qualidade da matéria-prima vegetal e do medicamento fitoterápico⁽⁸⁾. Estes marcadores servem como parâmetro para calcular a quantidade de droga ou derivado vegetal presente no medicamento fitoterápico ou associações. Existem duas categorias de marcadores:

Comentado [iemg13]: Os marcadores não servem unicamente para análise quantitativa, mas qualitativamente também, por isso a frase deve ser retirada.

- **Marcador ativo:** são constituintes ou grupos de constituintes relacionados com a atividade terapêutica.

- **Marcador analítico:** são constituintes ou grupos de constituintes que não relacionados com a atividade terapêutica. servem apenas para fins analíticos^{(3) (5) (4)};

Comentado [A14]: Pode ser excluída tal informação, pois ambos os tipos de marcadores tem fins analíticos.

MATÉRIA-PRIMA: ~~matéria-prima~~: qualquer substância seja ela ativa ou inativa, com especificação definida, utilizada na produção de medicamentos. Exclui-se dessa definição os materiais de embalagem^{(6) (8)}.

Comentado [iemg15]: Essa definição não existe em nenhuma das referências citadas.

MATÉRIA-PRIMA VEGETAL: compreende planta medicinal, droga vegetal ou derivado vegetal^{(6) (8)};

MEDICAMENTO: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico⁽⁹⁾;

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO: medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização, documentações tecnocientíficas ou evidências clínicas. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais⁽⁹⁾;

NOMENCLATURA BOTÂNICA OFICIAL COMPLETA: gênero, espécie, autor do binômio, variedade (quando aplicável) e família^{(9) (8)};

OLEORESINAS: são extratos semi-sólidos compostos de resina em solução em óleo essencial e/ou graxo e obtidos por evaporação do solvente(s) usado em sua produção^{(12) (12)};

PLANTA MEDICINAL: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos^{(6) (14) (8)}; A planta medicinal fresca é aquela coletada no momento de uso e planta medicinal seca a que foi precedida de secagem, equivalendo à droga vegetal⁽⁷⁾;

PERFIL CROMATOGRÁFICO: padrão cromatográfico de constituintes característicos, obtido em condições definidas, que possibilite a identificação da espécie vegetal em estudo e a diferenciação de outras espécies^{(6) (8)};

~~**PROPORÇÃO DE DROGA VEGETAL NO EXTRATO GENUÍNO:** é a razão entre a droga vegetal e a quantidade resultante do extrato genuíno. O valor é dado como um primeiro número que corresponde à quantidade de droga utilizada, seguido de dois pontos (:) e, depois desses, o número correspondente à quantidade obtida do extrato genuíno^{(2) (8)};~~

Comentado [iemg16]: Retirar, pois a definição de extrato genuíno não será adotada, visto que a categorização dos 3 tipos de extratos pelo ema não será adotada.

PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA: 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^{(6) (8)};

RELAÇÃO "DROGA VEGETAL: DERIVADO VEGETAL": expressão que define a relação entre uma quantidade de droga vegetal e a respectiva quantidade de derivado vegetal obtida. O valor é dado como um primeiro número fixo ou na forma de um intervalo, correspondente à quantidade de droga utilizada, seguido de dois pontos (:) e, depois desses, o número correspondente à quantidade obtida de derivado vegetal⁽⁸⁾;

SUBSTÂNCIA DE REFERÊNCIA PRIMÁRIA: é aquela reconhecida por possuir as qualidades apropriadas dentro de um contexto específico e cuja pureza é aceita sem requerer comparação com outra substância química. Isso significa que apenas substâncias altamente

purificadas, com identidade, pureza e teor definidos e documentados, podem ser utilizadas como substâncias de referências primárias. Essencialmente, a substância de referência primária estabelece o valor fundamental para um método analítico específico, do qual dependem todas as outras definições de teores ⁽¹⁵⁾; Para fitoterápicos, os extratos padronizados obtidos de compêndios oficiais serão tratados como substâncias de referência primária, sendo denominados extratos oficializados.

SUBSTÂNCIA DE REFERÊNCIA SECUNDÁRIA: padrão utilizado na rotina laboratorial, cujo valor é estabelecido por comparação a um padrão de referência substância cujas características são atribuídas e/ou calibradas por comparação com uma substância de referência primária primário ou, na sua indisponibilidade, uma substância química caracterizada. Nessa situação, deverão ser mantidos os registros analíticos e realizados controles periódicos, empregando-se uma SQR primária. Esta comparação permite validar a definição do teor de uma substância particular sem gerar dados completos sobre sua identidade, pureza e teor da substância em si. Isso é somente possível quando uma substância de referência primária está disponível para a calibração. As substâncias de referências secundárias são chamadas frequentemente de "padrões de trabalho" (*working standards*) – um termo que indica sua importância no trabalho de rotina de um laboratório ⁽¹⁵⁾;

Substância química caracterizada - SQR utilizada na inexistência de uma SQR Farmacopeica. Essa SQR deve ser caracterizada por meio de ensaios adequados e os valores obtidos devem ser devidamente documentados ⁽¹⁰⁾. Um padrão de referência não adquirido de uma farmacopéia reconhecida deve ser do mais elevado grau de pureza possível de ser obtido e cuidadosamente caracterizado a fim de garantir sua identidade, teor, qualidade, pureza e potência ⁽⁹⁾. A caracterização é o conjunto de ensaios que garante a autenticidade e qualidade da substância química caracterizada, no que se refere a sua identidade, qualidade, pureza, teor e potência, devendo incluir dados obtidos a partir de técnicas aplicáveis à caracterização de cada substância química como termogravimetria, ponto de fusão, calorimetria exploratória diferencial, espectrometria no infravermelho, espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear, análise elementar (Carbono/Hidrogênio/Nitrogênio), difração de raio X, rotação óptica, métodos cromatográficos, entre outras.

TINTURA: É a preparação alcoólica ou hidroalcoólica resultante da extração de drogas vegetais ou animais ou da diluição dos respectivos extratos. É classificada em simples e composta, conforme preparada com uma ou mais matérias-primas. A menos que indicado de

maneira diferente na monografia individual, 1 g de droga equivale a 10 partes. Abreviatura:
tin⁽¹⁰⁾;

3. CLASSIFICAÇÃO DOS MARCADORES DERIVADOS VEGETAIS E DEFINIÇÃO DO PARA O CONTROLE DE QUALIDADE

Sugerimos a modificação do controle de qualidade quantitativo hoje existente para a diferenciação entre espécies que possuam marcador relacionado a atividade terapêutica e marcadores sem relação.

Inicialmente a empresa deverá verificar se o marcador possui relação com a atividade terapêutica ou, se o mesmo já apresenta classificação declarada por órgãos oficiais estrangeiros como, por exemplo, da Comunidade Europeia ou Canadá. Se o derivado estiver sido classificado para a mesma atividade terapêutica pretendida e mesmo marcador, deve-se considerar a mesma categoria.

Para atingir a especificação das faixas de variações para cada tipo de marcador, a empresa pode utilizar misturas de lotes e adição de excipientes para alcançá-los.

2.1 COMO DEFINIR A CATEGORIA DO DERIVADO VEGETAL

Inicialmente a empresa deverá pesquisar se o derivado vegetal em questão está contido na lista disponibilizada pela COFID como os mais registrados (VIDE JUSTIFICATIVA 2 – pág. 3) ou se o mesmo já apresenta classificação declarada por órgãos oficiais estrangeiros como, por exemplo, da Comunidade Europeia ou Canadá. Se o derivado estiver sido classificado para a mesma atividade terapêutica pretendida e mesmo marcador, deve-se considerar a mesma categoria.

Caso o derivado vegetal pretendido ainda não apresente categoria definida para o uso pretendido, a empresa deverá apresentar justificativa técnica para enquadrá-lo na classificação de padronizado, quantificado ou outros, com base na correlação dos marcadores utilizados nos estudos de eficácia e segurança.

A classificação é aplicável para qualquer tipo de derivado, ou seja, extrato seco, extrato fluido, tintura, ou extrato mole. O que será variável de acordo com o tipo será a composição do extrato genuíno, as informações relevantes que serão apresentadas na especificação e certificado de análise, bem como os dados de rotulagem. Para tanto, deve-se considerar a fundamentação de cada categoria, como já detalhado nos conceitos:

- **Derivados vegetais padronizados** – os marcadores apresentam relação direta com a atividade terapêutica. Há uma relação entre a dose diária e a resposta terapêutica.

Comentado [iemg17]: Esse item deve ser retirado. Conforme falado na última reunião e discutido com a CATEF, decidiu-se classificar apenas os marcadores em ativo e analítico e não como três tipos de extrato ou derivados vegetais.

- **Derivados vegetais quantificados** — os constituintes definidos como marcadores contribuem com atividade terapêutica. A eficácia clínica se dá em função do conjunto de constituintes e estes isolados não são responsáveis pela atividade terapêutica.
- **Outros derivados vegetais** — com atividade terapêutica comprovada pelo uso tradicional e/ou baseado em atividade farmacológica, porém os constituintes responsáveis pela atividade terapêutica não são conhecidos.

2.2 CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO PARA TEOR DE DROGA VEGETAL OU DERIVADO VEGETAL

Para o critério de aceitação de teor de marcador no derivado vegetal (extrato seco, extrato fluido, tintura, etc) de acordo com cada categoria, a empresa deverá seguir o intervalo especificado no QUADRO 2. A empresa poderá apresentar justificativa técnica quando estes limites não puderam ser atendidos pelos fornecedores em casos como: variações significativas do marcador na matéria-prima vegetal, rígida relação droga extrato ou particularidades inerentes ao processo produtivo.

No caso de droga vegetal, como não é realizado processamento que permita correção do teor do marcador, recomenda-se o mesmo critério definido no QUADRO 2 para a categoria “Outros”. Ou seja, deve-se estabelecer um critério mínimo e máximo com base, por exemplo, em levantamento junto ao fornecedor, especificação presente em literaturas e teores relacionados aos estudos clínicos.

Comentado [iemg18]: Sugerimos RETIRAR, pois a faixa de variação aceitável para os marcadores só será considerada no produto acabado. Pretendemos fechar a faixa no produto final apenas.

QUADRO 1 – CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO DA VARIAÇÃO DE MARCADOR PARA DERIVADO VEGETAL OU PRODUTO ACABADO

TIPO	DE	DERIVADO	CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO
Padronizado	ativo		90 a 110% 85 a 115%
Quantificado	analítico*		80 a 120% 85 a 115%
Outros			Limite mínimo e máximo

* O fabricante deve comprovar que o(s) constituinte(s) utilizado como marcador analítico não possui relação com o efeito terapêutico, quer seja por testes desenvolvidos pela empresa ou coletados em publicações científicas.

Essa variação maior será aceita desde que não seja ultrapassada a dose diária estabelecida na literatura, e/ou estudos clínicos, durante todo o período de validade do lote do medicamento. Caso não seja possível atingir esta especificação, a empresa deve apresentar argumentos técnicos que justifiquem o aumento deste intervalo, sendo que essa justificativa será avaliada pela COFID.

2.33.1 CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO DE TEOR NO PRODUTO ACABADO PARA CADA CATEGORIA DE DERIVADO VEGETAL

Os produtos acabados deverão apresentar um critério de aceitação de 85 a 115%, do teor de marcador ativo, com possibilidade ou não de ajuste da quantidade de extrato adicionada, de acordo com a sua categoria (vide exemplos a seguir) e um critério de aceitação de 2080 a 120%, do teor de marcador analítico, em ambos os casos com possibilidade ou não de ajuste da quantidade de extrato adicionada. Caso não seja possível atingir esta especificação, a empresa deve apresentar argumentos técnicos que justifiquem o aumento deste intervalo, sendo essa justificativa avaliada pela COFID.-

◆ Derivados vegetais padronizados e quantificados

A especificação do produto é apresentada em unidade de massa do ativo por unidade de dose (ex. mg/comprimido). É permitido o ajuste da quantidade de extrato adicionado de acordo com o resultado obtido para cada lote da matéria-prima.

Exemplo: Comprimido com 10 mg de ativo, sendo 100 mg de extrato com 8,5 a 11,5% de marcador ativo;

—Apresentação da especificação do produto acabado = 8,5 a 11,5 mg de ativo/comp. (85 a 115%);

—Caso o resultado de um lote de extrato padronizado e ou quantificado seja 9%, a empresa poderá fazer uma correção, inserindo 111 mg do extrato/comprimido para obtenção de 10 mg de ativo/comprimido.

◆ Outros derivados vegetais e droga vegetal

A especificação do produto é apresentada em percentual. Não é permitido o ajuste da quantidade de extrato adicionado de acordo com o resultado obtido para cada lote da matéria-prima.

Exemplo: Comprimido com 10 mg de ativo, sendo 100 mg de extrato com 8,5 a 11,5% de marcador analítico;

—Apresentação da especificação do produto acabado = 85 a 115% de ativo/comprimido

—Caso o resultado de um lote de extrato seja 9%, a quantidade esperada de ativo no produto acabado será de 9 mg, tornando-se o 100%. Caso o resultado encontrado na análise do produto acabado apresente um valor igual a 9,3 mg de ativo/comprimido, o resultado deste lote de produto será igual a 103%, estando dentro da especificação do produto ($9,3 \times 100 / 9,0$).

Comentado [c19]: Todo esse texto precisa ser retirado, conforme justificado anteriormente

~~O critério de aceitação é pautado na relação do marcador com a atividade terapêutica do produto, garantindo que o paciente encontre, lote a lote, uma constância da quantidade do real responsável pela eficácia do produto, ou seja, do marcador ou grupo de marcadores ativos (extratos padronizados e quantificados) ou o extrato genuíno (outros extratos). (VIDE JUSTIFICATIVA 2 – pág. 3).~~

2.43.2 TESTES FÍSICO-QUÍMICOS E MICROBIOLÓGICOS MATERIAS-PRIMAS

A empresa deve apresentar os testes para o controle de qualidade da droga vegetal (QUADRO 5, pág. 28), derivado vegetal (QUADRO 6, pág. 29) ou justificativa para sua ausência ~~(VIDE JUSTIFICATIVA 2 – pág. 3), sendo essa justificativa a ser avaliada pela COFID.-~~

Comentado [iemg20]: INSERIR TODOS OS QUADROS (5, 6 e 7) listados no item “8. Lista de testes para o controle de qualidade”, no meio do texto do guia, de forma corrida, e não como anexos em separado.

2.53.3 TESTES FÍSICO-QUÍMICOS E MICROBIOLÓGICOS PRODUTO ACABADO

A empresa deve apresentar os testes para o controle de qualidade do produto acabado (QUADRO 7, pág. 30) ou justificativa para sua ausência ~~(VIDE JUSTIFICATIVA 2 – pág. 3), sendo essa justificativa a ser avaliada pela COFID.-~~

~~Para o caso de produto acabado que possua associações de extratos em sua composição a empresa deve apresentar metodologia devidamente validada para comprovar a associação.~~

Comentado [c21]: Essa frase encontra-se deslocada e não conseguimos entender o que quiseram dizer com ela. O Guia tem que deixar claro que qualquer metodologia de controle não farmacopeico deve ser validada.

3.4. ESTABILIDADE

O estudo de estabilidade foi projetado para verificar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas do produto farmacêutico na validade esperada. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento.

Os estudos de estabilidade para medicamentos fitoterápicos seguem os regulamentos gerais estabelecidos para medicamentos pela ANVISA, a RE nº 01/05 e suas atualizações. Porém, devido à complexidade de sua composição, foram adotadas orientações específicas, como, por exemplo, quanto ao estudo de fotoestabilidade, disponíveis no site da ANVISA, através dos textos orientativos: Posicionamentos da CATEF quanto ao registro de Medicamentos Fitoterápicos e Controle de qualidade de extratos vegetais e fitoterápicos.

Na RDC nº 14/10-de-2010, o art. 9º indica que o relatório de controle de qualidade exigido para o registro de novos produtos deve apresentar os resultados de estabilidade acelerada em três lotes-piloto acompanhados do estudo de estabilidade de longa duração em andamento ou concluído, de acordo com a RE nº 01/05. Esta RDC informa, ainda, a necessidade do estudo de acompanhamento para verificar se o medicamento mantém as características demonstradas no estudo de longa duração. O resultado desses testes pode ser solicitado no momento de inspeção da indústria farmacêutica ou no momento da renovação do registro do produto, como prova adicional relativa à qualidade dos componentes de um medicamento. Esta resolução também informa quais as condições de temperatura e umidade para cada tipo de estudo de acordo com a forma farmacêutica e o tipo de embalagem.

Para o estudo de estabilidade de medicamentos fitoterápicos, considera-se ainda que:

- 1- O produto deve estar em sua embalagem primária;
- 2- Produtos importados a granel devem conter informações sobre data de fabricação e validade e condição de armazenamento até execução da embalagem primária, além disso, a realização de testes de acompanhamento em tais produtos deve ser feito em solo brasileiro;
- 3- Produtos importados podem ser submetidos a testes de estabilidade no exterior, contanto que sejam seguidos os parâmetros da resolução RE nº 01/2005;
- 4- A não apresentação do estudo de fotoestabilidade deve vir acompanhado de justificativa técnica com evidência científica que o(s) ativo(s) não sofre(m) degradação na presença de luz ou de que a embalagem primária não permite a passagem de luz.

O relatório de estudo de estabilidade de medicamentos fitoterápicos deve apresentar as seguintes informações gerais ou a justificativa para a sua ausência:

- Descrição do produto e especificação do material de embalagem;
- Número de lote;

Comentado [c22]: O consolidado está sendo modificado e assim, não deve ser citado como mais uma fonte de pesquisa, o ideal, é inserir aqui as coisas que são diferentes para os medicamentos fitoterápicos, afinal, não é esse o objetivo desse guia?

Comentado [A23]: Retirar essa frase e inserir: o ponto 4 descrito abaixo na mesma página: "A não apresentação do estudo de foto-estabilidade deve vir acompanhado de justificativa técnica com evidência científica que o(s) ativo(s) não sofre(m) degradação na presença de luz ou de que a embalagem primária não permite a passagem de luz."

Comentado [c24]: Essa parte iria lá para o começo do texto, conforme citado anteriormente, já que é o único item que é diferente dos outros medicamentos.

- Descrição do fabricante dos ativos;
- Material, e método e cronograma do estudo;
- Data de início;

Os testes a serem realizados abrangem as características preconizadas [ANEXO 3 na RE nº 01/05](#) além das contidas no QUADRO 2 (com especificação, resultados e métodos analíticos empregados). Qualquer teste não realizado pela empresa deve ser tecnicamente justificado, justificativa essa que será avaliada pela COFID, ou mediante justificativa para sua ausência:

QUADRO 3 – INFORMAÇÕES E TESTES DE ESTABILIDADE PARA CADA FORMA FARMACÊUTICA

TESTE	FORMA FARMACÊUTICA			CRITÉRIO
	SÓLIDA	LÍQUIDA	SEMISSÓLIDA	
Perfil cromatográfico / fingerprint	x	x	X	Sem alteração significativa
Sedimentação pós		x (suspensões)		
Clareza		x (soluções)		Limpidez (se aplicável)
Separação de fase		x (emulsões)	x (cremes)	Sem separação
Perda de peso		x		máx. 5% ¹

¹ (16)

A estabilidade ~~das outras substâncias / componentes do medicamento~~ também deverá ser ~~demonstrada, tanto quanto possível acompanhada, na forma de~~ forma a fingerprint para assegurar que o perfil cromatográfico mantenha-se semelhante... ~~conteúdo permaneça comparável à impressão digital inicial~~ ⁽³⁾.

A avaliação ~~o acompanhamento~~ dos produtos de degradação não será exigida ~~o~~ enquanto não houver metodologia farmacopeica ou literatura científica específica sobre importantes produtos de degradação da espécie que se pretende registrar (VER JUSTIFICATIVA 3 – pág. 5).

Para fins de prazo de validade provisório de 24 meses será aprovado o relatório de estabilidade acelerado ou de longa duração de 12 meses que apresentar variação menor ou igual a ~~15%~~ 10% do valor de análise da liberação do incluindo associações.

mantidas as demais especificações. Variações maiores que a faixa estabelecida, devem ser tecnicamente justificadas e discutidas com a COFID. Todas as ~~A metodologias analítica, incluindo as aplicadas~~ para verificar o teor ~~de de~~ marcador e a análise qualitativa dos lotes colocados em teste de estabilidade, desde que não farmacopeicas, deve ser validada. E, mesmo quando validadas, deve-se verificar a adequabilidade do método no laboratório.

Para os métodos que utilizem padrões de referência, os resultados dos testes de estabilidade devem incluir a leitura do padrão (ponto único ou 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 pode variar de uma corrida analítica para outra. Esses dados devem ser enviados à Anvisa.

Nos casos de métodos farmacopeicos que preconizam a utilização de absorvância específica, a leitura dos padrões não será exigida desde que a empresa apresente comprovação de

Comentado [iemg25]: As associações devem completar o quadro com todos os testes necessários para as formas farmacêuticas, ou devem retirar o quadro, considerando-se que, da forma que está aqui, irá causar mais confusão, ao levar as empresas a entender que apenas esses testes devem ser realizados.

Comentado [c26]: Há vários itens importantes a serem comentados que não constam desse texto e que achamos que deveriam inserir, como, por exemplo: Quando a empresa registrar o produto por meio do registro simplificado, deve seguir todas as especificações da IN 05/08, pois, caso utilize, por exemplo, marcador diferente, ou em concentração diferente do padronizado, terá perdido o seu estudo de estabilidade sem ter tempo suficiente na exigência para realizar um outro.

Comentado [A27]: Considerando que iremos aumentar a especificação da liberação de lote, e que as normas internacionais padronizam 10% ou menos, na variação do estudo de estabilidade, iremos retomar essa variação para a padronizada de 10%, conforme já conversado com as associações na reunião de dezembro e discutido junto a CATEF.

Comentado [A28]: Melhorar essa frase, considerando que todos os métodos não farmacopeicos devem ser validados.

qualificação do equipamento e equivalência entre a absorvância específica e absorvância da substância química de referência, realizada durante a validação do produto e do(s) derivado(s). No caso de qualquer dúvida técnica, serão exigidas informações complementares, inclusive a comparação com o padrão.

O requerente-solicitante do registro deverá fornecer uma descrição dos ensaios que foram realizados em forma de tabela, ou incluir na forma de protocolo do estudo a fim de determinar o período de vida útil do produto. Estes testes devem ser listados na especificação do produto acabado, destacando aqueles utilizados apenas para este fim e não para liberação de rotina.

Comentado [A29]: Melhorar a frase, pois não a entendemos, ou retirá-la.

Para o caso de preparações com substâncias derivadas de plantas que são consideradas substância ativa em sua totalidade, uma simples determinação da estabilidade dos componentes considerados ativos não é suficiente. A estabilidade das outras substâncias / componentes também deverá ser demonstrada, tanto quanto possível, na forma de fingerprint para assegurar que o conteúdo permaneça comparável à impressão digital inicial.

Comentado [A30]: Não teremos a classificação de "outros" no país, e o fingerprint já foi abordado em parágrafo anterior. RETIRAR A FRASE.

Em casos de associação/combinação de substâncias herbais ou preparações em que não é possível determinar a estabilidade de tais componentes isolados, deve-se realizar a estabilidade do produto medicinal por ensaio de cromatografia apropriada, bem como de ensaios de método, físico e sensorial, justificando o uso de cada ensaio. Sugerem-se adequações dos métodos analíticos apresentadas pelo requerente, desde que devidamente comprovadas por meio de validação da metodologia analítica. Como análise complementar pode ser apresentada análise de CCD para comprovar a identidade do extrato contido na formulação⁽³⁾.

Comentado [A31]: Essa questão já foi bem discutida na CATEF e o que se acordou, até o momento na Anvisa, foi o determinado pela RDC 14 que é aplicado para a liberação do lote e deve ser a mesma regra aplicada para os estudos de estabilidade, assim, as associações precisam embasar melhor sua solicitação:
RDC 14/10 Art. 13. § 1º Para associações de espécies vegetais em que a determinação quantitativa de um marcador por espécie não é possível, 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.
§ 2º A impossibilidade técnica de determinação quantitativa de um marcador para cada espécie da associação deve ser devidamente justificada.

Para casos de associação/combinação de substâncias herbais ou preparações em que é conhecida a atividade terapêutica e cada componente, a variação de conteúdo durante a validade proposta não deve exceder $\pm 15\%$ do valor declarado, a menos que justificado⁽³⁾.

4.5. PADRÃO DE REFERÊNCIA

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), há dois diferentes tipos de substâncias químicas de referência (SQR) que podem ser distinguidas segundo a conexão com a quantificação das substâncias em um produto vegetal: substâncias químicas de referências primárias (Padrão Primário) e substâncias químicas de referências secundárias (Padrão Secundário) (15).

Um material de referência é preparado para ser utilizada como padrão em um ensaio, identificação ou teste de pureza. No caso de medicamentos fitoterápicos, o material de referência pode ser uma amostra da droga ou derivado vegetal, uma substância quimicamente definida, ou ainda uma classe de compostos químicos (marcador ativo ou analítico ou uma impureza conhecida). A composição do material de referência deve ser adequadamente controlada e a sua pureza deve ser mensurada por processos quantitativos validados. Para evitar conflitos de interesse, sempre que possível, o fornecedor da matéria-prima de um medicamento, não deve ser o mesmo fornecedor do material de referência.

A composição de uma SQR deve ser adequadamente controlada e a sua pureza deve ser mensurada por processos quantitativos validados. Poderão ser utilizados SQR's obtidos de Compêndios Oficiais, fornecedores qualificados ou substâncias isoladas, desde que acompanhadas de laudo de análise, incluindo resultados da análise química, físico-química e espectroscópica (tais como ressonância magnética nuclear, espectrometria de massa, infravermelho, ponto de fusão e/ou CLAE (pureza com base na área relativa do pico). Para extratos vegetais padrão, na ausência de monografia farmacopeica para espécie vegetal, deve-se apresentar laudo botânico de identificação da espécie vegetal e referência de depósito de exsiccata em instituição referenciada para fins qualitativos (2) (3).

As SQR's são estabelecidas e disponibilizadas pela Farmacopeia Brasileira, seguindo os princípios da OMS, e oficializadas pela Anvisa, sendo o seu uso obrigatório em todo território nacional. Na ausência de uma SQR da FB, é permitido o uso de SQR estabelecida por outras farmacopeias reconhecidas, conforme legislação vigente, RDC nº 37/09 (10). Na ausência dessas, devem ser utilizados padrões de referência devidamente caracterizados (9), que podem ser desenvolvidos pela indústria ou obtidos de fornecedores qualificados, desde que acompanhadas de laudo de análise, incluindo resultados da análise química, físico-química e espectroscópica [tais como ressonância magnética nuclear, espectrometria de massa, infravermelho, ponto de fusão, CLAE (pureza com base na área relativa do pico) e CG].

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), há dois diferentes tipos de substâncias químicas de referências (SQR) que podem ser distinguidas segundo a conexão com a quantificação das substâncias em um produto vegetal: substâncias química de referências primárias (Padrão de Referência Primário) e substâncias química de referências secundárias (Padrão de Referência Secundário)⁽¹⁵⁾.

As SQR's são estabelecidas e disponibilizadas pela Farmacopeia Brasileira, seguindo os princípios da OMS, e oficializadas pela Anvisa, sendo o seu uso obrigatório em todo território nacional. Na ausência de uma SQR da FB é permitido o uso de SQR estabelecida por outras farmacopeias reconhecidas, conforme legislação vigente, RDC nº 37:09⁽¹⁰⁾. Na ausência dessas, devem ser utilizados padrões de referência devidamente caracterizados⁽⁹⁾, que podem ser desenvolvidos pela indústria ou obtidos de fornecedores qualificados, desde que acompanhadas de laudo de análise, incluindo resultados da análise química, físico-química e espectroscópica [tais como ressonância magnética nuclear, espectrometria de massa, infravermelho, ponto de fusão, CLAE (pureza com base na área relativa do pico) e CG].

Um padrão de referência, ou material de referência, é uma substância preparada para ser utilizada como padrão em um ensaio, identificação ou teste de pureza. No caso de medicamentos fitoterápicos, o padrão de referência pode ser uma amostra da droga ou derivado vegetal, ou uma substância quimicamente definida (marcador ativo ou analítico ou uma impureza conhecida). A composição do padrão de referência deve ser adequadamente controlada e a sua pureza deve ser mensurada por processos quantitativos validados. Para evitar conflitos de interesse o fornecedor da matéria-prima de um medicamento, não pode ser o mesmo fornecedor do padrão de referência.

Um padrão de referência, ou material de referência, é uma substância preparada para ser utilizada como padrão em um ensaio, identificação ou teste de pureza. No caso de medicamentos fitoterápicos, o padrão de referência pode ser uma amostra da droga ou derivado vegetal, ou uma substância quimicamente definida (marcador ativo ou analítico ou uma impureza conhecida).

A composição do padrão de referência deve ser adequadamente controlada e a sua pureza deve ser mensurada por processos quantitativos validados. Poderão ser utilizados. Na ausência de SQR obtidos de Compêndios Oficiais, esses podem ser desenvolvidos pela indústria ou obtidos de fornecedores qualificados ou substâncias isoladas, desde que acompanhadas de laudo de análise, incluindo resultados da análise química, físico-química e espectroscópica (tais como ressonância magnética nuclear, espectrometria de massa, infravermelho, ponto de fusão e/ou CLAE (pureza com base na área relativa do pico) e CG. Para extratos vegetais padrão, na ausência de monografia farmacopeica para espécie vegetal, deve-se apresentar laudo botânico de identificação da espécie vegetal e referência de depósito de exsicata em instituição referenciada para fins qualitativos⁽²⁾ ⁽³⁾. Para evitar conflitos de interesse o fornecedor da matéria-prima de um medicamento, não pode ser o mesmo fornecedor do padrão de referência.

Os padrões de referência devem ser armazenados de acordo com as recomendações do fabricante para evitar degradação. Além disso, devem ser seguidas as recomendações do fabricante quanto à correta utilização, incluindo o pré-tratamento (dessecação, correção de teor, etc) dessas substâncias. Os rótulos dos padrões de referência e documentos que os acompanham devem indicar a concentração, a data de fabricação, a data em que o lacre foi

~~aberto, as condições de armazenamento e, quando aplicável, o prazo de validade e o número de controle.~~

Para análises de rotina, será permitida a utilização de padrões secundários ~~ou de trabalho~~, desde que padronizados frente a um padrão de referência primário. Deve-se determinar o teor e a identidade do marcador em relação à SQR, apresentar os dados da qualificação, nº de lote da SQR e do extrato qualificado, assim como seu prazo de validade ~~(VIDE JUSTIFICATIVA 4 – pág.6).~~

Para extratos vegetais padrão, na ausência de monografia farmacopeica para espécie vegetal, deve-se apresentar laudo botânico de identificação da espécie vegetal e referência de depósito de exsicata em instituição referenciada para fins qualitativos^{(2) (3)}.

4.15.1 SUGESTÃO DE ESTUDO PARA PADRONIZAÇÃO DE UM PADRÃO SECUNDÁRIO

Um padrão secundário ~~ou de trabalho~~ deve ser padronizado em relação a um padrão de referência primário, ~~e, e caso necessário,~~ devem ser realizadas verificações apropriadas em intervalos regulares com a finalidade de assegurar sua padronização ~~dos padrões secundários~~⁽⁹⁾. Com o intuito de efetuar uma padronização para esta técnica junto à classe de Fitoterápicos, foram propostas as seguintes recomendações:

- A avaliação do padrão secundário deve ser realizada mediante comparação a um padrão de referência primário, utilizando um método analítico validado;
- A padronização deve ser realizada pelo menos em triplicata e, no mínimo, por dois analistas com experiência na técnica exigida para a análise, que irá analisar tanto o padrão primário quanto o padrão secundário, cuja pureza se pretende determinar;
- Para confiar em um padrão de trabalho, alguns aspectos devem ser considerados, tais como:
 - A curva analítica do padrão de referência usado na quantificação deve apresentar coeficiente de correlação superior a 0,99;
 - a precisão dos resultados de teor do padrão secundário não deve ser superior a 2%;
- ~~Os equipamentos utilizados devem ser mencionados no Relatório da Padronização contendo o número do TAG e validade da calibração bem como as soluções e/ou reagentes utilizados contendo: nome, lote, marca, código do fabricante e data de validade.~~

Comentado [A32]: Sugerimos RETIRAR, todos esses parágrafos, uma vez que refere-se a BPF e o objetivo do guia é a respeito do CQ para o registro.

Comentado [A33]: RETIRAR a justificativa.

Comentado [A34]: Se o método é preciso e exato, conforme validação apresentada, não é necessária a análise com dois analistas para padronizar o padrão secundário.

Comentado [A35]: Se o método é linear, conforme validação apresentada, não é necessário reapresentar esse dado para padronizar o padrão secundário.

Comentado [A36]: Sugerimos RETIRAR, essa informação, uma vez que refere-se a BPF e o objetivo do guia é a respeito do CQ para o registro.

- O certificado de análise do padrão primário e os certificados de análise (Empresa e Fabricante) do Lote de matéria-prima devem ser anexados a esta documentação. Todos os registros gerados durante a padronização deverão ser anexados nesta documentação.
- O acompanhamento da estabilidade de teor do padrão de trabalho deve ser realizado para determinar o tempo de validade deste padrão, mediante avaliação periódica;
- ~~O padrão secundário deve ser estocado em frasco âmbar hermeticamente fechado e armazenado em dessecador a vácuo âmbar contendo sílica gel e conservado a temperatura ambiente, em geladeira ou freezer, de acordo com as suas características e como determinado durante o estudo do prazo de validade;~~
- ~~A etiqueta do padrão secundário deve conter as seguintes informações: nome e validade da matéria prima; Lote; data e validade da padronização; Potência da matéria prima e condições de armazenamento.~~

Comentado [A37]: Sugerimos RETIRAR toda essa informação, uma vez que refere-se a BPF e o objetivo do guia é a respeito do CQ para o registro.

5.6. VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

A RDC nº 14/2010 orienta que os métodos analíticos empregados para análise qualitativa e quantitativa da matéria-prima e produto acabado devem ser validados segundo parâmetros preconizados pelo RE nº 899/2003. O objetivo de uma validação é demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida, ou seja, a determinação qualitativa, semi-quantitativa e/ou quantitativa de fármacos e outras substâncias em produtos farmacêuticos. Tendo em vista as particularidades ~~das matérias-primas e dos produtos vegetais, fitoterápicos,~~ são apontadas algumas situações particulares, como descrito nos itens a seguir. O objetivo de uma validação é demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida, ou seja, a determinação qualitativa, semi-quantitativa e/ou quantitativa de fármacos e outras substâncias em produtos farmacêuticos.

Uma validação aplica-se a:

- técnicas analíticas que façam uso de cromatografia gasosa (CG), cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), métodos de análise de teor por titulometria ou espectrofotometria UV-VIS. Também ~~aplica-se~~ aplica a métodos microbiológicos, desde que observado o grau de variabilidade usualmente associado a estas técnicas.
- Deve-se utilizar substâncias de referência oficializadas pela Farmacopéia Brasileira, por outros códigos autorizados pela legislação vigente ou na sua ausência, substâncias químicas caracterizadas, provenientes de fornecedores qualificados, desde que apresentados os dados que comprovem identidade e determinação do teor real. No caso da inexistência dessas substâncias, será admitido o uso de padrões de trabalho, desde que a identidade e o teor sejam devidamente comprovados.

Comentado [A38]: Conforme preconizado pela RDC 17/10, RE 899/03 e FB.

Considerando a finalidade do método analítico, devem ser considerados os seguintes testes:

TABELA 1 CLASSIFICAÇÃO DOS TESTES, SEGUNDO SUA FINALIDADE:

Categoria	Finalidade do teste
I	Testes quantitativos para a determinação do princípio ativo em produtos farmacêuticos ou matérias-primas
II	Testes quantitativos ou ensaio limite para a determinação de impurezas e produtos de degradação em produtos farmacêuticos e matérias-primas
III	Testes de performance (por exemplo: dissolução, liberação do ativo)
IV	Testes de identificação

Fonte: RE nº 899/2003

Para cada categoria será exigido um conjunto de testes, relacionados na tabela a seguir:

TABELA 2 - ENSAIOS NECESSÁRIOS PARA A VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO, SEGUNDO SUA FINALIDADE:

Parâmetro		Categoria I	Categoria II		Categoria III	Categoria IV
			Quantitativo	Ensaio limite		
Especificidade	Seletividade	Sim	Sim	Sim	*	Sim
Linearidade		Sim	Sim	Não	*	Não
Intervalo		Sim	Sim	*	*	Não
Precisão	Repetibilidade	Sim	Sim	Não	Sim	Não
	Intermediária	**	**	Não	**	Não
Limite de detecção		Não	Não	Sim	*	Não
Limite de quantificação		Não	Sim	Não	*	Não
Exatidão		Sim	Sim	*	*	Não
Robustez		Sim	Sim	Sim	Não	Não

* pode ser necessário, dependendo da natureza do teste específico.

** se houver comprovação da reprodutibilidade não é necessária a comprovação da Precisão Intermediária. [Fonte: RE nº 899/03, adaptado.](#)

Comentado [iemg39]: O termo Especificidade pode ser substituído por Seletividade, devido a matriz complexa do fitoterápico, conforme discutido na reunião de setembro.

- Métodos farmacopeicos x não farmacopeicos

Metodologia analítica não descrita em farmacopeias e formulários oficiais reconhecidos pela ANVISA deverá ser validada segundo todos os parâmetros preconizados pela RE nº 899/03. Para metodologias analíticas descritas em farmacopeias ou formulários oficiais reconhecidos pela ANVISA, deve-se realizar uma validação parcial com o objetivo de conferir se o método é aplicável as condições do laboratório. Para tanto, deve-se avaliar, pelo menos, seletividade, exatidão, precisão ~~e robustez~~ ou justificativa técnica que comprove que a realização de um ou todos estes testes não seja necessária.

Comentado [A40]: Não entendemos a necessidade da avaliação da robustez para metodologias farmacopeicas. Qual a justificativa da necessidade da avaliação da robustez para metodologias farmacopeicas?

• Revalidações

As metodologias analíticas devem ser revalidadas no caso de mudanças significativas na obtenção ou composição da matéria-prima, mudanças na composição do produto acabado ou mudanças no procedimento analítico. Dependendo do grau de alteração realizada, apenas uma validação parcial (seletividade, exatidão e precisão) será suficiente. A empresa deve apresentar argumentos técnicos por meio de evidências, que justifiquem esta escolha.

• 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. Para avaliação deste parâmetro, podem ser utilizados os seguintes testes: ~~(não sendo obrigatória a apresentação de todos eles)~~

Comentado [A41]: Sugerimos elaborar uma tabela especificando os testes (a-i) necessários para cada técnica analítica aplicada, assim como a tabela 2 da RE 899/03, uma vez que esse material é um guia orientativo.

Comentado [iemg42]: Para ficar mais clara a leitura, essa informação foi remanejada para após a apresentação dos testes (a-i).

a) Análise qualitativa (teste de identificação): Demonstrar a capacidade de seleção do método entre compostos com estruturas relacionadas que podem estar presentes. Isto deve ser confirmado pela obtenção de resultados positivos ~~(preferivelmente em relação ao padrão material de referência conhecido)~~ em amostras contendo o analito ~~fármaco~~, comparativamente com resultados negativos obtidos com amostras que não contém o fármaco ~~analito~~, mas compostos estruturalmente semelhantes.

Comentado [iemg43]: A RE 899/03 como não se refere apenas a fitoterápicos, utiliza o termo fármaco, mas como o guia refere-se apenas a fitoterápicos, o mais adequado seria usar o termo analito. Fazer essa substituição em todo o texto.

b) Comparação de *fingerprint* de amostra e padrão: este é um teste aplicado para análises cromatográficas, principalmente quando há disponibilidade de padrões farmacopeicos das matérias-primas.

c) Análise do placebo: Caso disponível, deve-se analisar os excipientes do produto ou matéria-prima para garantir que não haja interferência nas condições da análise (mesmo

tempo de retenção para cromatografia ou absorbância no mesmo comprimento de onda de leitura, no caso de análises em espectrofotômetro UV-Vis).

d) Análise de placebo adicionado de padrão: Para confirmação do item anterior, recomenda-se a adição de padrão ao placebo para confirmação dos dados.

e) Comparação entre perfis espectrais (amostra e padrão): No caso de cromatografia líquida, deve-se comparar o perfil espectral observado nos padrões ~~disponíveis comercialmente de referência~~ e nos picos correspondentes a estes analitos, presentes na amostra. Esta comparação pode ser feita por sobreposição dos perfis ou pela avaliação da semelhança, via biblioteca espectral. Vale ressaltar que este teste considera a comparação apenas em um ponto único. Para complementar esta avaliação, deve-se analisar a pureza dos picos no padrão e nas amostras. Quanto maior a similaridade dos perfis espectrais, maior a confiança na identidade dos picos analisados.

f) Análise de pureza de pico: Em métodos cromatográficos, deve-se tomar as precauções necessárias para garantir a pureza dos picos cromatográficos. A utilização de testes de pureza de pico (por exemplo, com auxílio de detector de arranjo de fotodiodos ou espectrometria de massas) ~~são~~ é interessantes para demonstrar que o pico cromatográfico é atribuído a um só componente. Quanto mais próximo de 1.000 for o valor encontrado, maior singularidade apresenta o analito que o gerou;

g) Adição de padrão à amostra e avaliação da resposta: Para este teste, deve-se preparar uma curva de calibração do analito puro em solvente (CCAS) com no ~~mínimo~~ 5 níveis de concentração. Analisar, no mínimo 6 replicatas sem adição de padrão e 6 replicatas com, no mínimo, 3 ~~níveis~~ níveis de fortificação com o padrão, utilizando a CCAS para fornecer o resultado. Pode-se concluir que a matriz não interfere no teste para cada nível de fortificação, avaliando-se teste F (Fischer-Snedecor) e distribuição t de Student para avaliar os desvios e a média entre as amostras não adicionadas de padrão e as amostras fortificadas. Deve-se considerar os valores críticos, com 95% de confiança (MAPA 2011).

h) Comparação de curvas de padrão e amostra adicionada de padrão: Para este teste, compara-se uma curva com a substância química de referência a uma curva obtida com a amostra adicionada de quantidades crescentes de padrão. O paralelismo entre as retas indica

Comentado [A44]: INSERIR REFERÊNCIA, conforme foi discutido na última reunião, e padronizar a citação com a numeração, conforme está em todo o guia.

ausência de efeito da matriz na quantificação dos analitos. Este paralelismo pode ser confirmado numericamente mediante comparação dos coeficientes angulares das duas retas.

Comentado [A45]: Inserir referência de Sneider ..., conforme mencionado por Luzia, na última reunião.

i) Análise de impurezas da amostra e/ou amostras submetidas a condições de estresse:

Começo Quando a identidade das impurezas para fitoterápicos não é conhecida ou mesmo quando não há disponibilidade de substâncias de referência para tal, recomenda-se submeter as amostras a condições de estresse (por ex. luz, calor, umidade, hidrólise ácida/básica, oxidação) e avaliar a permanência da pureza cromatográfica do pico ou mesmo comparação do perfil espectral para métodos espectrofotométrico. Para este propósito, as amostras utilizadas nos ensaios de condições extremas, são estudadas cuidadosamente para provar que nenhum produto de degradação conhecido ou desconhecido possa perturbar o sinal do analito. A análise de pureza de pico das amostras estressadas deve ser realizada para confirmar a ausência de produto de degradação de tempo de retenção semelhante ao marcador.

A obrigatoriedade de apresentação dos testes acima descritos irá depender da técnica utilizada.

• Linearidade

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.

Recomenda-se que a linearidade seja determinada pela análise de, no mínimo, 5 concentrações diferentes de substância química de referência, na faixa de 80-120% da concentração teórica do teste. O intervalo do teste deve abranger os limites estabelecidos pela amostra ou pelo processo em questão e estando próximos a eles. Caso o limite superior e inferior sejam muito distantes, mais pontos equidistantes devem ser incluídos.

Para fitoterápicos, recomenda-se a avaliação da linearidade principalmente sendo realizada com utilização da amostra. Esta estratégia visa comprovar que o método é linear para a amostra, considerando todas as suas etapas.

Comentado [iemg46]: Não vemos a obrigatoriedade desse teste ser feito com a amostra. Por que motivo a linearidade teria que ser feita com amostra?

Se houver relação linear aparente após exame visual do gráfico, os resultados dos testes deverão ser tratados por métodos estatísticos apropriados para determinação do coeficiente de correlação, intersecção com o eixo Y, coeficiente angular, desvio padrão relativo e demonstração que os resíduos da regressão linear estão aleatoriamente distribuídos. O critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação (r) deve ser = 0,99.

Comentado [A47]: Aguardar o posicionamento e confirmação de todos os associados, sobre a alteração do (r), conforme discutido na última reunião, UMA VEZ QUE O ADOTADO HOJE É 0,98. Conforme discutido na reunião da CATEF, os pontos que já foram abertos em relação aos medicamentos sintéticos não deveriam retroceder.

- **Intervalo de aplicação**

O intervalo de aplicação é a faixa entre os limites de quantificação superior e inferior de um método analítico. Representa a faixa avaliada durante a avaliação que demonstrou resultados precisos, lineares e exatos. Esta faixa de aplicação deve abranger a especificação da matéria-prima ou produto, levando em consideração o objetivo proposto para o método.

- **Precisão**

A precisão é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. Esta é considerada em três níveis.

- Repetibilidade (precisão intra-corrida): concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação. A repetibilidade do método é verificada por, no mínimo, 9 (nove) determinações, contemplando o intervalo linear do método, ou seja, 3 (três) concentrações, baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas cada ou mínimo de 6 determinações a 100% da concentração do teste;

- Precisão intermediária (precisão inter-corridas): concordância entre os resultados do mesmo laboratório, mas obtidos em dias diferentes, com analistas diferentes e/ou equipamentos diferentes. Para a determinação da precisão intermediária recomenda-se um mínimo de 2 dias diferentes com analistas diferentes.

- Reprodutibilidade (precisão inter-laboratorial): concordância entre os resultados obtidos em laboratórios diferentes como em estudos colaborativos, geralmente aplicados à padronização de metodologia analítica, por exemplo, para inclusão de metodologia em farmacopéias. Estes dados não precisam ser apresentados para a concessão de registro.

A precisão de um método analítico pode ser expressa como o desvio padrão ou desvio padrão relativo (coeficiente de variação) de uma série de medidas. A precisão pode ser expressa como desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV%), segundo a fórmula,

$$DPR = \frac{DP}{CMD} \times 100\%$$

O valor máximo aceitável deve ser definido de acordo com a metodologia empregada, a concentração do analito na amostra, o tipo de matriz e a finalidade do método. Os resultados de desvio padrão relativo não deve ser superior a 5%.

Para a avaliação da precisão intermediária e, principalmente da reprodutibilidade, recomenda-se ainda, a realização do teste F (para comparação de variâncias) e teste t de student para comparação entre as médias obtidas. Para tanto, deve-se comparar aos valores críticos com 95% de confiança.

Comentado [A48]: Aguardar o posicionamento e confirmação de todos os associados, sobre a alteração do DPR, conforme discutido na última reunião, UMA VEZ QUE O ADOTADO HOJE É 15%.

• Exatidão

A exatidão de um método pode ser definida como a concordância entre o resultado de um ensaio e o valor de referência aceito como convencionalmente verdadeiro.

Como o ativo do medicamento fitoterápico é uma matriz complexa e não existe o placebo (extrato sem marcador), este teste deve ser avaliado pela adição de padrão de referência de concentração conhecida a uma amostra da matéria-prima ou produto. Deve-se utilizar uma amostra a 50% e, a ela, devem ser adicionadas quantidades suficientes de padrão para obter as concentrações teóricas baixa, média (100%) e alta, segundo intervalo estabelecido no teste de linearidade. Este intervalo deve ser selecionado a fim de abranger todo o intervalo de aplicação do método.

A avaliação da exatidão também pode ser realizada pela comparação dos resultados obtidos com aqueles resultantes de uma segunda metodologia bem caracterizada, cuja exatidão tenha sido estabelecida.

A exatidão do método deve ser determinada após o estabelecimento da linearidade, do intervalo linear e da seletividade do mesmo, sendo verificada a partir de, no mínimo, 9 (nove) determinações contemplando o intervalo linear do procedimento, ou seja, 3 (três) concentrações, baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas cada. A exatidão é expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente:

$$\text{Exatidão} = \frac{\text{concentração média experimental}}{\text{concentração teórica}} \times 100$$

• Robustez

O teste de robustez é a medida de sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações nos parâmetros analíticos. Para tanto, devem ser identificadas as etapas críticas do procedimento em questão e podem ser considerados os itens propostos pelo quadro a seguir:

QUADRO 3 - FATORES QUE DEVEM SER CONSIDERADOS NA DETERMINAÇÃO DA ROBUSTEZ DO MÉTODO ANALÍTICO

Preparo das Amostras	<ul style="list-style-type: none"> · Estabilidade das soluções analíticas · Tempo de extração
Espectrofotometria	<ul style="list-style-type: none"> · Variação do pH da solução · Temperatura · Diferentes fabricantes de solventes
Cromatografia Líquida	<ul style="list-style-type: none"> · 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	<ul style="list-style-type: none"> · Diferentes lotes ou fabricantes de colunas · Temperatura · Velocidade do gás de arraste

Fonte: RE nº 899/03.

6.7. ROTULAGEM

A regulamentação da rotulagem de fitoterápicos segue a [RDC nº 71/09](#), que dispõe sobre as embalagens. Essa norma revogou em parte [RDC nº 333/03](#) que ainda está vigente quanto à elaboração de nomes de medicamentos, em conjunto com o disposto na Lei 6360/76 e no Decreto 79094/77. Esta resolução não é específica para fitoterápicos, mas contempla itens que versam apenas sobre o assunto, como: a obrigação de inclusão a nomenclatura botânica (gênero e espécie) e do texto “FITOTERÁPICO”, em caixa alta e com tamanho de letra de 30% do nome de marca do produto. Não são permitidas referências a “Medicamentos Naturais” ou congêneres, que transmitam ao consumidor a ideia de produto inócuo ou possuidor de propriedades especiais. Pode-se especificar o tipo de derivado de droga vegetal utilizado (extrato, suco, óleo e outros) logo após ou abaixo da nomenclatura botânica.

Especificamente com relação aos nomes comerciais adotados para fitoterápicos, a RDC 333/03 explicita a possibilidade de adotar o nome popular ou sinônimo usual na literatura técnica. Na falta destes, poderá ser adotada uma parte da nomenclatura botânica associada ao nome da empresa. Após o nome comercial deve estar presente a nomenclatura botânica.

Deve-se observar também o nome comercial escolhido para o fitoterápico de modo a não induzir o consumidor a erro ao solicitar um nome semelhante a outro existente no mercado, segundo a [Lei 6.360/76](#) e o item 3.4, do anexo da [RDC 333/03](#). É necessário que haja uma distinção em pelo menos três letras, com relação ao nome comercial de outro produto já comercializado. Outro aspecto importante é a proibição de designações, nomes geográficos, símbolos, figuras, desenhos ou quaisquer indicações na rotulagem dos produtos que possibilitem interpretação falsa, erro ou confusão quanto à origem; procedência, natureza, composição ou qualidade, ou que atribuam ao produto, finalidades ou características diferentes daquelas que realmente possua:

As informações requeridas para a rotulagem e bula dos medicamentos fitoterápicos devem estar de acordo com as especificações da matéria-prima vegetal.

Exemplos:

Extrato Padronizado: Castanha da Índia

Dados do extrato

Matéria-prima: Extrato seco de *Aesculus hippocastanum*

Parte utilizada: sementes

Solvente de extração: Metanol 80% (V/V)

Relação droga-~~derivado~~extrato genuíno: 5-8:1 ([recalcular para o derivado e não para o ext. genuíno](#))

Excipiente: maltodextrina 5-30% (ou seja, 70-95% ~~de extrato genuíno~~).

Padronização: 20% (18-22%) de glicosídeos triterpênicos calculados como escina.

Considerando um produto em cápsulas gelatinosas duras, contendo 200 mg da matéria-prima do exemplo acima, e considerando as opiniões aqui colocadas, a rotulagem e bula seguiriam o seguinte modelo:

Cada cápsula contém:

Extrato metanólico seco das sementes de *Aesculus hippocastanum*200 mg*

*Equivalente a 40 mg de glicosídeos triterpênicos, calculados como escina

Extrato Quantificado: Hipérico

Dados do extrato

Matéria-prima: Extrato seco de *Hypericum perforatum*

Parte utilizada: partes aéreas

Solvente de extração: Metanol 80% (V/V)

Relação droga-~~derivado~~~~extrato genuíno~~: 3-6:1 (recalcular para o derivado e não para o extrato genuíno)

Excipiente: maltodextrina 20%

Doseamento marcador químico: 0,17 a 0,23% de hipericinas totais expressas em hipericina.

Considerando um produto em cápsulas gelatinosas duras, contendo 100 mg da matéria-prima do exemplo acima, e considerando as opiniões já colocadas, a rotulagem e bula seguiriam o seguinte modelo:

Cada cápsula contém:

Extrato metanólico seco das partes aéreas de ~~e~~ *Hypericum perforatum*100 mg*

*Equivalente a 0,2 mg de hipericinas totais expressas em hipericina

Outros extratos: Valeriana

Dados do extrato

Matéria-prima: Extrato seco de *Valeriana officinalis*

Parte utilizada: raiz

Solvente de extração: Etanol 70% (V/V)

~~Relação droga-extrato genuíno: 2,4-4,8:1~~

Relação droga-derivado : 3-6:1

Excipiente: maltodextrina 20%

Doseamento marcador químico: 0,8-1,2% de ácidos sesquiterpênicos expressos em ácido valerênico.

Considerando um produto em cápsulas gelatinosas duras, contendo 200 mg da matéria-prima do exemplo acima, e considerando as opiniões já colocadas, a rotulagem e bula seguiriam o seguinte modelo:

Cada cápsula contém:

Extrato [etanólico](#) seco das [raízes de](#) *Valeriana officinalis* (3-6:1).....200 mg

7.8. LISTA DE TESTES PARA O CONTROLE DE QUALIDADE

QUADRO 4 – TESTES PARA O CONTROLE DE QUALIDADE DA MATÉRIA-PRIMA DROGA VEGETAL

TIPO DE TESTE	TESTE	MÉTODO DE REFERÊNCIA SUGERIDO	CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO	OBSERVAÇÕES
Identidade	Autenticidade, caracterização organoléptica, identificação macroscópica e microscópica	Específico por planta	A amostra deverá apresentar os requisitos mínimos especificados na monografia ¹	
Pureza e integridade	Cinzas totais	Farm. Brasileira	Limites farmacopeicos ⁴	
	Cinzas insolúveis em ácido clorídrico	Farm. Brasileira	A diferença entre duas pesagens sucessivas não é maior do que 1 mg ²	
	Umidade	Farm. Brasileira	Limites farmacopeicos	
	Perda por dessecação	Farm. Brasileira	Limites farmacopeicos	No caso de ser a água a única substância volátil, usar umidade ^{1,3}
	Pesquisa de matérias estranhas	Farm. Brasileira	Menor que 2% ¹	
Contaminantes microbiológicos	Bactérias aeróbias mesófilas	Farm. Brasileira	Máx. 10 ³ UFC/g ou mL ¹	
	Bolores e leveduras	Farm. Brasileira	Máx. 10 ² UFC/g ou mL ¹	
	<i>Salmonella</i> spp.	Farm. Brasileira	Ausência/10 g ou 10 mL ¹	
	<i>Escherichia coli</i>	Farm. Brasileira	Ausência/1 g ou mL ¹	

Comentado [iemg49]: Conforme comentado no texto, esses quadros devem ser inseridos no meio do texto, no momento em que são abordados, para que a leitura e compreensão fique mais fácil, e não como anexos

Comentado [iemg50]: Inserir metais pesados e avaliação de aflatoxinas, conforme as exigências da RDC 14/10. Na legenda do quadro, informar que essa é uma lista não exaustiva de testes, para que fique claro para as empresas que outros testes referentes à identidade e qualidade da matéria-prima podem ser solicitados pela Anvisa, caso ocorram dúvidas ou ocorrências que dêem ensejo a avaliações complementares.

Comentado [iemg51]: Segundo a referência citada da FB, o máximo permitido para esse item é 10⁴ e não 10³. O guia deve sempre conter o mantido nas normas e Farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, uma vez que esse material é um guia de orientação.

Comentado [iemg52]: sp. é diferente de spp., o termo correto é spp. (e grafado sem estar em itálico, conforme as normas internacionais de nomenclatura botânica) conforme está na FB. spp. se refere a várias espécies de um mesmo gênero e sp. se refere a uma única espécie de um gênero.

Comentado [iemg53]: O valor foi alterado para adequar-se ao disposto na referência citada.

	<i>Staphylococcus aureus</i>	Farm. Brasileira	Ausência/1 g ou mL ¹	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Farm. Brasileira	Ausência/g ¹	Se aplicável
Perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica	Identificação por TLC CCD ou outros	Farm. Brasileira	Característico para o item ⁴	
Análise quantitativa dos marcadores	HPLCCLAE UV Titulação Outros		Característico para o item ⁴ Marcador ativo: 85 a 115%* (desde que não ultrapasse a janela terapêutica) Marcador analítico: 80 a 120%	

Comentado [iemg54]: O documento deve conter siglas em português, sendo possível, em um momento do texto, informar a respectiva sigla em inglês. Aqui, ela pode aparecer na legenda.

Comentado [iemg55]: Alterado conforme discutido na última reunião.

¹FB, última edição; ²Ph. Eur.; ³USP; ⁴Guia do Canadá (VER JUSTIFICATIVA 2 – pág.3); CLAE – cromatografia líquida de alta eficiência (sigla em inglês, HPLC); CCD – cromatografia em camada delgada (sigla em inglês, TLC)

Comentado [iemg56]: Referenciar todas as siglas, após o quadro, conforme aqui, nos demais quadros.

QUADRO 5 – TESTES PARA O CONTROLE DE QUALIDADE DO DERIVADO VEGETAL

TIPO DE TESTE	TESTE	MÉTODO DE REFERÊNCIA SUGERIDO	CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO	OBSERVAÇÕES
Caracterização físico-química do extrato líquido	Caracterização organoléptica		Específico para o item	
	Resíduo seco	Farm. Brasileira	especificado na monografia ¹	
	pH	Farm. Brasileira	Específico para o item	
	Teor alcoólico	Farm. Brasileira	especificado na monografia ¹	
	Densidade	Farm. Brasileira	especificado na monografia ¹	
Caracterização físico-química do extrato seco	Umidade	Farm. Brasileira	especificado na monografia ¹	
	Perda por dessecação	Farm. Brasileira	Limites farmacopeicos ²	No caso de ser a água a única substância volátil, usar umidade ^{1,3}
	Solubilidade		Específico para o item	
	Densidade aparente	USP	Específico para o item	
Caracterização físico-química de óleos essenciais	Densidade	Farm. Brasileira	Específico para o item	
	Índice de refração	Farm. Brasileira	Específico para o item	
	Rotação óptica	Farm. Brasileira	Específico para o item	
Caracterização físico-química de	Índice de acidez	Farm. Brasileira	Específico para o item	
	Índice de éster	USP	Específico para o item	

Comentado [iemg57]: Inserir metais pesados e avaliação de aflatoxina, conforme as exigências da RDC 14/10. Da mesma forma que o comentário do quadro anterior, informar na legenda do quadro que essa é uma lista não exaustiva de testes.

óleos fixos	Índice de iodo	Farm. Brasileira	Específico para o item	
Perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica	Identificação por <u>TLCCCD</u>	Farm. Brasileira	Característico para o item ²	
Análise quantitativa dos marcadores	<u>HPLCCCLAE</u> UV Titulação Outros		Ext. Padronizado: 90 a 110%; Ext. Quantificado: 85 a 115%; Outros extratos: limites definidos. <u>Marcador ativo: 85 a 115%* (desde que não ultrapasse a janela terapêutica)</u> <u>Marcador analítico: 80 a 120%</u>	
Contaminantes microbiológicos	Bactérias aeróbias mesófilas	Farm. Brasileira	Máx. 10 ^{4,3} UFC/g ou mL ¹	
	Bolores e leveduras	Farm. Brasileira	Máx. 10 ^{2,3} UFC/g ¹	
	<i>Salmonella</i> spp.	Farm. Brasileira	Ausência/10 g ¹	
	<i>Escherichia coli</i>	Farm. Brasileira	Ausência/10 g ¹	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Farm. Brasileira	Ausência/g ¹	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Farm. Brasileira	Ausência/g ¹	
	Enterobactérias	Farm. Brasileira	Máx. 10 ² UFC/g	

Comentado [iemg58]: Segundo a referência citada da FB, o máximo permitido para esse item é 10⁴ e não 10^{4,3}, deve sempre manter o mantido nas normas e FB reconhecidas pela Anvisa, uma vez que esse material é um guia de orientação.

Comentado [iemg59]: Segundo a referência citada da FB, o máximo permitido para esse item é 10³ e não 10², deve sempre manter o mantido nas normas e FB reconhecidas pela Anvisa, uma vez que esse material é um guia de orientação.

Formatado: Fonte: Não Itálico

¹FB, última edição; ²Guia do Canadá; ³USP (VER JUSTIFICATIVA 2 – pág.3).

QUADRO 6 – TESTES PARA O CONTROLE DE QUALIDADE DE PRODUTOS ~~TERMINADOS~~ ACABADOS.

TIPO DE TESTE	TESTE	MÉTODO DE REFERÊNCIA SUGERIDO	CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO/ OBSERVAÇÕES	FORMA FARMACÊUTICA ESPECÍFICA
Identidade	Características organolépticas (cor, aparência, odor)		Específico para o item	
Testes de performance	Desintegração (quando aplicável)	Farm. Brasileira	≤45 min (não revestido) ¹ ≤60 min (revestido) ¹	Sólida
	Dissolução (quando aplicável)	Farm. Brasileira	Critério de aceitação da FB	Sólida
	Dureza	Farm. Brasileira	O resultado do teste é informativo ²	Sólida
	Friabilidade (quando aplicável)	Farm. Brasileira	Nenhum comprimido pode apresentar-se ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia ²	Sólida (comprimidos não revestidos)
	pH	Farm. Brasileira	Específico para o item	Líquida

Comentado [iemg60]: Na legenda do quadro informar que essa é uma lista não exaustiva de testes. Conforme comentário anterior do quadro 5.

Comentado [iemg61]: A RDC 14/10 adota a terminologia "produto acabado", sugere-se então que o mesmo termo seja adotado.

Comentado [iemg62]: Esse valor é o limite adotado pelo Guia do Canadá, diferente do adotado na FB. Necessidade de pedir alteração a FB

	Densidade	Farm. Brasileira	Específico para o item	Líquida
	Volume	Farm. Brasileira	O volume médio não é inferior ao volume declarado e o volume individual de nenhuma das unidades testadas é inferior a 95,0% do volume declarado ²	Líquida
Perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica	Identificação por <u>TLCCCD</u>	Farm. Brasileira	Característico para o item ²	
<u>Teor/potência</u> <u>Análise quantitativa dos marcadores</u>	Teor (ex. mg) de ativo por unidade de dose		<u>Marcador ativo: 85 a 115% (desde que não ultrapasse a _____ janela terapêutica)</u> <u>Marcador analítico: 80 a 120%90 a 110% da _____ quantidade declarada em bula¹</u>	
	Variação de peso médio	Farm. Brasileira	Limites farmacopeicos ²	
Limites microbiológicos	Bactérias aeróbias mesófilas	Farm. Brasileira	Máx. 10 ³ UFC/g ²	
	Bolores e leveduras	Farm. Brasileira	Máx. 10 ² UFC/g ²	
	<i>Salmonella</i> spp.	Farm. Brasileira	Ausência/10 g ²	
	<i>Escherichia coli</i>	Farm. Brasileira	Ausência/g ²	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Farm. Brasileira	Ausência/g ²	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Farm. Brasileira	Ausência/g ²	

	(se aplicável)			
	<i>Candida albicans</i> (se aplicável)	Farm. Brasileira	Ausência/g ²	

¹Guia do Canadá; ²FB, última edição.

Comentado [iemg63]: Os quadros 5 e 6, a referência da FB é a citação de número 1. Para evitar confusão na leitura dos quadros, esse mesmo padrão deve ser adotado nesse quadro. Devem estar presentes em todo o texto apenas informações constantes na 5ª Ed. Da Farmacopeia Brasileira, e não de edição anteriores revogadas.

8.9. ANEXOS

- ANEXO 1 – Justificativas
- ANEXO 2 – Planilha comparativo Definições
- ANEXO 3 – Planilha comparativo Padrão de Referência
- ANEXO 4 – Planilha comparativo Estabilidade
- ANEXO 5 – Planilha comparativo Validação de Métodos
- ANEXO 6 – Planilha comparativo Métodos Gerais Droga Vegetal
- ANEXO 7 – Planilha comparativo Métodos Gerais Derivado Vegetal
- ANEXO 8 – Planilha comparativo Métodos Gerais Produto Acabado
- ANEXO 9 – Relatório Alcachofra
- ANEXO 10 – Relatório da Castanha da Índia
- ANEXO 11 – Relatório Espinheira Santa
- ANEXO 12 – Relatório Guaco
- ANEXO 13 – Relatório Soja

Comentado [iemg64]: Solicitamos que sejam retirados todos os anexos do guia, conforme discutido nos comentários anteriores.

9. BIBLIOGRAFIA REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 971 de 03/05/2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas, e Complementares, no SUS.2006.
2. Consolidado de Normas da Cofid Versão III, junho de 2010.
3. EMEA. Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances¹, herbal preparations² and herbal medicinal products³/traditional herbal medicinal products. 31 March 2011. EMA/CPMP/QWP/2820/00 Rev. 2.
4. products., EMEA. Guideline on quality of herbal medicinal products¹/traditional herbal medicinal. 31 march 2011. EMA/CPMP/QWP/2819/00 Rev.2.
5. EMEA /3626/214869, Reflection Paper on Stability Testing of Herbal Medicinal Products and Traditional Herbal Medicinal Products. London, 7 january 2009. EMA/HMPC/3626/2009.

6. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução -RDC nº 24, de 14 de junho de 2010¹. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. 2010¹.

7. BRASIL. Presidência da República. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. 2006.

8. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 14, de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. 2010.

9. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 17, de 16¹⁹ de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas práticas de fabricação de medicamentos. 2010.

10. Farmacopeia Brasileira 5º edição, Brasília, 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

11. Directorate.2007, CANADA. Evidence for Quality of Finished Natural Health Products. Natural Health Products.

12. Farmacopeia Europeia, 7º edição, 2011.

13. “Herbal Medicinal Products” (Gaedke-Steinhoff-2003), páginas 25 e 26.

14. WHO. Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants. 1 vol. Geneve: World Health Organization, 2003.

15. Reif K., Sievers J., Steffen J-P. O papel dos padrões químicos de referência como instrumentos analíticos no estabelecimento da qualidade de materiais botânicos- uma perspectiva europeia. HerbalGram, 63: 38-43, 2004.

16. ICH, Guidance for Industry Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products. U.S. Department of Health and Human Services.November 2003 Rev. 2.

17. Steinhoff., Sugestão de conceito segundo livro Herbal Medicines Products- Gaedke-.

Comentado [iemg65]: Inserir a referência completa

Anexo 1

JUSTIFICATIVAS

JUSTIFICATIVA 1 -CLASSIFICAÇÃO DOS DERIVADOS EM 3 CATEGORIAS	
44	
JUSTIFICATIVA 2 -CLASSIFICACAO DOS DERIVADOS VEGETAIS <i>VERSUS</i> CQ	
45	
JUSTIFICATIVA 3 -JUSTIFICATIVAS REFERENTES AO ESTUDO DE ESTABILIDADE	47
JUSTIFICATIVA 4 -PADRÃO DE REFERÊNCIA	
48	
JUSTIFICATIVA 5 -VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS	
50	

1 CLASSIFICAÇÃO DOS DERIVADOS EM 3 CATEGORIAS

É sabido que a ação de um fitoterápico é baseada na sinergia das diversas substâncias presentes em uma matriz complexa (conceito inerente ao fitoterápico). É rara a situação onde o princípio ativo isolado exerce a mesma ação ou ação similar ao extrato total. É importante enfatizar que dentro do universo dos produtos naturais onde poucas espécies vegetais apresentam estudos indicando qual a(s) substância(s) responsável pela atividade terapêutica, ter faixas restritas para o marcador não garante a melhoria da qualidade do produto, já que nesta situação o extrato assume o papel de princípio ativo. Assim, o controle de teor de um único marcador analítico apenas controla parcialmente o teor do fitocomplexo, onera o medicamento fitoterápico e estimula adulterações por adição do marcador analítico.

Dentro deste cenário, a relação planta: extrato vegetal e o perfil cromatográfico são extremamente relevantes e determinantes tanto para a qualidade quanto para a eficácia do fitoterápico. Importante salientar ainda que a análise quantitativa dos marcadores representa uma etapa importante para o controle de qualidade e de processo dos insumos vegetais e dos fitoterápicos.

A classificação proposta no GUIA ORIENTATIVO PARA CONTROLE DA QUALIDADE EM INSUMOS VEGETAIS E MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS foi baseada no conceito já entendido e praticado em países da Comunidade Europeia e Canadá, onde a dose normalmente é calculada em função da relação *droga: extrato* e não em relação ao marcador.

Os medicamentos fitoterápicos comercializados no Brasil nem sempre apresentam padronização relacionada à atividade terapêutica dos constituintes relevantes. Na maioria das situações, a padronização é realizada dentro de intervalos de variação para os marcadores, independente da sua contribuição com a atividade terapêutica. Como consequência, a proporção de extrato genuíno (extrato sem excipientes) é sempre variável.

Uma vez utilizando esta classificação, entende-se que os estudos com espécies brasileiras seriam estimulados. O estabelecimento de critérios bem definidos para a classificação dos produtos levará a uma competição pelo mercado, o que impõe às empresas o investimento cada vez maior em estudos de seus produtos visando a apresentação destes à classe médica como um diferencial.

Comentado [c66]: Conforme já comentado, as justificativas servem para que sejam discutidas as modificações propostas, não precisando/devendo estar presentes na redação final do guia de controle de qualidade. As associações podem inserir essas justificativas em seus sites, documentos, no documento que enviarão a Diretoria da Anvisa, mas estas não devem permanecer no Guia final. Caso queiram utilizar essas justificativas em outros documentos, o texto precisa ser modificado em algumas partes como demonstrado.

Comentado [c67]: Isso não é verdade, ocorre muito pra fito, essas frases precisariam ser referenciadas

2 CLASSIFICAÇÃO DOS DERIVADOS VEGETAIS VERSUS CQ

A lista sugerida no GUIA ORIENTATIVO PARA CONTROLE DA QUALIDADE EM INSUMOS VEGETAIS E MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS diz respeito às plantas que têm maior número de produtos registrados na ANVISA, anexamos o relatório das cinco cujas classificações e justificativas já foram trabalhadas. As entidades (ABIFISA - Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde, a ALANAC - Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais e a ABIFINA - Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades) e por meio de suas empresas associadas, comprometem-se a contribuir com a COFID para tornar esta lista maior, tornando o entendimento sobre esta classificação cada vez mais padronizado e, consequentemente de fácil utilização.

Quando não houver classificação do derivado vegetal em questão nesta lista ou em nenhum compêndio oficial, cabe à empresa apresentar a justificativa técnica que embasa a correlação do ativo com a atividade terapêutica.

A ANVISA tem exigido para fitoterápicos, intervalos de especificações com a mesma rigidez que para produtos sintéticos ($\pm 10\%$) sem a consideração de ajustes. Com o cálculo atual, estes 10% contemplam o intervalo da especificação do marcador na matéria-prima (dificilmente inferior a $\pm 10\%$), variações do processo produtivo (formulação e mistura), variações de peso médio para comprimidos e cápsulas ($\pm 5\%$ ou $\pm 7,5\%$) além das variações do método analítico (com várias etapas na maioria dos casos). Se computarmos todos estes erros, este limite de 10% não é suficiente.

Exemplificando, a combinação de todas estas variações, marcador + 15%, peso médio do produto acabado + 5% e variações de método analítico +3%, teremos um desvio aproximadamente 23% em relação ao declarado.

Assim, as entidades entendem que, para as categorias “Padronizados” (marcadores apresentam relação direta com a atividade terapêutica) e “Quantificados” (os constituintes definidos como marcadores contribuem com atividade terapêutica), deve ser considerada a realização de ajuste do teor do marcador (correção de potência) para eliminar uma das variáveis que dificulta atingir o limite de 10%, deixando esta variação para a combinação dos desvios possíveis do processo produtivo e do método analítico.

Entende-se que a realização do ajuste, fará com que o paciente sempre encontre a mesma quantidade dos ativos responsáveis pela ação do medicamento fitoterápico lote a lote.

Esta é a forma praticada pela Comunidade Europeia, pois, no caso dos derivados padronizados e quantificados, por exemplo, a especificação da matéria-prima apresenta uma

Comentado [iemg68]: Conforme já comentado, a Anvisa não adotará, até o momento a classificação dos derivados vegetais. Caso haja a publicação desses anexos no site das Associações, há a necessidade de adequar o texto para a classificação dos marcadores e não dos derivados ou extratos.

Formatado: Realce

Comentado [c69]: Todo esse texto relacionado a extratos padronizados, quantificados e outros deve ser ajustado já que não será a padronização adotada.

variação máxima de $\pm 10\%$ do que é declarado no rótulo) e esta é superior aquela do produto acabado — (variação permitida de $\pm 5\%$, intervalos maiores apenas com justificativa).

Comentado [c70]: Esses valores não estão corretos

Desta forma, nestes casos, a composição do produto final será variável para que se possa compensar a variabilidade do extrato. Portanto consequentemente, apenas com a possibilidade de ajuste da quantidade de extrato no produto é possível atingir estes valores.

Para a categoria denominada *Outros* (atividade terapêutica comprovada pelo uso tradicional e/ou baseado em atividade farmacológica, porém os constituintes responsáveis pela atividade terapêutica não são conhecidos), o raciocínio de manter o intervalo de especificação de $\pm 10\%$ para os erros de processo e método analítico seria mantido.

A especificação do derivado vegetal de $\pm 10\%$ considerando o intervalo do marcador do extrato, sendo 90% do limite mínimo a 110% do limite máximo.

Exemplificando, para o Extrato Seco de *Crataegus* com limites entre 0,5 – 0,8% de flavonóides totais, expressos como hiperosídeo teremos então o seguinte intervalo 0,45 – 0,88%.

Formatado: Fonte: Itálico

Porém, neste tipo de extrato não se propõe a correção tendo em vista que a substância ativa é o extrato genuíno, não sendo coerente a realização de ajustes para uma quantidade de constituintes que é utilizado apenas como marcador analítico.

As análises, métodos e especificações sugeridas para a droga vegetal, derivado vegetal e produtos acabados foram baseadas em um levantamento destas informações presentes em várias farmacopeias e normas nacionais e internacionais, como presentes nos quadros 6, 7 e 8 do GUIA ORIENTATIVO PARA CONTROLE DA QUALIDADE EM INSUMOS VEGETAIS E MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS.

Comentado [c71]: Porém, as normas sanitárias afirmam que podem ser utilizadas outras Farmacopeias reconhecidas apenas quando o método não estiver presente na Brasileira

O QUADRO 6 e 7 do guia supracitado não contemplam os métodos e critérios para metais pesados, pesticidas, resíduos de solventes e aflatoxinas. Sugere-se que estes assuntos sejam mais bem discutidos antes de sugerir estes limites.

Comentado [c72]: Precisamos discutir então na próxima reunião, já que todos esses itens precisam estar definidos para a publicação de um guia

Os testes (métodos e especificações) propostos nos quadros 5, 6 e 7 do GUIA ORIENTATIVO PARA CONTROLE DA QUALIDADE EM INSUMOS VEGETAIS E MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS foram baseados em um levantamento realizado em várias farmacopeias e legislações nacionais e internacionais, como pode ser visto nos anexos:

- ANEXO 6 – Planilha comparativo Métodos Gerais Droga Vegetal
- ANEXO 7 – Planilha comparativo Métodos Gerais Derivado Vegetal
- ANEXO 8 – Planilha comparativo Métodos Gerais Produto Acabado

3 JUSTIFICATIVAS REFERENTES AO ESTUDO DE ESTABILIDADE

O acompanhamento dos produtos de degradação não será exigido tendo em vista o desconhecimento da sua identidade, inexistência de métodos analíticos oficiais para quantificação além de ausência de substâncias de referências para tal fim.

O critério para queda do teor dos ativos no estudo de estabilidade foi mantido conforme o Posicionamentos da CATEF quanto ao registro de Medicamentos Fitoterápicos e Controle de qualidade de extratos vegetais e fitoterápicos, com o valor será de 1510% referente ao tempo 0 (zero), independente da categoria em que o extrato tenha sido classificado. Vale ressaltar o desconhecimento das alterações que podem ocorrer em amostras vegetais durante o estudo de estabilidade bem como pela ausência de métodos analíticos oficiais para acompanhar o comportamento deste tipo de produtos.

Comentado [c73]: Por as informações no Guia, não em anexo. Conforme já discutido previamente, não se exigirá enquanto não houver método elaborado para a espécie

Comentado [iemg74]: Conforme discutido anteriormente.

4. PADRÃO DE REFERÊNCIA

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), há dois diferentes tipos de substâncias químicas de referências que podem ser distinguidas segundo a conexão com a quantificação das substâncias em um produto vegetal: substâncias de referências primárias (Padrão de Referência) e substâncias de referências secundárias (Padrão Secundário). (Reif K., 2004)

Como, até o momento, não se encontram disponíveis comercialmente SQR para plantas medicinais através da Farmacopeia Brasileira, a possibilidade de utilização destas oriundas de fornecedores não farmacopeicos poderia tornar o processo de validação bem como o controle de qualidade, mais eficiente e eficaz. Sugere-se que a caracterização seja comprovada por duas técnicas independentes, quando aplicável. Esta comprovação é suficiente para garantir a confiabilidade dos resultados como já aceito em casos onde o padrão farmacopeico não está disponível;

Esta sugestão é aplicável, mesmo com a possibilidade de obtenção destas substâncias por farmacopeia oficiais, desde que o teor e identidade sejam devidamente comprovados, acompanhados de certificado de análise completo.

Para extratos vegetais padrão, na ausência de monografia farmacopeica da espécie vegetal, deve acompanhar laudo botânico de identificação da espécie vegetal e referência de depósito de exsicata em instituição referenciada. Vale, ainda, ressaltar que os padrões de referência oficiais devem ser utilizados somente para o propósito descrito na respectiva monografia.

No EMA 2820, um padrão de referência, ou material de referência, é uma substância preparada para ser utilizada como padrão em um ensaio, identificação ou teste de pureza. No caso de medicamentos a base de plantas, o padrão de referência pode ser uma amostra da substância da planta, uma amostra da preparação da planta exemplo extrato ou tintura, ou uma substância quimicamente definida, exemplo um constituinte com atividade terapêutica conhecida, um marcador ativo ou um marcador analítico ou uma impureza conhecida. O padrão de referência possui uma qualidade adequada para o seu uso. A composição do padrão de referência da substância da planta ou preparação da planta destinada ao uso em ensaios deve ser adequadamente controlada e a sua pureza deve ser mesurada por processos quantitativos validados. Se a substância da planta não estiver descrita na Farmacopeia Europeia ou em outra Farmacopeia de um Estado membro, uma amostra de herbário da planta inteira ou parte da mesma deve estar disponível.

Segundo Consolidado de Normas da COFID, para fitoterápicos além de substâncias químicas de referência (SQR) também podem ser utilizados os extratos padrões oficializados (por exemplo, aqueles disponibilizados pela USP), desde que acompanhados de laudo de análise e do perfil cromatográfico do fornecedor. Substâncias isoladas da espécie vegetal ou obtidas de fornecedores qualificados podem ser utilizadas como SQR, desde que

Comentado [c75]: Isso pode ocorrer desde que não exista padrão em farmacopeia internacional reconhecida. Assim determina a legislação sanitária e precisa ficar bem claro, pois vários produtos estão sendo indeferidos por esse motivo

Comentado [c76]: Isso não é permitido pela legislação sanitária

Comentado [c77]: Todas as informações que as Associações julgarem importantes devem estar dispostas no Guia e não nos anexos ou justificativas

acompanhadas de laudo de análise, incluindo resultados da análise química, físico-química e espectroscópica. Para extratos vegetais padrão, na ausência de monografia farmacopeica da espécie vegetal, deve acompanhar laudo botânico de identificação da espécie vegetal e referência de depósito de exsicata em instituição referenciada.

5. VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

O objetivo de uma validação é demonstrar que o método é apropriado à finalidade pretendida. A validação deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados.

Entende-se a necessidade de realizar uma validação parcial mesmo para metodologias presentes em compêndios oficiais para verificar se o método desenvolvido é aplicável às condições do laboratório. Para tanto, sugerem-se os testes de seletividade, exatidão e precisão, pois:

- **seletividade:** conferir se as condições do laboratório são suficientes para garantir a purificação da amostra, especialmente por se tratar de matérias-primas complexas;

- **exatidão:** o laboratório pode não apresentar condições suficientes para, por exemplo, extrair ou purificar adequadamente o analito, gerando resultados falso positivos ou falso negativos. A recuperação do padrão é a forma mais eficaz de conferir estas questões;

- **linearidade:** a linearidade diz respeito ao comportamento do analito frente a forma de detecção utilizada. Uma vez que o método está presente em um compêndio oficial, pode-se inferir que o mesmo apresenta resultados lineares para a concentração proposta na forma de detecção presente. Uma vez que, pelas boas práticas de laboratório, a empresa deve apresentar qualificação dos seus equipamentos e treinamento dos seus colaboradores, pode-se concluir que este parâmetro não se faz necessário para estes casos;

- **precisão:** a precisão deve ser avaliada principalmente para se verificar se o método foi bem entendido e está sendo corretamente executado pelos analistas do laboratório.

Entende-se que para a análise de fitoterápicos para o parâmetro linearidade e exatidão, o range não deve ser um valor fixo, pois muitas vezes a especificação do extrato é superior a esse valor. Portanto, foi sugerido que seja adotado o range superior ao intervalo de especificação do extrato.

Com relação à precisão, entende-se que o critério de aceitação preconizado pela RE 899/03, de 5% é mais adequado que os 15% aplicados para métodos bioanalíticos, como apresentados do Guia “Orientações para o controle de qualidade de fitoterápicos e matérias-primas vegetais”.

A robustez deve contemplar a avaliação dos parâmetros críticos do método analítico submetido a validação. A tabela 4 da RE 899/03 sugere algumas alterações, porém, por vezes, os parâmetros descritos não são significativos. Por exemplo: não é aplicável a avaliação do pH para fases móveis ou solução de leitura no UV constituído por misturas como solvente:água (etanol:água ou acetônitrila:água).

Comentado [c78]: O que as associações acharem importante deve estar no corpo do texto do Guia e não em anexos e justificativas, os quais nem foram discutidos profundamente pela COFID

ANEXO 2

Definições

RDC 17/10

Derivado de droga vegetal: produtos de extração da droga vegetal: extrato, tintura, óleo, cera, exsudado e outros;

Droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta, estabilização e/ou secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada;

Insumo farmacêutico ativo: qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano;

marcador: 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 de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos;

matéria-prima: qualquer substância, seja ela ativa ou inativa, com especificação definida, utilizada na produção de medicamentos. Exclui-se dessa definição os materiais de embalagem;

matéria-prima vegetal: planta medicinal fresca, droga vegetal ou derivado de droga vegetal;

medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa,

paliativa ou para fins de diagnóstico;

medicamento fitoterápico: medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização, documentações tecnocientíficas ou evidências clínicas. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais;

Comentado [c79]: Conforme já comentado anteriormente, todos os anexos devem ser retirados do Guia final, até pq definições de outros países não se aplicam no Brasil

nomenclatura botânica: gênero e espécie;

nomenclatura botânica oficial completa: gênero, espécie, variedade, autor do binômio e família;

produto a granel: qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem. Os produtos estéreis em sua embalagem primária são considerados produto a granel;

produto intermediário: produto parcialmente processado que deve ser submetido a etapas subsequentes de

fabricação antes de se tornar um produto a granel;

produto terminado: produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final;

RDC 14/10

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;

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;

excipiente: substância adicionada ao medicamento com a finalidade de prevenir alterações, corrigir e/ou melhorar as características organolépticas, biofarmacotécnicas e tecnológicas do medicamento;

fitocomplexo: substâncias originadas no metabolismo primário e/ou secundário responsáveis, em conjunto, pelos efeitos biológicos de uma planta medicinal ou de seus derivados;

marcador: 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;

matéria-prima vegetal: compreende a planta medicinal, a droga vegetal ou o derivado vegetal;

perfil cromatográfico: padrão cromatográfico de constituintes característicos, obtido em condições definidas, que possibilite a identificação da espécie vegetal em estudo e a diferenciação de outras espécies;

planta medicinal: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos;

prospecção fitoquímica: 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; e

relação "droga vegetal: derivado vegetal": expressão que define a relação entre uma quantidade de droga vegetal e a respectiva quantidade de derivado vegetal obtida. O valor é dado como um primeiro número, fixo ou na forma de um intervalo, correspondente à quantidade de droga utilizada, seguido de dois pontos (:) e, depois desses, o número correspondente à quantidade obtida de derivado vegetal.

Guia Canadá

Extratos padronizados: Padronização refere-se ao processo de entrega do produto com um nível de especificação mínimo ou um intervalo especificado de um ou mais constituintes bioquímicos ou compostos marcadores, mantendo as características totais de um produto que contenha material vegetal, algas, bactérias, fungos, ou material animal não humano. O que é alcançado através da caracterização e quantificação de um ou mais biomarcadores de cada atividade farmacológica conhecida (composto ativo ou medicinal) ou atividade farmacológica desconhecida.

Biomarcadores são classificados da seguinte forma:

- **constituente ativo:** Componente bioquímico conhecido e aceitável como terapeuticamente ativo. Este componente de bioquímica específica pode ser ajustado por padronização para um nível que é reprodutível – ou que é naturalmente encontrado na planta ou mais concentrado em um extrato.
- **composto marcador:** O componente bioquímico ativo não é conhecido. O composto marcador especificado, que é característico de produto natural de saúde, mas não contribui para a atividade terapêutica, é ajustado para fins analíticos. Compostos marcadores podem ser usados para controlar a consistência lote-a-lote do produto acabado.

Extrato Não-Padronizado: Um extrato não padronizado é feito por imersão da planta, material vegetal, alga, bactéria, fungo, e material animal não-humano em um líquido que remove os compostos específicos. O líquido pode ser utilizado tal como é, ou evaporado para fazer um extrato seco não padronizado.

Outros Extratos: Para extratos de uma planta ou um material vegetal (por exemplo, tinturas), alga, fungo, bactéria ou material animal não humano que não são ajustados, pode ser necessário fornecer informação básica de fabricação, tais como razões de extração, o peso do material inicial utilizado, bem como os solventes utilizados no processo de extração. Se um extrato está de acordo com um grau aceitável (por exemplo, grau de farmacopeia), a informação de fabricação não é necessária na fase de matéria-prima.

Extrato: substância preparada tratando uma planta ou derivado de planta, alga, bactéria, fungo ou material não humano-animal com solventes para remover constituintes.

Produto final: produto que passou por todas as fases da produção, incluindo a embalagem em sua embalagem e rotulagem finais.

Marcador do composto:

Um componente que ocorre naturalmente no material e que é selecionado para uma atenção especial (por exemplo, para fins de identificação ou padronização) por um pesquisador ou fabricante. Não são, necessariamente, farmacologicamente ativos.

Orgânico: termo de rotulagem e publicidade que denota um material de planta ou plantas, algas, fungos ou material não humano-animal, certificado de ter sido produzido em conformidade com as disposições de produção, processamento, embalagem, armazenamento e distribuição do Padrão Nacional do Canadá para a Agricultura Orgânica. Certificação de acordo com outros padrões orgânicos também é aceitável. Produtos não compreendidos no âmbito de normas agrícolas (por exemplo, material aquáticos não humano-animal, alga, as cianobactérias ("algas azuis")) deve ser certificada como tendo sido obtido em conformidade com um aquícola ou de outro padrão orgânico aplicável.

Planta: um membro do reino Plantae biológico, que consiste em complexos eucariontes multicelulares com uma parede celular composta principalmente de celulose. As plantas produzem seu próprio alimento através da fotossíntese utilizando clorofilas a e b (secundariamente perdidos em parasitas), são na maior parte terrestre e têm multicelulares estruturas reprodutivas que produzem embriões dependentes.

EMEA 2820

Constituintes com atividade terapêutica conhecida: são substâncias quimicamente definidas ou grupos de substâncias que são geralmente aceites para contribuir substancialmente para a atividade terapêutica de uma substância à base de plantas, uma preparação de ervas ou um medicamento à base.

Produto de degradação: qualquer impureza resultante de uma alteração química na composição da substância ativa provocada durante a fabricação e / ou armazenamento da substância ativa / medicamento pelo efeito de, por exemplo, luz, temperatura, pH, água, ou por reação com um excipiente e / ou o sistema de fechamento imediato. Devido à natureza particular de ervas, por substâncias derivadas de plantas ou preparações à base de planta, em geral, produtos de degradação só toxicologicamente relevantes devem ser especificados.

Razão da droga no extrato (DER): significa a razão entre a quantidade de substância derivada de plantas utilizadas na fabricação de uma preparação à base de plantas e da quantidade de preparação de plantas obtidas. O número (dado como o alcance real) escrito antes do colon(:) é a quantidade relativa da substância derivada de plantas, o número escrito após o colon(:) é a quantidade relativa da preparação de plantas obtidas.

Preparação herbal genuína (Nativo): refere-se à preparação sem excipientes, mesmo se por razões tecnológicas a preparação genuína não está disponível. No entanto, para preparações moles e líquidas à base de plantas, a preparação genuína de ervas podem conter quantidades variáveis de (extração) solvente.

Proporção de substância à base de plantas para a preparação genuína de ervas (DER genuíno): é a razão entre a massa da substância à base de plantas para a quantidade do resultante da preparação genuína de ervas. O número (dado como o alcance real) escrito antes do colon(:) é a quantidade relativa da substância derivada de plantas, o número escrito após o colon(:) é a quantidade relativa da preparação de plantas obtidas.

Medicamentos herbais: qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas ou uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas, em combinação com um ou mais preparações à base de plantas.

Preparações medicinais: são obtidas submetendo as substâncias derivadas de plantas a tratamentos tais como a extração, destilação, a expressão, o fracionamento, purificação, concentração ou fermentação. Estes incluem pulverizadas ou em pó, as tinturas, extratos, óleos essenciais, os sucos espremidos e os exsudados transformados.

Substâncias derivadas de plantas: todas as plantas inteiras, fragmentadas ou cortadas, partes de plantas, algas, fungos, líquens em uma forma, não transformados geralmente secos, mas por vezes frescos. Alguns exsudados que não tenham sido submetidos a um tratamento específico são também considerados como substâncias derivadas de plantas. Substâncias derivadas de plantas são precisamente definidas pela parte da planta utilizada e da taxonomia botânica acordo com o sistema binomial (gênero, espécie, variedade e autor).

Chás de ervas: exclusivamente constituída por uma ou mais substância derivada de plantas (s) destinada a preparações orais aquosas por meio de infusão, decocção ou maceração. A preparação é preparada imediatamente antes da utilização. Chás de ervas são normalmente fornecidos a granel ou em saquinhos.

Marcadores: são constituintes quimicamente definidos ou grupos de constituintes de uma substância à base de plantas, uma preparação de ervas ou um medicamento à base que são de interesse para fins de controle independente de se eles têm alguma atividade terapêutica. Marcadores servem para calcular a quantidade de substância à base de plantas (s) ou preparação de plantas (s) no medicamento à base se que marcador foi determinada quantitativamente na substância à base de plantas (s) ou preparação de plantas (s) se. Existem duas categorias de marcadores:

Marcador ativo: são constituintes ou grupos de constituintes que são geralmente aceites para contribuir para a atividade terapêutica.

Marcador analítico: são constituintes ou grupos de constituintes que servem para fins analíticos.

Substância padronizada: conhecida atividade terapêutica com tolerância aceitável, a padronização é alcançada por ajuste da preparação com excipientes ou lotes de mistura.

Substância quantificada: ajustadas a um limite definido de marcadores ativos, tal ajuste é alcançado por lotes de mistura

Outros: casos em que nem os constituintes, nem a atividade terapêutica são conhecidos, não há ajuste para o conteúdo de um marcador analítico.

Constituintes com atividade terapêutica conhecida: são substâncias quimicamente definidas ou grupos de substâncias que são geralmente aceites para contribuir substancialmente para a atividade terapêutica de uma substância à base de plantas, uma preparação de ervas ou um medicamento à base.

Razão da droga no extrato (DER): significa a razão entre a quantidade de substância derivada de plantas utilizadas na fabricação de uma preparação à base de plantas e da quantidade de preparação de plantas obtidas. O número (dado como o alcance real) escrito antes do colon(:) é a quantidade relativa da substância derivada de plantas, o número escrito após o colon(:) é a quantidade relativa da preparação de plantas obtidas.

Solvente do extrato: solventes usados no processo de extração.

Preparação herbal genuína (Nativo): refere-se à preparação sem excipientes, mesmo se por razões tecnológicas a preparação genuína não está disponível. No entanto, para preparações moles e líquidas à base de plantas, a preparação genuína de ervas podem conter quantidades variáveis de (extração) solvente.

Proporção de substância à base de plantas para a preparação genuína de ervas (DER genuíno): é a razão entre a massa da substância à base de plantas para a quantidade do resultante da preparação genuína de ervas. O número (dado como o alcance real) escrito antes do colon(:) é a quantidade relativa da substância derivada de plantas, o número escrito após o colon(:) é a quantidade relativa da preparação de plantas obtidas.

Medicamentos herbais: qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas ou uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas, em combinação com um ou mais preparações à base de plantas.

Preparações medicinais: são obtidas submetendo as substâncias derivadas de plantas a tratamentos tais como a extração, destilação, a expressão, o fracionamento, purificação, concentração ou fermentação. Estes incluem pulverizadas ou em pó, as tinturas, extratos, óleos essenciais, os sucos espremidos e os exsudados transformados.

Substâncias derivadas de plantas: todas as plantas inteiras, fragmentadas ou cortadas, partes de plantas, algas, fungos, líquens em uma forma, não transformados geralmente secos, mas por vezes frescos. Alguns exsudados que não tenham sido submetidos a um tratamento específico são também considerados como substâncias derivadas de plantas. Substâncias derivadas de plantas são precisamente definidas pela parte da planta utilizada e da taxonomia botânica acordo com o sistema binomial (gênero, espécie, variedade e autor).

Chás de ervas: exclusivamente constituída por uma ou mais substância derivada de plantas (s) destinada a preparações orais aquosas por meio de infusão, decocção ou maceração. A preparação é preparada imediatamente antes da utilização. Chás de ervas são normalmente fornecidos a granel ou em saquinhos.

Marcadores: são constituintes quimicamente definidos ou grupos de constituintes de uma substância à base de plantas, uma preparação de ervas ou um medicamento à base que são de interesse para fins de controle independente de se eles têm alguma atividade terapêutica. Marcadores servem para calcular a quantidade de substância à base de plantas (s) ou preparação de plantas (s) no medicamento à base se que marcador foi determinada quantitativamente na substância à base de plantas (s) ou preparação de plantas (s) se. Existem duas categorias de marcadores:

Marcador ativo: são constituintes ou grupos de constituintes que são geralmente aceites para contribuir para a atividade terapêutica.

Marcador analítico: são constituintes ou grupos de constituintes que servem para fins analíticos.

EMA 3686

Medicamentos herbais: qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas, ou uma ou mais preparações, ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas, em combinação com um ou mais preparações à base de plantas.

Substâncias derivadas de plantas: toda a planta inteira, fragmentada ou cortada, parte de plantas, algas, fungos e líquenes não transformados, geralmente secos, mas por vezes frescos. Alguns exsudados que não tenham sido submetidos a um tratamento específico são também considerados como substâncias derivadas de plantas. Substâncias derivadas de plantas são precisamente definidas pela parte da planta utilizada e da taxonomia botânica de acordo com o sistema binomial (gênero, espécie, variedade e autor).

Preparações de plantas medicinais: preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas de plantas a tratamentos como a extração, destilação, expressão, fracionamento, purificação, concentração ou fermentação. Estes incluem pulverizadas ou em pó, as tinturas, extratos, óleos essenciais, os sucos espremidos e os exsudados transformados.

Marcadores: são constituintes quimicamente definidos ou grupos de constituintes de uma substância à base de plantas, uma preparação de ervas ou um medicamento à base que são de interesse para fins de controle independente se possuem alguma atividade terapêutica. Marcadores servem para calcular a quantidade de substância à base de plantas (s) ou preparação de plantas (s) no medicamento em que o marcador foi determinado quantitativamente na substância. Existem duas categorias de marcadores: Ativos: marcadores são constituintes ou grupos de constituintes que são geralmente aceitos em contribuir para a atividade terapêutica. **Marcadores de análise:** são constituintes ou grupos de constituintes que servem para fins analíticos.

EMA 214869

Constituintes com atividade terapêutica conhecida: são substâncias quimicamente definidas ou grupos de substâncias que são geralmente aceites para contribuir substancialmente para a atividade terapêutica de uma substância à base de plantas, uma preparação de ervas ou um medicamento à base.

Medicamentos herbais: qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas ou uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas, em combinação com um ou mais preparações à base de plantas.

Preparações medicinais: são obtidas submetendo as substâncias derivadas de plantas a tratamentos tais como a extração, destilação, a expressão, o fracionamento, purificação, concentração ou fermentação. Estes incluem pulverizadas ou em pó, as tinturas, extratos, óleos essenciais, os sucos espremidos e os exsudados transformados.

Substâncias derivadas de plantas: todas as plantas inteiras, fragmentadas ou cortadas, partes de plantas, algas, fungos, líquens em uma forma, não transformados geralmente secos, mas por vezes frescos. Alguns exsudados que não tenham sido submetidos a um tratamento específico são também considerados como substâncias derivadas de plantas. Substâncias derivadas de plantas são precisamente definidas pela parte da planta

utilizada e da taxonomia botânica acordo com o sistema binomial (género, espécie, variedade e autor).

Marcadores: são constituintes quimicamente definidos ou grupos de constituintes de uma substância à base de plantas, uma preparação de ervas ou um medicamento à base que são de interesse para fins de controle independente de se eles têm alguma atividade terapêutica. Marcadores servem para calcular a quantidade de substância à base de plantas (s) ou preparação de plantas (s) no medicamento à base se que marcador foi determinada quantitativamente na substância à base de plantas (s) ou preparação de plantas (s) se. Existem duas categorias de marcadores:

Marcador ativo: são constituintes ou grupos de constituintes que são geralmente aceites para contribuir para a atividade terapêutica.

Marcador analítico: são constituintes ou grupos de constituintes que servem para fins analíticos.

Anexo 3

RDC 17/10 Título I - Capítulo III -Definições: XLIII- Padrão de referência: são exemplares de fármacos, impurezas, produtos de degradação, reagentes, dentre outros, altamente caracterizados e de mais elevada pureza, cujo valor é aceito sem referência a outros padrões. XLIV- Padrão secundário (padrão de trabalho): padrão utilizado na rotina laboratorial, cujo valor é estabelecido por comparação a um padrão de referência.

Título II - Capítulo XIV -Sessão X – Padrões de Referência: Art. 187. Devem ser utilizados padrões de referência oficiais, sempre que existirem. Parágrafo único: Na ausência desses, devem ser utilizados padrões de referência devidamente caracterizados. Art. 188. Um padrão de referência não adquirido de uma farmacopeia reconhecida deve ser do mais elevado grau de pureza possível de ser obtido e cuidadosamente caracterizado a fim de garantir sua identidade, teor, qualidade, pureza e potência. § 1º Os procedimentos analíticos qualitativos e quantitativos empregados para caracterizar um padrão de referência devem ser mais extensos do que os utilizados para controlar a identidade, teor, qualidade, pureza e potência do fármaco ou medicamento. § 2º Os procedimentos analíticos utilizados para caracterizar um padrão de referência não devem se basear apenas em testes de comparação a um padrão de referência anteriormente caracterizado. § 3º A documentação de caracterização deve estar disponível e ser mantida sob a responsabilidade de uma pessoa designada. Art. 189. Os padrões de referência oficiais devem ser utilizados somente para o propósito descrito na respectiva monografia. Art. 190. Os padrões de referência devem ser armazenados de acordo com as recomendações do fabricante. Parágrafo único: Devem ser seguidas as recomendações do fabricante quanto à correta utilização, incluindo o pré-tratamento (dessecação, correção de teor etc.) dessas substâncias. Art. 191. Todos os padrões secundários ou de trabalho devem ser padronizados em relação a um padrão de referência. Art. 192. Caso necessário, devem ser realizadas verificações apropriadas em intervalos regulares com a finalidade de assegurar a padronização dos padrões secundários. Art. 193. Todos os padrões de referência devem ser armazenados e utilizados de forma que não afetem negativamente a sua qualidade. Título II - Capítulo XV -Sessão II – Rótulos: Art. 208. Os rótulos dos padrões de referência e documentos que os acompanham devem indicar a concentração, a data de fabricação, a data em que o lacre foi aberto, as condições de armazenamento e, quando aplicável, o prazo de validade e o número de controle. Título VIII - Capítulo X -Sessão II –Padrão de referência para controle de qualidade da matéria-prima ativa e do medicamento fitoterápico: Art. 602. O padrão de referência 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.

§ 1º Deve-se utilizar padrões de referência oficializados pela Farmacopeia Brasileira ou outros códigos autorizados pela legislação vigente, ou ainda padrões de referência devidamente caracterizados. § 2º O padrão de referência deve ter qualidade apropriada para este fim. § 3º Todos os padrões de referência devem ser armazenados em condições

apropriadas para evitar a degradação. § 4º Para os padrões de referência caracterizados deve-se apresentar laudo de análise completo, incluindo ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas (alta resolução), infravermelho, ponto de fusão e/ou HPLC (pureza com base na área relativa do pico). § 5º O extrato padrão deve ser referenciado em relação a um padrão primário, para comprovação da identidade e do teor de marcador.

Anexo 4

ESTABILIDADE

RDC 17/10:

Segundo RES 17 de 2010, os produtos terminados devem ser avaliados pelo controle de qualidade no que diz respeito a qualidade e estabilidade do mesmo, e, se necessário, da matéria-prima, produtos intermediários e a granel.

De acordo com o resultados de estabilidade de armazenamento, devem ser definidos a data e especificação de validade.

Criar um programa de estabilidade com:

- descrição do produto;
- descrição dos ensaios de potência, pureza, características físicas, testes microbiológicos (caracterizando tais ensaios como testes de estabilidade);
- previsão de inclusão de lotes;
- cronograma para cada ensaio;
- instruções para armazenamentos especiais
- instruções para retenção de amostras;
- resumo dos dados, incluindo conclusão

Tais ensaios e conclusões sobre a estabilidade do produto devem ser definidos antes de sua comercialização e a qualquer alteração na produção, equipamento, embalagem ou outros fatores, será necessário a repetição de tais ensaios.

RDC 14/10:

Na RES 14 de 2010, o art 9º indica que devem ser apresentados resultados de estabilidade acelerada em três lotes-piloto, juntamente a estabilidade de longa duração em andamento ou concluído, de acordo com a RE 01.

RDC 01/05:

Comentado [c80]: Inserir no texto do Guia todos os dados que considerarem importantes, lembrando que esse é um Guia de registro e não de BPFC. As informações dos anexos não foram detalhadamente discutidas pela COFID

A resolução 01 de 2005 apresenta um guia para realização de estudos de estabilidade, com intuito de determinar seu prazo de validade, apresentando inicialmente definições sobre:

- estudos de estabilidade acelerado
- estudos de estabilidade de acompanhamento
- estudos de estabilidade de longa duração
- lote e lote em escala piloto
- prazo de validade
- teste de estabilidade

O intuito de realizar os testes de estabilidade de longa duração é de determinar o prazo de validade de um produto que poderá ser comercializado no país. Após aprovação do relatório de estudo de longa duração, ou então de curta duração mas com resultados preliminares de estudo de longa em andamento, é concedido prazo de validade provisório de 24 meses.

Apresenta tabela com os parâmetros de acordo com a forma farmacêutica (sólido, semi-sólido, líquido, gás), as condições de armazenamento (faixa de temperatura), tipo de embalagem (semi-impermeável e impermeável), temperatura e umidade acelerado e em longa duração (faixa de temperatura e umidade relativa).

Apresenta informações necessárias para realização e bom andamento dos ensaios como:

- para realização do ensaio, o produto deve estar em sua embalagem primária;
- prod importados a granel devem conter informações sobre data de fabricação e validade e condição de armazenamento até execução da embalagem primária, além disso, a realização de testes de acompanhamento em tais produtos deve ser feito em solo brasileiro;
- prod importados podem ser submetidos a testes de estabilidade no exterior, contanto que sejam seguidos os parâmetros da resolução 01/2005;
- em alguns caso pode ser necessário estudo de fotoestabilidade, a não apresentação deve ser acompanhada de justificativa

Todo relatório deve apresentar as seguintes informações ou justificativa para sua ausência:

- descrição do produto e especificação
- número de lote
- descrição do fabricante dos ativos

- aparência
- material e método e cronograma do estudo
- data de início
- teor do ativo e método analítico
- limites microbianos
- quantificação de prod de degradação e método analítico

Para forma sólida, deve-se incluir ou justificar ausência de testes de dissolução e dureza.

Para forma líquida e semi-sólida deve-se incluir ou justificar ausência de testes de pH, sedimentação pós agitação em suspensões, claridade em soluções, separação de fase em emulsões e cremes e perda de peso em base aquosa.

Prod de restituição ou diluição deve-se apresentar informações iniciais e finais que comprovem o período de utilização pelo qual o produto mantém sua estabilidade; se houver mais de um diluente, deve ser conduzido com o produto menos estável.

Prod efervescente deve-se apresentar informações iniciais e finais que comprovem o período de utilização pelo qual o produto remanescente mantém sua estabilidade após abertura da embalagem primária.

Os relatórios de estabilidade acelerado ou longa duração com variação menor ou igual a 5% de análise de liberação de lote (mantendo as demais especificações) serão gratificados com validade provisória de 24 meses.

Já para validade definitiva, será aprovado o relatório que apresentar a variação do doseamento dos ativos dentro das especificações farmacopéias e/ou método validado de acordo com o Guia de validação de métodos analíticos e bioanalíticos.

Estudo de estabilidade acelerado: estudo projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento. Os dados assim obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar efeitos químicos e físicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer durante o transporte.

Estudo de estabilidade de acompanhamento: estudo realizado para verificar que o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração.

Estudo de estabilidade de longa duração: estudo projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto

farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento.

Teste de estabilidade: Conjunto de testes projetados para obter informações sobre estabilidade de produtos

farmacêuticos visando definir seu prazo validade e período de utilização em embalagem e condições armazenamento especificadas.

Apresenta a frequência com que tais ensaios devem ser realizados.

Segue abaixo tabela que consta na resolução.

Guia do Canadá

Guia do Canadá expõe a necessidade de descrever os ensaios concluídos ou que serão realizados para determinar o prazo de validade, dentre eles, ensaios químicos de ingredientes medicinais, cromatogramas por fingerprint (comprovar que a composição não se altera com o tempo), ensaios organolépticos, testes para produtos de degradação específica, testes microbiológicos ou outros aplicáveis. Todos os resultados e justificativas durante a validação, bem como das condições de armazenamento devem ser mantidos em arquivo, para possível solicitação.

Apresenta item sobre método analítico para óleos com alta insaturação para garantir estabilidade e outro sobre probióticos para garantir estabilidade da cultura durante armazenamento.

Comentado [c81]: Pq discutir probióticos num guia de fito?

EMA 2820

EMA 2820 apresenta pequeno trecho sobre estabilidade no item de especificações. Segundo o guia, os estudos de estabilidade são necessários, pois qualquer alteração na produção ou degradação durante armazenamento de tais produtos pode resultar em uma amostra que difere do que será utilizado de forma clínica ou pré-clínica.

Como há uma grande variedade de ervas medicinais, cada uma com sua característica específica, o guia indica que talvez não haja um ensaio de estabilidade ou parâmetro que sirva para todos, dessa forma, cada empresa deveria propor ensaios específicos para comprovar a estabilidade de seu produto e assim, os ensaios seriam específicos para cada produto.

EMA 2819

EMA 2819 apresenta guia para verificação de qualidade de produtos medicinais herbais.

Assim como o EMA 2820, este também indica que apenas ensaios de estabilidade dos constituintes ativos não seriam suficientes e que ensaios de estabilidade dos demais componentes da planta ou da preparação também devem ser demonstrados por

cromatografia de fingerprint e ainda que a proporção continua similar antes e após o ensaio.

Em casos de associação/combinação de substâncias herbais ou preparações em que não é possível determinar a estabilidade de tais componentes isolados, deve-se realizar a estabilidade do produto medicinal por ensaio de cromatografia apropriada, bem como de ensaios de método, físico e sensorial, justificando o uso de cada ensaio.

Em casos de associação/combinação de substâncias herbais ou preparações em que é conhecida a atividade terapêutica de cada componente, a variação de conteúdo durante a validade proposta não deve exceder $\pm 5\%$ do valor declarado, a não ser que seja justificado.

Em casos de associação/combinação de substâncias herbais ou preparações em que é conhecida a atividade terapêutica, mas não seus componentes, a variação de marcadores durante a validade proposta de $\pm 10\%$ do ensaio inicial, pode ser aceita se justificada.

Em casos de uso de produtos herbais contendo vitaminas e/ou minerais, a estabilidade de tais componentes deve ser demonstrada.

ANEXO 5-8 NÃO ABREM

Comentado [c82]: Esse item não se aplica ao Brasil por não ter vitaminas na classe de fitoterápicos, então essas informações não devem constar no guia para não causar confusão

Mem. 2271 /2011-GADIP/ANVISA

Em 23 de setembro de 2011.

Ao Sr. Gerente-Geral de Medicamentos – GGMED

Assunto: Inovação no complexo industrial de fitoterápicos.

Encaminho, para análise, correspondência, de 13 de setembro corrente, da Abifisa – Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde (documento registrado no Datavisa sob o n. 815456/11-2, em 20/09/2011), que apresenta propostas para estimular a inovação no complexo industrial de fitoterápicos.

Atenciosamente



VERA MARIA BORRALHO BACELAR
Chefe de Gabinete

PETIÇÃO

(Somente para peticionamento manual)

Nome da Empresa: ABIFISA - ASS. BRAS. DAS EMPRESAS DO SETOR FITOTERÁPICO, SUPL. ALIM. E DE PROM.	
CNPJ: 03.986.187/0001-33	
Identifique a Modalidade de Petição: <input checked="" type="checkbox"/> Petição Primária <input type="checkbox"/> Petição Secundária	Nº do Processor: (Somente para petição secundária)
Código e Assunto da Petição: (utilizar código e assunto existentes na tabela do peticionamento eletrônico no site eletrônico da ANVISA, quando cabível)	
9999 - Carta	
Nº de folhas apresentadas neste ato: (incluindo esta folha de rosto) 8	Nº do Expediente: (Folha de Registro Eletrônico da Anvisa)
Gerência-Geral, Gerência ou Unidade a que se destina: DIRETORIA COLEGIADA - DICOL	

Observações:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



ANVISA2011090673PA

16 9 10

Curitiba, 13/09/2011

Local e data

**Nome do Responsável Legal ou
Representante Legal**

**Assinatura do Responsável Legal ou
Representante Legal**

Curitiba, 13 de setembro de 2011.

À
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Exmo. Sr.
Dr. Dirceu Brás Aparecido Barbano
Diretor-Presidente

Assunto: A INOVAÇÃO NO COMPLEXO INDUSTRIAL DE FITOTERÁPICOS

A Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde (ABIFISA) representa empresas do complexo industrial de fitoterápicos que produzem medicamentos e suplementos usando plantas como matéria-prima. A ABIFISA contribui com diversos grupos técnicos governamentais na discussão e implantação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), com expressiva atuação no Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.

Como forma de compilar as necessidades e captar sugestões para incrementar a inovação no setor foi realizado em São Paulo, no dia 28 de junho do presente ano, o Workshop "Inovação no Complexo Industrial de Fitoterápicos".

Em 2010, os medicamentos fitoterápicos apresentaram no Brasil faturamento de cerca de US\$ 600 milhões e cresceram 15% ao ano, contra 4% dos medicamentos sintéticos num mercado total de US\$ 20 bilhões¹.

O Brasil poderá ser um novo e grande produtor de medicamentos fitoterápicos do mundo, agregando valor tecnológico e não servindo como mero fornecedor de matéria-prima. Uma das razões é a maior biodiversidade do planeta - só de espécies vegetais catalogadas são 55 mil². Outra, é o interesse governamental em desenvolver toda a cadeia produtiva demonstrado pelas diretrizes da PNPMF³.

O mercado global de medicamentos fitoterápicos chegará a US\$93,15 bilhões em 2015. De acordo com a Global Industry Analysts, a Europa lidera como o maior mercado regional, enquanto a maior taxa de crescimento é da Ásia e Pacífico⁴.

Mesmo detendo 25% da biodiversidade do planeta temos apenas 30 medicamentos fitoterápicos nacionais, o que é um número muito abaixo das expectativas nacionais. Na Alemanha, por exemplo, cerca de 50% dos medicamentos comercializados são fitoterápicos e a prescrição destes produtos atinge mais de 70%. No Brasil o número não chega a 8%. Das indústrias produtoras de medicamentos fitoterápicos, 22% estão na região Sul e são detentoras de 33% dos registros de produtos aprovados pela ANVISA⁵.

"Embora a medicina moderna esteja bem desenvolvida na maior parte do mundo, a

OMS reconhece que grande parte da população dos países em desenvolvimento depende da medicina tradicional para sua atenção primária, aonde 80% desta população utilizam práticas tradicionais nos seus cuidados básicos de saúde e 85% destes utilizam plantas ou preparações destas.⁶

Segundo Stephen (2011), dados publicados no Journal of Nutrition indicam que cerca de 20% dos adultos usam produtos com pelo menos um derivado de planta.

O interesse pelos medicamentos fitoterápicos tem aumentado mundialmente. Ocupam um significativo espaço nos países desenvolvidos e são uma importante forma de cuidado da saúde em países em desenvolvimento, sendo que em muitos deles é a única forma de acesso aos medicamentos⁷.

O Ministério da Saúde em seu Plano de Ação 2008-2011 estabeleceu como objetivo geral para seu Programa Ciência, Tecnologia e Inovação no Complexo da Saúde, a implementação de uma estratégia nacional de desenvolvimento e inovação, por intermédio da interação entre saúde, pesquisa, desenvolvimento tecnológico e inovação, orientando, apoiando e realizando investimentos para a produção científica e de insumos estratégicos para a saúde.⁸

Apesar das iniciativas e dos programas implementados na área da saúde, parte significativa da população tem sérias limitações no acesso a medicamentos, aliado a insuficiente produção de fármacos e medicamentos e associada ao deslocamento da indústria nacional para produtos de menor conteúdo tecnológico que resulta em déficits crescentes da balança comercial.⁹

Entre vários aspectos ligados ao estímulo da inovação, descrito em suas diretrizes a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, há o estímulo à formação de redes que promovem o uso sustentável de plantas medicinais, a difusão do conhecimento e a promoção da implantação de plataformas tecnológicas para o desenvolvimento do cultivo de plantas medicinais e produção industrial de medicamentos fitoterápicos, inserindo a cadeia produtiva de fitoterápicos no processo de fortalecimento da indústria farmacêutica nacional.¹²

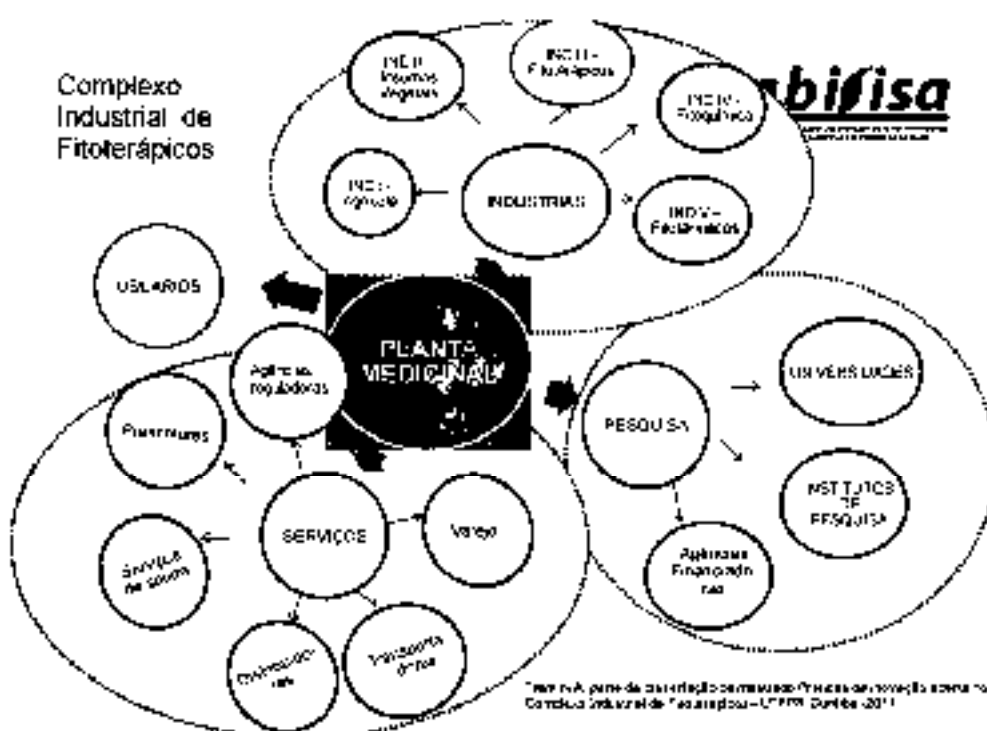
Para o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos a política tecnológica deve enfatizar a difusão das tecnologias de classe mundial e agregar valores aos produtos e os processos locais de aprendizado valorizando desta forma o conhecimento tácito.¹³

O desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos se apresenta como um forte nicho de mercado em nível nacional e internacional, representando para o complexo industrial de fitoterápicos uma oportunidade para viabilizar o fortalecimento da capacidade tecnológica industrial desta categoria de produtos.¹⁴

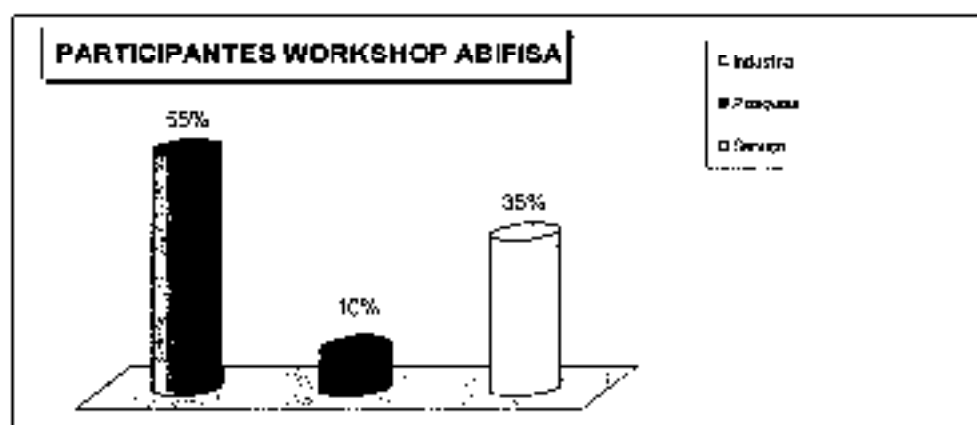
Pela potencialidade de expansão da cadeia produtiva, da descoberta de novos

medicamentos, da possibilidade de uso sustentável da biodiversidade e identificando as necessidades para inovar do Complexo Industrial de Fitoterápicos a ABIFISA, em conjunto com a Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), realizou uma pesquisa com os participantes do Complexo Industrial de Fitoterápicos e o workshop "Inovação no Complexo Industrial de Fitoterápicos".

RESULTADOS:



Fonte: A partir da pesquisa realizada através de pesquisa sobre o Complexo Industrial de Fitoterápicos - UTFPR, Curitiba 2011.



SUGESTÕES DA ABIFISA PARA ESTIMULAR A INOVAÇÃO NO COMPLEXO INDUSTRIAL DE FITOTERÁPICOS:

<p>Diretriz</p> <p>1. Regularizar o cultivo; o manejo sustentável; a produção, a distribuição, e o uso de plantas medicinais e fitoterápicos, considerando as experiências da sociedade civil nas suas diferentes formas de organização.</p>	<p>Proposta workshop ABIFISA</p> <p>Revisar os parâmetros e as normas relativas ao controle de qualidade de medicamentos fitoterápicos visando a viabilização de registros dos produtos, considerando diretrizes internacionais de qualidade.</p> <p>Estabelecer critérios específicos para estudo de estabilidade dos medicamentos fitoterápicos, nas condições aceleradas e de longa duração, com parâmetros mais abrangentes conforme os praticados em outros países.-</p> <p>Incluir nas definições das normas de fitoterápicos o termo - fitomedicamento - como "medicamento fitoterápico que possui estudos clínicos próprios".</p> <p>Estabelecer normas específicas para controle de qualidade de medicamentos fitoterápicos evitando a aplicação de normas formuladas para medicamentos sintéticos.</p> <p>Publicação de uma consulta pública para Revisão da RDC 136/03 que trata dos Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas (GITE).</p> <p>Atualização da norma de registro de medicamentos fitoterápicos permitindo o registro da mesma planta com o nome comercial e com o nome comum.</p> <p>Revisar as Normas de Acesso ao Patrimônio Genético e ações do IBAMA.</p> <p>Uniformizar a conduta nas análises dos processos inovadores.</p> <p>Acelerar o tempo de análise nos processos do COEN.</p> <p>Onusar e incentivar a aplicação de Políticas de Desenvolvimento Tecnológico.</p>
<p>Diretriz</p> <p>3. Incentivar a formação e capacitação de recursos humanos para o desenvolvimento de pesquisas, tecnologias e inovação em plantas medicinais e fitoterápicos:</p> <p>3.5 Incentivar a formação e atuação de técnicos e tecnólogos visando a agregação de valor e a garantia da qualidade nas diversas fases da cadeia produtiva;</p>	<p>Proposta workshop ABIFISA</p> <p>Formação do profissional da saúde com a inclusão da fitoterapia na grade curricular das profissões legalmente habilitadas.</p> <p>Apoiar especialistas pesquisadores e prever cursos para o uso de medicamentos fitoterápicos.</p> <p>Elaborar um Guia Orientativo de Boas Práticas de Pesquisa para Fitoterápicos; visando orientar a condução das pesquisas para que atendam os requisitos exigidos para o registro de um medicamento fitoterápico considerando os aspectos relativos a padronização e marcadores fitoquímicos.</p> <p>Apoiar cursos realizados por entidades da sociedade organizada, como por exemplo cursos da Associação Médica Brasileira de Fitomedicina (SOBRAFITO) presenciais ou a distância.</p>

Diretriz	Proposta workshop ABIFISA
4. Estabelecer estratégias de comunicação para divulgação do setor plantas medicinais e fitoterápicos; 4.1 Estimular profissionais de saúde e população ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos; 4.2 Desenvolver e atualizar um portal eletrônico nacional para plantas medicinais e fitoterápicos; 4.3 Apoiar e incentivar eventos de plantas medicinais e fitoterápicos para divulgar, promover e articular ações e experiências das cadeias produtivas do setor; 4.4 Estimular a produção de material didático e de divulgação sobre plantas medicinais e fitoterápicos; 4.5 Apoiar as iniciativas de coordenação entre as comunidades para a participação nos fóruns do setor.	Promover eventos para prescritores nos congressos de profissionais legalmente habilitados. Estimular apresentação de temas relativos aos fitoterápicos, em congressos estaduais e nacionais das diferentes especialidades. Apoiar estados e municípios na estruturação de cursos e palestras para sensibilizar e capacitar os médicos para o uso racional dos fitoterápicos. A Farmacopeia Brasileira deverá contemplar as monografias de droga vegetal e de derivado de todas as plantas medicinais publicadas na Lista da REMISUS. Elaborar um treinamento terapêutico com os fitoterápicos estabelecidos no elenco de Referência Nacional de Medicamentos e Insumos Complementares para a Assistência Farmacêutica na Atenção Básica. Elaborar uma cartilha com explicações sobre como utilizar o financiamento público de assistência farmacêutica no SUS. Campanhas públicas do Ministério da Saúde para esclarecer a população sobre os fitoterápicos, com divulgação nacional para Imprensa, Vídeos, web, cartilhas, Portal eletrônico Nacional e Informativo de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.

Diretriz	Proposta workshop ABIFISA
6. Promover a interação entre o setor público e a iniciativa privada, universidades, centros de pesquisa e Organizações Não Governamentais na área de plantas medicinais e desenvolvimento de fitoterápicos.	Estimular o SEBRAE e o Ministério do Desenvolvimento Agrário em parceria com o setor produtivo a mapear potenciais e gargalos da produção das espécies prioritárias para a fabricação de fitoterápicos. Aperfeiçoar mecanismos de interação universidade e empresa com editais específicos para inserção de pesquisadores. Criar ferramentas que viabilizem a captação de dados de pesquisas com plantas medicinais de instituidores/pesquisadores, visando informar o Ministério da Saúde sobre novas pesquisas realizadas com plantas medicinais, fomentando redes de troca de informações entre Comunidade Científica, MS, ANVISA, Associações, etc. Apoiar iniciativas que promovam o intercâmbio entre os atores do setor.

Diretriz	Proposta workshop ABIFISA
7. Apoiar a implantação de plataformas tecnológicas piloto para o desenvolvimento integrado de cultivo de plantas medicinais e produção de fitoterápicos.	Apoiar a compra de equipamentos para o desenvolvimento piloto de fitoterápicos e aquisição de literatura internacional com isenção de impostos. Estimular a formação de Núcleos de Inovação Tecnológica voltados para o desenvolvimento de fitoterápicos nas regiões que apresentam maior concentração de empresas do setor. Implantar laboratórios de controle de qualidade de referência no mercado nacional.
Diretriz	Proposta workshop ABIFISA
8. Incentivar a incorporação racional de novas tecnologias no processo de produção de plantas medicinais e fitoterápicos.	Incentivar o desenvolvimento de tecnologia nas áreas de engenharia mecânica, elétrica e de materiais voltados para o desenvolvimento da produção e controle de plantas medicinais e fitoterápicos. Elaborar um Guia Orientativo para o desenvolvimento da cadeia produtiva de insumos vegetais, visando a melhoria dos requisitos de qualidade dos insumos produzidos para a fabricação de fitoterápicos. Criar mecanismos de incentivo para a atualização dos parques fabris de toda a cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos.
Diretriz	Proposta workshop ABIFISA
9. Garantir e promover a segurança, a eficácia e a qualidade no acesso a plantas medicinais e fitoterápicos. 9.1 Promover o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos.	Campanha institucional sobre fitoterápicos com envolvimento dos atores da cadeia produtiva, visando esclarecer a população quanto ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Estimular a prescrição racional de fitoterápicos, primando pelo esclarecimento da diferença científica entre o uso de um medicamento fitoterápico com ensaios clínicos próprios - conhecido como fitomedicamento e o uso de um medicamento fitoterápico baseado no uso tradicional. Criar linhas de crédito para a pesquisa farmacológica e acompanhamento pós-verda das plantas medicinais e fitoterápicos.
9.2 Induzir plantas medicinais e fitoterápicos na lista de medicamentos da "Farmácia Popular".	Incentivar o aumento da demanda de medicamentos fitoterápicos com a inclusão destes medicamentos no programa "Farmácia Popular".

Diretriz	Proposta Workshop ABIFISA
11. Promover a adoção de boas práticas de cultivo e manipulação de plantas medicinais e de manipulação e produção de fitoterápicos, segundo legislação específica	<p>Implantar de fato e de direito as diretrizes da PNPMF relacionadas à produção primária.</p> <p>Estimular a realização de projetos visando o estudo de germinação de sementes, cultivo e demais estudos relacionados às condições agronômicas e a transferência do conhecimento gerado às comunidades rurais para que as mesmas possam aplicar em suas propriedades.</p> <p>Estimular a pesquisa de espécies nativas com a publicação de normas de acesso ao patrimônio genético adequadas ao setor.</p> <p>Estimular a pesquisa e transferência de novas tecnologias produtivas para plantas medicinais e fitoterápicos.</p>
<p>17. Estabelecer mecanismos de incentivo para a inserção da cadeia produtiva de fitoterápicos no processo de fortalecimento da indústria farmacêutica nacional.</p> <p>17.6 Utilizar o poder de compra do estado na área da saúde para o fortalecimento da produção nacional.</p>	<p>Aumentar a demanda de aquisição pelo SUS de drogas vegetais e medicamentos fitoterápicos.</p> <p>Manter e aumentar a lista de espécies para aquisição pelo SUS.</p> <p>Criar cotas de aquisição de medicamentos fitoterápicos pelo SUS.</p> <p>Criar incentivos fiscais para venda de plantas medicinais e fitoterápicos para o SUS.</p> <p>Recomendar à comissão instituída pela lei 12401 de 28 de abril de 2011, para que faça a revisão a partir da lista existente.</p> <p>Criar novos mecanismos ou viabilizar os atuais para a proteção da propriedade intelectual das empresas que investem no lançamento de produtos inovadores.</p> <p>Criar mecanismos de proteção regulatória para produtos inovadores gerados por empresas do Complexo Industrial de Fitoterápicos, permitindo o retorno sobre o investimento.</p> <p>Melhorar os mecanismos de incentivo à pesquisa, permitindo o acesso às linhas de crédito por parte de todos os atores do Complexo Industrial de Fitoterápicos.</p> <p>Estabelecer incentivos fiscais para produção e comercialização de medicamentos fitoterápicos.</p>

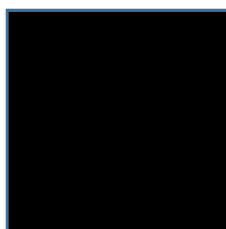
CONSIDERAÇÕES:

Diante do exposto e do interesse demonstrado pelo Governo em estimular a inovação no Complexo Industrial de Fitoterápicos, fato que é ratificado pelas diretrizes do Plano Brasil Maior, que por suas ações transversais e setoriais trata do estímulo à cadeia produtiva, a ABIFISA solicita a incorporação das ações propostas no planejamento estratégico de todos os Ministérios envolvidos na PNPME.

Certos de sua atenção a tão relevante questão, colocamo-nos à disposição através do fone (41) 3254-3040 ou através de nosso e-mail abifisa@abifisa.org.br.

No aguardo de seu parecer inscrevemo-nos,

Atenciosamente



Elzo Velani

Presidente do Conselho Diretor

REFERENCIAS

¹ (BRANDÃO et al., 2006, p.18; IMS Health, 2011)

² (BRANDÃO et al., 2006, p.18);

³ (BRASIL, 2006);

⁴ (STEPHEN, 2011);

⁵ (CARVALHO et al., 2008);

⁶ (BRASIL, 2006, p.12);

⁷ (MUKHERJEE; HOUGHTON, 2009, p.9);

⁸ (MUKHERJEE; HOUGHTON, 2009, p.12);

⁹ (BRASIL, 2010);

¹⁰ (BRASIL, 2004, p.12);

¹¹ (VIGO, 2008, p.53);

¹² (VILLAS BÔAS; GADELHA, 2007);

¹³ (MACEDO; GEMAL, 2009).

Ofício nº. 335/2011 - COFID/GTFAR/GOMED/ANVISA

Brasília, 09 de dezembro de 2011.

Ao Sr.
ELZO VELANI
Presidente do Conselho Diretor
Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e
de Promoção da Saúde - ABIFISA
Rua Chile, 2262 - Rebouças.
Curitiba - PR
CEP: 80220-181
Fone/fax: (41) 3254.3040

Assunto: **Resposta à carta de expediente n. 815456/11-2**

Prezado (a) Sr Elzo Velani,

1. A ABIFISA encaminhou uma carta à ANVISA, sob expediente n. 815456/11-2, na qual constam sugestões para estimular a inovação no complexo industrial de fitoterápicos.
2. No que compete a esta Coordenação de Fitoterápicos e Dinamizados – COFID, responsável pelo registro dessa categoria de medicamentos, temos a informar que:
3. No que se refere à revisão de parâmetros e normas relativas a medicamentos fitoterápicos, afirmamos que esta COFID já está revisando a IN 05/2008 - Lista de Fitoterápicos de Registro Simplificado;

4. Em breve estaremos elaborando proposta de guia de validação para medicamentos fitoterápicos;
5. Quanto a estabelecer critérios específicos para estudos de estabilidade com medicamentos fitoterápicos, avaliaremos esta sugestão;
6. No que se refere a uma norma sobre Boas Práticas de Pesquisa, esclarecemos que existe um regulamento para a realização de pesquisa clínica RDC 39/2008 e que é aplicável também aos medicamentos fitoterápicos. Assim, não temos previsão para elaborar um guia orientativo exclusivo para medicamentos fitoterápicos.
7. Quanto à inclusão na Farmacopéia Brasileira, de monografias das espécies vegetais contempladas na Lista da Renisus, informamos que estamos tentando priorizar as espécies vegetais para o desenvolvimento de monografias juntamente com a Coordenação de Farmacopéia (COFAR/ANVISA) e o Ministério da Saúde.

Atenciosamente,



Roselma Franco de Oliveira Marques
Coordenadora Interina
Coordenação de Fitoterápicos e Dinamizados
COFID/GTFAR/GOMED

ATA DE REUNIÃO 2012

Resolução da Diretoria Colegiada nº. 260 de 5 de novembro de 2004

EMPRESA:

ABIFISA, ABIFINA, ALADAC

SETOR (ES) DA ANVISA:

COFID, GTFAR, GG MED, COFAR

LOCAL DA REUNIÃO:

Sala de reuniões, 3º andar, bloco D

DATA:

27/06/12

HORÁRIO

INICIO: 14:00

TERMINO: 17:20

ASSUNTOS TRATADOS:

- ① É consenso que novas diretrizes regulatórias para medicamentos fitoterápicos precisam ser pensadas e implementadas. Observando o contexto de segurança, eficácia e qualidade, todos concordam que o assunto deverá ser discutido de forma mais ampla entre a ANVISA e representantes de associações do setor regulado de forma a estabelecer um marco adequado para o mercado brasileiro.
- ② Ressaltou-se a importância do trabalho em conjunto que vem sendo realizado entre COFAR e COFID no sentido de harmonizar as atividades dos CFTs da farmácia brasileira com as necessidades do registro. Alguns dos associados manifestaram interesse em auxiliar na identificação de qual método analítico seria mais adequado a depender da natureza vegetal ou produto acabado de se apresentar a COFID e COFAR.
- ③ Sobre a possibilidade de aplicação de métodos de prospecção fitoquímica alternativos a CCD, os associados não deixam os casos em que a CCD pode ser substituída por outra metodologia e apresentar a ANVISA.
- ④ Discutiu-se a proposta de adequação do mercado nacional brasileiro da classificação de extratos obtidos pela comunidade Europeia. Ressalta-se que há várias pendências da ANVISA e setor regulado de modo que o modelo precisa ser melhor entendido e entendido. Alguns exemplos precisam ser realizados, como a classificação das 37 espécies vegetais com dados registrados dentro das 3 categorias do modelo da Europa e o estudo de como as informações seriam reportadas no processo de registro e como isso afetaria a análise pela ANVISA e o mercado de medicamentos fitoterápicos.
- ⑤ A próxima reunião ficou agendada para o dia 22 de agosto de 2012 na ANVISA.

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS:

- 3) As associações do setor regulam vários suportes de metodologias analíticas e marcadores para a Farmacopeia Brasileira, bem como a utilização em amostras para análise e com as análises interlaboratoriais. Devem solicitar das próprias associações quem se propõe as espécies de IN 2/2008
novo número de
- 4) Classificar as ~~as~~ espécies reativas com derivados registados dentro das 3 vertentes da modelagem europeia. Elaborar um exemplo de cada categoria para análise.

OBSERVAÇÕES:

Obs: Anexar lista de presença

ATA DE REUNIÃO

EMPRESA: Almac. Arapuca, Xroduspatrons, Sindypas, Farmat. sint
Boa Vista MS, ADUC

SETOR (ES) DA ANVISA:

COFID, COFAR, COFEC, COIMP

LOCAL DA REUNIÃO:

Parlatório Sala III

DATA:

23/04/15

HORÁRIO

INICIO: 13h

TERMINO: 17h

ASSUNTOS TRATADOS:

1. Informes Gerais COFID

A COFID apresentou os seguintes assuntos em informes gerais: a) atualização de conteúdo no site Anvisa (área de fitoterápicos e dinamizações); b) CP pós-registro de sintéticos; c) eventos COFID na Anvisa (cooperação com associações); d) sistema de notificação simplificada para PTF.

2. Lista de PTFs que poderão ser notificados

A COFID apresentou a avaliação das espécies vegetais que poderão ser notificadas como PTF, considerando os requisitos normativos dispostos na RDC n° 26/14, apresentar a justificativa para não inclusão de algumas espécies e a incluir o tema para discussão.

Foi questionado se a monografia de uma droga vegetal presente em um compêndio homeopático é diferente da constante de um compêndio fitoterápico. A COFID esclareceu que podem haver diferenças e que, a princípio, não se poderia utilizar a monografia homeopática, porém a apresentou que poderá avaliar a possibilidade de aceitação desse tipo de monografia, se for apresentada justificativa/evidência de que não difere da monografia fitoterápica.

Não houve outros questionamentos sobre o assunto.

3. Controle de qualidade de fitoterápicos (con e

contaminantes.)

A COFID trouxe à discussão assunto anteriormente trazido à tala pelas associações, em reunião realizada na Ammiza, em 2012, relacionada a km e contaminantes em fitoterápicos. A COFID trouxe à discussão a classificação dos derivados vegetais em padronizados, quantificados e outros extratos, adotada pela Farmacopeia Europeia e, portanto, adotada na Comunidade Europeia e as implicações da adoção dessa classificação no Brasil.

Foi questionada a possibilidade de ampliação da variação aceitável na estabilidade (para classificação como padronizados) de 5% (conforme EMA) para 10%. A COFID ressaltou que a harmonização com a legislação internacional deve ser sem reservas nas observações que, caso a caso, em razão de motivos fundamentados isso poderia ser avaliado e aceito. Foi questionado se essa ampliação não poderia já ser definida, ao que a COFID acrescentou que, se essa for a posição a esse respeito, documento a ser enviado sobre essa proposta deve fazer menção ao assunto, incluindo as justificativas que o setor produtivo km para considerar necessária a adoção, em qualquer caso, mesmo para padronizados, da variação de 10% na estabilidade.

A COFID ressaltou a importância de o setor produtivo acompanhar as consultas públicas da Farmacopeia Brasileira e da Farmacopeia Mercosul, a fim de contribuir nos assuntos relacionados à área.

4. Outros informes

Foram: a) restrição de venda de fitoterápicos; b) guia de estudos não clínicos de fitoterápicos; c) guia de equivalência de extratos; d) filas; e) revisão do formulário de fitoterápicos

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS:

- Próxima reunião sobre o assunto: junho/2015. Enviar documentação até 15 dias antes.

OBSERVAÇÕES:

Obs: Anexar lista de presença

ATA DE REUNIÃO 2012

Resolução da Diretoria Colegiada nº. 260 de 5 de novembro de 2004

EMPRESA: ABIFISA, ALANAC E ABIFINA

SETOR DA ANVISA: COFID

LOCAL DA REUNIÃO: Parlatório Sala 4

DATA: 24 de setembro de 2012

HORÁRIO

INÍCIO: 10:00

TERMINO: 16:13

ASSUNTOS TRATADOS:

Solicitação:

Discussões sobre controle de qualidade de fitoterápicos para possíveis modificações na norma de registro de medicamentos fitoterápicos

Representante da empresa citada no agendamento: [REDACTED] - ALANAC

Os presentes na reunião fizeram as apresentações, havendo representantes da COFID, ALANAC, ABIFISA, ABIFINA e COFAR.

Os representantes das associações apresentaram o documento: "Proposta de guia orientativo para controle de qualidade em insumos vegetais e medicamentos fitoterápicos elaborado pela ABIFISA, ALANAC e ABIFINA".

O documento foi projetado e discutido ponto a ponto.

As empresas propuseram a reclassificação dos extratos como padronizados, quantificados e mistos, com variações de critérios de aceitação para extratos de 90 a 110%, 85 a 115% e mínimo e máximo, respectivamente. Para o produto final, a variação proposta seria de 85 a 115%, com decaimento na estabilidade de mais 15%.

Os representantes da COFID questionaram porque, já que seria utilizada a classificação de extratos europeia, não poderiam ser utilizados também os limites já padronizados.

Os representantes das empresas colocaram que propuseram os valores com base nos extratos utilizados no mercado brasileiro e nas variações inerentes no processo de produção. Colocaram ainda que, observando a Farmacopeia Europeia, encontraram variações de extratos superiores às definidas de 5 e 10% do EMA, encontrando, por exemplo, variações para extratos padronizados de até 30%.

Os representantes das associações fizeram exercício de caracterização de cinco extratos, dividindo-os entre as categorias conforme normas do EMA.

Estiveram presentes na reunião os representantes da COFAR, sendo discutidos itens relacionados à Farmacopeia.

Os representantes das associações colocaram alguns pontos na Farmacopeia que foram modificados na última edição que impactaram na indústria, como, por exemplo, a desintegração, que foi reduzida na nova edição, causando possíveis necessidades de alteração de excipientes nas formulações. Outro ponto questionado é inclusão de testes como informativos, como o de dureza. A densidade aparente não veio presente na 5ª Edição da Farmacopeia Brasileira, e as empresas consideram que era um teste importante.

O anexo 3 do documento apresentado detalhadamente os testes de controle de qualidade de produtos terminados.

Em relação aos testes de aflatoxinas, metais pesados e pesticidas, as empresas deixaram para discussão posterior. As empresas informam que nenhum laboratório reblado está fazendo teste para aflatoxinas.

Os representantes das associações solicitaram que a Farmacopeia apresente critérios para estabelecimento/qualificação de padrão secundário.

A RE 899/03 e a Farmacopeia 5ª ed. solicitam que os padrões sejam farmacopeicos, enquanto a RDC 17/10 permite a utilização de padrões não farmacopeico. Assim, as associações solicitaram que o disposto na RDC 17/10 seja aceito com base em critérios claros definidos no documento apresentado. Os representantes da COFAR informaram que podem levantar a discussão, juntamente ao grupo de discussão de republicação da RE 899, da OCIMED e OCIMP, para verificar qual a melhor situação a ser padronizada.

No item relativo à Validação, página 14 do documento apresentado, os representantes da COFID sugeriram detalhar os itens necessários em cada etapa da validação. Sugeriram incluir também os dados apresentados na dissertação do [REDACTED] que apresentou os principais motivos de indeferimento de fitoterápicos.

[REDACTED] sugeriu incluir também as orientações que serão dadas pelo Ciancaspro.

[REDACTED] sugeriu fazer uma análise do documento apresentado com outro Guia preparado na Pós-graduação da Fiocruz sobre orientações para registro de fitoterápicos. [REDACTED] passará para [REDACTED] da ABIFISA, os contatos da aluna que elaborou o trabalho.

[REDACTED] sugeriu retirar especificidade do documento.

No item linearidade, [REDACTED] sugeriu que a empresa complemente o parágrafo, informando o tamanho do range de interesse, as proporções entre os pontos, etc.

Os representantes das associações solicitaram que o desvio padrão na precisão não seja superior a 5% e que o coeficiente de correlação na linearidade seja de 0,99.

Na embalagem de produtos obtidos de extratos classificados como outros, a embalagem deverá ter a informação de que o mesmo contém mínimo/máximo de X marcador, pois essa informação é mais fácil de ser entendida do que a relação droga/derivado vegetal.

Os representantes da COFID solicitaram que todos os dados apresentados sobre os extratos e produto final estejam presentes na bula para orientar usuários e prescritores.

Em relação a fotoestabilidade, os representantes da COFID informaram que consideram necessário o estudo de fotoestabilidade, caso a embalagem permita a passagem de luz.

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS:

ATA DE REUNIÃO 2012

Resolução da Diretoria Colegiada nº. 260 de 5 de novembro de 2004

EMPRESA: *Aspirin, Rame e Alifina*

SETOR (ES) DA ANVISA:

COFID

LOCAL DA REUNIÃO: *Paulatônio*

DATA: *4/12/12*

HORÁRIO
INICIO: *10:30*

TERMINO:

ASSUNTOS TRATADOS:

1º Apresentação o proposta de Guia Orientativo para Controle de Qualidade em produtos vegetais e medicinais fitoterápicos elaborado pela Aspirin, Rame e Alifina. Em relação a tabela de classificação dos produtos vegetais adaptada da comunidade europeia, foi apontada a dificuldade de classificar os produtos.

Houve a proposta, por parte da Aspirin, de dividir em classes 2 classes, uma a ser relacionada com o efeito terapêutico.

Foi proposto pelo setor regulatório (COT) (Linsaydali) e ficou acordado que vai se fazer uma consulta com Advogados sobre este ponto.

O setor achou importante a solicitação da avaliação dos parâmetros de pureza, intermediária e reprodutibilidade, e incluir o teste "C".

Foi solicitado pela Aspirin a determinação de um range limite para o ativo no produto acabado.

[Redacted] apresentou uma proposta de norma para Produto Medicinal Tradicional.

O representante do setor regulatório informou que considerava importante a inclusão de uma cláusula de produto medicinal em discussão.

[Redacted] fez uma apresentação sobre o processo de aprovação de produtos fitoterápicos, apresentando um caso para ser analisado e o processo de aprovação de produtos fitoterápicos.

O presente em reunião ocorreu que o representante da Aspirin, Rame e Alifina apresentou para que todos os pontos fossem tratados, em uma reunião, em documentos de trabalho, do setor regulatório, com os representantes da Aspirin, Rame e Alifina, para que fossem aprovados para o produto fitoterápico.

O representante do setor regulatório esclareceu que a proposta

o produto medicinal é necessário a sua receita para produtos
vegetais

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS:

OBSERVAÇÕES:

Obs: Anexar lista de presença

Curitiba 25 de Janeiro de 2012

A

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Exmo. Sr

Dr. Dirceu Brás Aparecido Barbano

Diretor-Presidente

Prezado Senhor

A **ABIFISA - Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde**, congrega empresas do setor Fitoterápico, Produtos Naturais, Medicamentos à Base de Vitaminas e/ou Minerais, Suplementos Nutricionais, Alimentos e afins.

Após a realização do Workshop "Inovação no Complexo Industrial de Fitoterápicos", protocolizamos o documento ANVISA 20110006/3PA, na data de 16/09/2011, que resume todas as ações sugeridas pelos diferentes atores do complexo industrial de fitoterápicos para as quais receberemos apenas o posicionamento parcial da COFID (Ofício 335/2011) em relação aos itens: Validação para Medicamentos Fitoterápicos; Estudo de Estabilidade em Medicamentos Fitoterápicos, Boas Práticas de Pesquisa e Inclusão de Monografias das Espécies Vegetais contempladas na Lista da Renisus, na Farmacopéia Brasileira (vide anexo).

Nesta oportunidade, trazemos ao seu conhecimento outros pontos que têm gerado sérios transtornos para o setor, os quais estão diretamente ligados à atuação desta agência reguladora:

- Processos de registro:

- **Prazo de análise** - O tempo de análise, ainda que medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, já ultrapassa 15 meses. Quando questionada, a COFID afirma que há falta de técnicos para analisar os processos de Medicamentos Fitoterápicos (registro inicial e renovações).

- **Avaliações divergentes em relação ao mesmo ativo** - As empresas associadas relatam que receberam exigências diferentes relativas ao mesmo tópico do relatório de registro, destacando a falta de padronização de critérios para análise por parte dos técnicos, em especial os tópicos relativos à Validação de Métodos Analíticos.

- Exigência de uso de padrões analíticos de determinada marca, não aceitando outras marcas mesmo que atendam aos requisitos técnicos.
- Restrição excessiva em relação as especificações das matérias primas vegetais dificultando o uso de matérias primas amplamente comercializadas mundialmente.
- Indeferimentos de registro de produto, causando prejuízos às empresas, principalmente no que tange a renovação de registro, com divergências nas justificativas técnicas e algumas vezes antes do recebimento de exigências.
- Análise de recursos administrativos: demora na publicação do acerto com efeito suspensivo até análise do mérito.
- **Processos de propaganda:**
 - Necessidade de definição clara dos critérios para atribuição dos valores das multas.
- **Produtos irregulares:**
 - Necessidade de uma intensificação na fiscalização de medicamentos fitoterápicos irregulares no mercado
 - Necessidade de mecanismos mais eficiente de denúncias a essas irregularidades com resposta ágil da ANVISA ao denunciante
- **Inspeção de BPF:**
 - Demora na realização das inspeções de BPF - Prejudica a atuação das empresas que precisam do certificado (exemplo, participação de licitações etc).
- **Republicação da RDC 24/2011:**
 - Solicitação de discussão e republicação da Norma de Registro de Medicamentos Específicos (RDC 24/2011) em função de incorreções ocorridas no momento da publicação da norma como o Artigo 33 II (Documento anexo), permitindo o aprofundamento do debate do tema com o setor regulado
- **Estudos Clínicos:**
 - Publicação de normas específicas para ensaios clínicos com medicamentos fitoterápicos
 - Demora na resposta aos pedidos de anuência para estudos clínicos.
- **Legislação de Alimentos:**
 - Necessidade de agilizar a estruturação de grupo técnico de discussão para a atualização da legislação de alimentos visando à inclusão de alegações de propriedades de saúde com a participação do setor regulado.
- **Revisão do Formulário Nacional:**
 - Revisar o Formulário Nacional reatando as monografias de medicamentos fitoterápicos que possuem registro na ANVISA como por exemplo, Xarope de Guaco e Pomada de Arnica, pois estimula a competição desleal das farmácias de manipulação e coloca em risco a imagem dos medicamentos fitoterápicos industrializados. Um produto manipulado não apresenta os mesmos rigores de qualidade de um medicamento fitoterápico industrializado, pois a farmácia não possui equipamentos e pessoal qualificado para análises complexas como as necessárias para os testes de cumarinas e lactonas sesquiterpênicas totais expressas em helenalina.

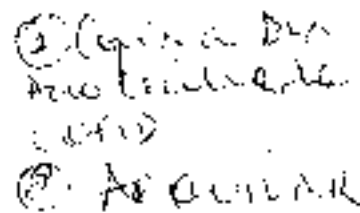
Certos de que nossas solicitações serão atendidas, agradecemos a atenção que nos será dispensada e colocamo-nos à sua disposição através do fone (41) 3254-3040 ou de nosso e-mail abifisa@abifisa.org.br

Atenciosamente

Elzo Velani

Pres de





NOME	CARGO	INSTITUIÇÃO	CONTATO	ASSINATURA
Wilson Barham	Diretor Presidente	GADIP-ANVISA		
Sorberto Resa	Responsável	GGMI-D'ANVISA		
Ana Cecília Carvalho	Analista	CTEID-ANVISA		
Luiz Azeite	Diretor	ABIFISA		
Marcelo Viana	Membro do GI	ABIFISA		
Henrique Tada	Representante	ANAC		
Douglas Duarte	Representante	ABIFINA		
Leila Suzuki	Representante	ABIFINA		
Verônica Schiavo	Representante	ABIFINA		
Lucy Assis Rodrigues	Representante	ABIFINA		

Atestamos as seguintes circunstâncias:
 1. O documento protocolado em
 18/06/2012, inst. PROCISA 2012/32416 PA
 encontra-se respondido, pela SEF, por
 e-mail ao GADIP em 13/06/12, a
 10h54min.

(2) Seu respeito aos legítimos interesses por
combinamento de sentimentos.

Quantidades pequenas. Como por exemplo: 1 litro
de aquilões, 1/2 onça de... ou 1/2 onça de...
... de... de... e...

(E) GORDON, en su memoria, se propuso la
dirección Colegiada no exultante de
confianza. Queridos y queridos para el
bien de todos los que se preocupan.

⑤ 阿司匹林的
合成路线如下：
 $\text{C}_6\text{H}_6 \xrightarrow{\text{NO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4} \text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2 \xrightarrow{\text{Fe}/\text{HCl}} \text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$
由苯胺经乙酰化、
水解、重氮化、偶联
反应制得。

Reunião com as associações

COFID/GGMED/SUMED

25/06/2015

Por que estamos aqui hoje?

- Há pelo menos 6 anos empresas e associações solicitam a mudança
- Informam que está errado o modo de regular brasileiro
- Que descaracteriza o produto quanto a S/E
- Que não conseguem seguir o valor exato de teor
- Que os extratos “elaborados” para o mercado brasileiro saem muito mais caros e que por isso o preço do fitoterápico fica caro



Histórico

- A ANVISA publicou a RDC 14/2010 – mais fácil que a 48/04
- Se reuniram e foram ao diretor da Anvisa solicitar a mudança
- Deliberação do CNPPMF
- Diretoria decidiu por contratar especialistas para estudar legislação internacional



Histórico

- Passamos a estudar a legislação internacional, em especial a europeia, apontada pelo setor regulado
- Lemos todos os guias, estabelecemos uma relação próxima ao EMA e outros membros do IRHC, fizemos discussão interna, workshops conjuntos com setor regulado
- Pressão na republicação das normas
- Crescimento para mudança

Questionamento OMS

- De: Ana Cecilia Bezerra Carvalho
Enviada em: quarta-feira, 20 de novembro de 2013 21:15
Para: IRCH
Assunto: RES: Quantitative quality control
Dear members. We gently ask your help with the questions below because this discussion is very important for Brazil.
-
- De: Ana Cecilia Bezerra Carvalho
Enviado: quarta-feira, 30 de outubro de 2013 16:53
Para: IRCH
Assunto: Quantitative quality control
Dear Members
Brazil is updating the resolutions for registration of herbal medicines, and to assist in our discussions, we kindly ask you to inform us about your national requirements on quantitative quality control in different batch of herbal medicines.
- To register a herbal medicine in your countries is it mandatory to determine and quantify specific markers for each medicinal plant? or the quantification is performed on the total amount of the herbal extract added?
- If it is necessary to quantify markers, are there minimum and maximum limits of variation? What would be the allowable variation (range of markers) in batch release and in the end of the stability study?
- If it is not necessary to quantify the markers, what are the others analytical techniques used to demonstrate the consistency of the content of herbal medicine?

Resposta Canadá

- Specific marker compounds for botanical ingredients and their extracts may be assayed in whole herbs and extracts of botanical ingredients. If no pharmacopoeial standard is available for assaying the marker, then it is the product licence holder's responsibility to determine appropriate limits for the marker based on data on safety and efficacy of the product and natural variability of the marker.

Quantitative tests for a particular component in an extract can be done at either the finished product stage or at the raw material stage using appropriate analytical methods. If the evidence supporting a claim is based on the quantity of a particular active component, then quantification of that component should be performed at the finished product stage. The quantification of a component of any extract can be recorded in the product licence application (PLA) under the column entitled 'potency'. When a marker compound is declared on the PLA and the label tolerance limits for quantification should be set such that there is an upper and a lower limit.

For many products and markers the tolerance limits are 80 - 120% of the label claim if pharmacopoeial limits are not available. Applicants may provide a rationale to support wider limits if necessary.

Quantification by input may be appropriate when the active ingredient is a whole herb or a complex extract. In the case of medicinal ingredients where the formulation of the NHP is of such complexity that a validated assay method for the quantity of an ingredient is unavailable or difficult to achieve (e.g. there is no published method of analysis for the medicinal ingredient, or the non-medicinal ingredients interfere with analysis), quantification by "input" may be considered to be acceptable.

Characterization of a medicinal ingredient can help determine what should be expected to ensure consistency of botanical/herbal ingredients. Identity testing is also required for each medicinal ingredient. For more information on these requirements please consult the Quality of Natural Health Products Guide (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm-mps/prodnatur/legislation/docs/eq-paq-eng.php>)

País	Número de produtos registrados
Alemanha	10.000 medicamentos registrados – 5% de venda sob prescrição médica
Reino Unido	3.000 medicamentos registrados, 350 tradicionais, a maioria OTC
Emirados árabes Unidos	70.000 medicamentos complementares – todos OTC
Austrália	10.000 medicamentos complementares
Cuba	Registra apenas os importados (41). Para os nacionais, solicita-se que a empresa siga BPF
Singapura	10.000 da Medicina Chinesa (100% OTC). Os produtos da Medicina ocidental não são registrados
México	190 medicamentos fitoterápicos e 400 remédios herbolários (como chamam os tradicionais lá) – 95% OTC
Hong Kong	9.000 medicamentos (proprietary chinese medicines) registrados, além destes podem ser comercializados sem nome de marca e registro outros produtos tradicionais
Omã	Registra apenas a empresa – 21 empresas de fitoterápicos ocidentais; 3 da medicina tradicional chinesa e 1 da ayurveda
Coreia	400 medicamentos
Peru	400 produtos naturais de uso em saúde, 95% OTC
Índia	8.000 registrados + 5000 ayurveda
Itália	Não tem como saber o número total de fitos registrados antes de implementação da Diretiva EMA 24, depois dessa diretiva só concederam 4 registros de Fitoterápicos tradicionais e nenhum de bem estabelecido
Armênia	4 – 90% OTC
Tanzânia	Como “Raw traditional medicine” – 200 notificados; como medicamentos processados: 300 e menos de 10 importados; 50% OTC
China	70.000 produtos, 5515 monografias farmacopeicas, 26717 sobre Medicina Tradicional Chinesa
Azerbaijão	Não sabe o número exato – 100% OTC
Indonésia	13.000 da Jamu - medicina tradicional local - 100% OTC, 48 medicamentos sob prescrição

O teste de teor não tem a importância que tem no Brasil, não sendo solicitado na maioria dos países

Preface to the first edition (1998).....	vii
Preface to the updated edition.....	ix
Note to the reader.....	xi
1. General notices.....	1
2. Powder fineness and sieve size.....	5
3. General advice on sampling.....	7
4. Determination of foreign matter.....	9
5. Macroscopic and microscopic examination.....	11
6. Thin-layer chromatography.....	23
7. Determination of ash.....	29
8. Determination of extractable matter.....	31

9. Determination of water and volatile matter.....	33
--	----

10. Determination of volatile oils.....	
11. Determination of bitterness value.....	
12. Determination of haemolytic activity.....	
13. Determination of tannins.....	
14. Determination of swelling index.....	
15. Determination of foaming index.....	
16. Determination of pesticide residues.....	
17. Determination of arsenic and toxic metals.....	
18. Determination of microorganisms.....	
19. Determination of aflatoxins.....	

Quality control methods for herbal materials

20. Radioactive contamination.....	
21. Culture media and strains used for microbiological analysis.....	
22. Specifications for adsorbents for use in thin-layer chromatography.....	
23. Reagents and solutions.....	
References.....	
Selected bibliography.....	
Glossary.....	
Annex WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories.....	



Preface to the first edition (1998)	VII
Preface to the updated edition	IX
Note to the reader	XI

Novos documentos

GPP for herbal medicines

WHO guideline for selecting substances of herbal origin for quality control

8. Determination of extractable matter	31
--	----

Quality control methods for herbal materials

20. Radioactive contamination	
21. Culture media and strains used for microbiological analysis	
22. Specifications for adsorbents for use in thin-layer chromatography	
23. Reagents and solutions	
References	
Selected bibliography	
Glossary	
Annex WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories	

9. Determination of water and volatile matter	
10. Determination of volatile oils	
11. Determination of bitterness value	
12. Determination of haemolytic activity	
13. Determination of tannins	
14. Determination of swelling index	
15. Determination of foaming index	
16. Determination of pesticide residues	
17. Determination of arsenic and toxic metals	
18. Determination of microorganisms	
19. Determination of aflatoxins	

C B G

M E B

Future development of global regulations of Chinese herbal products^a

Tai-Ping Fan^{a,*}, Greer Deal^{b,1}, Hui-Lun Koo^{c,1}, Daryl Rees^d, He Sun^e, Shaw Chen^f, Jin-Hui Dou^g,
Valery G. Malarov^h, Olga N. Pozharitskaya^h, Alexander N. Shiklov^h, Yevgen Shik Kim^h, Yi-Tsau Huangⁱ,
Yuan Shihm Chang^j, William Ja^k, Alberto Dias^j, Vivian Chi-woon Wong^m, Kelynn Chan^{n,o}

In search of the "tradition" for non-Western herbal medicinal products

Table 3
Comparison of herbal regulations in Eurasia, Australia, North America and South America.

Contents	Country/region	Eurasia		Australia		North America		South America	
		Russia		Australia		Canada	US	Brazil	
Regulatory Agency		Ministry of Public Health and Social Development of Russian Federation		Office of Complementary Medicines (DCM), Therapeutic Goods Administration (TGA)		Natural Health Products Directorate (NHPD), Health Canada	Food and Drug Administration (FDA)	The National Health Surveillance Agency (ANVISA)	
Major regulation or guidance documents		Federal Law No. 61-FZ (dated 12.04.2010) "About circulation of drugs"		Australian regulatory guidelines for complementary medicines (ABGCM)		Natural Health Products Regulations (under Food and Drug Act)	Federal Food, Drug, and Cosmetic Act; Botanical Drug Products	Resolução-RDC No. 14, de 21 de Março de 2010 (Resolução RDC No. 14, 31 March 2010)	
Category where herbal products can be registered (other than supplements or health food)		Herbal medicinal preparations		Complementary Medicine		Natural Health Product	Botanical Drug Products (food/drug/medical device/combinat)	Herbal Medicines (prescription and OTC)	
Pharmacopoeia		State Pharmacopoeia of Russian Federation		British Pharmacopoeia		Homeopathic Pharmacopoeia of the United States, the Homoeopathic Arzneimitel, the Pharmacopoe française or the European Pharmacopoeia	United States Pharmacopoeia (USP)	Brazilian Pharmacopoeia (Farmacopoeia Brasileira)	
Mutual recognition (frequency)		No Herbal medicinal preparation can be classified into 5 different categories, namely: Medicinal plant materials, Submitted non-refined of galenic formulations, Mono-galenic formulations, Active pharmaceutical ingredients (API) and Combined phyto-preparations		Not stated Level of evidence in supporting efficacy and safety: Early market access for low-risk complementary medicines through listed medicine system (2 tier-system)		Feasible Health claim schedules with reference to US FDA	No Clinical trials in the US required despite traditional use history; Marketing under OTC Drug Monograph versus Approved NDA	No Herbal medicines have the same status as other medicines; safety & efficacy must be demonstrated or traditional use (20 years); very particular requirements for quality and reproducibility of herbal medicines.	



A concentração do controle em um marcador

- “in fact, an excessive focus on a particular marker may actually diminish product quality.”
- (Nutrition science news, 2011)



Por que estamos aqui hoje?

- Atuar na garantia da qualidade dos produtos e na facilitação do acesso
- Mudar para um conceito melhor de teor para fitoterápicos
SEGUIR AS FARMACÓPEIAS RECONHECIDAS
- “Fornecer ao consumidor o que ele realmente espera consumir: um produto com eficácia e segurança”
- Resistência: preocupação sanitária X econômica