



Situação atual

- Solução de um problema das empresas/renovações
- Grande número de indeferimentos
- Dados das produtoras de insumos
- Problemas nas análises fiscais/denúncias

Como se dava a comprovação da S/E

- Estudo clínico (5%)
- Literatura (25%)
- Tradicional (<1%)
- Simplificado (>65%)



- Escolhia-se um valor médio
- Tratava todos como padronizados
- Exigia-se sempre que possível o marcador relacionado a atividade

Como se dá a comprovação da S/E

- Estudo clínico



- Sempre produzir conforme produto testado

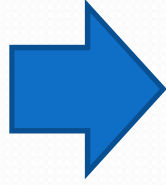
- Tradicionalidade



- Sempre produzir do modo tradicional

Marcador

- Relacionado a atividade



- Produto deve ser ajustado a ele

- Não relacionado



- Fitocomplexo é que é importante e não deve ser modificado
- Importante discutir equivalência de extratos

Considerações sobre os dados apresentados

- Gastaram se ajustando a RDC 26/14?
- ...trabalharam com um conceito de fitoterápico padronizado.
- Sem o conceito do marcador, o diferencial de extratos mais concentrados não será considerado
- Inconsistência entre documentos EMA X não concordância entre as partes



Ex: Passiflora

- Europa só tem uma safra – colhe-se nesta safra – IFAV homogêneo
- Brasil – três safras – coleta-se nas três, sem ter estudado as diferenças entre elas, a influência no efeito biológico, apenas ajusta-se para um valor de marcador

Entendimento da classe médica?



Federal Institute for Drugs and Medical Devices | The BfArM is a Federal Institute within the portfolio of the Federal Government (Germany)

Entendimento da classe médica?

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

Nomenclatura botânica oficial: Actaea racemosa L.

Nome popular: Cimicífuga

Família: Ranunculaceae

Parte da planta utilizada: Raiz ou rizoma

APRESENTAÇÕES

Citar apresentações comercializadas, informando:

- a forma farmacêutica;
- a concentração do(s) princípio(s) ativo(s), por unidade de medida ou unidade farmacotécnica, conforme o caso;
- a quantidade total de peso, volume líquido ou unidades farmacotécnicas, conforme o caso;
- a quantidade total de acessórios dosadores que acompanha as apresentações, quando aplicável.

USO ORAL

Incluir a frase, em caixa alta e em negrito, "USO ADULTO", "USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE ____" ou "USO PEDIÁTRICO ACIMA DE ____", indicando a idade mínima, em meses ou anos, para qual foi aprovada no registro o uso do medicamento. No caso de medicamentos sem restrição de uso por idade, conforme aprovado no registro, incluir a frase "USO ADULTO e PEDIÁTRICO".

COMPOSIÇÃO

Cada (forma farmacêutica) contém:

Derivado vegetal (a empresa deve indicar o derivado vegetal aprovado no dossiê de registro do fitoterápico) de Actaea racemosa L...... XXX mg (padronizado em XXX mg/ unidade de medida ou XXX% de glicosídeos triterpênicos expressos em 23-epi-26-desoxiacteína)

Equivalente a XXX mg de glicosídeos triterpênicos expressos em 23-epi-26-desoxiacteína / unidade de medida ou unidade farmacotécnica do produto terminado

Para os excipientes, descrever a composição qualitativa, conforme DCB.

Para formas farmacêuticas líquidas, quando o solvente for alcoólico, mencionar a graduação alcoólica do produto final.

Para medicamentos com forma farmacêutica líquida e em gotas, informar a equivalência de gotas para cada mililitro (gotas/mL) e massa por gota (mg/gotas).

Prescrição hoje:

Dentista
Veterinário
Farmacêutico
Nutricionista
Biomédico
Enfermeiro
Fisioterapeuta



Vantagens

- Análise do que se encontra determinado nas Farmacopeias reconhecidas
- Harmonização internacional
- Facilitação importação e exportação
- Possibilidade de utilização de marcadores mais baratos
- Barateamento do preço
- Aumento do número de produtos



Impactos de não mudar

- Inclusão de extratos não seguros e eficazes – vai manter errado porque se aprendeu a fazer assim?
- Não utilização das monos da EMA
- Não possibilidade de implementar a notificação - Não há valor de marcador no formulário e memento
- Dificuldades na análise fiscal



Notificação

- Inclusão de cerca de 200 novas formulações no formulário
- RDC 26/14: Art. 65. Em relação aos produtos que até a vigência da presente norma eram enquadrados como medicamentos fitoterápicos e que a partir da publicação desta Resolução se enquadrem na categoria de produtos tradicionais fitoterápicos e forem passíveis de notificação, nos termos do art. 38º, deve-se solicitar o cancelamento do registro do medicamento no prazo legal estabelecido, com antecedência mínima de 180 dias, e posteriormente proceder à notificação do produto até o momento da primeira renovação de registro após a publicação desta Resolução.



Se necessário mudar

- **Padronizado**
- **Quantificado**
- **Outros**
- Continua igual
- Poucos extratos mudarão para esta situação
- Produzir do mesmo modo sem fazer a adição de extrato ou mistura de lotes
- Quem quiser permanece com mesmo marcador

UNIDADE DA ANVISA: GMESP - Unidade de Registro de Medicamentos (5 - Aten Primária)

LOCAL: 5m 10 6

DATA: 17/2/16

HORARIO: 10h

ASSISTENTES TRATADOS:

- [redacted] apresentam um novo aux. solicitação emendas
para a entidade, no que diz respeito ao controle da
qualidade ^{de produção} considerando a harmonização ^{na} sustentabilidade
em forma de ações intermunicipais. Não sendo
apresentar o planejamento da GMEP para cada
um dos pontos

→ O.S. funktionenunteres des komplexen feldes setzen es
Regulierungspunkt:

- 1) Limite de variação relacionado à estabilidade;
- 2) Extatos níveis;
- 3) Critérios e requisitos - para a classificação em Padronizado, quantificando a autoria, especificamente em relação à necessidade de estudos clínicos.

- [REDACTED] apresentar as propostas de termos para melhorias da equi. Balanço de exatos e principais mudanças de redações de agências.

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS: Serão dados 5 pontos de 15 dias (até 2/3/16)
para que as entidades envolvidas sobre os RCTs de equivalência
OBSERVAÇÕES de estruturas, conteúdos e resumos de vendas.

· PĀṬḤĪPĀNTES ·

Lista de presença anexa.

Nº	Nome local
----	------------

ក្រដាស:

પેશકાલ:



ATA DE REUNIÃO 2016

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

EMPRESA: SIN DUS-FARMA, STUFAR, SINDIFAR, ALANOR, ABIFISA, ABIFINA, ANMED
FARMACÊUTICA

SETOR (ES) DA ANVISA:

6 ME5P

LOCAL DA REUNIÃO: Parlatório Sala 3

DATA:

03/05/16

HORÁRIO

INÍCIO: 14:00

TERMINO:

ASSUNTOS TRATADOS:

A reunião foi aberta com a apresentação dos membros das associações e da Anvisa. Os representantes das associações prometeram ler e discutir o documento em recall previamente enviado para Anvisa, com pequenas alterações.

A reunião está sendo gravada de modo que os detalhes discutidos sejam registrados.

Os pontos apresentados foram debatidos pelos representantes da GME5P.

Quanto ao controle farmacotécnico, sugeriu-se deixar o texto como sugerido no quadro das associações, deixando possibilidade de usar estudos de dados de produção.

A GME5P observou que os quadros discutidos foram elaborados para a apresentação, não significando que constarão tal qual no texto. O texto regulado solicita que seja incluído que estudos possam ser justificados quando necessários para as partes de especificações gerais.

Para a classificação de novos produtos, a GME5P orientou que preferiria seguir modelo da ANVISA por harmonização, mas entende que isso não é possível no contexto brasileiro atualmente, assim, concordou para alinhar com o proposto, porém considerando que apenas estudos in vitro não são suficientes, sendo a situação ideal a análise in vivo e in vitro, esses estudos podem ser complementados com dados de toxicologia.

Quanto ao estudo de estabilidade, foi orientado que todo esse assunto no que se refere ao regulado para ser incluído na nova norma e guia de estabilidade que ainda passarão por consulta pública. O texto poderá contribuir a GME5P entende que é necessário haver uma discussão estatística dos resultados e que sejam mantidas as especificações de teste para o estudo acelerado. O texto regulado solicita que seja na nova norma uma possibilidade de qualquer teste técnico para esse valor não possa ser alcançado.

A GME5P entende que possui representantes no GT de estabilidade e validação e que vem se preocupando com as particularidades

dos IFAU, Informa também que já a posição na nova proposta de validação de que as empresas enviem justificativas para os casos não previstos na norma.

Quanto às informações do líquido extrator em bulas e rotulagens, as associações solicitaram que não seja incluída a informação que ela esteja disponível apenas na bula do profissional. A GMESP avisa que está avaliando a situação e que uma proposta é incluir a informação que este aditivo não permanece no produto final.

Quanto à equivalência de extratos, a área ^{técnica} Informa que está de este assunto, como reunião e que vem debatendo e buscando dados na literatura. Informa ainda que o tema passará por consulta pública no guia, havendo ainda este tempo para discussão. A GMESP solicita que, para o setor, seja feita uma reunião técnica sobre o assunto e a GMESP solicita que os membros sejam enviados para o e-mail institucional.

Sobre agrotóxicos discute-se que será proposta para a DGCAL a prorrogação por um ano e meio.

Quanto aos prazos de adequação do leite de leite, as associações solicitam que haja uma prorrogação para produtores que já estão em desmameamento, sendo dado um prazo adicional ao proposto pela GMESP. A GMESP irá avaliar a situação.

As associações questionaram sobre não publicadas os prazos para adequação do leite de leite. A GMESP informou que ainda está discutindo o assunto.

ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS:

OBSERVAÇÕES:

Obs: Anexar lista de presença

Reunião COFID

Controle de qualidade (extraordinários)

ANVISA



ABIFISA



ABRMP



HISTÓRICO

O REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS
FITOTERÁPICOS NO BRASIL: UMA AVALIAÇÃO DA
SITUAÇÃO ATUAL E DAS RAZÕES DE INDEFERIMENTO

com Paulo Sérgio de Moraes Brandão, 22 de abril de 2014

Comparativa - Registros válidos



Indeferimentos

Registros indeferidos por tipo de medicamento

Tipos de medicamentos	Indeferidos	Indeferidos (%)	Total
Fitoterápicos	222 (80%)	126 (20%)	278
Medicamentos	788 (80%)	197 (20%)	985
Total	1010	323	1333

Fonte: ANVISA, 2014. Adaptado por ABIFISA.

Indeferimentos - Registro

Indeferimentos por tipo de medicamento

Tipos de medicamentos	Indeferidos	Indeferidos (%)	Total
Fitoterápicos	222 (80%)	126 (20%)	278
Medicamentos	788 (80%)	197 (20%)	985
Total	1010	323	1333

Indeferimentos - Renovação

Indeferimentos por tipo de medicamento

Tipos de medicamentos	Indeferidos	Indeferidos (%)	Total
Fitoterápicos	222 (80%)	126 (20%)	278
Medicamentos	788 (80%)	197 (20%)	985
Total	1010	323	1333

Se a resposta for o extrato:

abifisa
Associação Brasileira de Infância e Adolescência

e continua: **Onde que a criança dos extratos se
encontra em "Luziro"?**

Se tentarmos fazer perguntas
criativas... ou

A quem pode do extrato relativo
deste(a) sistema(s).

Contato: contato@abifisa.org.br, A Medição e a Pesquisa
de Avaliação de Impacto, A Cui 7090-7350 Oribá, RJ -
resposta para a abifisa.


Custo: o extrato relativo ao princípio ativo

Exemplo

Objetivo: apresentar o uso da biblioteca

Universidade Aberta de Moçambique
(Universidade Aberta de Moçambique)
(2020-2021)

• Ferramenta utilizada como "Outlook"



The screenshot shows the 'abifisa' application window. It has a title bar with 'abifisa' and a close button. The main area is divided into two panes. The left pane shows a list of messages with columns for 'Data', 'Assunto', and 'Status'. The right pane shows the details of a selected message, including the 'Assunto' (Subject) and the 'Mensagem' (Message) body. The message body contains text about a meeting and a list of items.

Exemplo (cont.)		abifisa Associação Brasileira de Infecções de Sítio
<p>C. Posologia</p> <hr/> <p>Traditional use</p> <hr/> <p>Posology</p> <hr/> <p>Adolescents, adults and elderly</p> <hr/> <p>c) Dry extract (OE 2.3-7.3.1), extraction solvent water</p> <hr/> <p>Daily dose 500-1.500 mg (in divided doses of 200-500 mg)</p>		
		<p>Como o extrato é "off-label", a posologia não mencionada é recomendada</p>

Exemplo

1. **Identificação do cliente**

2. **Identificação do produto**

3. **Identificação do preço**

4. **Identificação do prazo**

5. **Identificação do local**

6. **Identificação do meio**

7. **Identificação do modo**

8. **Identificação do momento**

9. **Identificação do motivo**

10. **Identificação do modo de pagamento**

11. **Identificação do modo de entrega**

12. **Identificação do modo de entrega**

13. **Identificação do modo de entrega**

14. **Identificação do modo de entrega**

15. **Identificação do modo de entrega**


16. **Identificação do modo de entrega**

17. **Identificação do modo de entrega**

18. **Identificação do modo de entrega**

19. **Identificação do modo de entrega**

20. **Identificação do modo de entrega**



abifisa

Associação Brasileira de Indústrias de Fios e Tecidos

Classificação dos Extratos e o abifisa
Produto Acabado

Regra geral para entendimento do conceito aplicado ao extrato seco e ao produto final...

Controle-liberação de lote		abifisa
Seguimento contínuo do lote		
<p>Processo</p> <p>1. Recebimento do material</p> <p>2. Inspeção de entrada</p> <p>3. Inspeção de saída</p> <p>4. Inspeção de processo</p> <p>5. Inspeção de produto</p> <p>6. Inspeção de embalagem</p> <p>7. Inspeção de transporte</p> <p>8. Inspeção de armazenamento</p> <p>9. Inspeção de distribuição</p> <p>10. Inspeção de entrega</p>	<p>Modelo de controle</p> <p>1. Planejamento</p> <p>2. Execução</p> <p>3. Controle</p> <p>4. Avaliação</p> <p>5. Correção</p>	

Extrato OUTROS – Valeriana

abifisa
Associação Brasileira de Fitoterapia

- PH Extr. de Valeriana com teor de 0,02% de ácido asquapirônico e 0,02% de ácido asquitrônico

Exemplo de FIC	
Descrição da amostra	Extrato seco de Valeriana officinalis
Parte utilizada	Rizoma
Substância ativa	Valeriana
CMR (mg/kg)	3,61
Indicadores	PH Extr. de Valeriana com teor de 0,02% de ácido asquapirônico e 0,02% de ácido asquitrônico
Teste para autenticidade	0,02% de ácido asquapirônico e 0,02% de ácido asquitrônico

Extrato seco de Valeriana officinalis

Fitoterápico OUTROS – Valeriana (cont.)

ab
Associação Brasileira de Fitoterapia

- Extrato seco de Valeriana
- Extrato seco de Valeriana com teor de 0,02% de ácido asquapirônico e 0,02% de ácido asquitrônico

Procedimento	Comentário
Extrato seco de Valeriana com teor de 0,02% de ácido asquapirônico e 0,02% de ácido asquitrônico	Extrato seco de Valeriana com teor de 0,02% de ácido asquapirônico e 0,02% de ácido asquitrônico
Extrato seco de Valeriana com teor de 0,02% de ácido asquapirônico e 0,02% de ácido asquitrônico	Extrato seco de Valeriana com teor de 0,02% de ácido asquapirônico e 0,02% de ácido asquitrônico

- Cálculo do índice de qualidade do extrato seco de Valeriana (ECI)
 - ECI = (0,02% de ácido asquapirônico + 0,02% de ácido asquitrônico) / 0,02%
 - ECI = 0,04% / 0,02% = 2
 - O ECI deve ser maior ou igual a 1,00 para ser considerado de qualidade aceitável.

Considerações

abifisa
Associação Brasileira de Fitoterapia

1. Para a extração do extrato seco de Valeriana, utiliza-se a técnica de extração por maceração em água quente, com o uso de água quente (70°C) e o uso de água quente (70°C) para a extração do extrato seco de Valeriana. A extração é realizada em um recipiente de vidro, com o uso de água quente (70°C) e o uso de água quente (70°C) para a extração do extrato seco de Valeriana.

2. Para a extração do extrato seco de Valeriana, utiliza-se a técnica de extração por maceração em água quente, com o uso de água quente (70°C) e o uso de água quente (70°C) para a extração do extrato seco de Valeriana.

3. O extrato seco de Valeriana (ECI) é um produto de qualidade aceitável, com o uso de água quente (70°C) e o uso de água quente (70°C) para a extração do extrato seco de Valeriana.

Obrigada!

Associação Brasileira de Fitoterapia (ABF)

Referência: Reunião via skype de 10/06/2015

BENEFÍCIOS

uniformização com o EMA (o que é mais aceito internacionalmente)

padronizar o fitocomplexo como sendo responsável pela atividade terapêutica ao invés de focar no marcador

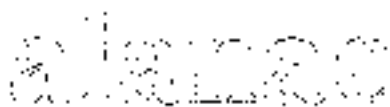
Possibilidade de exportar produtos e ou adquirir dossiês prontos de empresa ou opções	
Possibilidade dos fornecedores/fabricantes harmonizarem as especificações para falar a mesma linguagem.	
<p>Oportunidades para o mercado brasileiro tanto de promover seus produtos no mercado internacional, como de introduzir produtos do mercado internacional no mercado interno; uma vez que o conceito estará harmonizado.</p>	

Fornece ao consumidor o que ele realmente espera consumir: um produto com eficácia e segurança. Hoje quando se registra ou desenvolve um produto com base na ILM/14 por exemplo o produto e a posologia são "preparados" com base no marcador, independentemente se este marcador tenha ou não relação com a atividade. Se o marcador não tem relação com a atividade, como é a maioria dos casos, o paciente estará consumindo uma quantidade que não condiz com a literatura. O mesmo acontece quando se utiliza as monografias do EMA hoje e é necessário se adaptar em função do marcador, mais uma vez a eficácia e segurança estão sendo comprometidos, pois o produto não seguirá o que está na literatura.

Corrigir um erro de conceito que existe atualmente no nosso mercado é que é achar que um extrato ou medicamento com extrato mais concentrado em determinado marcador "é melhor" que um extrato ou medicamento "menos concentrado" naquele mesmo marcador. Este é um engano e leva o consumidor a um erro! Quando se fala de extratos em que cito como um todo representa o "ativo" este conceito do marcador mais concentrado cai por terra. É aí o diferencial no mercado serão outros aspectos, tanto no caso do extrato como do medicamento o diferencial será a "qualidade", uma apresentação diferenciada, algum excipiente que tenha características diferenciadas e impactos benéficos na absorção, biodisponibilidade, algum teste/estudo que venha a ser feito, etc... É explorar outros aspectos como é feito lá fora. Este pensamento acaba levando a um foco maior no marcador e as indústrias tendem a fabricar o extrato sendo necessário atender regras para estes marcadores e com isso precisa variar a quantidade de "extrato nativo" / "massa ativa" e que é responsável pela atividade. Na Europa como sabemos o "ajuste de extratos com excipiente" só é permitido no caso dos "padronizados" e "outros" não se faz ajuste de marcadores com excipientes! Nestes casos é preciso ter uma composição fixa, até é possível ter a presença de excipientes, mas como diz no livro HIMP-Gaedele apenas para fins técnicos e a quantidade deve ser fixa, nunca para ajustes de range de marcadores. Uma vez definida a sua composição ex. Hipérico- Extrato Quantificado, assim 80% extrato nativo e 20% excipiente, esta composição não varia para se adequar a uma faixa de marcadores. Fste é o conceito. Se for variar, estará alterando dados de eficácia e segurança conforme literatura. Nas monografias do EMA, as posologias na grande maioria são em quantidade de extrato, já as monografias de literaturas, ou minimumum plantae, ou extrato

IMPACTOS	PRÓXIMOS PASSOS
<p>Alto custo para adequações (piloto, estabilidade, rotulagens, validações de métodos, etc...). Dependendo dos equipamentos e tamanhos de lotes, em média o custo com pilotos, variabilidades, validações, taxas ficaria em torno de R\$ 300.000,00 por produto, além de custos adicionais de marketing.</p> <p>Necessidade de interação do conceito com os médicos, farmacêuticos e pacientes.</p> <p>Qual será a visão do paciente quando vir esta diferença de numerus? O paciente vai pensar que o medicamento estará "mais fraco" e poderá reclamar que não encontra o mesmo efeito.</p> <p>Possibilidade de retirada de produtos do mercado por 2 motivos</p> <p>Alto custo de relançamento:</p> <p>Investimento no treinamento para consolidar o conceito de extrato genuíno na dose diária do produto.</p>	<p>Necessidade de discutir como as alterações serão feitas, bem como a possibilidade da manutenção dos registros já vigentes sem alterações.</p>
<p>Uma mudança de conceito:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Os departamentos de marketing e os representantes médicos venderam durante anos o conceito de um medicamento (comprimento padronizado). - O mercado se criou em cima desse paradigma, toda a classe médica sabe que existem hoje no mercado produtos mais concentrados do que outros (dosologia diferente). <p>O pensamento do mercado é que, se o conceito do medicamento, o diferencial de extratos mais concentrados não será considerado</p>	<p>Este item está relacionado ao anterior, ou seja, é necessário avaliar a possibilidade da manutenção dos registros já vigentes sem alterações.</p> <p>Importante destacarmos que as variações permitidas pela EMA, tanto como critério de liberação, quanto para estabilidade, deverão ser discutidas com mais detalhes, uma vez que os lotes não consideram uma zona climática de maior amplitude, o que deveria permitir uma maior faixa de variação nestes parâmetros</p>

	Idem ao comentários acima
<p>APLICAÇÃO DA RDC 26/2014: A partir de maio de 2014</p> <p>Os fornecedores de extrato e os fabricantes de medicamentos tiveram de adaptar os seus portfólios para se adequar à nova legislação tais como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - investimentos em P&D (analítico e farmacotécnico) para adequações ou para novos desenvolvimentos conforme a norma atual (é a 12 meses de trabalho, compra de MP para lotes pilotos, padrões analíticos, validação de metodologia e/ou de processo, testes de estabilidade. Alguns custos chegaram a, aproximadamente, R\$ 300.000,00) <p>Uma mudança nas exigências técnicas para os extratos (100% EMA) faria com que o trabalho feito por fornecedores/indústrias/ Consultores dura até esses últimos 12 meses fosse perdido, gerando:</p> <p>=> Perda de projetos (tempo + produtos)</p> <p>=> Impacto financeiro importante para as empresas</p> <p>Tempo e recursos destinados para adequações às mudanças consequentemente diminuem os investimentos em produtos inovadores e engessam o desenvolvimento do mercado fitoterápico nacional.</p>	<p>Necessário avaliar a possibilidade da manutenção dos registros já vigentes sem alterações.</p> <p>Precisamos entender se a IN 02/14 será revisada para adaptação ao conceito da EMA, principalmente no que se refere ao Derivado vegetal</p> <p>Necessário avaliar se deverá ser seguido integralmente as especificações das farmacopeias existentes e se, para os casos de registros com base na EMA, a Farmacopeia Europeia deverá ser utilizada preferencialmente à Farmacopeia Brasileira.</p>
<p>As empresas podem perder os produtos que já estão no mercado na hora da renovação:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Até hoje o fórc dos departamentos de P&D foi o marcador analítico, renhuma regra exigia uma equivalência total com as monografias da EMA (DER/ Solvente de extração). Consequentemente, existem produtos no mercado que poderiam perder o registro devido a diferença que poderia existir em termos de DER/Solvente de extração. 	<p>Necessário avaliar a possibilidade da manutenção dos registros já vigentes sem alterações.</p> <p>Precisamos entender se a IN 02/14 será revisada para adaptação ao conceito da EMA, principalmente no que se refere ao Derivado vegetal.</p> <p>Necessário avaliar se dev</p>
<p>Mudança de cultura é um impacto importante e significativo, é mudar o que se pensa há anos e isso não é fácil.</p> <p>Acreditamos que não será uma tarefa fácil comunicar estes conceitos de forma didática e clara</p>	



associação dos laboratórios
farmacêuticos nacionais

nacional, brasileira



SEMINÁRIO: MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS e ESPECÍFICOS

*Pontos Críticos no Controle de Qualidade, Elaboração e
Análise dos Processos de Registro.*

**Grupo de Trabalho da ALANAC
Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais.**

Brasília/DF - 02 de junho de 2006

**SEMINÁRIO:
Medicamentos Fitoterápicos e
Específicos**

***Pontos Críticos no Controle de Qualidade,
Elaboração e Análise dos Processos de
Registro.***

**GT da ALANAC
Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais.**

02 de junho de 2006

Pauta :

- 1) Teste de Dissolução para Fitoterápicos**
- 2) Controle de Qualidade de Fitoterápicos**
- 3) Estabilidade de Fitoterápicos**
- 4) Marcadores utilizados no Controle de Qualidade de Fitoterápicos**
- 5) Ampliação da Lista para registro simplificado - RDC 89/04**
- 6) Procedimentos Administrativos**
- 7) Agenda permanente ANVISA/Grupo de Trabalho FEBRAFARMA**

1. Teste de Dissolução para Fitoterápicos

- Regulamento para registro/ renovação de registro (RDC 48/04) – NÃO MENCIONADO
- Regulamento pós-registro (RDC 91/04) – NÃO MENCIONADO
- Regulamento de estabilidade (RE 01/05) – REQUERIDO

Problemas:

- Diferença de requerimentos entre os regulamentos supra citados.
- Diferença de interpretação por parte do setor regulado e órgão regulador.
- Dificuldade no desenvolvimento de metodologias adequadas.
- Inexistência de referências bibliográficas.

Ponto:

Nota de Esclarecimento no site ANVISA

Conclusão:

2. Controle de Qualidade de Fitoterápicos

- Os fitoterápicos apresentam uma maior variabilidade que o produto de origem sintética.
- A ANVISA adota os mesmos critérios analíticos para as especificações destinadas ao controle de qualidade fitoterápicos e demais medicamentos.

Problemas:

- Dificuldade na determinação de todos os marcadores no produto acabado, especialmente em associações fitoterápicas.
- Dificuldade no dosamento de marcadores específicos em associação, no qual dois ou mais ativos têm o mesmo grupo fitoquímico como marcador.
- Obrigatoriedade de cumprimento do item 4.2 da RDC 48/04 (screening ou fingerprint) para produto acabado, apesar da complexidade e possível inviabilidade técnica de sua realização.

Pontos:

- Encontro ANVISA/sator regulado/academia para debate sobre particularidades da metodologia analítica utilizada no controle de qualidade de fitoterápicos.
- No caso de ASSOCIACÃO: determinar os marcadores em cada matéria prima ativa e apenas o principal (de maior concentração ou que apresente ação farmacológica) no Produto Acabado.

Conclusão:

3. Estabilidade de Fitoterápicos

- Os testes requeridos e os critérios de análise da RE 01/05, são aplicáveis a medicamentos de origem sintética.
- Dificuldade de realização de dissolução (apresentado anteriormente)
- Particularidades do controle de qualidade (apresentado anteriormente)
- Dificuldade de atendimento ao Item 2.10 da RE 01/05, que estabelece a faixa de variação menor ou igual a 5% para prazo de validade de 24 meses.

Problema:

Exigências técnicas no registro, pós-registro e renovação de registro não consideram particularidades analíticas para fitoterápicos.

Ponto:

Publicação de uma Resolução específica para estabilidade de fitoterápicos, ou alteração da RE 01/05.

Conclusão:

4. Marcadores utilizados no Controle de Qualidade de Fitoterápicos

Lista para registro simplificado (RDC 89/04) menciona os marcadores a serem utilizados

Problemas:

- Marcadores não disponíveis no mercado
- Restrições técnicas para análise
- Marcadores inespecíficos

Pleito:

•IMEDIATO:

Replicação da RDC 89/04, INCLUINDO opções de marcadores a serem utilizados, sem exclusão dos já estabelecidos.

EX. *Alcachofra: cinarina OU derivados de ácido cafeoilquinico expressos em ácido clorogênico*

•A CURTO PRAZO:

Publicação de uma Resolução estabelecendo um procedimento para solicitação de inclusão/exclusões/alterações à Lista para registro simplificado.

EX. Procedimento semelhante ao adotado para manutenção da lista DCB via formulário da RDC 96/05

Conclusão:

5. Ampliação da Lista para registro simplificado – RDC 89/04

Existência de monografias para outras plantas, inclusive aquelas de origem brasileira.

Estímulo à utilização no SUS da fitoterapia, principalmente derivada da flora brasileira

Portaria 971/06

Problemas:

- Inexistência de um mecanismo oficial de revisão regular do regulamento sanitário frente às dinâmicas atualizações científicas sobre o tema.
- Existência de divergência nas informações existentes na RDC 89/04

EX. *Nomenclatura Botânica: Senna alexandrina MTL*

Pleito:

- Avaliação das monografias provenientes de:

- publicação FIOCRUZ
- levantamento setor regulado
- *The ABC Clinical Guide to Herbs – The American Botanical Council*

- Publicação de uma Resolução estabelecendo um procedimento para solicitação de inclusão/exclusões/alterações à Lista para registro simplificado.

EX. Procedimento semelhante ao adotado para manutenção da lista DCB via formulário da RDC 96/05

Conclusão:

alanac Medicamento Laboratório
Farmacêutica Nacional
nacional, brasileira

Obrigado!

ALANAC - Tel/fax: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]



Federação Brasileira da
Indústria Farmacêutica

UNIAF/SGGAF/ANVISA

Ordem de Expediente 24/08/07
Expediente nº 522354/07
Data do Expediente 23/08/07

A
Agência Nacional de Vigilância
Sanitária - ANVISA

At.: Antonio Carlos da Costa Bezerra
Gerência Geral de Medicamentos

c/c: Dirceu Raposo de Mello
Presidência

Dra. Vera Maria Borralho Bacelar
Ouvidoria

Nome:
Departamento:
Telefone:
Fax:

Sua carta:
Nossa carta: CT 149-07/LM
Data: 23/08/2007

Ref.: Encontro GGMED/ANVISA e Setor Industrial Farmacêutico

Prezado Senhor,

A Febrafarma - Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica, que congrega todas as entidades de representação do setor industrial farmacêutico, vem apresentar previamente ao "Encontro GGMED e Setor Industrial Farmacêutico", as sugestões referentes às propostas que foram disponibilizadas no site da ANVISA, como resultado do II Seminário Nacional de Orientação ao Setor Regulado na Área de Medicamentos.

Encaminhamos na forma de anexo nossas sugestões, com as considerações gerais sobre o evento, juntamente com as considerações de cada uma oficinas realizadas por ocasião do seminário.

Atenciosamente,

Lauro D. Moretto
Diretor Executivo Técnico Regulatório



www.febrafarma.org.br
febrafarma@febrafarma.org.br

Sede Brasília
SAS Quadra 1 Bloco 21
Ed. Terra Brasília salas 701 a 704
70070-010 Brasília DF Brasil
Fone/Fax 55 61 3323 8588

Escritório Regional de São Paulo
Rua Abacaxá 1280 Vila Olímpia
04550-004 São Paulo SP Brasil
Fone 55 11 3046 9293
Fax 55 11 3845 0747

CONSIDERAÇÕES GERAIS DAS OFICINAS 2, 3 E 4

O material disponibilizado pela Anvisa referente a estas oficinas limitou-se, na grande maioria dos casos, a fazer resumo trazendo os tópicos das apresentações das gerências. Por este motivo, as considerações e questionamentos do setor produtivo para estas oficinas ficou comprometida.

De qualquer forma, mesmo sem o encaminhamento formal de propostas, abordamos os temas gerais que geram questionamentos entre a Anvisa e o setor produtivo.

Ponto importante a destacar é a necessidade de interação entre as gerências da Anvisa, que na área de medicamentos são representadas pela GGMEB, GGIMP e GGPAF, e muitas vezes com a Farmacopéia Brasileira. A harmonização nas condutas e análises de processos, implantação de decisões em conjunto e fluxo racional dos procedimentos traz benefícios para ambos, Anvisa e setor produtivo.

CONSIDERAÇÕES DA OFICINA 2

O setor produtivo solicita da GMEFH informações sobre o funcionamento da gerência, especialmente em relação a fluxos, prazos, indeferimentos sem exigência ou falta de harmonização de requisitos que geram exigências. Salientamos que para os medicamentos sob a gerência da GMEFH não se aplica perfil de dissolução.

Slide 25

**Temas Discutidos e Propostas
Oficina 2**

Gerência de Medicamentos Isentos, Específicos, Fitoterápicos e Homeopáticos (GMEFH)

Slide 26

Medicamentos Fitoterápicos - Conteúdo

Circulares internas da GMEFH;

Notas técnicas da CATEF;

Análise da segurança e eficácia de fitoterápicos segundo o item 8 da RDC 48/04;

Erros comuns dos Formulários de Petição;

Importância do registro;

Gestão de documentos.

Slide 27

Medicamentos Fitoterápicos - Tópicos

Técnicos:

Controle de qualidade (marcadores, metodologia, validação, laudo do fornecedor);

Fotoestabilidade;

Documentação para comprovação de segurança e eficácia.

Legislação:

Atualização da RE 88 e 89/04.

Durante esta oficina, a apresentação relativa aos marcadores contradiz preceitos das normas regulamentadoras nacionais e técnicas internacionalmente aceitas, entretanto as discussões não foram relatadas na apresentação final, bem como os respectivos encaminhamentos. Houve relatos do setor de ter ocorrido dinâmica muito mais expositiva do que interativa com os presentes.

A sugestão do setor produtivo é de que o tema Controle de Qualidade deve ser tratado em grupo de trabalho envolvendo as empresas que industrializam fitoterápicos e o grupo técnico da ANVISA.

O texto a seguir foi elaborado a partir de sugestões encaminhadas pela Alanac, resultante de reunião com a GMEFH, a quem solicitamos revisão final antes do envio à Anvisa.

Aproveitamos a oportunidade para retomar alguns pontos que fazem parte da discussão pendente de encaminhamento entre a Anvisa e o setor produtivo.

1. Teste de Dissolução para Fitoterápicos

O teste de dissolução não é requerido no registro e nem no pós-registro. Porém, é exigido para realização dos estudos de estabilidade.

Devido à dificuldade no desenvolvimento de metodologias adequadas, sobretudo a falta de referências bibliográficas, a GMEFH ficou de disponibilizar um despacho técnico de esclarecimento no site da ANVISA, que poderá contar com a colaboração das entidades na elaboração e revisão de redação final antes da divulgação.

2. Controle de Qualidade de Fitoterápicos

Os ativos fitoterápicos apresentam uma maior variabilidade quando comparados aos ativos de origem sintética. Além disto, existe dificuldade na determinação de todos os marcadores no produto acabado, especialmente em associações fitoterápicas, no qual dois ou mais ativos têm o mesmo grupo fitoquímico como marcador, além da dificuldade da realização do *fingerprint*.

Para o problema da análise de marcadores de associação, no qual dois ou mais ativos têm o mesmo grupo fitoquímico como marcador, existe a metodologia de determinar os marcadores em cada matéria prima ativa e apenas o principal (marcador de maior concentração ou que apresente ação farmacológica) no produto acabado. Esta metodologia divide opiniões entre os participantes da academia e da ANVISA.

Em relação ao *fingerprint* foi esclarecido que ele deve ser o mesmo cromatograma obtido no doseamento do marcador, isto é, no mesmo comprimento de onda onde o pico do marcador é observado. Discutiu-se a questão da cromatografia em camada fina (CCF) e sua importância como ferramenta de identificação dos extratos e, neste assunto, os técnicos da GMEFH informaram que aceitam a CCF como *fingerprint*, desde que seja executada com qualidade (reveladores discriminatórios, fotos com boa definição, etc).

A GMEFH ficou de disponibilizar um despacho técnico de esclarecimento no site da ANVISA, com a descrição das possibilidades viáveis de metodologia



Febrafarma

Federação Brasileira da
Indústria Farmacêutica

analítica, que poderá contar com a colaboração das entidades na elaboração e revisão de redação final antes da divulgação.

Slide 28

Medicamentos Específicos - Conteúdo

Definição de medicamento específico;

Questões sobre formulação de medicamentos a base de vitaminas e/ou minerais;

Avaliação das exigências e como melhorar a documentação de submissão (controle de qualidade, rotulagem, estabilidade etc);

Sistema fechado (SPGV);

Definição e regulamentação de critérios para que um produto seja considerado sistema fechado (escoamento total do conteúdo sem a utilização de entrada de ar por equipo com filtro, manutenção do fluxo de infusão durante todo o período de administração, entre outros), existência de testes prévios (certificação) para estes critérios, antes da concessão do registro.

É importante também a diferenciação entre frasco semi-rígido e bolsa flexível, na descrição de produto para registro e definição de materiais adequados para a vedação dos sítios de inserção (materiais auto-vedáveis e não liberadores de fragmentos).

Padronização de bulas de SPGV.

Proposta de bulas padronizadas para SPGV. As entidades solicitam que as minutas apresentadas durante esta oficina sejam disponibilizadas para avaliação entre as empresas, o que viabiliza estudos mais consistentes para o setor produtivo farmacêutico.

Revisão dos requisitos de rotulagem para SPGV e SPPV.

Slide 29

Medicamentos Específicos - Tópicos

Técnicos:

Controle de qualidade (Farmacopéia);

Estabilidade.

Legislação:

Legislações recentes RDC 29/07 e IN 01/07;

Portaria 185/99;

Bula e rótulo.

Administrativo:

Prazo.

Slide 30

Propostas

Publicidade das apresentações de SPGV com notificação de rotulagem para sistema fechado.

Curitiba, 28 de junho de 2012.

A

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
GERÊNCIA GERAL DE MEDICAMENTOS - GGMed
COORDENAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS, DINAMIZADOS E NOTIFICADOS -
COFID

**Ref. Resposta da COFID aos questionamentos apresentados pelas Associações do setor
regulado para o controle de qualidade e registro de fitoterápicos**

Prezada Dra. Ana Cecília Bezerra Carvalho:

- A ABIFISA (Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e da Promoção da Saúde), a ALANAC (Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais) e a ABIFINA (Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades) reiteram seu compromisso de colaboração com esta Agência, no sentido de oferecer as melhores alternativas para promoção e proteção da saúde da população brasileira.

Nesse sentido, as associações se reuniram e discutiram a resposta da COFID aos questionamentos enviados pelas associações do setor regulado para o controle de qualidade e registro de fitoterápicos, e elaboraram o documento em anexo.

Certos de que o trabalho conjunto entre a ABIFISA, ABIFINA, ALANAC e a ANVISA irá trazer benefícios para a consolidação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, colocamo-nos à sua disposição.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Cordialmente,



ANVISA2012057352PA

Nilce Maria Galardo

Representante da ABIFISA

Douglas Duarte

Representante da ALANAC

Ana Cláudia Dias

Representante da ABIFINA

**Comentários do setor produtivo aos questionamentos respondidos pela ANVISA
apresentados pelas Associações**

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 a 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 PNPMP 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, obtida em condições definidas, que possibilite a identificação da espécie vegetal em estudo e a diferenciação de outras espécies.

Comentário: Existe a possibilidade de escolha entre diferentes métodos analíticos de diferentes compêndios oficiais que atendem o disposto na RDC 14/10, porém, a COFID muitas vezes não aceita o método escolhido pela laboratório, exarando uma exigência que demanda uma reavaliação de todo o produto, inclusive a estabilidade, ou mesmo indeferindo o produto em questão. Este procedimento atualmente utilizado pela ANVISA acarreta grande insegurança no planejamento de ações futuras das empresas, e também na manutenção do portfólio das empresas.

Entendemos que o processo de elaboração/revisão de métodos farmacopéicos é moroso por conta de todas as trâmites necessárias, mas é imprescindível que haja um processo de transição para que não haja desabastecimento do mercado. Propomos que seja definida pela COFID as referências aceitas para o desenvolvimento dos métodos para cada extrato, lembrando que tecnicamente o ideal é utilizar no produto acabado a mesma referência de

método analítico usado nos estudos realizados para o registro do produto, mantendo assim a rastreabilidade analítica).

- 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 farmacopéias aceitas pela ANVISA ou referências da IN 05/10.

Comentário: Citamos abaixo alguns exemplos para discussão:

Exemplo: Hypericum perforatum:

Farmacopéia Americana → Doseamento por HPLC somando teor de hipericinas + pseudohipericinas e hiperforin

Farmacopéia Europeia → Conteúdo de hipericinas totais (somando hipericinas + pseudohipericinas) expressos como hipericinas (HPLC).

Exemplo: Panax ginseng

IN 05/2008 → Pode como marcador ginsenosídeos totais (Rb1 e Rg1)

Farmacopéia Europeia → Pode como marcador ginsenosídeos Rg1 e Rb1

Farmacopéia Americana → Pode como marcador a soma dos ginsenosídeos Rg1, Re, Rb1, Rc, Rb2 e Rd.

O fato de o doseamento estar aberto, muitas vezes leva o consumidor ao engano, por achar que um produto tem mais "princípio ativo" que outro em um produto acabado quando na verdade essa quantidade é igual ou até inferior sendo a diferença em questão a metodologia utilizada e a maneira de expressar.

- 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 contêm 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 imagem, 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.

Comentário: A prorrogação de prazo em muitos casos é necessária pelo tempo demandado para revalidação das análises, e em alguns casos uma nova estabilidade para o produto. O fato das SQRs serem em sua grande maioria importadas contribui para as prorrogações, mas não é este o único fator que causa prorrogações de prazo.

- 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 GI 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 conhecida ou uma substância marcador 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 completa, 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.

Comentários: Tendo em vista que os padrões desenvolvidos pela Farmacopéia Brasileira são destinadas para uso em métodos que seguem rigorosamente as monografias constantes na Farmacopéia Brasileira, conforme trecho transcrito das definições da Farmacopéia Brasileira 5ª Ed., abaixo:

"Padrões de referência da Farmacopéia Brasileira:

De acordo com definição da OMS, padrões de referência farmacopeicos (PRef) são produtos de uniformidade reconhecida, destinados ao uso em ensaios onde uma ou mais de suas propriedades ser(ão) comparada(s) com o(s) da substância em exame. Possuem um grau de pureza adequado ao uso ao qual se destinam.

O PRef é estabelecido e distribuído por autoridades farmacopeicas, cujo valor atribuído a uma ou mais de suas propriedades é aceito sem necessitar comparação com outro padrão.

Incluem substâncias químicas de referência, produtos biológicos, extratos e pós vegetais, radiofármacos, entre outros. A expressão relacionada mais usada é: Substância Química de Referência Farmacopeica."

Considerando ainda que a maioria dos extratos utilizados não são extratos farmacopeicos, mas sim extratos adaptados que diferem em pelo menos uma etapa de extração dos extratos farmacopeicos, solicitamos que possam ser utilizados padrões devidamente caracterizados e analisados como referência de fornecedores à livre escolha para análise de produtos cuja composição não utiliza extratos farmacopeico. Sugerimos também que a

ANVISA descreva o que é aceitável para caracterização adequada de um extrato pelo fornecedor, para diminuir o risco de ter o produto indeferido.

Há possibilidade de diferentes interpretações do termo “substâncias químicas de referência farmacopéicas”, e entendemos que os padrões farmacopéicos são validados especificamente para as Farmacopeias de origem.

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 farmacopéica 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 farmacopéicos, 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 aloina 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.

Comentário: Solicitamos que este entendimento seja consolidado como orientação aos técnicos da COFID para análise dos processos.

• a dispensa do uso de padrão se a monografia farmacopéica 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, viduária 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 daquelas 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 "medida concomitantemente", como usadas em ensaios e doseamentos envolvendo espectrofotometria, indicam que as absorvidências, tanto da solução contendo a amostra, como da solução contendo padrão, com relação ao ensaio branco especificado, devem ser medidas em imediata sucessão.

1.8.4^a 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 - preparados 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.

1.8.5^a Ed. Espectrofotometria na 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, álcoois, éteres e soluções ácidas e alcalinas diluídas. Deve-se observar para que os solventes não absorvam na região espectral que está sendo utilizada.

USP 22, 23

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, boladona, 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	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 Rango 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 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.

Comentário: De acordo com a classificação proposta, não são todos os extratos que apresentam apenas especificação mínima, pois há os padronizados (com princípio ativo definido), os quantificados ou doseados (com marcador ativo) e outros (com marcador analítico). Os dados de segurança e eficácia são os motivos que levam à classificação proposta, pois há inúmeros artigos científicos cujos protocolos apresentam a relação planta x extrato para comprovação da segurança, e não os marcadores. Em muitas situações, o marcador não está relacionado ao efeito terapêutico.

Como ficariam os rótulos destes medicamentos?

Comentário: Reiteramos que 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)

Como serão tratados os estudos de estabilidade?

Comentário: Solicitamos que a ANVISA detalhe este questionamento e quais as preocupações sobre a estabilidade dos produtos e o risco sanitário, considerando as faixas de oscilação de extratos listados na INQ5/03 e demais compêndios oficiais para registro, existem variações de 10x na concentração em alguns casos.

Até que ponto tomar tal decisão não afetaria de forma negativa os estudos com espécies brasileiras?

Comentários: Consideramos que os estudos em espécies brasileiras serão estimulados, pois o estabelecimento de critérios bem definidos para a classificação dos produtos levará à uma competição pelo mercado, o que impõe às empresas investirem cada vez mais nos estudos de seus produtos visando a apresentação destes à classe médica como um diferencial, e conseqüente aumento da preferência das médicas na prescrição dos produtos que apresentarem estes estudos.

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.

Comentários: A utilização de substâncias químicas de referência na análise de controle de qualidade não é responsável isoladamente pelo aumento e conseqüente inviabilização do desenvolvimento e produção de fitoterápicos no Brasil. Uma vez estabelecidos os critérios para todos os produtos, os fabricantes de extratos se adequam de acordo com as técnicas e tecnologias disponíveis. Consideramos que o investimento do período de registro do produto pode ser diminuído consideravelmente com a adoção de critérios claros e bem definidos, o que viabiliza e estimula o investimento em novos produtos.

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 correadas 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.

Comentário: As empresas buscam adequar-se à legislação vigente para poder registrar seus produtos e manter o portfólio, sem alternativa. Muitas vezes o custo destes extratos, nas especificações necessárias para atender as restrições da ANVISA, acabam por inviabilizar o desenvolvimento / produção destes produtos devido ao preço diferenciado (é necessária a seleção de extratos por parte dos fornecedores) em relação ao extrato comercializado para o resto do mundo, que possuem especificações mais amplas, mas nem por isso menos seguras.

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.

Comentário: Entendemos que este raciocínio está correto e em parte é o que defendemos. Enfatizar a importância da relação planta extrato/ composição e do perfil do insumo vegetal não significa que não preconizamos a quantificação dos marcadores que serão importantes tanto para efeito de controle de qualidade, estabilidade, controle de processo como nos casos em que estão relacionadas com a atividade ou são responsáveis pela mesma.

Uma vez que o princípio ativo seja conhecido, uma faixa para o ativo será estabelecida (mín. e máx.) e a quantidade de extrato nativo (extrato sem excipiente) será variável. Este mínimo e máximo estará relacionado com os dados indicados no estudo clínico.

Já no caso de um constituinte ser aceito por contribuir para o efeito terapêutico- marcador ativo, uma faixa poderá ser estabelecida e a quantidade de extrato nativo será constante.

No caso de não se conhecer os marcadores ativos ou os princípios ativos, serão estabelecidos marcadores analíticos com teor mínimo e o extrato nativo será constante.

Assim, podemos dizer que em "other extracts" e "quantified extracts", 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 "standardised extracts", onde se tem constituintes com atividade terapêutica comprovada, há ajuste para estes constituintes. Como consequência, o ratio/relação do extrato nativo : excipientes é variável.

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

Justificativa: A ANVISA tem 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 e, sem dúvida, resolver um dos principais gargalos em termos de garantia da qualidade destes produtos e, consequentemente, 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.

Comentário: Solicitamos que as normas sejam claras e consistentes, transparente à todos. A empresa "A" possui o mesmo direito de registrar um produto com as mesmas faixas de aceitação da empresa "B". Sugerimos que sejam tomadas ações com o objetivo de diminuir cada vez mais a "avaliação caso a caso", para que seja uma exceção e não uma regra.

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

EVENTOS

10/05/2018

Seminário internacional discute políticas de fomento aos fitoterápicos no país

As políticas de fomento ao desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos no Brasil, com ênfase no incentivo à pesquisa, uso da biodiversidade e ampliação do acesso, foram discutidas nesta quinta-feira (10) no seminário internacional realizado por Sindusfarma e Anvisa em Brasília, no auditório da Agência.



O diretor da Anvisa Fernando Mendes participou da abertura do evento. O evento foi transmitido ao vivo, via internet, com audiência em todo o país.

Os especialistas reunidos no encontro abordaram temas como “Regulação de fitoterápicos na Europa”; “Desafios e impactos da regulação brasileira para registro de fitoterápicos”; e “Avanços e perspectivas dos programas brasileiros relacionados a fitoterápicos”.

Veja e baixe todas as apresentações:

Ana Paula Martins – Infarmed

- [Regulação de Fitoterápicos na Europa](#)

Eliana Bufaino – Martin-Bauer Group

- [Expertise in Teas, Extracts and Botanicals](#)

Paulo Victor Pires dos Santos – Aché

- [Desafios e Impactos da Regulamentação Brasileira de Fitoterápicos](#)

Ana Cecília Bezerra Carvalho – GMESP/Anvisa

- [Regulação de fitoterápicos](#)

Antonio Raimundo Leal Barbosa – Ministério da Saúde

- [Plantas Medicinais e Fitoterápicos](#)

Denise Mancini – Ministério da Saúde

- [Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS](#)

Rafael de Sá Marques – Ministério do Meio Ambiente

- [Biotecnologia e Biodiversidade no Brasil: Rotas Tecnológicas do Futuro](#)

José Carlos Tavares - Cofar

- [Lançamento do Primeiro Suplemento do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira](#)



No debate final: Antonio, Denise, Rosana, Rafael, Ana Cecília, João, Ana Paula e Eliana. A abertura do evento contou com a participação do gerente da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED/Anvisa), Varley Dias Souza; do gerente

da Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases Medicinais (GMESP/Anvisa), João Paulo Silvério Perfeito; e do diretor da Anvisa Fernando Mendes Garcia Neto.

O encontro foi coordenado pela diretora de Assuntos Regulatórios do Sindusfarma, Rosana Mastellaro.

Durante o seminário foi lançado o 1º Suplemento do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira.

Informações disponíveis em: <https://sindusfarma.org.br/noticias/indice/exibir/7683-em-brasilia-seminario-internacional-vai-discutir-regulacao-de-fitoterapicos>

<https://sindusfarma.org.br/noticias/indice/exibir/7692-seminario-internacional-discute-politicas-de-fomento-aos-fitoterapicos-no-pais>

SOBRAFITO

Por meio da SOBRAFITO foram feitos vários eventos relacionados às mudanças nas normas de fitoterápicos.

Workshops Realizados

[ANVISA, INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS E MINISTÉRIO DA SAÚDE Agrotóxicos: impactos relevantes da análise](#)

[ANVISA, INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS E MINISTÉRIO DA SAÚDE Equivalência de Extratos Vegetais](#)

[ANVISA, INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS E MINISTÉRIO DA SAÚDE Estudos não Clínicos para Desenvolvimento](#)

Informação disponível em: <https://www.sobrafito.com.br/workshop/workshops-realizados>

ABIFISA

Já foram organizados eventos também pela Abifisa:

Anvisa recebe especialistas em controle da qualidade de insumo vegetal

A Anvisa e a Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde (Abifisa) promovem nesta quarta-feira (24/6) o workshop “Controle da qualidade de insumo vegetal -abordagem prática”, no auditório da Agência, em Brasília, a partir das 9h30.

Por: ASCOM

Publicado: 18/06/2015 03:00

Última Modificação: 25/02/2016 15:22

A Anvisa e a Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde (Abifisa) promovem nesta quarta-feira (24/6) o workshop “Controle da qualidade de insumo vegetal -abordagem prática”, no auditório da Agência, em Brasília, a partir das 9h30.

Especialistas da Alemanha, França e Itália vão apresentar aos participantes as experiências com drogas vegetais em seus países, trazendo relatos sobre como garantem a segurança do processo produtivo.

Além da Abifisa, participam desta oficina o Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo (Sindusfarma), o grupo Farma Brasil, o Sindicato dos Farmacêuticos de Brasília (Sindifardf), a Associação Brasileira da Indústria de Medicamentos Isentos de Prescrição (Abimip), Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (Alanac) e a Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (Abifina).

A iniciativa foi organizada pela Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados da Gerência Geral de Medicamentos da Anvisa.

As inscrições dos servidores da Anvisa que desejem participar do evento e de qualquer outro interessado devem ser feitas pelo site da Abifisa, www.abifisa.org.br

Programação:

9h30 às 10h – Abertura – Diretores da Anvisa e a presidente do Conselho Diretivo da Abifisa, Anny Trentini.

10h às 11h– Questões relacionadas à qualidade da cadeia de produção do Ifav - Dr. Roberto Pace, diretor de Controle de Qualidade da Indena (Itália)

11h às 11h30 – Intervalo para o café

11h30 às 12h30 – Identificação botânica de extratos de plantas: como garantir a qualidade botânica e evitar a adulteração - Dra. Leila Falcão, gerente global de Pesquisa e Desenvolvimento da Nutra/Pharma Naturex (França).

12h30 às 14h – Almoço

14h às 15h – Metais Pesados, Micotoxinas e Pesticidas na droga vegetal e no extrato - Dr. Michael Schwarz, representante da empresa Phytolab GmbH&CoKG (Alemanha).

15h00 às 15h30 – Intervalo para o café

15h30 às 16h30 – O cenário atual: do cultivo à obtenção dos Ifav's - Dra. Laerte Dall'Agnol, farmacêutica bioquímica industrial, diretora da Abifisa.

Informação: Ascom

Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=429214&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=anvisa-recebe-especialistas-em-controle-da-qualidade-de-insumo-vegetal&inheritRedirect=true