

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Guia de orientação para registro e notificação de Fitoterápicos

VIGENTE A PARTIR DE XX/XX/XXXX



Guia de orientação para registro e notificação de Fitoterápicos

VIGENTE A PARTIR DE /0X/2024

Início do período de contribuições: /0X/2024

Fim do período de contribuições: /0X/2024

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.¹

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. Caso o requerente adote caminhos alternativos, os motivos que levaram à adoção de metodologia distinta devem ser devidamente fundamentados, incluindo suas respectivas referências. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

Este Guia deve ser aplicado em conjunto com o regulamento técnico específico, atos normativos subsidiários e outros documentos de orientação. Ressalta-se que as informações e interpretações deste guia estão sujeitas a mudanças, em virtude de alterações na legislação sanitária e da evolução do conhecimento técnico e científico. O Guia reflete o estado atual da arte quando foi escrito e não deve ser considerado completamente abrangente, pois detalha as informações mínimas necessárias. Novas tecnologias analíticas estão sendo continuamente desenvolvidas e devem ser usadas quando apropriado.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa e ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/839865?lang=pt-BR>.

As contribuições² recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão do documento. Independentemente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

¹Portaria nº 1.741, de 12 de dezembro de 2018, que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

²A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão



disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.

Copyright©2024. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. A reprodução parcial ou total deste documento por qualquer meio é totalmente livre, desde que citada adequadamente a fonte. A reprodução para qualquer finalidade comercial está proibida.



SUMÁRIO

SUMÁRIO	4
SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	7
ÍNDICE DE QUADROS	9
ÍNDICE DE FIGURAS	10
1 ESCOPO	11
2 DEFINIÇÕES	12
2.1 FITOTERÁPICOS	12
2.2 MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS	16
2.3 MODALIDADES DE REGISTRO	17
2.3.2 Medicamento Fitoterápico	18
2.4 EXTRATOS VEGETAIS E SEUS CONSTITUENTES	19
2.4.1 EXTRATO GENUÍNO	20
2.4.2 CONSTITUENTES COM ATIVIDADE TERAPÊUTICA	20
2.4.3 MARCADORES	21
2.4.4 CLASSIFICAÇÃO DOS EXTRATOS DE ACORDO COM OS CONSTITUENTES COM ATIVIDADES TERAPÊUTICAS OU MARCADORES	22
2.5 DEFINIÇÕES BOTÂNICAS	25
2.6 CÓDIGO ATC (ANATOMICAL THERAPEUTIC CHEMICAL)	26
3 ASPECTOS REGULATÓRIOS DOS FITOTERÁPICOS	27
3.1 AUTORIZAÇÃO PARA COMERCIALIZAÇÃO	30
3.2 REGISTRO E NOTIFICAÇÃO	31
3.3 DO REGISTRO	32
3.3.1 PARTE ADMINISTRATIVA	33
3.3.2 BOAS PRÁTICAS	36
4 PRODUÇÃO	40
4.1 INSUMO ATIVO	41
4.2 PRODUTO ACABADO	43
5 CONTROLE DA QUALIDADE	44
5.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	44
5.1.1 SELEÇÃO DE SUBSTÂNCIAS PARA O CONTROLE DE QUALIDADE	46
5.1.2 MÉTODOS E ESPECIFICAÇÕES	48



5.1.3	CONTROLE BIOLÓGICO	53
5.1.4	COMPARAÇÃO DE MÉTODOS	53
5.1.5	ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME TRANSMISSÍVEL	54
5.1.6	TERCEIRIZAÇÃO DE ENSAIOS	55
5.2	ETAPAS DO CONTROLE DE QUALIDADE DO FITOTERÁPICO	58
5.2.1	DROGA VEGETAL	58
5.2.2	PREPARAÇÃO VEGETAL	75
5.2.3	PRODUTO ACABADO	82
5.2.4	PRODUTOS CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE ATIVOS	91
6	ESTABILIDADE	92
6.1	PERFIL CROMATOGRÁFICO	95
6.2	PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO	96
7	CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA TESTES DE TEOR EM FITOTERÁPICOS	99
8	EQUIVALÊNCIA DE IFAV	102
9	EXTRATOS VEGETAIS COMO EXCIPIENTES EM FITOTERÁPICOS	106
10	SEGURANÇA E EFICÁCIA OU EFETIVIDADE	107
10.1	MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS	107
10.2	PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS	111
10.2.1	PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS EM ASSOCIAÇÃO	125
10.3	ORIENTAÇÕES SOBRE FORMAS FARMACÊUTICAS ESPECÍFICAS	126
11	BULA E ROTULAGENS	126
11.1	BULA	126
11.2	ROTULAGEM	127
11.3	ESPECIFICAÇÕES DO FITOTERÁPICO EM FP, BULAS E ROTULAGENS .	127
12	NOME DO MEDICAMENTO	130
13	RESTRIÇÃO DE VENDA DE FITOTERÁPICOS:	131
14	ORIENTAÇÕES SOBRE RESTRIÇÕES A ESPÉCIES VEGETAIS OU SUBSTÂNCIAS ESPECÍFICAS	132
15	PÓS-REGISTRO DE FITOTERÁPICOS	132
15.1	RENOVAÇÃO DE REGISTRO	132
15.2	MUDANÇAS PÓS-REGISTRO	133
15.3	HMP	134
16	NOTIFICAÇÃO DE FITOTERÁPICOS	134
17	AUTORIZAÇÃO SANITÁRIA DE PRODUTOS DE CANNABIS	137



18	ETANOL EM FITOTERÁPICOS PARA USO INFANTIL.....	138
19	REFERÊNCIAS.....	139
20	ANEXOS	147



SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AFE – Autorização de Funcionamento de Empresa

BPA – Boas Práticas Agrícolas

BPF – Boas Práticas de Fabricação

CBRES - Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial

CBPF – Certificado de Boas Práticas de Fabricação

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

CE – Comunicado Especial

CG – Cromatografia Gasosa

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CTD – *Common Technical Document*

DCB – Denominação Comum Brasileira

DTC - Dados Técnico Científicos

EDQM – *European Directorate for the Quality of Medicines*

EET – Encefalopatia Espongiforme Transmissível

EM – Espectrofotometria de Massas

EMA – *European Medicines Agency*

EP – *European Pharmacopoeia*

FB – Farmacopeia Brasileira

FFFB – Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira

FP – Formulário de Petição

GGMED – Gerência Geral de Medicamentos

GMESP - Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos, Dinamizados, Notificados e Gases Medicinais

HC – *Health Canada*

HMPC – *Committee on Herbal Medicinal Product*



ICH – *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

ICMBio – Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

IFAV – Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal

IN – Instrução Normativa

MCTI – Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação

MAPA – Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

MF – Medicamento Fitoterápico

MMA – Ministério do Meio Ambiente

MPV – Matéria-Prima Vegetal

OMS – Organização Mundial da Saúde

PTF – Produto Tradicional Fitoterápico

RDC – Resolução de Diretoria Colegiada

RE – Resolução Específica

Rf – Fator de Retenção

REBLAS – Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde

RS – Registro simplificado

RTP - Relatório Técnico do Produto

SE – Segurança e Eficácia ou Efetividade

SQR – Substância Química de Referência

TGA – *Therapeutic Goods Administration*

USP – *United States Pharmacopeia*



ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1: Diferenças nos conceitos de droga e derivado vegetal **Erro! Indicador não definido.**

Quadro 2: Classificação dos extratos vegetais **Erro! Indicador não definido.**

Quadro 3: Principais diferenças entre MF e PTF **Erro! Indicador não definido.**

Quadro 4: Características gerais para o registro e a notificação dos medicamentos industrializados **Erro! Indicador não definido.**

Quadro 5: Lista não exaustiva de substâncias derivadas de ruminantes utilizadas na produção de medicamentos que necessitam de avaliação quanto à EET **Erro! Indicador não definido.**

Quadro 6: Forma representativa de apresentação dos critérios da pesquisa..... **Erro! Indicador não definido.**

Quadro 7: Lista não exaustiva de testes, provas ou ensaios físico-químicos exigidos para o controle de qualidade do derivado vegetal **Erro! Indicador não definido.** 74

Quadro 8: Critérios mínimos para avaliação de equivalência entre IFAV **Erro! Indicador não definido.** 02

Quadro 9: Medidas de referências adotadas para fins de padronização **Erro! Indicador não definido.**



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Resumo das modalidades de registro e notificação de Fitoterápicos	19
Figura 2: Lista não exaustiva de normas aplicáveis à regulação de Fitoterápicos	28
Figura 3: Documentação necessária à solicitação de registro.....	33
Figura 4: Proposta para avaliação da necessidade de quantificação de produtos de degradação nos casos em que há monografia farmacopeica.	97
Figura 5: Proposta para avaliação da necessidade de quantificação de produtos de degradação nos casos em que é realizada busca na literatura.....	98



1 ESCOPO

Neste Guia estão compilados os principais conceitos e requisitos técnicos contidos nas normas que tratam do registro e da notificação de Fitoterápicos, acrescidos de informações oriundas da experiência adquirida no âmbito da Anvisa, com o intuito de fornecer orientações ao processo de regularização sanitária desses medicamentos. Além disso, visando à convergência internacional, foram consideradas orientações provenientes de importantes órgãos ou agências internacionais, como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e órgãos reguladores da Austrália - *Therapeutic Goods Administration* (TGA), do Canadá - *Health Canada* (HC) e da União Europeia - *European Medicines Agency* (EMA).

A revisão do Guia para registro e notificação de fitoterápicos está sendo feita como parte do processo de aproximação das normas brasileiras com as padronizadas pela EMA para fitoterápicos, após sua adoção pela Farmacopeia Brasileira, deste modo, quando da ausência ou incompletude de regulamentação nacional, e desde que não haja incompatibilidade, faculta-se à empresa a adoção de guias e diretrizes publicadas pela EMA.

Neste guia são citadas as normas vigentes na data de sua publicação. Cabe ao leitor verificar suas atualizações. De forma a tornar mais fluida a leitura, não será repetido, após a citação de cada norma, o texto “e suas atualizações”.

Também de modo a facilitar e padronizar a leitura, a Resolução XXX que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos será denominada neste Guia apenas como Resolução.

Os Fitoterápicos se dividem em Medicamentos Fitoterápicos (MF) e Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF). Porém, ambos são medicamentos e devem seguir os mesmos requisitos de qualidade, boas práticas de fabricação de medicamentos, controle



e farmacovigilância. Os insumos vegetais e produtos deles obtidos devem observar as boas práticas de produção agrícola, processamento, armazenamento e fabricação.

O disposto neste Guia não se aplica aos Fitoterápicos manipulados, os quais devem atender a normas específicas:

- Resoluções de Diretoria Colegiada (RDC) nº 67/2007 e nº 87/2008 para as farmácias de manipulação; e
- RDC nº 18/2013 para as Farmácias Vivas.

Este Guia também não se aplica a preparações não industrializadas elaboradas por povos e comunidades tradicionais do país sem fins lucrativos.

O DISPOSTO NESTE GUIA APLICA-SE AOS FITOTERÁPICOS INDUSTRIALIZADOS!

Qualquer outra informação sobre registro ou notificação de MF e PTF não detalhada neste Guia pode ser obtida no sítio eletrônico da Anvisa, na área referente a Fitoterápicos. Por fim, casos não estabelecidos podem ser questionados pelos canais de atendimento da Anvisa.

2 DEFINIÇÕES

As definições que constam na Resolução são aplicáveis a este Guia. Entretanto, cabe detalhar, aqui, alguns conceitos, a fim de auxiliar a interpretação da referida norma, bem como do próprio Guia.

2.1 FITOTERÁPICOS

O termo “Fitoterápicos” é utilizado para referir-se às categorias Medicamentos Fitoterápicos e Produtos Tradicionais Fitoterápicos, conforme definido na Resolução.



As diferenças entre MF e PTF se baseiam, principalmente, nas formas possíveis de comprovação de segurança e eficácia ou efetividade, impactando também em outros parâmetros, como autorizações de comercialização ou as informações a serem disponibilizadas na bula e rotulagens. As diferenças serão detalhadas neste Guia.

Os Fitoterápicos possuem como ativos as substâncias obtidas de plantas medicinais. Essas substâncias passam por vários processos de padronização, produção e controle, desde a droga vegetal, que é considerada o material de partida, chegando à preparação vegetal e ao produto final, que é o Fitoterápico.

Drogas vegetais são plantas inteiras ou suas partes, geralmente secas, não processadas, podendo estar íntegras ou fragmentadas. Também se incluem exsudatos, como gomas, resinas, mucilagens, látex e ceras, que não foram submetidos a tratamento específico.

Preparações vegetais são preparações homogêneas, obtidas a partir de drogas vegetais submetidas a tratamentos específicos, como extração, destilação, expressão, fracionamento, purificação, concentração ou fermentação. Como preparações vegetais, citam-se: extratos, óleos, sucos expressos, exsudatos processados e drogas vegetais que foram submetidas a redução de tamanho para uma aplicação específica, por exemplo, drogas vegetais rasuradas para elaboração de chás medicinais ou pulverizadas para encapsulamento.

No processo de convergência internacional, as definições antigas utilizadas na RDC nº 26/2014 foram alteradas para equivaler-se ao previsto na legislação europeia. Assim, o conceito de droga vegetal foi harmonizado com “*herbal substance*” e o conceito de preparação vegetal foi harmonizado ao previsto na legislação europeia para “*herbal preparation*”. Isso se deu após processo de convergência regulatória, que resultou na incorporação destas definições e na nova classificação de extratos vegetais na Farmacopeia Brasileira, a qual já padronizou os novos termos desde o 2º fascículo da 5ª edição.

A diferença principal nesta mudança é que a planta seca, podendo ou não ser rasurada ou triturada, pronta para ser administrada como forma farmacêutica final,



anteriormente era denominada como “droga vegetal” e, no novo conceito, é classificada como preparação vegetal. Outra diferença no novo conceito é que gomas, resinas, mucilagens, látex e ceras, que não foram submetidos a tratamento específico, são considerados drogas vegetais. Como a maioria dos Fitoterápicos registrados contém extratos vegetais, a mudança nestes conceitos não trará impactos significativos.

Detalhes desta mudança podem ser visualizados no Quadro 1.

Quadro 1: Diferença nos conceitos de droga e preparação vegetal

	Conceito anterior	Conceito atual
Droga vegetal		
Conceito	Correspondia à planta seca que poderia estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.	Compreende plantas inteiras ou suas partes, geralmente secas, não processadas, podendo estar íntegras ou fragmentadas. Também se incluem exsudatos, como gomas, resinas, mucilagens, látex e ceras, que não foram submetidos a tratamento específico.
Principais diferenças nos conceitos	Incluía a planta seca, rasurada ou não, pronta para ser administrada como forma farmacêutica final, ou como chá medicinal.	Não inclui a planta seca, rasurada ou não, pronta para ser administrada como forma farmacêutica final ou como chá medicinal. Inclui gomas, resinas, mucilagens, látex e ceras, que não foram submetidos a tratamento específico.
Preparação vegetal		
Conceito	Correspondia ao produto da extração da planta medicinal fresca ou da droga vegetal, que seria a planta seca. Incluía extratos, óleos fixos e voláteis, ceras, exsudatos e outros, processados ou não.	Corresponde a uma preparação homogênea, obtida a partir de tratamentos farmacotécnicos específicos, como extração, destilação, expressão, fracionamento, purificação, concentração ou fermentação.
Principais diferenças nos conceitos	Não incluía a planta seca, rasurada ou não, pronta para ser administrada como forma farmacêutica final.	Inclui extratos, óleos, sucos expressos, exsudatos processados e drogas vegetais que foram submetidas a redução de tamanho



		para uma aplicação específica, por exemplo, drogas vegetais rasuradas para elaboração de chás medicinais ou pulverizadas para encapsulamento.
--	--	---

Diferenças nestes conceitos podem ser encontradas em normas publicadas pela Anvisa durante a fase de transição para convergência das normas brasileiras às internacionalmente publicadas, especialmente pela EMA. Assim, é importante observar as definições dadas no início de cada norma e guia publicados pela Anvisa e fazer as equivalências até que todas já tenham sido republicadas para incorporação das novas definições.

A Resolução também define o termo Matéria-Prima Vegetal (MPV) que inclui a planta medicinal, a droga vegetal e a preparação vegetal, sejam elas ativos ou não.

Outro termo muito utilizado na regulação de Fitoterápicos é Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal (IFAV), que seria a substância vegetal introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que atua como ingrediente ativo.

Além de ativos obtidos de plantas medicinais, até que seja publicada regulamentação específica, a Resolução também se aplica a produtos que contenham como ativos substâncias obtidas de fungos, algas ou líquens.

Pode ser solicitado registro, como MF ou PTF, para qualquer insumo ativo obtido de planta medicinal, alga, fungo ou líquen, em qualquer forma farmacêutica prevista em Dados Técnico Científicos (DTC), desde que seja comprovada sua segurança, eficácia ou efetividade, e qualidade.

Não existe limite para a quantidade de insumos farmacêuticos ativos distintos que possam estar presentes na formulação de um Fitoterápico, seja obtido de espécie vegetal, alga, fungo ou líquen. Também pode ser feita a associação de ativos obtidos de plantas, algas, fungos e líquens.

Quando houver mais de um insumo ativo em um Fitoterápico, este será denominado Fitoterápico composto. Caberá ao solicitante do registro comprovar a sua



qualidade, bem como a segurança, a eficácia ou efetividade, e a racionalidade da associação.

Não são considerados Fitoterápicos os medicamentos que contêm substâncias ativas isoladas ou altamente purificadas, sejam estas sintéticas, semissintéticas ou naturais, nem as associações dessas com outros extratos, sejam vegetais ou de outras fontes, como a animal.

Quando um IFAV é associado a vitaminas, ou minerais, ou aminoácidos, ou proteínas, ou opoterápicos (ativo obtido a partir de glândulas, tecidos, outros órgãos e secreções animais), ou fitofármacos (substância ou conjunto de substâncias isoladas de MPV), o produto deve ser enquadrado como medicamento Específico, devendo obedecer ao disposto na RDC nº 24/2011, ou suas atualizações. Quando houver dúvidas quanto ao enquadramento de um medicamento como Fitoterápico ou Específico, em virtude da presença de IFAV cujo processo de obtenção envolva etapas de enriquecimento/purificação, sugere-se que seja consultado o Guia da EMA: *Reflection paper on the level of purification of extracts to be considered as herbal preparations* (EMA, 2010c) para o correto enquadramento.

Deve-se observar que podem ser aplicadas etapas de purificação em determinados extratos vegetais, conforme detalhado no guia supracitado, deixando de ser considerados extratos vegetais apenas aqueles altamente purificados, conforme exemplos detalhados neste documento.

2.2 MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS

Com a publicação da RDC nº 26/2014, os Fitoterápicos foram divididos em duas categorias: Medicamentos Fitoterápicos (MF) e Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF). A principal diferença entre as duas categorias consiste na forma de comprovação da segurança e eficácia ou efetividade (SE).



Para os MF, deve ser comprovada a segurança e a eficácia, conforme normalmente previsto para medicamentos, por meio da realização de estudos não clínicos e clínicos, ou por meio da apresentação destes dados já publicados em literatura científica; enquanto, para os PTF, deve ser comprovada a segurança e a efetividade, que seria a capacidade de promover resultado biológico durante a utilização no ser humano, demonstrado por meio do uso tradicional. Neste caso, não é necessária a apresentação de estudos clínicos padronizados, mas, em contrapartida, deve-se demonstrar que o Fitoterápico foi utilizado para determinada doença, por determinada população ou comunidade, por um período mínimo e constante de tempo, sem histórico de eventos adversos graves.

2.3 MODALIDADES DE REGISTRO

2.3.1 Produto Tradicional Fitoterápico

Os PTF podem ser registrados com embasamento na tradicionalidade de uso, conforme critérios dispostos na Resolução.

Os PTF que contêm, como insumo ativo, uma das espécies presentes na Lista de Produtos Tradicionais Fitoterápicos de Registro Simplificado (RS), publicada pela Instrução Normativa (IN) nº 02/2014, ou nas monografias de Fitoterápicos de uso tradicional da Comunidade Europeia (*Community Herbal Monographs with Traditional Use*), elaboradas pelo Comitê de Produtos Medicinais Fitoterápicos (*Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC*) da *European Medicines Agency* (EMA), são passíveis de registro simplificado.

Para seguir o registro simplificado é necessário que o solicitante de registro siga todas as especificações definidas nas listas de RS, incluindo indicações, tipo de IFAV e restrições de uso. Enquanto não houver definição do tipo de IFAV no registro simplificado brasileiro, cabe ao solicitante do registro avaliar os DTC disponíveis, a fim de estabelecer para qual IFAV específico há comprovação de segurança e efetividade nos termos da Resolução. Considerando possíveis diferenças entre métodos de extração



aplicados, como também distinções de uso da espécie vegetal (como diferentes partes da planta utilizada, quimiotipos, morfotipos, variedades, subespécies ou cultivares da mesma espécie vegetal, dentre outros fatores), a comprovação da segurança e efetividade, deve ser dada para o IFAV específico que se pretende autorizar.

Só é possível o registro simplificado de uma associação quando houver monografia EMA/HMPC da associação, por exemplo, a monografia de espécies diuréticas (EMA, 2017a). Não há previsão de associações na lista de registro simplificado brasileira, e não se pode combinar diferentes espécies que foram previstas isoladamente no registro simplificado.

Além disso, os PTF que possuam monografia em farmacopeia reconhecida pela Anvisa e que sejam formulados a partir de insumos ativos descritos no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (FFFB) devem ser notificados, conforme discutido na Seção 16 deste Guia, sobre NOTIFICAÇÃO DE FITOTERÁPICOS.

2.3.2 Medicamento Fitoterápico

Os MF devem ser registrados na Anvisa, podendo-se utilizar, do mesmo modo que para os PTF, o registro simplificado.

A mesma regra descrita acima para RS de associações de PTF se aplica aos MF.

Para os demais MF, deve ser apresentado, no momento do registro, relatório completo de SE, incluindo dados de estudos não clínicos e clínicos, realizados com o mesmo insumo ativo, considerando a mesma indicação terapêutica e a mesma posologia proposta para o medicamento que se pretende registrar, nos termos da Resolução.

Conforme previsto na Resolução, quando existir na literatura científica ensaios não clínicos e clínicos publicados com o insumo ativo de interesse, esses devem ser apresentados à Anvisa no pedido de registro para avaliação individual quanto à qualidade e à representatividade. Sendo válidos, não precisam ser realizados novos estudos pelo solicitante do registro, devendo ser apresentada à Anvisa a cópia da literatura científica correspondente.

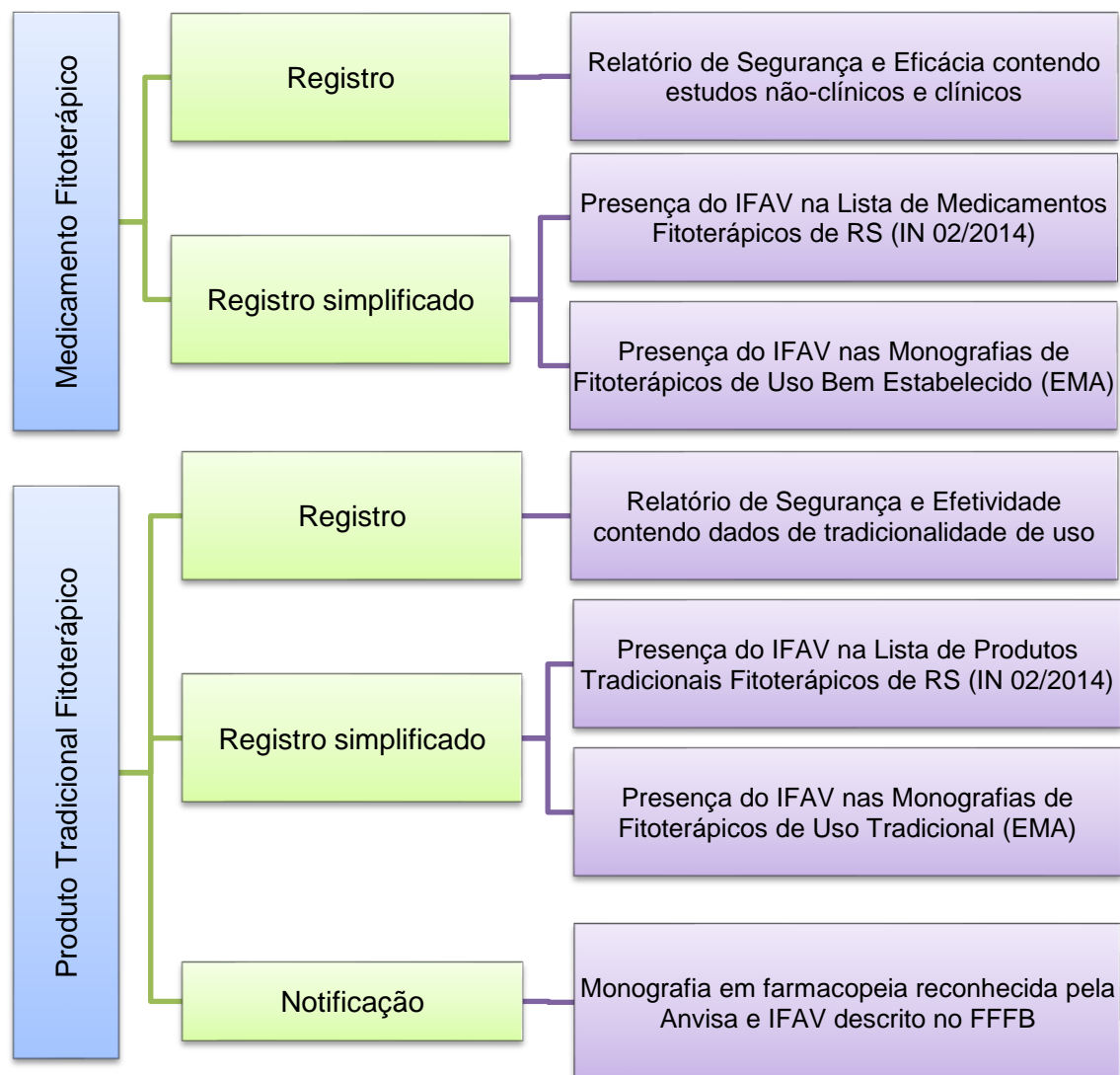


Figura 1: resumo das modalidades de registro e notificação de Fitoterápicos.

2.4 EXTRATOS VEGETAIS E SEUS CONSTITUINTES

Quase que a totalidade dos Fitoterápicos autorizados no Brasil possui extratos vegetais como insumo ativo. Existem vários tipos de extratos vegetais e métodos de extração, os quais estão descritos na Farmacopeia Brasileira e nas demais farmacopeias internacionais reconhecidas, que são, de acordo com a RDC nº 511, de 2021:



Farmacopeias Alemã, Americana, Argentina, Britânica, Europeia, Francesa, Internacional (publicada pela OMS), Japonesa, Mexicana e Portuguesa.

A forma de extração altera a composição química dos extratos obtidos, devendo ser padronizada para obtenção do melhor efeito terapêutico. Informações detalhadas sobre o extrato e o método de extração devem ser estabelecidas e apresentadas a Anvisa. Os extratos vegetais são classificados de acordo com diversas características, como o método de extração, a padronização e a presença de excipientes.

2.4.1 EXTRATO GENUÍNO

O conceito de extrato genuíno foi originalmente elaborado para aplicação aos extratos secos, cujo processo de obtenção envolve a eliminação dos solventes após a etapa de extração, permanecendo apenas o material proveniente da droga vegetal, isto é, o extrato genuíno.

Por vezes, o extrato genuíno requer a adição de excipientes a fim de que seja obtida uma preparação vegetal com características farmacotécnicas adequadas. Assim, extratos provenientes de fabricantes distintos podem diferir na quantidade de excipientes inertes em relação ao extrato genuíno. Para que seja possível a comparação entre esses extratos, aplica-se o conceito de $RDE_{\text{genuína}}$, ou seja, a relação “droga : extrato” calculada em função da quantidade de extrato genuíno, e não da quantidade total de extrato obtida ao final do processo (RDE).

Para os extratos secos obtidos sem a adição de excipientes, RDE e $RDE_{\text{genuína}}$ serão iguais. Para os extratos moles e fluidos, nos quais certos solventes e outras substâncias são parte integrante do extrato, não é possível aplicar o conceito de $RDE_{\text{genuína}}$ em relação apenas ao material seco proveniente da droga vegetal. Nesse caso, considera-se o extrato completo (incluindo solventes, excipientes, entre outros) como extrato genuíno, e RDE e $RDE_{\text{genuína}}$ serão iguais.



2.4.2 CONSTITUINTES COM ATIVIDADE TERAPÊUTICA

Constituintes com atividade terapêutica são substâncias, ou grupos de substâncias, quimicamente definidas, com atividades terapêuticas conhecidas. Quando isolados, esses constituintes apresentam efeitos terapêuticos semelhantes aos do IFAV que as contém.

Sempre que conhecidos, os constituintes com atividade terapêutica são utilizados para determinação do teor das drogas vegetais, das preparações vegetais, ou dos medicamentos obtidos a partir destes.

A escina, de *Aesculus hippocastanum*, e os senosídeos, de *Senna alexandrina*, são exemplos de constituintes com atividade terapêutica conhecida.

2.4.3 MARCADORES

Quando não são conhecidos os constituintes responsáveis pelos efeitos terapêuticos do IFAV ou, ainda, quando esses não puderem ser atribuídos apenas a determinadas substâncias ou grupos delas, são selecionados marcadores para fins de controle da qualidade. Estes podem ser divididos em dois grupos:

2.4.3.1 Marcadores ativos

São constituintes, ou grupos de constituintes, que possuem relação com a atividade terapêutica do IFAV, porém, isoladamente, não apresentam efeitos comparáveis àqueles obtidos com a administração do IFAV completo.

A hipericina, de *Hypericum perforatum*, é um exemplo de marcador ativo.

2.4.3.2 Marcadores analíticos



São constituintes selecionados e monitorados apenas para fins analíticos, independentemente de sua possível contribuição para a atividade terapêutica do IFAV. Os marcadores analíticos podem ser substâncias características da espécie vegetal ou de seu gênero, cujo monitoramento é útil em ensaios de identificação e teor; ou metabólitos vegetais de distribuição ubíqua, que não têm relevância para identificação da espécie vegetal, mas podem ser utilizados para ensaios de teor.

A grande maioria das espécies vegetais possui, atualmente, os marcadores classificados como analíticos, tal como ocorre com a *Passiflora incarnata*, *Valeriana officinalis*, *Mikania glomerata*, *Monteverdia ilicifolia* e *Lavandula angustifolia*.

2.4.3.3 Marcadores negativos

Em alguns casos, é necessário o monitoramento de constituintes da espécie vegetal que possuem potencial tóxico ou alergênico, denominados marcadores negativos. A presença desses marcadores no IFAV é indesejável e sua concentração deve permanecer abaixo de um limite máximo previamente estabelecido.

O ascaridol presente no *Peumus boldus* é um exemplo de marcador negativo. Nesse sentido, testes destinados ao monitoramento de seu teor, estabelecendo limites máximos aceitáveis, devem ser incluídos nas análises de controle de qualidade.

Orientações adicionais sobre marcadores em fitoterápicos podem ser obtidas no documento: *WHO guidelines for selecting marker substances of herbal origin for quality control of herbal medicines* (OMS, 2017).

2.4.4 CLASSIFICAÇÃO DOS EXTRATOS DE ACORDO COM OS CONSTITUINTES COM ATIVIDADES TERAPÊUTICAS OU MARCADORES



Os extratos vegetais podem ser classificados em:

2.4.4.1 **Padronizados**

Extratos padronizados são aqueles que possuem constituintes com atividade terapêutica conhecida e bem caracterizada, aos quais podem ser atribuídas as atividades terapêuticas do extrato. Durante a produção de extratos padronizados, são realizados ajustes a fim de manter o teor dos constituintes ativos dentro de uma margem de aceitação em torno de um valor fixo, definido previamente. Os ajustes podem ser conduzidos por meio da mistura de lotes ou da adição de excipientes inertes, resultando em quantidades variáveis de extrato genuíno no IFAV assim obtido, e, conseqüentemente, no produto acabado.

2.4.4.2 **Quantificados**

Os extratos quantificados contêm constituintes, ou grupos destes, que contribuem parcialmente para suas atividades terapêuticas (marcadores ativos). O teor dos marcadores ativos nesses extratos deve permanecer dentro de faixas pré-estabelecidas. Para tanto, podem ser realizados ajustes por meio da mistura de lotes de extratos com as mesmas especificações, mantendo-se constante a quantidade de extrato genuíno no IFAV. A adição de excipientes para ajuste de teor, entretanto, não é permitida.

2.4.4.3 **Outros**

Os extratos do tipo “outros” não podem ter suas atividades terapêuticas atribuídas ou relacionadas a determinados constituintes conhecidos ou a determinados grupos de metabólitos secundários, pois, para esses extratos, não há dados científicos suficientes que permitam essa conclusão de forma inequívoca. Tais extratos são definidos, principalmente, por seu processo de produção e por suas especificações de qualidade. A obtenção desses extratos é realizada de modo controlado e reproduzível, não sendo permitidos ajustes em função do teor de constituintes específicos. Para fins de controle da qualidade, são monitorados marcadores analíticos, selecionados com base em critérios



técnicos, independentemente das atividades farmacológicas previamente descritas em DTC. Para o teste de teor, é definido previamente um valor mínimo para determinados constituintes ou grupo destes.

As principais diferenças entre os três tipos de extratos supracitados são resumidas no Quadro 2.

Quadro 2: Classificação dos extratos vegetais

Relevância farmacológica dos constituintes conhecidos	Tipo de extrato	Parâmetros quantitativos		Ajustes permitidos
		Constituintes monitorados (<i>critério de aceitação</i>)	Quantidade de extrato genuíno no produto acabado	
Possuem atividade terapêutica conhecida	Padronizado	Constituinte ativo - <i>Constante</i>	Variável	Adição de excipientes inertes (em extratos secos) ou solventes (extratos líquidos ou fluidos) Mistura de lotes
Possuem relação com a atividade terapêutica	Quantificado	Marcador ativo - <i>Faixa</i>	Constante	Mistura de lotes
Não possuem relação com a atividade terapêutica	Outros	Marcador analítico - <i>Variável</i>	Constante	Nenhum

Adaptado de Farmacopeia Europeia 10.0, 2021 (52300)

A produção de extratos padronizados e quantificados pode envolver etapas de enriquecimento, a fim de aumentar o teor dos constituintes com atividade terapêutica ou marcadores. Tais extratos são denominados “refinados”. Nestes casos, deve ser



informado em rotulagem e bula tratar-se de um extrato refinado e a comprovação da segurança e eficácia deve ser dada para o extrato específico.

2.5 DEFINIÇÕES BOTÂNICAS

Novos termos botânicos foram incluídos na Resolução, que seriam subespécies, variedades, cultivar, quimiotipo e morfotipo, relacionados à especificidades encontradas nas plantas medicinais.

Subespécies e variedades são categorias taxonômicas que na Botânica nomeiam variações conhecidas em uma mesma espécie. A aplicação de nomes a essas entidades é regida pelo Código Internacional de Nomenclatura de Algas, Fungos e Plantas.

Subespécie refere-se a uma categoria na classificação taxonômica vegetal subordinada à espécie. Nessa categoria, um conjunto de populações fenotipicamente semelhantes entre si de uma espécie é chamado de subespécie e difere de outro em um ou mais caracteres fenotípicos contínuos em relação a um outro conjunto de populações que representa outra ou outras subespécies da mesma espécie, devido ao reconhecimento de um padrão geográfico de diferenciação entre as subespécies. Quando uma espécie possui subespécies pode haver indivíduos com características fenotípicas intermediárias entre subespécies em áreas de transição devido a características ambientais intermediárias ou onde as subespécies ocorram simultaneamente.

Variedade refere-se a uma categoria na classificação taxonômica vegetal subordinada à espécie e inferior à subespécie, porém, essa categoria nem sempre está subordinada a uma subespécie. Nas variedades de uma mesma espécie ou subespécie os indivíduos de uma mesma população apresentam variações fenotípicas discretas (descontínuas ou qualitativas) distintas entre si. A ocorrência desses padrões de variação pode ocorrer ao longo de toda a área de distribuição da espécie ou apenas em áreas específicas.

Cultivar é um termo criado a partir do inglês “cultivated variety” (“variedade cultivada”) e que consiste em um conjunto de plantas que foram selecionadas ou desenvolvidas artificialmente de modo a apresentar determinadas características que atendam a finalidades específicas de interesse humano e que são mantidas geneticamente



estáveis por meio de formas de reprodução controladas. A nomenclatura de cultivares é regida pelo Código Internacional de Nomenclatura de Plantas Cultivadas, assim como por legislações específicas de cada país.

As denominações quimiotipos e morfotipos, apesar de serem termos utilizados corriqueiramente na literatura, são informais, ou seja, não são regidas por um código de nomenclatura específico e, por isso, não fazem parte da nomenclatura DCB. Por exemplo, os quimiotipos são identificados quando plantas da mesma espécie apresentam perfis químicos diferentes, sem diferenças taxonômicas ou morfológicas visíveis. Já morfotipos são nomeados para descrever indivíduos com morfologias distintas dentro do contexto de um estudo de uma mesma espécie, sem ter sido formalmente reconhecido como pertencente a alguma categoria taxonômica regida pelo Código Internacional de Nomenclatura de Algas, Fungos e Plantas.

2.6 CÓDIGO ATC (ANATOMICAL THERAPEUTIC CHEMICAL)

Sigla utilizada para a classificação Anatômica Terapêutica Química dos fármacos em diferentes grupos e subgrupos, de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. No sistema de classificação ATC, as substâncias ativas são divididas em cinco níveis diferentes, sendo o primeiro nível dividido em quatorze grupos principais, com subgrupos farmacológicos/terapêuticos (segundo nível). Os terceiro e quarto níveis correspondem a subgrupos químicos/farmacológicos/terapêuticos, e o quinto nível, à substância química.

O formulário de petição adotado pela Anvisa desde 2017 (BRASIL, 2017) solicita a informação do código ATC, tanto para MF, como para PTF, devendo ser informado, pelo menos até o quarto nível. Para algumas espécies vegetais, pode-se encontrar o código por meio do acesso geral para medicamentos (ATC, 2023), porém, para a maioria, a listagem é estabelecida pela OMS, por meio da *Uppsala Monitoring Centre*, sendo obtida apenas por meio de acesso restrito (OMS, 2023).



Quando a espécie vegetal de interesse ainda não tiver um código ATC estabelecido para a indicação proposta, a empresa deve indicar uma classificação no FP, até o quarto nível, utilizando indicação terapêutica similar à padronizada para outra espécie com efeito terapêutico similar.

3 ASPECTOS REGULATÓRIOS DOS FITOTERÁPICOS

As principais normas aplicáveis a registro, notificação, renovação de registro e alterações pós-registro de Fitoterápicos estão indicadas a seguir. Ressalta-se que a relação de normas apresentada neste Guia não é exaustiva e não exime os detentores de registro do atendimento ao disposto em outras normas vigentes que sejam aplicáveis, e do acompanhamento de possíveis atualizações das normas.

Com base nas previsões legais nacionais, em especial as Leis nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e o Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013, a Anvisa, como agência reguladora, publica normas conhecidas como RDC e IN.

A RDC nº 26, de 2014, e a RDC nº 708, de 2022, contemplam requisitos técnicos e regulatórios aplicados especificamente à categoria de Fitoterápicos, sendo a primeira referente ao registro e à notificação, e a segunda referente às mudanças pós-registro. Tais normas são complementadas pela IN nº 02, de 2014, que publicou a “Lista de Medicamentos Fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de Produtos Tradicionais Fitoterápicos de registro simplificado”.

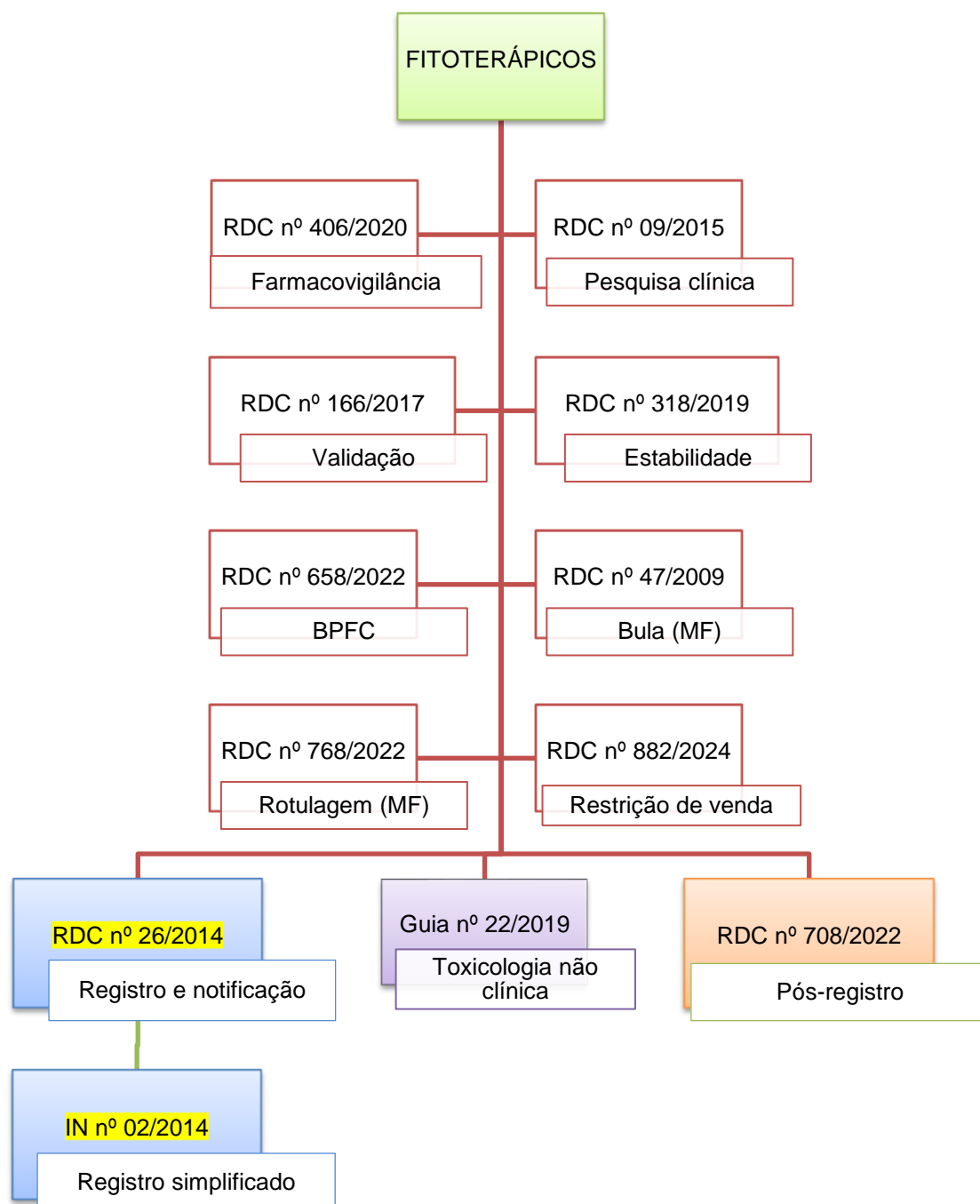


Figura 2: lista das principais normas aplicáveis à regulação de Fitoterápicos

Além dessas regulamentações, os Fitoterápicos são contemplados no escopo de normas gerais aplicáveis às diversas categorias de medicamentos, como as descritas a seguir, com seus respectivos assuntos:

- RDC nº 654 de 2022 - Boas Práticas de Fabricação de insumos farmacêuticos;



- RDC nº 34 de 2015 - Boas Práticas de Fabricação de excipientes farmacêuticos;
- RDC nº 96 de 2008 - publicidade de medicamentos;
- RDC nº 31 de 2014 - medicamentos clones;
- RDC nº 18 de 2014 - comunicação à Anvisa dos casos de descontinuação temporária e definitiva de fabricação ou importação de medicamentos, reativação de fabricação ou importação de medicamentos;
- RDC nº 317 de 2019 - renovação de registro de medicamentos;
- RDC nº 298 de 2019 - 6ª edição da Farmacopeia Brasileira;
- RDC nº 497 de 2021 - procedimentos administrativos para concessão de CBPF e CBPDA;
- RDC nº 234 de 2018 - terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade, de transporte e de armazenamento de medicamentos;
- IN nº 200 de 2022 - estabelece as substâncias, classes terapêuticas e listas de controle que necessitam de frases de alerta quando presentes em medicamentos, sejam como princípio ativo ou excipiente, e suas respectivas frases;
- RDC nº 204 de 2005 - procedimento de petições submetidas à análise;
- RDC nº 59 de 2014 - que trata da formação de nomes de medicamentos;
- RDC nº 204 de 2017 - dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos;
- RDC nº 205 de 2017 - estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras; e
- RDC nº 219 de 2018 – diretrizes para aprovação condicional das petições de alteração pós-registro de medicamentos e dá outras providências.



Quando necessário, a Anvisa pode publicar também previsões para plantas medicinais específicas, como a RDC nº 327, de 2019, que criou a autorização sanitária de Produtos de Cannabis.

De acordo com a Lei nº 6.360, de 1976, o registro dos produtos de que trata esta Lei será negado sempre que não atendidas as condições, as exigências e os procedimentos para tal fim previstos em Lei, regulamento ou instrução do órgão competente, que, de acordo com a Lei nº 9.782, de 1999, é a Anvisa.

Para entendimento deste Guia, devem ser consultadas as normas e guias nele citados ou suas atualizações.

As versões atualizadas de todas as normas publicadas pela Anvisa podem ser obtidas no sítio eletrônico da Agência, na área referente a Legislação (BRASIL, 2021a). A Anvisa disponibiliza também bibliotecas temáticas, onde podem ser obtidas as normas para medicamentos de forma sistematizada (BRASIL, 2023a).

3.1 AUTORIZAÇÃO PARA COMERCIALIZAÇÃO

Para serem comercializados em território nacional, os MF devem ser previamente registrados na Anvisa, seja pelo registro por meio do dossiê completo, ou pelo registro simplificado. Os PTF podem estar sujeitos a registro, completo ou simplificado, ou à notificação.

O enquadramento de um Fitoterápico como MF ou como PTF, bem como da via a ser utilizada para registro ou notificação, depende das características do produto em face de alguns pontos específicos, estabelecidos na Resolução.



Quadro 3: Principais diferenças entre MF e PTF

	MF	PTF
Autorização para comercialização	- Registro - Registro simplificado	- Registro - Registro simplificado - Notificação
Comprovação de segurança e eficácia ou efetividade	Comprovação de segurança e eficácia por meio de estudos não clínicos e clínicos realizados com o fitoterápico que se pretende registrar, e/ou publicados em literatura científica	Comprovação de efetividade por tempo de uso seguro/Tradicionalidade
BPF	Conforme BPF de Medicamentos RDC nº 658/22 e IN nº 130/22	Conforme BPF de Medicamentos RDC nº 658/22 e IN nº 130/22
Bula	Bula, conforme a RDC nº 47/2009	Apenas a bula ao paciente descrita na RDC nº 47/2009
Restrição de venda	Definida individualmente, conforme RDC nº 98/16	Todos isentos de prescrição

3.2 REGISTRO E NOTIFICAÇÃO

O registro de um medicamento implica em avaliação prévia do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico de toda parte documental apresentada pelo peticionante do registro, relacionada com a segurança, a eficácia ou efetividade, e a qualidade destes produtos. A notificação de um medicamento se refere à comunicação à Anvisa referente à fabricação, importação e comercialização dos produtos pela empresa, sem avaliação prévia à autorização de comercialização.

A notificação só se aplica a Fitoterápicos com baixo risco de que seu uso ou exposição possa causar consequências e/ou agravos à saúde, por esse motivo, a liberação



para a entrada no mercado desses produtos é imediata, sendo feito seu controle por meio de auditorias ou inspeções (Quadro 4).

Quadro 4: Características gerais para o registro e a notificação dos fitoterápicos industrializados

Registro		Notificação
Individual por produto	Sim	Sim
Forma de apresentação dos documentos pelo requerente	Eletrônica ou física	Eletrônica
Prazo para concessão	Após análise técnica	Liberação imediata
Controle do órgão regulador	Análise documental prévia e inspeção	Inspeção
Tempo de validade	10 anos	10 anos

O registro de um medicamento pode ser realizado de forma completa, quando é necessário cumprir todos os requisitos para comprovação de sua segurança e eficácia ou efetividade, ou de forma simplificada.

A notificação de um Fitoterápico é uma forma ainda mais simplificada de liberação dos produtos ao mercado, com base em informações previamente padronizadas pela Anvisa. Detalhes sobre a notificação podem ser consultadas na Seção 16 deste Guia, sobre NOTIFICAÇÃO DE FITOTERÁPICOS.

3.3 DO REGISTRO

O pedido de registro é composto por uma parte administrativa e outra técnico-científica, composta pelos testes que comprovam a qualidade, segurança e eficácia ou efetividade do Fitoterápico.

Considerando as Leis nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, nº 9.279, de 14 de maio de 1996, e nº 13.709, de 14 de agosto de 2018, deve ser indicado, no pedido de registro, que partes das informações e da documentação devem ser tratadas como confidenciais. A



indicação deve ser fundamentada com base no disposto nas leis supracitadas para análise da Agência.

3.3.1 PARTE ADMINISTRATIVA

A documentação mínima necessária à solicitação de registro de Fitoterápicos está definida na Resolução. Um resumo dos documentos que devem compor o dossiê de registro é apresentado na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

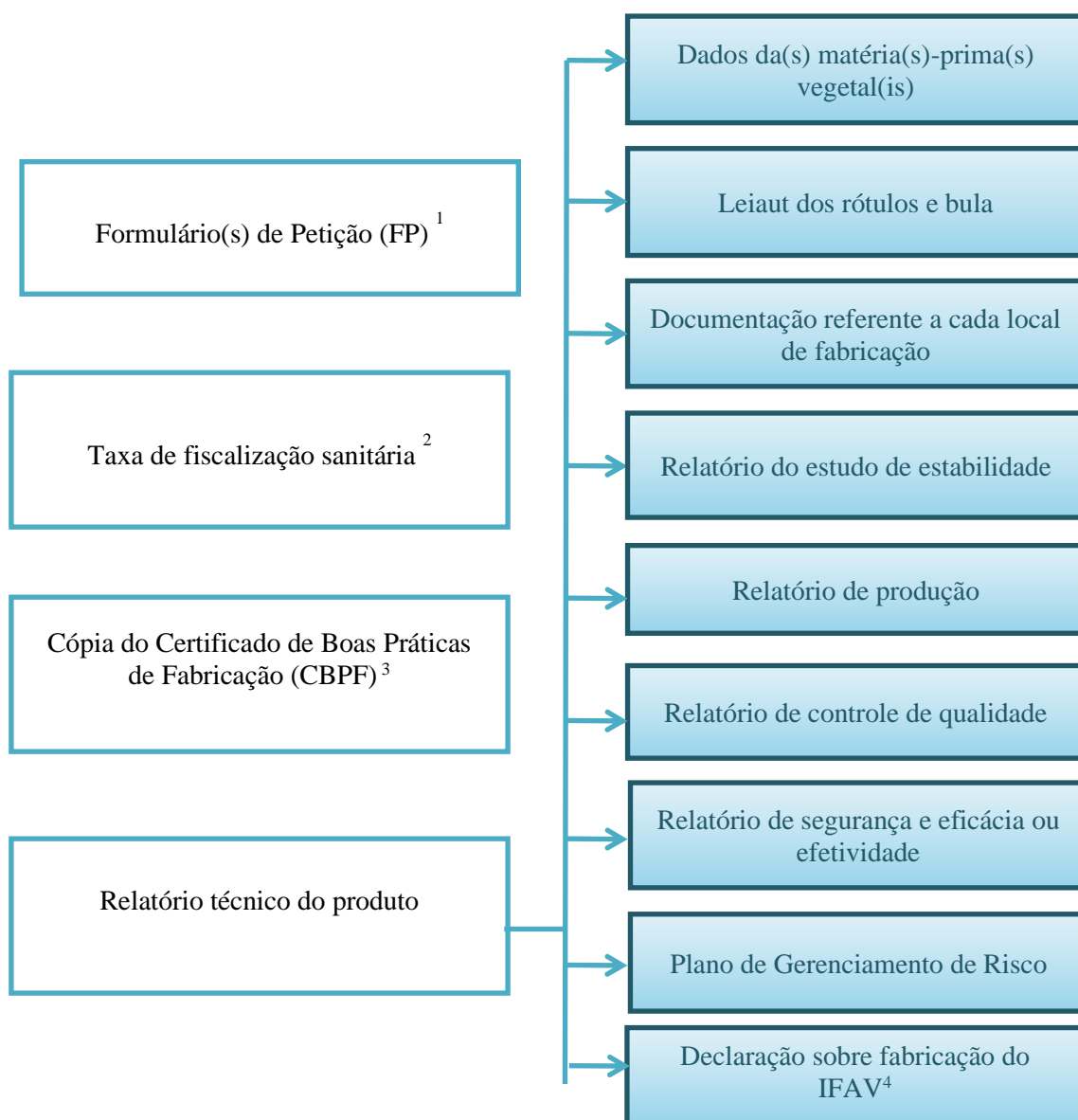


Figura 3: documentação necessária à solicitação de registro.



¹Os formulários de petição estão disponíveis no sítio eletrônico da Anvisa. A Anvisa padronizou um FP, único e atualizado para medicamentos. Recomenda-se a utilização desse FP padronizado. Para seu preenchimento, foi publicado um guia específico (BRASIL, 2017).

²Os valores das taxas de fiscalização são cobrados conforme o disposto na Medida Provisória nº 2.190-34/2001 e RDC nº 222/2006.

³A falta do CBPF válido não inviabiliza a submissão do pedido de registro, mas impedirá sua aprovação.

⁴Assinada pelo responsável técnico ou pessoa por ele designada atestando que a fabricação do IFAV é conduzida de acordo com as Boas Práticas de Fabricação de IFA, a partir da introdução dos materiais de partida.

A empresa, ao protocolar a solicitação de registro, deve apresentar toda a documentação solicitada. Em caso de confidencialidade de informações sobre a fabricação da preparação vegetal, as informações podem ser enviadas diretamente pelo fabricante do IFAV à Anvisa.

A Anvisa, ao ser aceita como membro regulador do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), em novembro de 2016, assumiu o compromisso de implementar uma série de guias padronizados, dentre estes, os Guias ICH M4, os quais definem o formato/estrutura de organização do dossiê de registro e pós-registro de medicamentos. Para tanto, foi publicado o Guia nº 24/2019 - “Guia para organização do Documento Técnico Comum (CTD) para o registro e pós-registro de medicamentos” o qual é acompanhado de quatro anexos, os quais se encontram disponíveis no Portal da Anvisa na área referente à legislação.

Este Guia orienta como devem ser disponibilizadas as informações solicitadas nas normas de registro conforme o formato padrão do CTD. Embora este formato seja considerado optativo atualmente, orienta-se que seja seguido nos protocolos de registro e pós-registro. Tendo optado pela adoção do formato CTD, as orientações do Guia nº 24/2019 e seus anexos deverão ser seguidas, inclusive nos protocolos posteriores.



Nos anexos do Guia nº 24/2019, quando se tratar de marcadores ativos e analíticos, entenda-se que o controle deve abranger também os constituintes com atividade terapêutica e devem ser observadas as orientações relativas aos tipos de extratos presentes na Resolução, na FB6, e detalhadas neste guia.

Do mesmo modo, as adequações precisam ser feitas em relação às orientações presentes no “Manual de preenchimento do formulário de petição de medicamentos” (BRASIL, 2017). Há uma Seção específica neste guia que detalha como deve ser feito o preenchimento: Seção 11.4 (ESPECIFICAÇÕES DO FITOTERÁPICO EM FP, BULAS E ROTULAGENS) .

Todos os documentos a serem apresentados nos pedidos de registro e pós-registro, ou na notificação de medicamentos, devem estar preenchidos conforme padronizado no “Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos” publicado no sítio eletrônico da Anvisa (BRASIL, 2011).

O solicitante do registro deve informar a DCB e as partes utilizadas das espécies vegetais presentes no MF ou PTF. A DCB corresponde à nomenclatura botânica completa, a qual deve vir acompanhada de informações sobre utilização de quimiotipos, morfotipos e cultivares, quando relevante nos dados técnico-científicos que embasaram o pedido.

A DCB atualizada de espécies vegetais pode ser consultada no sítio eletrônico da Anvisa e deve ser utilizada no formulário de petição, relatório técnico do produto (RTP) e em materiais informativos do Fitoterápico, tais como bula, rotulagens e publicidade (BRASIL, 2023b). Na rotulagem, considerando o menor espaço disponível, deve ser omitido o autor do binômio, sendo o nome da espécie vegetal dado como nomenclatura botânica.

No caso de não existir DCB para a espécie vegetal, ou mesmo para os excipientes presentes no Fitoterápico, a empresa deve solicitar eletronicamente a inclusão da mesma à Farmacopeia Brasileira, antes do peticionamento do pedido de registro.

Quando do pedido de registro, deve-se adicionar na petição, de modo a facilitar o entendimento do histórico de discussões, o histórico das interações com a Anvisa durante a fase antecedente ao registro (audiências, reuniões, comunicações por meio dos canais de atendimento, respostas a protocolos), em ordem cronológica, incluindo:



- a) eventuais compromissos assumidos pela empresa junto à Anvisa, citando a localização do cumprimento de cada compromisso no dossiê;
- b) cópias dos registros das interações; e
- c) interações com outras entidades que sejam julgadas relevantes pelo solicitante para a análise do registro.

3.3.2 BOAS PRÁTICAS

A qualidade de um Fitoterápico deve ser assegurada por meio do controle de todas as etapas de sua produção, incluindo a obtenção da droga vegetal segundo as Boas Práticas Agrícolas e de Colheita (BPAC), as quais devem ser seguidas pelas Boas Práticas de Processamento (BPP) e pelas Boas Práticas de Fabricação (BPF) de insumos, excipientes e de medicamentos.

Conforme IN n° 130/2022, na produção de espécies vegetais para utilização em Fitoterápicos, devem ser seguidas as BPAC, que orientam sobre o correto cultivo, coleta/colheita, beneficiamento, secagem e armazenamento da planta medicinal.

No Brasil, as BPAC são controladas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) (MAPA, 2006). Adicionalmente devem ser utilizadas as orientações publicadas pela OMS (OMS, 2003; 2018a) ou pela EMA (EMA, 2006a). A OMS publicou também um guia que deve ser seguido quanto às Boas Práticas de Processamento para Fitoterápicos (OMS, 2018b). Uma confirmação por escrito do cumprimento destas boas práticas deve ser fornecida pelo fabricante do IFAV ou do Fitoterápico, conforme apropriado.

As MPV que sejam obtidas a partir de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) devem atender às exigências estabelecidas para derivados de OGM na Lei n° 11.105, de 24 de março de 2005, ou outra que lhe vier a substituir e suas regulamentações, com manifestação favorável da CTNBio.

Devem ser apresentadas as seguintes informações sobre as MPV obtidas de OGM:



I - nomenclatura botânica completa da MPV doadora e receptora;

II - origem da MPV doadora e receptora; e

III - comprovação de depósito da MPV doadora e receptora em uma coleção de cultura internacionalmente reconhecida.

Conforme a Resolução, espécies vegetais constantes em listas de ameaça de extinção publicadas pelo Ministério do Meio Ambiente (MMA) somente podem fazer parte de Fitoterápicos se forem cultivadas, não podendo ser obtidas por coleta. A lista oficial das espécies da fauna e flora ameaçadas de extinção é publicada anualmente após avaliação do risco de extinção das espécies conduzido pelo Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio), vinculado ao MMA (ICMBIO, 2023).

Os processos de produção do IFAV e do produto acabado, por sua vez, são objetos de controle por parte do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Não é solicitado o registro dos IFAV no Brasil, porém estes devem ser produzidos conforme as BPF de insumos dispostas em normas específicas, em especial a RDC nº 654 de 2022. Empresas nacionais que produzam IFAV para comercialização, assim como fabricantes de medicamentos que produzam seu próprio IFAV, devem possuir a Autorização de Funcionamento (AFE) emitida pela Anvisa para fabricante de insumos, contemplando as atividades desempenhadas, bem como licença de funcionamento para as devidas atividades, emitida pelo órgão de vigilância sanitária local.

Quando a empresa não é produtora do próprio IFAV, adquirindo-o de fabricante de insumos autorizado, e perceber qualquer desvio de qualidade, deve notificar à Anvisa.

As empresas produtoras de MF e PTF devem fabricar medicamentos conforme as BPF e ter suas linhas de produção certificadas, em conformidade com os requisitos dispostos na RDC nº 658 de 2022. Esta última norma foi complementada pela IN nº 130 de 2022, que é específica para fabricação de Fitoterápicos.

3.3.2.1 CULTIVO E OBTENÇÃO DA PLANTA MEDICINAL



A composição qualitativa e quantitativa do IFAV pode ser influenciada por diversos fatores, como as condições ambientais circundantes, ou a forma de obtenção da planta, quer seja por técnicas de cultivo (colheita) ou por técnicas extrativistas (coleta). O controle dessas primeiras etapas é essencial na produção de Fitoterápicos de qualidade.

A fim de padronizar as informações sobre as condições de cultivo, coleta/colheita da planta medicinal, o Anexo A traz uma ficha de informações agrônômicas a ser preenchida e apresentada à Anvisa no RTP submetido no momento do registro, notificação ou petição pós-registro que exija a apresentação de informações referentes a MPV. Esses dados são importantes para a avaliação da qualidade das MPV que se pretende autorizar.

Orienta-se que, no preenchimento da ficha de informações agrônômicas, o local da coleta/colheita seja informado com a maior especificidade possível, devendo ser evitadas regiões amplas ou lugares inespecíficos. A origem deve ser informada pelo menos em nível de país. É recomendável que os fornecedores de plantas medicinais adquiram um sistema de posicionamento global (GPS) para georreferenciar o lugar da coleta/cultivo. O mesmo se aplica a termos subjetivos para descrever as condições da coleta/colheita, por exemplo, “bom”, “ruim”, os quais devem ser evitados, devendo-se, entretanto, informar sobre as condições de irrigação e luminosidade. No local referente ao período da coleta, devem ser informados os meses em que foi realizada. É importante que se informe sobre o uso de possíveis contaminantes, como agrotóxicos, fertilizantes e fumigantes, além da possibilidade de contaminação radioativa. Devem ser apresentadas também informações sobre o armazenamento do material vegetal obtido.

As plantas medicinais devem ser cultivadas preferencialmente por meio de cultivo orgânico ou, quando isto não for possível, minimamente observando-se práticas para redução do risco de contaminações e manutenção do perfil químico da espécie, por exemplo, utilizando-se o cultivo mínimo, adubação verde, uso de compostagem e consórcio de espécies.

No cultivo orgânico já estão estabelecidas as substâncias químicas e/ou biológicas com uso aprovado que podem ser utilizadas nas espécies vegetais. As orientações sobre cultivo orgânico no Brasil são estabelecidas pelo MAPA (MAPA, 2023).



Com relação às etapas de beneficiamento da planta medicinal, é necessário descrever minuciosamente todas as etapas às quais a planta foi submetida, incluindo estabilização, quando tiver sido aplicada, secagem e conservação com seus devidos controles.

A estabilização visa à inativação de enzimas e pode ser realizada de diversas formas: por aquecimento, emprego de solventes ou irradiação. Para algumas drogas vegetais, é essencial que a etapa de estabilização seja realizada, pois a inativação de enzimas não ocorreria de forma adequada submetendo-se a planta apenas à etapa de secagem, mas caso isso seja feito deve ser garantido que não houve mudanças no perfil de constituintes da MPV.

O processo de secagem também deve ser descrito. Deve-se informar se foi utilizado processo natural (à sombra, ao sol ou misto - sol e sombra) ou artificial (por exemplo, por circulação de ar, aquecimento, aquecimento com circulação de ar, vácuo, esfriamento). Dentre as informações apresentadas, devem constar ainda as condições envolvidas no processo, como a temperatura, o tempo de secagem e o volume que foi seco.

A etapa de conservação engloba a estocagem, a embalagem e a manutenção da MPV após a embalagem. Portanto, deve-se informar as condições de luminosidade, umidade e temperatura referentes a essa etapa.

Quando utilizados os métodos para eliminação de contaminantes, eles devem ser detalhadamente descritos, assim como a pesquisa de eventuais alterações da MPV. A seleção do processo de descontaminação deve ser plenamente justificada com base no tipo e composição da MPV, seu modo de uso e via de administração (EMA, 2022).

Além dos dados supracitados, é importante que seja informado o grau de cominuição da MPV (inteira, rasurada, pulverizada ou triturada), especialmente quando o Fitoterápico tiver como IFAV plantas rasuradas ou pulverizadas para elaboração de chás medicinais ou encapsulamento direto, sem passar por um processo extrativo. O tamanho de partícula pode ter um efeito significativo no tempo de desintegração, nas taxas de dissolução, biodisponibilidade e/ou estabilidade. Em tais casos, o teste de



distribuição de tamanho de partícula deve ser realizado, usando um procedimento apropriado e os critérios de aceitação devem ser fornecidos (EMA, 2022).

4 PRODUÇÃO

Deve ser apresentado o relatório de produção detalhado descrevendo apropriadamente o processo de fabricação da MPV e do Fitoterápico, incluindo detalhes do processo e dos controles empregados.

A Resolução solicita a apresentação de diversas informações no relatório de produção, tais como: a forma farmacêutica; a descrição detalhada da fórmula; a descrição da quantidade de cada componente expressa no Sistema Internacional de unidades (SI) por unidade farmacotécnica, indicando sua função na fórmula; e o tamanho do lote industrial a ser produzido.

O tamanho de lote a ser registrado é referente ao lote utilizado para a realização dos estudos de estabilidade completos. Pode ser aprovada uma faixa para tamanho de lote industrial, desde que toda a documentação e provas exigidas sejam apresentadas conforme legislação específica vigente de alterações pós-registro.

Dados de desenvolvimento da formulação devem ser adicionados, incluindo: resumo sobre o desenvolvimento da formulação, levando em consideração a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem; informações sobre a compatibilidade do IFAV com os excipientes, características físico-químicas principais do IFAV que possam influenciar na performance do produto terminado; documentos com os detalhes de fabricação, caracterização e controles com referência bibliográfica para suportar os dados de segurança para excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração; dados e discussão sobre a avaliação de eficácia do sistema conservante utilizado na formulação; e justificativa quanto à presença de sulco no comprimido com os devidos testes. O holding time máximo e condições de armazenamento de intermediários e substâncias em *bulk* devem ser definidas e suportadas por dados de estabilidade, quando aplicável.



As seguintes informações devem ser apresentados sobre o produto terminado, o Fitoterápico: dossiê de produção referente a 1 (um) lote; nome e responsabilidade de cada fabricante, incluindo terceirizados, e cada local de fabricação proposto envolvido na produção e nos testes a serem realizados, incluindo controle de qualidade e estudos de estabilidade; fluxograma com as etapas do processo de fabricação mostrando onde os materiais entram no processo, identificando os pontos críticos do processo e os pontos de controle, testes intermediários e controle do produto final; lista dos equipamentos envolvidos na produção, identificados por princípio de funcionamento (classe) e desenho (subclasse) com suas respectivas capacidades; e controle das etapas críticas com a informação sobre os testes e critérios de aceitação realizados nos pontos críticos identificados no processo de fabricação, além dos controles em processo. Também deve ser apresentada a metodologia do controle em processo; e a descrição dos critérios de identificação do lote industrial.

4.1 INSUMO ATIVO

O método e as condições do processo de obtenção do IFAV têm influência significativa na composição final do Fitoterápico obtido. Assim, deve ser apresentada descrição detalhada do processo de obtenção do IFAV junto à documentação que compõe o RTP submetido no momento do registro, notificação, ou petição pós-registro que exija a apresentação destas informações.

Quando se tratar de extratos vegetais, é importante, para caracterização do IFAV, que o extrato e o seu modo de obtenção sejam completamente detalhados, devendo ser informados todos os líquidos extratores utilizados, suas concentrações, métodos e tempos de extração, além dos rendimentos obtidos nas diferentes fases de extração. Deve ser informado o tipo de extrato obtido, conforme descrito nas farmacopeias oficiais, e o seu estado físico.

Quando o IFAV for certificado pelo *European Directorate for the Quality of Medicines* (EDQM), o respectivo certificado (*EDQM Certification procedure PA/PH/CEP (02) 6 1 R – for certifi­cates of Suitability: CEPs*) poderá ser apresentado para demonstrar que o IFAV cumpre com os requisitos previstos na monografia publicada



pela Farmacopeia Europeia, escolhida como oficial no controle do IFAV (EMA, 2022). Nestes casos, é necessário, para complementação dos requisitos de controle do IFAV, que sejam apresentados os testes adicionais solicitados na legislação brasileira, por exemplo, a busca por outras micotoxinas não previstas na legislação europeia, ou a análise de fumigantes, quando eles forem aplicados no transporte e/ou armazenamento do IFAV.

Independentemente do tipo de extrato, pode ser necessária a adição de determinados excipientes para obtenção das características farmacotécnicas do IFAV, por exemplo, para facilitar o processo final de secagem ou garantir sua estabilidade. A quantidade utilizada desses excipientes é fixa e deve ser informada pelo fabricante no laudo de análise do extrato, assim como o método de extração detalhado utilizado, estado físico do extrato, e os solventes utilizados (natureza e concentração). Agentes estabilizantes, conservantes e antioxidantes podem ser utilizados em alguns casos, desde que apresentada justificativa técnica.

Se excipientes forem adicionados durante a fabricação do IFAV, seja para ajustar a preparação a um conteúdo definido de constituintes com propriedades terapêuticas (nos extratos padronizados), seja por necessidades farmacotécnicas, eles devem ser adequadamente descritos, quali e quantitativamente, sendo o extrato genuíno descrito como a “substância ativa”.

Quando forem adicionados excipientes para diluição do extrato ou, ainda, quando for realizada mistura de lotes do IFAV, essas etapas devem estar claramente informadas no relatório de produção. A mistura final de extratos genuínos será considerada como a substância ativa (IFAV) e detalhes de produção e controle devem ser fornecidos.

Ressalta-se que após início do processo produtivo do medicamento não é permitida a adição de excipientes e/ou mistura de lotes para ajustes no IFAV.

É de responsabilidade do detentor do registro avaliar o impacto de eventuais alterações no processo extrativo empregado pelo fabricante do IFAV no produto acabado, a fim de garantir a reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Caso seja constatada necessidade de alterações nas características da MPV, deve-se tratar a alteração como



“alteração da especificação da matéria-prima vegetal”, nos termos da RDC nº 708, de 2022 ou suas alterações.

Algumas monografias publicadas pela EMA/HMPC, reconhecidas no Brasil como de registro simplificado pela Resolução, englobam o uso de mais de uma espécie vegetal e permitem o uso indistinto entre estas, como é o caso da monografia de *Salix*, que engloba várias espécies, dentre as quais a *S. purpurea* L., a *S. daphnoides* Vill. E a *S. fragilis* L. (EMA, 2017b). Esse uso indistinto de espécies será possível apenas quando houver monografia de segurança e eficácia publicada por agência reguladora internacional que abarque as espécies em questão, além de monografia em farmacopeia oficial e reconhecida no Brasil englobando o uso indistinto das mesmas espécies. Nestes casos, o controle estabelecido na farmacopeia deve ser seguido, além de todas as informações padronizadas na monografia de segurança e eficácia. Esta situação se aplica a novos pedidos de registro, considerando que não há previsão de adição ou alteração de ativos em Fitoterápicos registrados.

4.2 PRODUTO ACABADO

O relatório de produção do Fitoterápico deve conter minimamente as informações presentes na Resolução.

Deve ser documentada e apresentada a descrição do processo de produção do medicamento, contemplando todas as suas etapas. Deve-se informar as operações realizadas, os equipamentos utilizados (incluindo automação, desenho, princípio de funcionamento e capacidade máxima individual), os controles realizados durante o processo, além de outras informações consideradas relevantes.

Um adequado desenho do processo de produção deve ser apoiado por validações de processo bem documentadas. Os dados referentes às validações de processo devem estar disponíveis na empresa para apresentação mediante solicitação.

Devem ser detalhadas também as informações obtidas durante o desenvolvimento da formulação, conforme estabelecido na Resolução, devendo ser justificadas as decisões



tomadas para garantir a qualidade, segurança e eficácia, ou efetividade, do produto a ser disponibilizado. As apresentações do medicamento a serem registradas devem ser coerentes com o regime posológico e a indicação terapêutica pretendida.

5 CONTROLE DA QUALIDADE

Segundo a Resolução, o relatório de controle da qualidade deve apresentar minimamente as informações: dados sobre o controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET); laudo de análise de todas as matérias-primas utilizadas e do produto acabado, contendo o método utilizado, especificação e resultados obtidos; as referências farmacopeicas consultadas e reconhecidas pela Anvisa para o controle das MPV e do produto acabado; especificações do material de embalagem primária; e controle dos excipientes utilizados na produção do Fitoterápico por método estabelecido em farmacopeia reconhecida.

Na hipótese do método utilizado no controle de qualidade não ser estabelecido em farmacopeia reconhecida pela Anvisa, este deve ser validado e detalhadamente descrito, conforme RDC nº 166 de 2017. Deve ser enviada cópia de todos os DTC utilizadas para embasar o método analítico aplicado.

5.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A qualidade de um Fitoterápico depende, entre outros fatores, do controle das etapas envolvidas em sua produção, da identificação inequívoca da espécie de interesse, do controle rígido de possíveis contaminantes, bem como da garantia da manutenção de um perfil de qualidade consistente e reprodutível. Por ser uma matéria-prima de origem natural, existe uma grande variabilidade em sua origem, sendo importante que técnicas apropriadas sejam empregadas para manutenção da sua qualidade.

A Resolução lista os dados que devem constar no relatório de controle da qualidade, comuns para MF e PTF. Dentre os documentos que devem ser apresentados, estão os laudos de análise das drogas, das preparações utilizadas e do produto acabado,



contendo os métodos utilizados, as especificações e os resultados obtidos. É importante que no laudo constem também as referências dos métodos utilizados. Esses documentos são obrigatórios tanto para os medicamentos registrados quanto para os notificados.

As informações apresentadas devem ser as mais detalhadas possível, não sendo suficiente apresentar o resultado apenas como conforme, positivo(a) ou confere. Pequenas variações em relação à especificação estabelecida em cores, locais e resultados numéricos devem ser relatados detalhadamente.

Os resultados das análises a serem apresentadas para avaliação da Anvisa devem incluir o valor nominal e os critérios de aceitação ou, sempre que apropriado de acordo com o teste, a imagem real do resultado. Quando for usada Cromatografia em Camada Delgada (CCD), uma imagem colorida deve ilustrar os resultados. Possíveis variações lote a lote devem ser discutidas e não apenas imputadas a variações normalmente ocorridas em matrizes vegetais.

Os métodos utilizados devem ser suficientemente detalhados para que possam ser reproduzidos, se necessário, por laboratórios oficiais, a não ser que sejam farmacopeicos, neste caso, a referência deve ser enviada. A descrição do(s) procedimento(s) de teste deve, se necessário, incluir a descrição da substância de referência, incluindo suas especificações e a descrição do cálculo, fórmula, ou um exemplo de cálculo (se os cálculos são realizados ou não por um instrumento automático), cromatogramas, espectros etc., fornecendo a prova dos resultados obtidos (EMA, 1992). Caso as informações sejam grandes para serem apresentadas em tabela, pode ser feita referência à mesma informação em texto corrido seguida à tabela.

A Resolução elenca os testes mínimos que devem ser realizados nas análises de rotina de drogas vegetais, preparações vegetais e produtos acabados. Os aspectos abordados neste Guia não são exaustivos e não desobrigam os detentores de registro do cumprimento dos requisitos dispostos na Resolução e nem em qualquer outra norma específica aplicável aos Fitoterápicos.

Adicionalmente aos requisitos de controle de qualidade previstos na Resolução, devem ser observados os descritos na FB. Conforme previsto na Lei nº 6.360, de 1976, o



não atendimento integral às exigências farmacopeicas poderá resultar no enquadramento do produto como alterado, adulterado ou impróprio para uso, incorrendo os responsáveis nas sanções e providências estabelecidas na Lei nº 6.437 de 1977. Assim, havendo método em farmacopeia oficial e reconhecida no país, em caso de questionamento oficial, o método farmacopeico precisa ser cumprido.

A Resolução prevê que sejam apresentados laudos de controle da qualidade do Fitoterápico para cada um dos fabricantes de IFAV qualificados. Somente podem ser utilizados diferentes fabricantes se os IFAV a serem utilizados forem considerados equivalentes. Caso a empresa solicite concomitantemente ao registro a inclusão de mais de um local de fabricação do medicamento ou mais de um local de fabricação do IFAV, deve apresentar toda a documentação e provas adicionais exigidas na legislação específica vigente de mudanças pós-registro. Para os casos em que a legislação específica vigente de mudanças pós-registro solicitar a apresentação de protocolo de estudos de estabilidade, para o registro deve ser apresentado o estudo acelerado concluído e o de longa duração concluído ou em andamento.

5.1.1 SELEÇÃO DE SUBSTÂNCIAS PARA O CONTROLE DE QUALIDADE

Devido à complexidade dos insumos vegetais e dos Fitoterápicos, o controle de sua qualidade é embasado no monitoramento de determinados constituintes relevantes, ou de grupos definidos destes.

Quando há constituintes com atividade terapêutica conhecida (conforme detalhado na Seção 2.4.2), estes devem ser monitorados para fins de controle da qualidade. Caso contrário, são selecionados marcadores (detalhados na Seção 2.4.3) que devem refletir a qualidade da MPV ou do produto acabado. A seleção destas substâncias deve seguir os seguintes princípios (EMA, 2008):

- deve ser realizada segundo racional técnico-científico, o qual deve ser apresentado para avaliação da Anvisa.



- devem ser adequados para a finalidade pretendida (por exemplo, para identificação, quantificação ou estabilidade).

- as substâncias selecionadas para o controle devem conectar as etapas do processo de produção e as medidas de controle da qualidade. Em geral, a mesma substância é avaliada na droga, na preparação vegetal e no produto final. As exceções precisam ser tecnicamente justificadas.

- os limites de aceitação para o conteúdo proposto devem ser especificados e justificados.

- sempre que presentes, marcadores ativos (2.4.3.1 devem ser selecionados para monitoramento. Quando for necessária a seleção de marcadores analíticos (2.4.3.2, recomenda-se a utilização dos seguintes critérios:

- para ensaios qualitativos (identificação), os marcadores devem ser característicos da espécie vegetal, de modo que sua presença possa ser utilizada para diferenciá-la das demais e detectar possíveis adulterações. Como, muitas vezes, a presença de um único marcador não é suficiente para a identificação inequívoca da espécie vegetal que deu origem ao IFAV ou ao produto acabado, recomenda-se o monitoramento de um conjunto de marcadores para essa finalidade;

- para ensaios quantitativos, os marcadores selecionados devem ser passíveis de quantificação de forma suficientemente seletiva. Além disso, os marcadores selecionados devem permitir o cálculo da quantidade total de IFAV presente no produto acabado, ligando as diferentes etapas do processo produtivo. Para tanto, é importante que, sempre que possível, os marcadores utilizados para controle da qualidade do produto acabado sejam os mesmos utilizados para o controle da qualidade da MPV.

Quando padronizados, por meio de farmacopeias oficiais, devem ser utilizados os marcadores previstos nas respectivas monografias. Em caso de utilização de marcadores diferentes, a proposta deve ser justificada tecnicamente, considerando para isso dados não clínicos e clínicos, assim como dados de incompatibilidade do marcador proposto com as



outras substâncias presentes na MPV ou no Fitoterápico. Normalmente, para o teste de teor, a substituição é aceita para marcadores analíticos, desde que a seleção dos marcadores e os critérios de aceitação para o teste sejam embasados em justificativa técnico-científica.

Padrões de referência devem ser utilizados para testes de identificação, pureza e quantificação e desempenham um papel essencial ao garantir e demonstrar adequada e consistente qualidade das MPV e dos Fitoterápicos. Os padrões de referência podem ser uma amostra botânica da droga vegetal ou da preparação (por exemplo, extrato ou tintura) ou uma substância quimicamente definida, por exemplo, um constituinte com atividade terapêutica conhecida, um marcador, ativo ou analítico, ou uma impureza conhecida (EMA, 2022b). Os padrões de referência devem estar disponíveis para uso comparativo nos testes de controle de qualidade (EMA, 2022a).

Os padrões de referência devem atender aos padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido. Quando padrões de referência farmacopeicos estiverem disponíveis, eles devem ser usados como padrões primários (EMA, 2022b). Quando não disponíveis, os padrões devem ser caracterizados conforme previsto na RDC nº 166 de 2017.

Se a droga vegetal não estiver descrita em farmacopeias reconhecidas, um voucher da amostra, de toda a planta ou de parte da planta, deve estar disponível (EMA, 2022b).

5.1.2 MÉTODOS E ESPECIFICAÇÕES

A qualidade das MPV e dos Fitoterápicos é determinada pela qualidade do material vegetal inicial, pelo processamento, controles em processo, BPF e validação de processo, e por especificações aplicadas a eles durante todo o desenvolvimento e fabricação (EMA, 2022b).

As especificações da MPV ou de um produto acabado constituem uma lista de testes, referências a procedimentos analíticos e biológicos, e critérios de aceitação apropriados, que são limites numéricos, faixas ou outros critérios para os testes descritos. Estabelecem o conjunto de critérios aos quais a MPV e o Fitoterápico devem estar em conformidade para serem considerados aceitáveis para o uso pretendido. Especificações



são padrões de qualidade legalmente obrigatórios que são propostos e justificados pelo fabricante/detentor da autorização e aprovadas pelas autoridades regulatórias (EMA, 2022b).

As especificações são parte de uma estratégia de controle total para a MPV e para o Fitoterápico, concebida para garantir a qualidade e consistência do produto. Outras partes desta estratégia incluem a caracterização completa do produto durante o desenvolvimento, na qual as especificações são baseadas na adesão às Boas Práticas Agrícolas, de Processamento, e às Boas Práticas de Fabricação, além de uma fabricação com processos validados, testes validados na matéria-prima, testes em processo, teste de estabilidade etc. (EMA, 2022b).

As especificações nos Fitoterápicos são geralmente aplicadas desde a droga vegetal, à preparação e ao Fitoterápico, destinando-se principalmente a definir a qualidade, em vez de estabelecer uma caracterização completa. As especificações devem se concentrar nas características consideradas úteis para garantir a segurança e, se apropriado, a eficácia, ou efetividade, do Fitoterápico (EMA, 2022b).

Os critérios de aceitação devem ser prioritariamente estabelecidos conforme monografia de compêndios reconhecidos ou justificados com base nas informações dos lotes usados em estudos não-clínicos e clínicos ou nas informações descritas em DTC e, se relevante, dados publicados considerando a variabilidade biológica, quando disponíveis. Dados de lotes utilizados no desenvolvimento do Fitoterápico, bem como dados dos históricos de lotes, podem ser levados em consideração (EMA, 2022b).

Quando houver monografia em farmacopeia reconhecida pela Anvisa para a droga vegetal, esta deve estar de acordo com a monografia oficial. Quando houver monografia em farmacopeia reconhecida para a preparação vegetal ou para o Fitoterápico, os métodos e especificações oficiais devem ser, sempre que possível, seguidos. Exceções podem ser aceitas se justificadas tecnicamente com dados de incompatibilidade do marcador proposto com as outras substâncias presentes.

No caso de inexistência de monografia em farmacopeia reconhecida, deve ser estabelecida uma especificação abrangente, com base em dados científicos atuais e nos



testes previstos para a droga ou preparação na Resolução, na Farmacopeia Brasileira, nos capítulos 5.4.1 MÉTODOS DE ANÁLISE DE DROGAS VEGETAIS e 5.4.2.2 MÉTODOS DE ANÁLISE DE EXTRATOS VEGETAIS, ou, alternativamente, nas demais farmacopeias oficiais reconhecidas no país. Deve ser apresentada justificativa técnica para todos os testes e critérios de aceitação estabelecidos, além das referências que embasaram o método.

Os métodos utilizados no controle da qualidade devem estar presentes em farmacopeias reconhecidas ou serem validados. No caso de utilização de farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, deve-se seguir o método na íntegra, anexar a cópia da monografia e fazer a validação parcial. Caso a especificação siga monografia de compêndio reconhecido, devem ser considerados todos os métodos estabelecidos e qualquer teste não realizado precisa ser justificado tecnicamente. Nos casos em que haja monografia farmacopeica reconhecida, somente será aceita a utilização de teste ou especificação diferente, quando embasada em justificativa técnico-científica e quando o teste utilizar técnica equivalente ou superior. Para produtos acabados, podem ser estabelecidos critérios de aceitação para especificações de liberação de lotes mais restritivos do que os estabelecidos para estudos de estabilidade, por exemplo em testes de teor e de impurezas (como produtos de degradação). Para drogas e preparações vegetais, a diferenciação dos critérios pode ser utilizada apenas em casos excepcionais e se tecnicamente justificada (EMA, 2022b).

Quando uma especificação é proposta pela primeira vez, deve ser apresentada uma justificativa para cada procedimento e para cada critério de aceitação incluído. A definição de uma especificação para MPV e para Fitoterápicos faz parte de uma estratégia de controle geral. A justificativa deve referir-se a padrões farmacopeicos, ao controle de matérias-primas e excipientes, dados de desenvolvimento relevantes, testes em processo, avaliação/validação de processo, validação analítica e teste de estabilidade. Uma faixa razoável de variabilidade analítica e de fabricação esperada deve ser considerada. Os critérios de aceitação devem ser baseados em dados obtidos de lotes usados para demonstrar a consistência de fabricação.



Vincular uma especificação a um processo de fabricação é importante, principalmente no que diz respeito ao perfil fitoquímico e potenciais impurezas e contaminantes. Se propõe-se utilizar vários locais de fabricação, deve-se considerar os dados desses locais no estabelecimento dos testes iniciais e dos critérios de aceitação. Se os dados de um único fabricante representativo forem utilizados na definição de testes e critérios de aceitação, os produtos fabricados em todos os demais locais devem atender a esses critérios (EMA, 2022b).

Se não houver monografia farmacopeica específica, a empresa deverá selecionar os constituintes com atividade terapêutica ou marcadores mais adequados, conforme a natureza do IFAV e as características das técnicas analíticas passíveis de aplicação. Os critérios de aceitação devem ser devidamente embasados.

5.1.2.1 Validações analíticas

Qualquer método analítico que não estiver descrito em farmacopeias oficiais reconhecidas pela Anvisa deverá ser validado segundo os parâmetros preconizados pela RDC n° 166, de 2017, complementada pelo Guia n° 10, de 2017, sobre tratamento estatístico da validação analítica. Cópia dos DTC utilizados deve ser enviada à Anvisa para embasar o método analítico utilizado.

Para os métodos analíticos descritos em farmacopeias oficiais reconhecidas pela Anvisa, deve-se realizar uma validação parcial (verificação) com o objetivo de comprovar que o método é aplicável às condições do laboratório. A escolha dos parâmetros que deverão ser avaliados durante a verificação de métodos compendiais depende da natureza da metodologia avaliada, bem como da complexidade do material ao qual será aplicada, respeitando os requisitos da norma específica vigente. O processo de verificação deve incluir, ainda, a avaliação do efeito da matriz da amostra nos resultados experimentais, bem como da adequabilidade dos sistemas cromatográficos e das respostas instrumentais, quando for o caso. A documentação referente à verificação dos métodos compendiais deve ser apresentada à Anvisa.



É necessário que a monografia se refira à etapa de produção para a qual se apresentem os testes, ou seja, uma monografia farmacopeica da droga vegetal aplica-se ao controle da droga no Fitoterápico, mas não ao controle do produto acabado. Para o produto acabado, se a preparação vegetal tiver sido obtida com o mesmo solvente utilizado na monografia farmacopeica e não houver adição de excipientes, não é necessária a apresentação da validação completa da metodologia analítica, mas é necessária a verificação do método. Caso haja alteração em qualquer um desses parâmetros, deve-se realizar uma validação completa. Quando da utilização de monografias do produto acabado, devem ser utilizadas apenas monografias que descrevam o produto conforme forma farmacêutica solicitada no registro, caso contrário, uma validação completa é necessária.

Na validação, deve-se utilizar Substâncias Químicas de Referência (SQR) oficializadas pela FB6, por outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, na sua ausência, substâncias químicas caracterizadas. Para esse último caso, deve ser apresentado relatório de caracterização completo, conforme descrito na RDC nº 166, de 2017, incluindo resultados de análises que permitam a elucidação estrutural inequívoca da substância. Não é admitida a utilização de padrões de trabalho para fins de validação de métodos analíticos.

Além de SQR isoladas, também podem ser utilizados os padrões oficializados dos extratos, por exemplo, aqueles disponibilizados pela Farmacopeia Americana (USP) e pela Farmacopeia Europeia (EP), desde que acompanhados de laudo de análise e do perfil cromatográfico elaborado pelo fabricante. Padrões das preparações vegetais podem ser obtidas mediante quantificação de todos os marcadores frente às respectivas SQR e avaliação adequada do perfil cromatográfico.

Para os métodos que utilizem padrões de referência, os resultados devem incluir a leitura do padrão (ponto único ou curva de calibração) realizada na mesma data e nas mesmas condições analíticas da amostra, uma vez que a equação da reta não é uma constante e pode variar de uma corrida analítica para outra. Esses dados devem ser enviados à Anvisa. Nos casos de métodos farmacopeicos que preconizam a utilização de absorvância específica, a leitura dos padrões não será necessária desde que a empresa



apresente comprovação de qualificação do equipamento e equivalência entre a absorbância específica e absorbância da substância química de referência realizada durante a validação do produto e das MPV.

5.1.3 CONTROLE BIOLÓGICO

Controle biológico é um método alternativo à análise quantitativa dos constituintes com atividade terapêutica/marcadores, baseado na avaliação da atividade biológica proposta para a MPV e para o produto acabado.

Para produtos que já possuam seu controle estabelecido por meio dos constituintes com atividade terapêutica/marcadores, essa opção não é necessária e pode não ser vantajosa financeiramente, mas parece apropriada para associações de espécies vegetais que apresentem propriedades medicinais passíveis de serem comprovadas lote a lote, por exemplo, as atividades antimicrobiana e anti-inflamatória, para as quais já existem testes *in vitro* de atividade biológica desenvolvidos. Considerando que os marcadores podem ser do tipo analítico, o controle biológico de um Fitoterápico pode se mostrar mais apropriado do que a análise quantitativa desses marcadores que não apresentam relação com a atividade terapêutica, tornando-se uma medida mais adequada para demonstrar, lote a lote, que o Fitoterápico apresenta a atividade terapêutica proposta.

Orientações sobre ensaios biológicos podem ser obtidas nos Capítulos 1032 (*Design and Development of Biological Assays*) e 1033 (*Biological Assay Validation*) da USP.

A análise bioestatística deve ser utilizada como ferramenta do controle e um delineamento específico do teste deve ser implementado.

5.1.4 COMPARAÇÃO DE MÉTODOS

Quando há necessidade de substituição de um método analítico por outro com diferente resposta analítica, é necessária a comparação entre os resultados obtidos, de modo a assegurar sua equivalência ou estabelecer a relação existente entre estes.



Para tanto, os métodos devem ser aplicados às mesmas amostras, em uma faixa definida de concentração. As análises devem ser efetuadas em número adequado de replicatas, a fim de permitir a aplicação de um método estatístico.

A equivalência de métodos deve ser demonstrada por meio da aplicação de teste estatístico apropriado, de modo a demonstrar que as diferenças entre as médias dos resultados ou entre as variabilidades dos métodos estão dentro de uma margem aceitável do ponto de vista analítico. Para tanto, recomenda-se que sejam seguidas as diretrizes do Capítulo 1010 (*Analytical Data – Interpretation and Treatment*) da USP.

Nos casos em que os métodos tiverem por objetivo a determinação de uma classe de substâncias, e não apenas de um componente único, a fundamentação teórica da abordagem estatística deve ser apresentada.

Quando ficar demonstrado que os resultados obtidos com a aplicação dos dois métodos não são analiticamente equivalentes, deve ser estabelecido um fator de correlação entre estes. A reprodutibilidade desse fator para diferentes lotes deve ser demonstrada.

A comparação de um método analítico a outro previamente aprovado, conforme disposto neste Guia, não exime a empresa da realização de validação do novo método.

5.1.5 ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME TRANSMISSÍVEL

Quando o Fitoterápico possuir na sua formulação excipientes derivados de ruminantes, deve-se avaliar previamente essas substâncias quanto ao controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET), conforme o disposto na RDC n° 305, de 2002, a qual determina que “Ficam proibidos, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configurem risco à saúde, o ingresso e a comercialização de matéria-prima e produtos acabados, semielaborados ou a granel para uso em seres humanos, cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes”; e na RDC n° 68, de 2003, que estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na RDC n° 305 de 2002.



Alguns dos insumos utilizados na produção de medicamentos que podem ser obtidos a partir de animais ruminantes e, por isso, demandam avaliação quanto à EET, são listados no Quadro 5.

Quadro 5: Lista não exaustiva de substâncias derivadas de ruminantes utilizadas na produção de medicamentos que necessitam de avaliação quanto à EET

Insumo/Substância	
Ácido cólico	Fator V de albumina bovina
Ácido deoxicólico	Fetuina
Ácido esteárico	Fibras de colágenos
Ácido oléico	Gelatina
Ágar	Glicerol
Albumina bovina	Griseofulvina
Apo-transferina bovina	Hemoglobina
Aprotinina	Holo-transferina bovina saturada em ferro
Base ágar de sangue	Infusão de ágar preparado com coração
Catalase	Insulina
Cefixima	Liofilizado sólido bruto de deoxiribonuclease I
Colágeno	Lipoproteína
Deoxiribonuclease I	Peptona
Digerido pancreático	Peptona E2-caseína
Esponja (absorvente) de colágeno	Polisorbato
Estearato de cálcio	Primágeno
Estearato de magnésio	Primatona
Estearina	Quimotripsina
Extrato bacteriológico de carne	Ribonuclease A
Extrato de carne	Sangue
Extrato de carne bovina	Soro
Sulfato de condroitina	Trombina
Surfactante pulmonar	(6,7)-3- hidroximetil-7-(z-2-metoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido
Tetrationato, caldo básico	N-Tallow-1,3-propilenodiamina
Tripsina	

5.1.6 CONTROLE DE NITROSAMINAS



A RDC nº 677/2022, a qual dispõe sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos e medicamentos de uso humano, foi publicada no Brasil a partir da discussão internacional relacionada ao controle dessas substâncias em medicamentos sintéticos e semi-sintéticos, por isto ela não relaciona os Fitoterápicos dentre os medicamentos a serem avaliados.

Porém, a GMESP recebeu recentemente denúncia sobre um de seus produtos, o qual encontrava-se com alta concentração de nitrosaminas e isso fez com que a equipe técnica fizesse uma revisão da legislação internacional sobre o assunto, além de conversar com diversas autoridades reguladoras, tais como agências europeias e panamericanas. O que foi observado nesta discussão é que as nitrosaminas podem ser originárias de diversas fontes, podendo estar presentes em insumos vegetais e Fitoterápicos, devendo ser controladas para evitar o consumo de produtos contaminados.

Considerando-se a proposta de aproximação da legislação brasileira para Fitoterápicos à legislação europeia, entendeu-se adequado adotar as orientações a serem aplicadas no Brasil àquelas padronizadas pela EMA, as quais são discutidas abaixo:

Uma avaliação de risco é necessária para novos registros e produtos a serem notificados a fim de prevenir e mitigar a presença de nitrosaminas. Os requerentes devem avaliar criticamente as razões potenciais para a presença de nitrosaminas nas drogas vegetais e preparações vegetais, considerando as evidências disponíveis na literatura científica. A avaliação de risco deve abranger também todos os outros aspectos, considerando particularmente todos os reagentes, excipientes e materiais de embalagem usados na fabricação e armazenamento das MPV e produtos acabados.

Os requerentes devem enviar as conclusões da avaliação de risco no dossiê do registro ou manter em guarda essas informações no caso de medicamentos notificados. Se um risco for identificado, testes laboratoriais são necessários para confirmar ou refutar a presença de nitrosaminas. Além disso, medidas de mitigação de risco devem ser propostas conforme necessário.



Fitoterápicos já autorizados não estão no escopo da solicitação de revisão no momento. No entanto, recomenda-se que as detentoras de registro ou notificação se organizem para realizar a avaliação de risco tão logo seja possível e, caso haja alguma suspeita de risco de contaminação, isso deve ser investigado e, em sendo detectadas nitrosaminas, a situação deve ser relatada à Anvisa, juntamente com uma proposta de medidas de mitigação de risco, se necessário (CMDh, 2023).

5.1.7 TERCEIRIZAÇÃO DE ENSAIOS

A terceirização de ensaios de controle de qualidade é uma opção ao detentor do registro ou da notificação de Fitoterápicos. No processo de qualificação da empresa terceirista, deve ser garantido o atendimento de requisitos de Boas Práticas Laboratoriais (BPL), os quais podem ser demonstrados por meio de: habilitação junto à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) para os ensaios contratados; atendimento às Boas Práticas para Laboratórios de Controle de Qualidade, conforme RDC n° 390/2020; Certificação de Boas Práticas de Fabricação, quando se tratar de empresa fabricante de medicamentos ou produtos biológicos; acreditação de acordo com a norma ISO 17025 para os ensaios contratados; ou comprovação do cumprimento das Boas Práticas de Laboratório, conforme diretrizes reconhecidas internacionalmente. Esta comprovação deve ser enviada a Anvisa nas petições em que haja terceirizações de controle de qualidade.

Orientações sobre o assunto estão estabelecidas na RDC n° 234/2018, que dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade, de transporte e de armazenamento de medicamentos e produtos biológicos, e dá outras providências.

A lista dos laboratórios habilitados na REBLAS está disponível no sítio eletrônico da Anvisa, na área referente a Laboratórios. É necessário observar que a habilitação na REBLAS deve ser dada para escopos e testes específicos. Os escopos são, nas áreas relacionadas a este Guia, medicamentos, insumos farmacêuticos ou produtos de Cannabis.



5.2 ETAPAS DO CONTROLE DE QUALIDADE DO FITOTERÁPICO

A Resolução detalha os testes mínimos que devem ser apresentados para a droga, para a preparação vegetal e para o produto acabado. Deve-se sempre lembrar que os testes previstos na Farmacopeia Brasileira, ou na ausência, nas demais farmacopeias reconhecidas no país, são também legalmente previstos para MPV e Fitoterápicos, conforme previsto na Lei nº 6.360, de 1976, e nº 5.991 de 1973. Os testes são prioritariamente voltados à identificação inequívoca da espécie, avaliação de contaminantes e a quantificação dos constituintes com atividade terapêutica ou marcadores. São detalhados neste Guia os testes que mais geram questionamentos técnicos.

5.2.1 DROGA VEGETAL

5.2.1.1 TESTES DE IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação devem estabelecer a autenticidade da MPV e devem ser discriminatórios para os possíveis adulterantes/substituintes/excipientes. Para tanto, deve ser empregado um conjunto adequado de testes, envolvendo não apenas a identificação de um grupo conhecido de constituintes, mas a avaliação das características da MPV, como, por exemplo, informações organolépticas, identificação botânica e genética do material vegetal, prospecção fitoquímica e perfil cromatográfico completo.

Os testes de identificação devem ser específicos para a MPV e, de forma ideal, devem ser discriminatórios em relação a substitutos e adulterantes que possam ocorrer.

5.2.1.2 Identificação botânica

A identificação botânica inclui análises macroscópicas e microscópicas da droga vegetal. As análises microscópicas envolvem a comparação das características da amostra com material autêntico, no próprio laboratório. Alternativamente, pode ser avaliada a



conformidade da amostra em relação às descrições presentes em monografias farmacopeicas, ou em literatura especializada que apresente ilustrações das estruturas anatômicas características.

Os métodos de preparação do material para análise, macro e microscópica, e para a realização das reações histoquímicas, que permitem a caracterização de certos grupos de constituintes, estão descritos na FB6 e em outras farmacopeias reconhecidas pela Anvisa.

5.2.1.3 Identificação genética

Técnicas de identificação genética, como a DNA Barcode, têm sido desenvolvidas e padronizadas, mostrando grande potencial para adicionar informações na identificação de espécies vegetais, auxiliando a diferenciar contaminantes e substituintes. Porém, ao decidir-se utilizar tais técnicas, é preciso observar a questão da reprodutibilidade e necessidade de diferenciação entre quimiotipos (KLEIN-JUNIOR, 2021).

Várias bases de dados de DNA Barcodes estão disponíveis on-line e podem ser utilizadas para auxiliar na identificação de espécies vegetais, como as disponíveis em NOVIANA *et al.*, 2022.

5.2.1.4 Perfil cromatográfico

O perfil cromatográfico ou *fingerprint* é o padrão de sinais cromatográficos, obtido em condições definidas, que possibilite a identificação de constituintes característicos da espécie vegetal em estudo e a diferenciação de outras espécies. A avaliação do perfil cromatográfico é importante para a garantia da identidade e da consistência da qualidade lote a lote. Informações úteis podem ser obtidas por meio da consulta ao capítulo 5.2.17 CROMATOGRAFIA, dos métodos gerais aplicados a medicamentos, da FB6.

A identificação apenas pelo tempo de retenção cromatográfica, por exemplo, não é considerada específica; no entanto, pode ser aceitável uma combinação de testes



cromatográficos (como Cromatografia Líquida de Alta Eficiência - CLAE e CCD-densitometria) ou uma combinação de testes em um único procedimento, como CLAE/UV-arranjo de diodos, CLAE/MS ou GC/MS.

Para desenvolvimento dos métodos cromatográficos utilizados para monitoramento do perfil, deve-se, primeiramente, realizar um rigoroso levantamento nos DTC para verificar a existência da descrição de métodos aplicados à espécie vegetal. Em seguida, deve-se avaliar a técnica mais adequada, considerando a natureza dos constituintes mais significativos. As farmacopeias são fontes importantes nestas buscas.

As técnicas e as condições utilizadas para desenvolver um perfil cromatográfico devem ser otimizadas para produzir a maior quantidade de informação possível. Além disso, os fabricantes podem combinar técnicas para obter perfis cromatográficos mais detalhados. Em geral, as técnicas e procedimentos devem ser:

- objetivos e reprodutíveis;
- adaptados às características dos componentes que são alvos das determinações;
- seletivos o suficiente para separar os componentes que, tanto quanto se sabe, são característicos da espécie vegetal;
- suficientemente gerais para o perfil máximo de componentes possíveis;
- robustos o suficiente para assegurar que os componentes lábeis ou instáveis sejam identificados, em especial quando a estabilidade de uma substância é preocupante;
- e
- otimizados a fim de gerar perfis cromatográficos de qualidade.

Quando for utilizada a técnica de CCD para a obtenção do perfil cromatográfico, deve-se utilizar o revelador mais adequado ao perfil de substâncias que se pretende observar. O uso de mais de um revelador, sendo um geral e outro(s) específico(s), é capaz de tornar o método mais informativo quanto às características qualitativas da amostra. Deve ser enviada cópia do cromatograma obtido com a coloração original, acompanhado de interpretação do perfil obtido de acordo com a especificação definida previamente.

A interpretação do perfil cromatográfico durante o seu desenvolvimento envolve:



- desenvolvimento das especificações a partir de cromatogramas de material com identidade conhecida e qualidade previamente comprovada;
- comparação e contraste do tamanho, forma e distribuição dos sinais relevantes em cromatogramas obtidos a partir da amostra e de padrões de referência; e
- avaliação crítica das diferenças e semelhanças em relação às especificações do perfil cromatográfico para determinação da conformidade com as especificações.

A definição das especificações para os perfis cromatográficos deve abranger a maior amplitude possível de informações. O tamanho, a forma e a distribuição das respostas são alguns dos parâmetros que podem ser considerados para definição das especificações de um perfil cromatográfico. Os fabricantes de Fitoterápicos podem também considerar as relações/proporções (*ratios*) de certas respostas e não apenas as respostas individuais para os constituintes, visto que, algumas vezes, as relações podem representar melhor os indicadores de qualidade, pois permitem que os controles sejam determinados para mais de um componente.

A extensão permitida de variação no perfil cromatográfico deverá ser determinada caso a caso, pois, em algumas situações, variações sutis no perfil podem ser relevantes, especialmente se associada à presença de uma ou mais substâncias tóxicas; por outro lado, há casos em que variações maiores podem não ter impacto significativo na eficácia e na segurança do produto. Variações amplas nas especificações dos perfis cromatográficos devem ser evitadas, uma vez que podem funcionar como meio de legitimação de material com qualidade inferior. Porém, as especificações devem ser estabelecidas de modo a considerar as possíveis variações que são inerentes aos constituintes da planta.

Se mais de um constituinte ou grupo de constituintes for de relevância conhecida em relação à qualidade, o perfil cromatográfico deve abranger todos os constituintes relevantes.

Nos casos em que o método utilizado não for capaz de contemplar todo o perfil de constituintes característicos da espécie, deve-se utilizar ensaios complementares, como outros métodos cromatográficos baseados em princípios distintos de separação, ou testes farmacognósticos indicativos da presença de determinadas classes de metabólitos secundários vegetais. No caso de chás medicinais contendo plantas em pó ou trituradas,



por exemplo, a caracterização microscópica e macroscópica pode ser usada para a identificação em combinação com outros métodos, se justificado (EMA, 2022a).

5.2.1.5 **Prospecção fitoquímica**

A prospecção fitoquímica é constituída por testes de triagem, qualitativos ou semiquantitativos, que utilizam reagentes de detecção específicos para evidenciar a presença de grupos funcionais característicos na MPV. As reações envolvidas podem ser específicas, ocorrendo somente com algumas estruturas típicas de uma única classe de substâncias, ou inespecíficas, ocorrendo com os grupos funcionais ou estruturas comuns a várias substâncias (MATOS, 1997). Classicamente, os resultados dos testes de triagem são interpretados mediante desenvolvimento de coloração e/ou precipitado característico, formação de espuma e desenvolvimento de fluorescência (OLIVEIRA *et al.*, 2010). Várias reações, dependendo da classe de compostos presentes, podem ser encontradas nos DTC, como, por exemplo, em SIMÕES *et al.*, 2017.

A prospecção fitoquímica pode ser utilizada como método complementar de identificação e no desenvolvimento do método apropriado para acompanhamento do perfil cromatográfico.

5.2.1.6 **ENSAIOS QUANTITATIVOS**

A abordagem utilizada para determinação do teor em drogas vegetais é dependente da existência dos constituintes com atividade terapêutica conhecida ou marcadores, bem como da viabilidade analítica de quantificação destes, segundo os mesmos critérios mencionados nas Seções 2.4 e 5.1.1.

O conteúdo do(s) constituinte(s) com atividade terapêutica conhecida ou, quando estes não são conhecidos, os marcadores, devem ser avaliados. A escolha dos marcadores deve ser justificada. Em casos excepcionais, pode ser aceitável substituir o ensaio por outros testes (por exemplo, índice de amargor, índice de intumescência), com base em limites apropriados (EMA, 2022a,b).



No caso de drogas vegetais com constituintes com atividade terapêutica conhecida ou com marcadores ativos, ensaios de seu conteúdo são necessários com detalhes do procedimento analítico. Quando possível, um procedimento específico e indicativo de estabilidade deve ser escolhido. Nos casos em que o uso de um ensaio não específico for justificado, outros procedimentos analíticos de apoio podem ser usados para alcançar a especificidade geral, se necessário. No caso de drogas vegetais em que os constituintes responsáveis pela atividade terapêutica ou marcadores ativos não são conhecidos, ensaios dos marcadores analíticos ou outras determinações, desde que justificadas, devem ser realizadas. A adequação da escolha dos marcadores deve ser justificada (EMA, 2022b).

Independentemente das substâncias monitoradas para determinação do teor da droga vegetal, o conteúdo de material extraível deve ser determinado, conforme previsto na FB6 e demais farmacopeias internacionais reconhecidas. Para tanto, deve-se utilizar, preferencialmente, o mesmo solvente empregado na obtenção da preparação vegetal a partir da droga vegetal em questão. O critério de aceitação para esse ensaio é normalmente definido em função de um valor mínimo. Essa informação permite estimar a quantidade de extrato genuíno que poderá ser obtida a partir do material avaliado.

5.2.1.7 ENSAIOS DE PUREZA

A introdução indesejável de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha na droga, na preparação vegetal ou no produto acabado pode ocorrer durante a produção, amostragem, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte de Fitoterápicos. Os métodos de determinação desses elementos, assim como os limites para cada um, podem ser estabelecidos nas farmacopeias de forma genérica para todas as MPV, no entanto, se houver especificações em normas ou monografias específicas, essas deverão ser utilizadas.

Deve-se evitar utilizar MPV geneticamente modificados na elaboração de Fitoterápicos, pois não se conhece ainda os impactos de sua utilização em Fitoterápicos e quais podem ser os seus efeitos a longo prazo. Além disso, se forem utilizados IFAV geneticamente modificados, estes podem não ser mais considerados para comprovação do longo tempo de uso, em Fitoterápicos tradicionais, pois, em geral, essas informações



foram obtidas com o uso de produtos não geneticamente modificados. Adicionalmente, devem ser seguidas as legislações específicas já discutidas.

No caso de uso de drogas vegetais frescas (por exemplo, para produzir sucos expressos, óleos fixos ou essenciais), o teste de contaminantes podem ser omitidos na droga, quando tecnicamente justificado, e deve ser realizado na preparação vegetal, quando aplicável. Os limites para a droga vegetal podem ser calculados proporcionalmente.

Os critérios de aceitação escolhidos devem ser justificados e os controles a serem aplicados devem levar em consideração os limites atuais de ingestão e a posologia final do Fitoterápico. Nos casos em que ensaios para contaminantes específicos sejam realizados apenas na droga vegetal, é preciso apresentar justificativa técnica que demonstre que os contaminantes não se acumulam durante o processo de fabricação. Atenção especial deve ser dada aos resíduos de pesticidas que são solúveis em solventes lipofílicos e, portanto, podem ser concentrados em preparações vegetais nos quais sejam utilizados (EMA, 2022b).

5.2.1.7.1 Determinação de água

O excesso de umidade em drogas vegetais acelera a ação de enzimas, podendo acarretar a degradação de constituintes químicos, além de possibilitar o desenvolvimento de fungos e bactérias. Diversos métodos podem ser empregados para a determinação de água em drogas e preparações vegetais, como os métodos gravimétrico, azeotrópico e volumétrico, todos descritos na FB6.

O método gravimétrico, conhecido também como perda por dessecação, é tecnicamente o mais simples e rápido, mas não é aplicável a plantas que contêm substâncias voláteis. Nesse caso, outra técnica para determinação de água deve ser empregada. O método azeotrópico (destilação com tolueno) e o método volumétrico (Karl Fischer) requerem equipamentos especiais e envolvem técnicas mais complexas. Deve ser escolhido o método mais apropriado para a MPV a ser testada e o método deve ser realizado conforme descrito na FB6. Os limites de umidade estabelecidos nas



monografias específicas devem ser respeitados e, quando inexistentes, deve ser seguido o limite geral para drogas vegetais.

5.2.1.7.2 Matérias estranhas

Mesmo quando provenientes de plantas medicinais cultivadas e tratadas adequadamente, as drogas vegetais podem apresentar matérias estranhas, como partes da planta diferentes da padronizada, fragmentos de outras plantas ou ainda materiais que não são de origem vegetal, como insetos, areia ou terra.

De maneira geral, o percentual máximo permitido de matéria estranha, se não mencionado em monografia específica, é 2% (m/m). O procedimento para determinação de matéria estranha encontra-se descrito na FB6.

5.2.1.7.3 Metais pesados

A contaminação da MPV com metais pesados pode ser atribuída a muitas causas, incluindo poluição ambiental e traços de pesticidas (OMS, 2007).

A avaliação deve ser feita conforme previsto nas farmacopeias oficiais, como a FB6 (de acordo com o Capítulo 5.3.2.3, por determinação por espectrometria atômica), ou Farmacopeia Europeia (de acordo com o Capítulo 2.4.27. *Heavy metals in herbal drugs and herbal drug preparations*). O conteúdo de metais pesados geralmente é mensurado por espectrofotometria de absorção atômica ou espectrofotometria de emissão atômica, não sendo apropriado o teste de ensaio limite.

5.2.1.7.4 Cinzas

A determinação do resíduo pela incineração, ou cinzas, permite a verificação do conteúdo inorgânico na droga vegetal, seja este de origem fisiológica (carbonatos, fosfatos, cloretos, óxidos) ou não fisiológica (areia, pedra, gesso, terra). Assim, a droga calcinada tem toda a sua matéria orgânica transformada em CO₂, restando apenas compostos minerais na forma de cinzas. As cinzas insolúveis em ácido (clorídrico) são



obtidas pelo tratamento das cinzas totais para verificação da presença de cinzas que não são de origem fisiológica. Os dois métodos estão descritos na FB6.

5.2.1.7.5 Micotoxinas

As micotoxinas são compostos tóxicos oriundos do metabolismo secundário de fungos filamentosos, principalmente, dos gêneros *Aspergillus*, *Penicillium* e *Fusarium*. Esses microrganismos contaminam diversos tipos de MPV e se desenvolvem, especialmente, sob condições de temperatura e umidade encontradas em regiões tropicais e subtropicais, sendo consideradas genotóxicas e carcinogênicas para o ser humano.

Já existem centenas de micotoxinas conhecidas, que apresentam diferentes estruturas químicas, toxicidade e efeitos biológicos. Atualmente, os grupos mais relevantes para a saúde humana são: aflatoxinas (AFB1, AFB2, AFG1 e AFG2), ocratoxina A (OTA), fumonisinas (B1 e B2) e tricotecenos (HT-2, T-2 e DON). A contaminação por micotoxinas pode ocorrer tanto na fase de cultivo quanto no armazenamento da MPV.

Os métodos para determinação de micotoxinas podem ser encontrados em farmacopeias, como as Farmacopeias Brasileira e Europeia, e DTC sobre o tema, assim como podem ser desenvolvidos internamente pela empresa. Em quaisquer desses casos, é necessária a condução de verificação ou validação da metodologia analítica adotada.

Para a análise de micotoxinas, conforme previsto na Resolução, deve-se buscar se há relatos de contaminação da espécie vegetal de interesse por micotoxinas específicas em DTC. É interessante que os dados encontrados também sejam discutidos em relação à parte da espécie vegetal, considerando-se que micotoxinas concentram-se mais em determinadas partes do vegetal.

A estratégia de busca deve ser descrita sinteticamente no relatório técnico do produto. As palavras chaves e seus booleanos usados para a busca devem ser apresentados de forma estruturada. O relato da busca deve ser apresentado à Anvisa e inclui:

- as palavras-chaves utilizadas: devem ser incluídos, minimamente, o nome popular da espécie vegetal, na língua Portuguesa, Espanhola e Inglesa, a nomenclatura



botânica, o termo micotoxinas, além de todas as micotoxinas mais comumente encontradas em espécies vegetais, também em diferentes idiomas;

- das bases de dados utilizadas: a busca deve ser feita em bases de dados relevantes, como nas farmacopeias, documentos de autoridades reguladoras e organizações internacionais, além de informações disponíveis no Portal de Periódicos Capes, PubMed, Toxnet, Scielo, Google acadêmico etc.; e

- do período consultado, que deve ser suficientemente amplo para abranger as diferentes pesquisas já realizadas neste campo, sem restrição da data inicial, mas apresentando-se a data final da busca para que essa possa ser reproduzida.

No quadro abaixo, há um exemplo de forma de apresentação dessa informação.

Quadro 6: Forma representativa de apresentação dos critérios da pesquisa

Base de dados (data)	Estratégia de busca	Totalidade de artigos encontrados

Complementarmente, devem ser incluídas as informações quantitativas do processo de seleção dos estudos que compõem o dossiê, com base no fluxograma apresentado no Anexo B, adaptado do PRISMA (MOHER *et al.*, 2009).

Após a seleção de estudos para a leitura completa, os estudos excluídos do dossiê devem ser listados, conforme quadro apresentado no Anexo C. Nesse quadro, devem ser descritos os motivos para exclusão dos estudos de maneira objetiva.

Os estudos incluídos devem ser apresentados conforme tabela constante no Anexo D. Cópia das referências selecionadas na busca deve ser inserida no dossiê, observados os requisitos mencionados na Resolução sobre documentos em idioma estrangeiro.

Sendo encontradas informações que demonstrem o histórico de contaminação da espécie vegetal com determinada micotoxina, o teste deve ser realizado, uma vez que diversos estudos já relataram os danos que essas substâncias causam à saúde humana. É possível que haja relatos de contaminação da MPV por outros grupos de toxinas além



aflatoxinas, ocratoxinas, tricotecenos e fumonisinas. Nesse caso, essas micotoxinas também deverão ser controladas.

Os critérios de aceitação para os ensaios de micotoxinas deverão ser estabelecidos pela empresa, por meio de busca em compêndios oficiais nacionais e internacionais, e/ou DTC. Nos casos em que haja definição de limites por farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, estes deverão ser utilizados. Por outro lado, quando não houver essa informação, os critérios propostos serão estabelecidos caso a caso. Se forem encontrados diferentes limites na busca realizada, o limite mais restritivo deve ser o adotado. Os limites devem ser justificados pelo requerente e deve-se considerar a posologia e o grupo de pacientes e levar em conta limites de segurança aceitáveis.

É sabido que informações referentes a limites de micotoxinas em Fitoterápicos e plantas medicinais podem ser escassos, assim, é aceitável que o racional a ser apresentado considere os limites adotados para alimentos. Um exemplo de referência que pode ser utilizada como base para estabelecimento destes limites é a IN nº 160, de 2022, a qual complementa a RDC nº 722, de 2022, tratando de contaminantes em alimentos. Podem ser utilizados outros documentos oficiais emitidos, por exemplo, por organizações internacionais, como a OMS, a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) e a Comunidade Europeia (EC).

A avaliação da presença de micotoxinas deve ser realizada nas MPV, sejam estas ativas ou excipientes, droga ou preparação vegetal, utilizados na produção do Fitoterápico. Cabe ressaltar que a realização do teste pelo fabricante da MPV não isenta a obrigatoriedade de realização pela fabricante do medicamento, uma vez que a toxina pode ser produzida durante o armazenamento e transporte até a empresa responsável pela fabricação do produto final, o Fitoterápico (OMS, 2007).

A abordagem “*skip test*” pode ser aceita após avaliação da área técnica com base em uma avaliação de risco apropriada, levando em consideração a planta, a parte da planta, as Boas Práticas Agrícolas, de processamento e armazenamento empregadas, e um histórico de lotes disponíveis na empresa.



5.2.1.7.6 Resíduos de agrotóxicos

A análise de resíduo de agrotóxicos é solicitada nas principais normas internacionais para registro de Fitoterápicos. A OMS orienta que essa análise seja incluída nos regulamentos dos países membros (OMS, 2007).

A análise de resíduos de agrotóxicos é um dos pontos essenciais do controle de qualidade de MPV, sejam elas utilizadas como ativos ou excipientes, uma vez que estas substâncias podem impor riscos à saúde do usuário, bem como influenciar na qualidade do tratamento, por alterar o perfil dos constituintes secundários responsáveis pelo efeito terapêutico.

Diversas literaturas demonstram que a exposição humana e animal aos pesticidas gera casos de toxicidade crônica, incluindo carcinogenicidade, teratogenicidade, mutagenicidade, neurotoxicidade e efeitos sobre a reprodução (ZUIN & VILEGAS, 2000).

O uso de agrotóxicos em plantas medicinais só é permitido no Brasil quando o agrotóxico está registrado para aquela cultura específica e quando estes forem utilizados seguindo a recomendação padronizada. Atualmente, só há agrotóxicos de uso autorizado no Brasil para plantas medicinais quando essas são também utilizadas como alimentos, por exemplo, abacaxi, alho, gengibre etc. Assim, nos casos em que atualmente o cultivo é feito utilizando-se agrotóxicos, é necessário que seja verificado se esses se encontram regularizados para aquela cultura. Se não, o agrotóxico precisa ser regulamentado, seja por meio do seu registro para a cultura, ou por meio da inclusão da cultura dentre as tidas como de suporte fitossanitário insuficiente, conforme determina a INC nº 01 de 2014 (MAPA, 2014).

A análise de agrotóxicos é obrigatória em todas as petições de registro e pós-registro que solicitem os relatórios de controle de qualidade das MPV, devendo-se apresentar o laudo de análise contendo método, especificação e resultado da pesquisa de agrotóxicos obtido para um lote (não sendo aceito apenas um documento do fabricante da MPV informando que o insumo estaria de acordo determinada farmacopeia); a justificativa dos resíduos e limites avaliados; a justificativa da periodicidade da análise,



caso aplicável; e o comprovante de cultivo orgânico, caso aplicável. Os métodos de análise devem ser validados.

Orientações sobre análises de resíduos de agrotóxicos estão publicadas na FB6 e demais farmacopeias internacionais reconhecidas, como a Europeia, Americana e Argentina. Para qualquer MPV a ser utilizado no Brasil devem ser seguidas as orientações presentes na FB6.

A legislação brasileira solicita adicionalmente a análise dos resíduos de agrotóxicos citados na **Instrução Normativa Z**, que publicou a "Lista de agrotóxicos selecionados para análise" para MPV cultivadas nacionalmente. Esses resíduos devem ser avaliados por serem comumente utilizados em outras culturas no Brasil, podendo ser encontrados como contaminantes em MPV.

Além desses deverá ser realizada a análise, caso existente, de outros resíduos de agrotóxicos com potencial de ocorrência na região de cultivo ou coleta, a serem definidos pelo detentor do registro, de modo que a responsabilidade acerca do controle dos resíduos utilizados nas plantas medicinais seja compartilhada. Deve-se, para isso, apresentar uma declaração de que foram avaliados os resíduos de agrotóxicos comuns na região de cultivo, informando quais, se aplicável, ou informando que não foram utilizados ou é conhecido o uso de outros agrotóxicos.

De acordo com documentos internacionais, especialmente os publicados pela Comunidade Europeia (EMA, 2006b), o uso de agrotóxicos durante o transporte e armazenamento da MPV antes de sua inserção no processo de fabricação do Fitoterápico também representa graves riscos, assim, esses resíduos também devem ser monitorados. Deste modo, quando a MPV for produzida no exterior, incluindo nisso a situação da droga vegetal ser produzida no exterior e a preparação no Brasil, a empresa fabricante do medicamento deve apresentar declaração de que não foi feito o uso de agrotóxicos (fumigantes ou outros agentes) durante seu transporte e armazenamento, ou, em caso de uso, deve ser feita a análise do resíduo do agrotóxico aplicado na MPV antes de sua utilização na fabricação do medicamento no Brasil, devendo os mesmos, se detectados, estar presentes dentro dos limites internacionalmente aceitos.



O uso de fumigantes em MPV deve ser sempre evitado, devendo-se considerar alternativas para o controle de pestes. Quando for necessário seu uso, deve ser feito nas etapas mais iniciais possíveis e apenas por profissionais treinados, após uma avaliação de risco individual (incluindo características toxicológicas e ecoambientais em relação aos usos e ao método de aplicação) por espécie vegetal (EMA, 2006b).

Conforme previsão da FB6, foi permitido aplicar, em adição à utilização da RDC nº 166 de 2017, as regras estabelecidas na Norma Santé nº 12.682, de 2019, incluindo as orientações quanto à validação dos métodos e possível matrização de grupos de insumos para análise.

A Norma Santé é diretamente relacionada à obrigatoriedade de acreditação do laboratório pela ISO/IEC 17025, assim, a aceitação da utilização dessa norma se aplicará apenas para laboratórios acreditados pela ISO/IEC 17025 (EU, 2017) com escopo para análises em medicamentos ou insumos farmacêuticos ativos.

A matrização dos insumos vegetais a serem avaliados poderá ser feita, conforme previsto na Norma Santé. É responsabilidade do laboratório analítico apresentar o racional técnico empregado para a matrização. Cada laboratório que for iniciar a realização das análises de resíduos de agrotóxicos em insumos vegetais deverá enviar previamente sua proposta de matrização dos insumos vegetais, por meio do Canal de Atendimento da Anvisa, direcionada à GMESP, para avaliação, podendo ser implementada a matrização apenas após manifestação favorável da Anvisa.

Para proposição das matrizações de insumos, devem ser consideradas, como regras gerais, a composição química das espécies (sejam ricas em água, açúcares, ácidos, óleo, pH etc.), as partes das plantas utilizadas, como também sua composição em relação aos metabólitos secundários. Deve-se lembrar nessa discussão que os produtos representativos dos grupos devem ser os de maior importância econômica dentro do grupo, apresentar maior consumo na população, conter resíduos de agrotóxicos com características similares aos encontrados em outros membros do grupo, ter probabilidade de conter o maior número de resíduos dentre os presentes no grupo e ser o mais similar possível a outros presentes no mesmo grupo, quanto ao ponto de vista de morfologia, modalidades de crescimento, problemas de pragas e porção utilizada. Além disso,



espécies do mesmo grupo representativo devem ter modalidade de uso ou BPA similares (FAO, 2017). Caso ocorram dúvidas sobre a adequabilidade do método para a matriz específica, deve ser feita uma validação específica por matriz.

A abordagem “*skip test*” para análise de agrotóxicos pode ser aceita com base em uma avaliação de risco apropriada, levando em consideração a planta, a parte da planta, as BPA, de processamento e armazenamento empregadas e um histórico de lotes disponíveis na empresa, após autorização da área técnica da Anvisa.

De modo a facilitar a rápida implementação dessas análises no Brasil, inicialmente a Anvisa isentou as indústrias fabricantes de Fitoterápicos da necessidade de apresentação dos testes de resíduos de agrotóxicos nos casos de cultivo orgânico e permitiu que, quando a análise de resíduos for feita pelo fabricante do insumo vegetal, não seja necessária a realização por parte do fabricante do medicamento, observando os cuidados no transporte e armazenamento.

Mais detalhes sobre a análise de agrotóxicos em Fitoterápicos podem ser obtidas no documento Perguntas e Respostas publicado sobre o assunto e disponível no Portal eletrônico da Anvisa.

5.2.1.7.7 Testes microbiológicos

Drogas e preparações vegetais são misturas complexas de constituintes naturais e, potencialmente, também contaminantes, com uma variabilidade intrínseca. Por serem de origem natural, as MPV geralmente têm conteúdo microbiano mais alto em comparação a drogas sintéticas, e a população microbiana pode diferir qualitativa e quantitativamente (EMA, 2015).

Os ensaios microbiológicos envolvem a contagem total de bactérias aeróbias, a contagem total de fungos e leveduras, bem como o monitoramento da presença de patógenos específicos. Os critérios de aceitação são dependentes do uso pretendido da MPV e das características dos processos aos quais esta será submetida.



A FB6 contempla os métodos gerais aplicados ao controle microbiológico e os critérios de aceitação para MPV que serão submetidas a processos extrativos a quente e a frio. O fato da droga vegetal ser submetida a processos que teriam potencial de reduzir a carga microbiana em etapas produtivas posteriores não justifica a não realização dos testes microbiológicos no material de partida.

A contaminação microbiana de uma droga vegetal pode conduzir não somente à sua deterioração, com a potencial degradação de constituintes ativos e formação de metabólitos tóxicos, como também ao risco de contaminação das preparações vegetais e produtos obtidos a partir destas, resultando em risco de infecção para o usuário. Assim, as MPV devem ser rotineiramente submetidas aos controles da contaminação microbiana.

Alguns microrganismos podem alterar as características físico-químicas do Fitoterápico, o que pode levar a alterações prejudiciais à qualidade do produto. Constituintes do Fitoterápico podem ser metabolizados pelo microrganismo, levando a alterações químicas indesejáveis. Os microrganismos também podem levar a mudanças sensoriais (aparência, cheiro ou sabor) e de pH do medicamento. Por exemplo, se o pH mudar significativamente em um Fitoterápico contendo um conservante quimicamente ionizável e a eficácia desse conservante é pH dependente (como, ácido benzóico e ácido sórbico), esta pode ser diminuída. Os riscos acima mencionados devem ser considerados (EMA, 2015).

As contaminações em Fitoterápicos são advindos de fontes primárias, como a carga microbiológica natural da espécie vegetal a ser utilizada, ou secundárias, que são advindas das práticas de cultivo, processamento, armazenamento e fabricação. Minimizar a contaminação com micro-organismos e toxinas microbianas deve ser garantido idealmente pelo monitoramento e limitação, tanto da contaminação primária quanto da secundária, ou seja, por prevenção em vez do uso de métodos de descontaminação, especialmente por meio da utilização de boas práticas agrícolas, de coleta, processamento, armazenamento e fabricação. Maiores orientações podem ser obtidas no guia EMA *Reflection paper on microbiological aspects of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products* (EMA, 2015). Este Guia também detalha as técnicas mais comuns de descontaminação utilizadas. Os controles se estendem a todas as etapas de



produção do Fitoterápico, assim como a todas as substâncias e técnicas utilizadas na fabricação e armazenamento.

Todas as medidas para redução de carga microbianas devem ser cuidadosamente tomadas por todos os envolvidos na fabricação de Fitoterápicos, uma vez que a maioria dos métodos de descontaminação leva à redução de microrganismos viáveis, mas não reduzem os níveis de micotoxinas, endotoxinas ou esporos (EMA, 2015). Além da possibilidade de contaminação, há ainda a possibilidade desses métodos alterarem o perfil químico das MPV.

Até o momento, não existe método de redução de contaminantes microbiológicos que não prejudique os constituintes da planta, a exemplo da pasteurização, autoclavagem, calor seco, irradiação ionizante e a esterilização com óxido de etileno, sendo esta última técnica suspensa em diversos países, incluindo o Brasil, devido à formação de produtos de reação tóxica, como clorohidrina e etilenoglicol (WICHTL *et al.*, 2004). Não é recomendada a utilização de radiação ionizante. A recomendação da OMS é que os contaminantes microbiológicos sejam controlados por meio da implementação das boas práticas agrícolas, de processamento e de fabricação (OMS, 2007; 2011; 2018a,b).

Se a redução da carga microbiana não for possível por meio das boas práticas, e sendo utilizadas técnicas de descontaminação, deve ser demonstrado que as mesmas não promoveram alterações na MPV, por exemplo, por meio de perfis cromatográficos comparativos. Se ocorrer mudança significativa no perfil químico, isso deve ser tratado e totalmente justificado. O impacto nos aspectos de segurança e eficácia, ou efetividade, do Fitoterápico deve ser considerado.

O tratamento de descontaminação a ser escolhido deve ser o mais suave possível, a fim de evitar alterações indesejadas (químicas e físicas) na qualidade do produto. A escolha do método e o estabelecimento dos parâmetros do processo (tempos, temperaturas, pressões, concentrações, dose etc.) devem ser baseados em dados de desenvolvimento e validação (EMA, 2015).



5.2.1.7.8 Radioatividade

A determinação de radioatividade deve ser feita quando a MPV tiver sido originada de local com provável contaminação radioativa, o que inclui a concentração de atividade dos radioisótopos e o tipo da contaminação radioativa.

As medições devem ser realizadas por laboratórios competentes de acordo com as recomendações das organizações internacionais, como o *Codex Alimentarius*, a Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA - sigla em inglês, IAEA), da FAO e da OMS (OMS, 2007). No Brasil, o Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD) da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) é o organismo de referência oficial do governo e o guardião do padrão nacional para medidas de radiações. O IRD sedia o Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes (LNMRI) que foi designado pelo Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO) como referência nacional na área (INMETRO, 2023).

5.2.2 PREPARAÇÃO VEGETAL

A Resolução solicita que sejam apresentados, para a preparação vegetal, dentre outras informações, dados sobre solventes e excipientes utilizados na sua extração, assim como a relação aproximada “droga vegetal : extrato”, que seria a RDE. Deve ser informado, em detalhes, o método de obtenção da preparação vegetal, incluindo solventes e excipientes utilizados (quando utilizados), métodos e tempos de extração (quando aplicados), além dos rendimentos obtidos, incluindo os teores dos constituintes ativos ou marcadores nas diferentes etapas em que esta análise é realizada.

A FB6 publicou critérios a serem seguidos na preparação de extratos, por meio da Seção 5.4.2.1. São estabelecidos critérios gerais e específicos, de acordo com cada tipo de extrato. São definidas também orientações sobre a água utilizada na produção de extratos e orientações sobre uso de solventes reutilizados.

O emprego de solventes reutilizados não é recomendado na produção de Fitoterápicos, considerando que a prática pode causar alterações no perfil de constituintes,



comprometer a reprodutibilidade lote para lote e adicionar riscos aos produtos, especialmente quando utilizados em diferentes IFAV.

Se solventes reutilizados forem usados, a qualidade destes deve ser tratada como um fator crítico, devendo ser discutido e justificado tecnicamente por meio de parâmetros que demonstrem que continuam a atender aos padrões apropriados para o uso pretendido. Devem ser apresentadas informações sobre os métodos usados para recuperação de solvente, juntamente com evidências para demonstrar que os procedimentos de recuperação são controlados e monitorados para garantir que os solventes atendam a padrões apropriados. As especificações adequadas devem ser apresentadas e desvios das especificações em relação a um solvente "virgem" devem ser justificados e apoiados por dados de lotes. Mais orientações podem ser obtidas por meio do Guia *Reflection paper on the use of recovered/recycled solvents in the manufacture of herbal preparations for use in herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products* (EMA, 2013).

A Resolução também solicita que seja apresentada a caracterização físico-química da preparação vegetal, na forma de extrato (fluido, mole, seco e glicólico), óleo essencial, tintura, alcoolatura e outros. Assim, os testes aplicáveis a cada um destes tipos de preparações vegetais devem ser realizados e apresentados para sua caracterização, conforme descrito na farmacopeia oficial adotada para controle do produto.

A Resolução, a Farmacopeia Brasileira e a Europeia listam os testes mínimos aplicáveis a cada tipo de preparação vegetal. Os principais testes estão resumidos no Quadro 7, sendo importante revisar as farmacopeias reconhecidas para verificar a necessidade de realizar novos testes.

Quadro 5: Lista não exaustiva de testes, provas ou ensaios físico-químicos exigidos para o controle de qualidade da preparação vegetal



	Caracterização	Resíduo seco	pH	Índice de acidez	Índice de ésteres	Índice de iodo	Índice de refração	Rotação óptica	Densidade de massa e densidade relativa	Determinação de álcool	Álcool metílico e isopropílico	Determinação de água	Perda por dessecação	Solventes residuais
Extrato seco	X											X*	X*	X [#]
Óleo essencial	X						X	X	X					X [#]
Óleo fixo	X			X	X	X						X		X [#]
Tintura	X	X							X	X	X			X [#]
Extrato fluido	X	X*	X						X	X	X			X [#]
Extrato mole	X	X												X [#]

* Quando aplicável. [#]É necessário realizar os ensaios para os solventes que são usados ou produzidos na fabricação dos insumos ativos.

Outros testes podem ser adicionados, ou é possível substituir os descritos acima de acordo com monografia farmacopeica específica. Os testes não realizados deverão ser justificados tecnicamente.

5.2.2.1.1 Determinação de água

A avaliação do conteúdo de água deve ser incluída nas análises de rotina de controle de qualidade das preparações vegetais, conforme previsto na FB6. As observações relacionadas ao monitoramento da umidade em drogas vegetais (5.2.1.7.1 quanto aos métodos utilizados com essa finalidade, são válidas também para as preparações vegetais.



5.2.2.1.2 Resíduo seco

A determinação do resíduo seco permite estabelecer o conteúdo de material efetivamente proveniente da droga vegetal, sendo importante para a determinação da eficiência do processo extrativo.

Os métodos para a determinação do resíduo seco são descritos na FB6 e em outros compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa. Os critérios de aceitação devem seguir o disposto nas monografias individuais das preparações vegetais.

5.2.2.1.3 Conteúdo etanólico

A concentração de etanol nas preparações vegetais obtidas com o uso desse solvente deve ser monitorada. Métodos para esta análise podem ser encontrados nas farmacopeias oficiais, como no Capítulo 2.9.10 da Farmacopeia Europeia (*Ethanol content*). Os limites preconizados nas monografias individuais das preparações vegetais presentes nos compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa devem ser respeitados. Quando não houver monografia farmacopeica para o extrato em questão, os limites devem ser estabelecidos internamente e devidamente justificados.

5.2.2.1.4 Determinação de álcool metílico ou isopropílico

Para extratos fluidos e tinturas, a FB6 determina que seja realizado o monitoramento quantitativo de álcool metílico ou isopropílico. Tal exigência advém da possibilidade da presença desses contaminantes no etanol utilizado como solvente extrator, dado que uma quantidade significativa deste permanece nos extratos.

5.2.2.1.5 Granulometria ou tamanho de partícula

Informação a ser avaliada especialmente para preparações vegetais rasuradas ou em pó destinadas ao uso em chás medicinais ou para adição em formas sólidas como cápsulas. O tamanho da partícula pode ter um efeito significativo no tempo de desintegração, taxa de dissolução, biodisponibilidade ou estabilidade. Nesses casos, o



teste de distribuição de tamanho de partícula deve ser realizado usando procedimento apropriado e critérios de aceitação devem ser fornecidos (EMA, 2022b). Deve ser assegurada que a maior uniformidade possível de tamanho de partículas seja mantida.

O conteúdo de constituintes extraídos aumenta progressivamente à medida que diminui o tamanho das partículas da droga vegetal, com o maior grau de rendimento obtido para drogas pulverizadas. Por outro lado, o grau de partição também influencia na degradação das substâncias ativas com o tempo, devido ao aumento da superfície de contato. Diferentes farmacopeias delimitam graus de participação para drogas vegetais, como a Europeia.

WICHTL (2004) orienta que, para drogas vegetais, quando não há orientações específicas, devam ser utilizados os seguintes graus de partição:

- folhas e flores – 4,00 mm;
- frutos, sementes, cascas, caule, raízes e rizomas – 2 mm.

Do mesmo modo que para a droga, devem ser avaliados na preparação vegetal o perfil cromatográfico, o teor e a presença de contaminantes.

5.2.2.1 PERFIL CROMATOGRÁFICO

A avaliação do perfil cromatográfico é a abordagem mais utilizada para identificação de preparações vegetais, podendo ser associada a outros ensaios, sempre que necessário.

As considerações relativas à avaliação do perfil cromatográfico de drogas vegetais (Seção 5.2.1.3) são aplicáveis também aos métodos utilizados para monitoramento do perfil de preparações vegetais.

5.2.2.2 ANÁLISE QUANTITATIVA DOS MARCADORES OU CONTROLE BIOLÓGICO

A abordagem utilizada para determinação de teor de preparações vegetais é dependente da classificação destes, conforme critérios mencionados na Seção 2.4.4.



No caso de preparações vegetais com constituintes com atividade terapêutica conhecida ou com marcadores ativos, ensaios quantitativos são necessários com detalhes do procedimento analítico e validação dos dados obtidos. Sempre que possível, um procedimento específico indicativo de estabilidade deve ser escolhido. Nos casos em que o uso de um ensaio não específico é justificado, outros procedimentos analíticos de apoio podem ser usados para alcançar especificidade, quando aplicável. Por exemplo, onde um ensaio espectrofotométrico UV/visível é usado para glicosídeos hidroxiantracênicos, uma combinação do ensaio e um teste adequado para identificação (por exemplo, perfil cromatográfico) pode ser usado (EMA, 2022b).

No caso de preparações vegetais em que os constituintes com atividade terapêutica conhecida ou marcadores ativos não são conhecidos, faz-se necessário quantificar marcadores analíticos ou outras determinações, desde que justificadas. A adequação da escolha dos marcadores deve ser justificada. Em casos excepcionais, pode ser aceitável substituir o ensaio por outros testes (por exemplo, índice de amargor, índice de intumescência), com base em limites apropriados (EMA, 2022b).

Conforme detalhado na Seção 5.1.3, o teste de teor pode também ser substituído pelo controle biológico nas preparações vegetais.

5.2.2.3 ENSAIOS DE PUREZA

5.2.2.3.1 Solventes residuais

Solventes residuais são resíduos dos solventes orgânicos utilizados na produção ou processamento de produtos obtidos de origem vegetal. Segundo o ICH (CPMP/ICH 283/95), os solventes são classificados de acordo com seu risco potencial:

- Classe 1: Solventes que devem ser evitados, devido à sua alta toxicidade (exemplo: benzeno);
- Classe 2: Solventes de potencial tóxico limitado (exemplos: metanol e hexano); e
- Classe 3: Solventes de baixo potencial tóxico (exemplo: etanol).



Métodos analíticos para determinação de solventes residuais estão descritos na FB6.

5.2.2.3.2 Resíduos de agrotóxicos

O detalhamento da análise de agrotóxico foi descrito na Seção 5.2.1 referente às drogas vegetais.

5.2.2.3.3 Metais pesados

Assim como as drogas vegetais, as preparações vegetais devem ser monitoradas quanto à presença de metais pesados, sendo os critérios de aceitação definidos na FB6 ou em outros compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa.

A necessidade de inclusão do teste e critérios de aceitação deve ser estudada durante o desenvolvimento e com base no conhecimento da espécie vegetal, seja esta silvestre ou cultivada, e do processo de fabricação. O potencial do processo de fabricação para concentrar resíduos tóxicos deve ser totalmente abordado. Se for demonstrado que o processo de fabricação reduz a carga de resíduos, os testes na droga vegetal podem ser suficientes.

5.2.2.3.4 Testes microbiológicos

Assim como as drogas vegetais, as preparações vegetais são susceptíveis à contaminação microbiana, podendo levar à alteração de suas propriedades químicas e físicas, com potencial degradação de constituintes ativos e formação de metabólitos tóxicos, além de acarretar risco de contaminação dos produtos acabados obtidos. Assim, faz-se necessário o controle da contaminação microbiana nas análises de rotina de controle da qualidade das preparações vegetais.

A FB6 contempla os métodos gerais aplicados ao controle microbiológico e os critérios de aceitação para extratos secos, tinturas e extratos fluidos. Os ensaios a serem realizados e os critérios de aceitação são dependentes do tipo de preparação vegetal.



5.2.3 PRODUTO ACABADO

De acordo com a Resolução, todos os testes previstos em farmacopeias reconhecidas por forma farmacêutica devem ser realizados nos produtos acabados. Caso não seja possível tecnicamente realizar um teste específico descrito na monografia farmacopeica, ou caso se verifique que não há a necessidade de realização de determinado teste, seja pela especificidade do produto ou de seus constituintes, deve-se justificar tecnicamente, sendo essa justificativa avaliada pela Anvisa.

Alguns testes se aplicam a todas as formas farmacêuticas, como: aspecto, perfil cromatográfico, teor, contaminantes microbiológicos, uniformidade de doses unitárias (para produtos em doses unitárias), bem como a quantificação de antioxidantes e conservantes, se estes estiverem presentes, e solventes residuais, se solventes tiverem sido utilizados.

Adicionalmente, devem ser avaliados testes específicos para determinadas formas farmacêuticas, como os citados em seguida. Esta é uma lista não exaustiva de testes aplicáveis. Como pode haver atualizações nas monografias farmacopeicas, ou nos testes de controle, uma revisão do estado da arte deve ser feito quando da apresentação do registro ou notificação.

Comprimidos: dissolução ou desintegração, determinação de água, dureza e friabilidade.

Comprimidos revestidos: dissolução ou desintegração e determinação de água.

Cápsulas:

- Cápsulas gelatinosas duras: resistência da cápsula, desintegração ou dissolução e determinação de água.
- Cápsulas gelatinosas moles: dissolução ou desintegração, pH, teste de vazamento e formação de película.



Soluções: formação de precipitado, limpidez (claridade de soluções), pH, viscosidade e quantificação de extraíveis.

Suspensões: redispersibilidade, pH, viscosidade e outras propriedades reológicas, dissolução, tamanho médio da partícula, distribuição de tamanho de partículas e quantificação de extraíveis.

Emulsões: separação de fase, pH, viscosidade, tamanho médio da gotícula/glóbulo, distribuição de tamanho de gotículas/glóbulos e quantificação de extraíveis.

O teste de determinação de volume deve ser realizado para todas as formas líquidas. Quando aplicável, os testes de gotejamento e de teor alcoólico também devem ser realizados para as formas líquidas.

Crems, pomadas, loções, pastas, géis, soluções e sprays de uso tópico: Limpidez (no caso de soluções), homogeneidade, pH, suspensibilidade (para loções), consistência, viscosidade e distribuição de tamanho de partícula (para suspensões). Ainda, no caso de sprays, avaliar pressão, peso líquido dispersado, taxa de liberação, padrão do spray, determinação de água (exceto soluções aquosas) e distribuição de tamanho de partículas (para suspensões).

Pó para solução ou suspensão: antes da reconstituição: umidade; tempo de reconstituição; após reconstituição: conforme recomendado para soluções ou suspensões.

Adesivos transdérmicos: liberação *in vitro*, vazamento, força adesiva e descamação. Outros ensaios específicos podem ser necessários, dependendo da substância adesiva utilizada.

Granulado: granulometria, determinação de água, desintegração ou dissolução e fluidez.

Rasura: granulometria, determinação de água e fluidez.

O Guia “*Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal*



medicinal products” publicado pela EMA/HMPC orienta adicionalmente sobre testes específicos e critérios de aceitação, de acordo com a forma farmacêutica, servindo como orientação adicional (EMA, 2022b). Há também o Guia publicado pela Anvisa sobre Requisitos de qualidade para produtos tópicos e transdérmicos (Guia nº 20/2019 – versão 2) o qual pode ser consultado e aplicado no que couber a Fitoterápicos (BRASIL, 2021b). Casos não especificados devem ser avaliados individualmente e, em caso de dúvidas, deve ser enviado questionamento pelos canais oficiais da Anvisa.

Em seguida, são destacados os testes que geram mais questionamentos nos produtos acabados. Todas as demais orientações encontram-se descritas na Farmacopeia Brasileira ou nas farmacopeias internacionais reconhecidas.

5.2.3.1 TESTES DE IDENTIFICAÇÃO

As informações detalhadas nas Seções referentes à identificação da droga e da preparação vegetal também se aplicam ao produto acabado.

Todos os métodos cromatográficos utilizados para acompanhamento do perfil do medicamento devem ser comprovadamente seletivos em relação à(s) espécie(s) vegetal(is) e serem capazes de indicar as alterações quali-quantitativas passíveis de ocorrer durante a condução dos estudos de estabilidade.

5.2.3.2 ENSAIOS QUANTITATIVOS

Deve-se fazer o doseamento dos constituintes com efeito terapêutico conhecido ou dos marcadores, os quais devem permitir o cálculo da quantidade total da MPV presente no produto acabado, de modo que seja possível estabelecer uma relação entre as diferentes etapas do processo produtivo. Para tanto, é importante que, sempre que possível, as substâncias selecionadas para o controle da qualidade do produto acabado sejam as mesmas utilizadas para o controle da qualidade da MPV. Em caso de



impossibilidade, a justificativa deve constar na documentação do controle de qualidade do medicamento (EMA, 2022a,b). A definição dos critérios de aceitação para o teste de teor aplicado ao produto acabado segue as diretrizes dos testes aplicados aos insumos ativos, conforme a classificação destes, conforme detalhado na Seção 7 deste Guia.

No caso de produtos que contenham drogas ou preparações vegetais com constituintes com atividade terapêutica conhecida, ensaios do conteúdo desses constituintes são necessários junto com detalhes do(s) procedimento(s) analítico(s). Sempre que possível, um procedimento específico indicativo de estabilidade deve ser escolhido. Nos casos em que se justifique a utilização de um ensaio não específico, outros procedimentos analíticos devem ser usados para atingir a especificidade geral. Por exemplo, onde um ensaio espectrofotométrico UV/visível é usado, por exemplo, com glicosídeos hidroxiantracênicos, uma combinação do ensaio com um teste adequado para identificação (por exemplo, perfil cromatográfico) pode ser usado (EMA, 2022b).

No caso de Fitoterápicos contendo substância(s) ou preparações vegetais em que os constituintes com atividade terapêutica conhecida não são conhecidos, ensaios dos marcadores ativos ou analíticos são necessários, ou outras determinações podem ser aplicadas. O conteúdo específico do(s) marcador(es) no lote deve permitir a quantificação da droga/preparação vegetal como substância ativa no produto acabado. Nos casos em que o uso de um ensaio não específico é justificado, outros procedimentos analíticos de apoio podem ser usados para alcançar especificidade. O teste de teor é o procedimento padrão a ser aplicado para o produto final, por ser um requisito legal que o conteúdo da substância ativa seja determinada quantitativamente no produto acabado, porém, em casos excepcionais pode ser aceitável substituir o ensaio por outros testes (por exemplo, índice de amargor, índice de intumescência), com base em limites apropriados (EMA, 2022b) ou pelo controle biológico da atividade terapêutica, já anteriormente detalhada.

5.2.3.3 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

A avaliação da uniformidade de doses unitárias permite estimar se a quantidade dos componentes ativos de um medicamento é uniforme nas unidades individuais de um lote.



A FB6 aborda dois métodos que podem ser utilizados para avaliação da uniformidade de doses unitárias: Variação de Peso e Uniformidade de Conteúdo, determinando os critérios para aplicação de cada um, conforme a forma farmacêutica, dose e proporção do ativo na formulação. Para Fitoterápicos, a escolha do método utilizado deve levar em consideração a classificação dos IFAV presentes na formulação, conforme critérios dispostos na Seção 2.4.4.

Para definição da dose e proporção do princípio ativo nas unidades farmacotécnicas, e posterior aplicação dos critérios dispostos na Seção 5.1.6 da FB6, no caso dos extratos classificados como padronizados, deve-se considerar a concentração os constituintes ativos, já para os extratos classificados como quantificados ou outros, deve-se considerar a concentração total de extrato genuíno por unidade farmacotécnica.

5.2.3.4 DISSOLUÇÃO E DESINTEGRAÇÃO

No caso de Fitoterápicos de liberação imediata para os quais os constituintes com atividade terapêutica não sejam conhecidos, o teste de dissolução pode ser omitido, podendo ser apresentado o teste de desintegração. Para produtos de liberação imediata contendo preparações à base de IFAV altamente solúveis em toda a faixa de pH fisiológico, o teste de desintegração pode às vezes ser suficiente. O teste de desintegração é mais apropriado quando uma relação com a dissolução foi estabelecida ou quando a desintegração é mais discriminatória do que a dissolução. Nesses casos, o teste de dissolução nem sempre é necessário ou pode ser proposto como um teste periódico. Espera-se que as informações de desenvolvimento sejam fornecidas para apoiar a robustez da formulação e do processo de fabricação no que diz respeito à seleção de testes de dissolução versus desintegração (EMA, 2022b).

Quando selecionada a dissolução, as medições de ponto único são normalmente consideradas adequadas para formas de dosagem de liberação imediata. Para as formas farmacêuticas de liberação modificada, devem ser estabelecidas condições de teste e procedimentos de amostragem apropriados. Por exemplo, a amostragem de múltiplos pontos no tempo deve ser realizada para formas farmacêuticas de liberação prolongada, e o teste de dois estágios (usando meios diferentes em sucessão ou em paralelo, conforme



apropriado) pode ser apropriado para formas farmacêuticas de liberação retardada. Nestes casos, é importante considerar as populações de indivíduos para os quais o Fitoterápico será administrado (por exemplo, aclorídrico, idoso) ao projetar os testes e os critérios de aceitação (EMA, 2022b).

Quando os critérios de aceitação de múltiplos pontos são necessários, a correlação *in vitro* / *in vivo* pode ser usada para seu estabelecimento, quando dados de biodisponibilidade estão disponíveis para formulações que exibem diferentes taxas de liberação. Quando tais dados não estiverem disponíveis, e não for possível demonstrar que a liberação do medicamento é independente das condições do teste *in vitro*, os critérios de aceitação devem ser estabelecidos com base nos dados dos lotes disponíveis (EMA, 2022b).

Normalmente, a variabilidade permitida na taxa de liberação em qualquer ponto do tempo não deve exceder uma diferença numérica total de $\pm 10\%$ do conteúdo rotulado do IFAV (ou seja, uma variabilidade total de 20%: um requisito de $50\% \pm 10\%$ significa, portanto, um intervalo aceitável de 40% a 60%), a menos que um intervalo mais amplo seja justificado (EMA, 2022b).

5.2.3.5 ENSAIOS MICROBIOLÓGICOS

A FB6 define critérios de aceitação particulares para os ensaios microbiológicos aplicados ao controle da qualidade de Fitoterápicos de uso oral, tópico, vaginal e inalatório. Quando não houver critérios de aceitação específicos para a forma farmacêutica e via de administração do produto, deve-se utilizar os limites estabelecidos pela FB para os medicamentos obtidos a partir de insumos ativos sintéticos.

Para produtos de aplicação na mucosa oral, considerando os riscos envolvidos, enquanto não houver limites específicos estabelecidos na FB, deve-se considerar, no mínimo, os critérios previstos para produtos obtidos de MPV destinadas ao uso oral.

5.2.3.6 CLARIDADE EM SOLUÇÕES



O teste de claridade de soluções (limpidez de líquidos) é exigido para formas farmacêuticas líquidas no controle de qualidade de Fitoterápicos. Porém, em alguns casos, pode haver dificuldade na realização dos testes devido às propriedades intrínsecas das matrizes vegetais.

Quando isso ocorre, devem ser apresentadas abordagens alternativas, conforme discutido em seguida. A simples afirmação de não aplicabilidade do teste de claridade de soluções a Fitoterápicos, de forma geral, ou a atribuição, sem discussão técnica embasada desse fato às características das matrizes vegetais, não será considerada justificativa suficiente para a não realização do ensaio.

O ensaio de limpidez de líquidos deve ser conduzido durante o desenvolvimento do Fitoterápico, inclusive para que se possa estabelecer se o produto é uma solução ou uma suspensão, fator que altera sensivelmente a definição dos ensaios necessários para controle de qualidade do medicamento. Já nos estudos de estabilidade, o acompanhamento desse parâmetro é essencial para a avaliação de uma solução, pois pode evidenciar a precipitação de solutos ao longo do tempo de armazenamento do medicamento, o que pode impactar negativamente na sua eficácia.

Como qualquer ensaio, a avaliação da limpidez de líquidos tem limitações de aplicabilidade, em especial para soluções intensamente coloridas, como é o caso de alguns Fitoterápicos. Nessas situações, a não aplicabilidade do ensaio ao produto deve ser justificada e devem ser apresentadas formas alternativas para avaliação desse parâmetro. Assim, para os casos nos quais o ensaio de limpidez de líquidos previsto na FB6 não seja discriminativo, devem ser apresentadas as seguintes informações e provas técnicas:

1. Comprovação de que o produto realmente é uma solução, e pode, portanto, estar submetido aos requisitos de controle de qualidade aplicáveis a essa forma farmacêutica. Para essa comprovação, a empresa pode, por exemplo: enviar racional técnico da formulação, explicando a função de cada componente; bem como resultados de análises realizadas com auxílio de técnicas de microscopia, a fim de evidenciar a ausência de partículas de material não solubilizado; e testes de centrifugação. Devem ser enviadas cópias coloridas de registros fotográficos dos resultados desses últimos testes.



2. Proposta de método substitutivo ao farmacopeico, acompanhado das referências que embasaram o método, para avaliação do aspecto do produto a fim de investigar o eventual aparecimento de partículas de material insolúvel a partir da solução inicial.

No caso de produtos não categorizados como suspensão, mas que apresentem algum nível de opalescência, provocada por partículas insolúveis no veículo utilizado, recomenda-se o seguinte:

1. Estabelecer um limite aceitável de turbidez para o produto, acompanhado de justificativa técnica para o critério de aceitação estabelecido. O valor definido para esse limite deve ser discriminativo, ou seja, deve ser possível inferir dos resultados obtidos eventual alteração de solubilização dos componentes da formulação, em especial dos insumos ativos, durante o estudo de estabilidade. O teste de turbidez poderá não ser realizado em produtos com elevada faixa de turbidez, como, por exemplo, aqueles constituídos por tinturas e extratos secos, desde que seja demonstrada a impossibilidade técnica de realização do teste.

2. Avaliar a tendência à sedimentação das partículas insolúveis, o que pode ser feito, por exemplo, pela avaliação do produto após centrifugação, demonstrando que, mesmo em condições extremas, não há precipitação ou, se houver, que esse precipitado não impacta no atendimento às demais especificações definidas para o produto, em especial quanto ao ensaio de teor. Recomenda-se que o teste de centrifugação seja realizado, no mínimo, nos tempos inicial e final dos estudos de estabilidade, devendo ser feita comparação do aspecto e do volume do precipitado e da aparência do líquido sobrenadante obtidos em ambos os tempos. Nesse caso, além da descrição do método utilizado e da discussão dos resultados, devem ser anexadas ao relatório de estudo de estabilidade cópias coloridas e nítidas das fotos obtidas nos testes de centrifugação.

Nos estudos de estabilidade, alternativamente, poderão ser apresentadas justificativas, acompanhadas das provas técnicas, para a não realização dos testes de claridade de soluções ao longo do estudo, embasadas em dados de estudos pré-estabilidade que demonstrem a não ocorrência de precipitação, dados de ensaios realizados na fase de desenvolvimento (ciclos de gelo-degelo, seguidos de avaliação do produto por microscopia antes e após a centrifugação), de forma a fornecer alguma



previsão em relação à possibilidade de alteração das características físico-químicas do medicamento, em especial a precipitação, durante o prazo de validade.

5.2.3.7 SOLVENTES RESIDUAIS

Toda substância ou produto está sujeito à determinação de solventes residuais que poderão estar presentes e deverão ser avaliados pela utilização de método adequado.

O solvente residual proveniente da fabricação da preparação vegetal (por exemplo, um extrato) não necessita ser controlado no produto acabado, desde que seja controlado de forma apropriada na especificação da preparação. No entanto, os solventes usados, por exemplo, no revestimento de comprimidos, precisarão ser controlados no produto acabado (EMA, 2022b).

5.2.3.8 QUANTIFICAÇÃO DE EXTRAÍVEIS

Geralmente, onde os dados de desenvolvimento e estabilidade não mostram evidências significativas de extraíveis da embalagem / sistema de fechamento, a eliminação deste teste pode ser proposta. O mesmo deve ser avaliado em pós-registros que alterem a embalagem / sistema de fechamento (EMA, 2022b).

Quando os dados de desenvolvimento e estabilidade demonstram a necessidade, testes e critérios de aceitação para extraíveis dos componentes da embalagem e do sistema de fechamento são considerados apropriados para soluções orais embaladas em sistemas compostos por materiais diferentes de vidro. Os componentes de embalagem e fechamento devem ser listados e os dados para estes componentes devem ser coletados o mais cedo possível no processo de desenvolvimento (EMA, 2022b).

A quantificação de extraíveis não é necessária se os materiais plásticos usados nos sistemas de fechamento estiverem descritos em farmacopeias reconhecidas pela Anvisa ou tenham sido utilizados para embalagem de alimentos. No caso de medicamentos não sólidos usados em inalação, ou para administração parenteral ou oftálmica, os testes



podem ser omitidos apenas quando usados no sistema de fechamento materiais plásticos descritos em farmacopeias oficiais (EMA, 2005).

5.2.3.9 CONTEÚDO ETANÓLICO

Formulações contendo etanol devem ter o conteúdo etanólico testado e informado na rotulagem e bula, conforme já detalhado para a preparação vegetal. Os limites apropriados devem ser avaliados de acordo com a posologia proposta para o Fitoterápico, ou em casos de população infantil, conforme descrito na Seção 18 deste Guia.

5.2.4 PRODUTOS CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE ATIVOS

Para Fitoterápicos compostos deve-se, sempre que possível, monitorar a identidade e o teor de constituintes específicos de cada espécie vegetal no produto acabado. A escolha de constituintes ubíquos para fins de controle em Fitoterápicos compostos é uma prática indesejável. Os métodos analíticos devem ser suficientemente específicos para discriminar as substâncias relacionadas a cada espécie, devendo ser demonstrada essa especificidade na validação de método analítico.

Quando for inviável a seleção dos constituintes com atividade terapêutica/marcadores característicos das espécies vegetais presentes no Fitoterápico composto, deverá ser apresentado racional técnico que demonstre a adequabilidade das constituintes com atividade terapêutica/marcadores selecionados. Deverá também ser demonstrada a inviabilidade das análises de substâncias individuais características da espécie, mesmo após utilizar-se das técnicas disponíveis para controle da qualidade.

Quando não for possível realizar a determinação quantitativa de constituintes relacionados a cada uma das espécies vegetais no produto acabado, deve-se apresentar perfis cromatográficos que contemplem a presença de ao menos um marcador específico para cada espécie na associação, complementado pela determinação quantitativa do maior número possível de constituintes com atividade terapêutica/marcadores específicos para cada espécie, conforme a Resolução.



Quando não for possível monitorar a presença de constituintes específicos de cada uma das espécies presentes no produto acabado, deve-se apresentar justificativa técnica apropriada, acompanhada de documentação comprobatória da impossibilidade de monitoramento individual de tais constituintes. Além disso, as MPV devem ser identificadas individualmente durante o controle em processo. Não sendo possível a identificação de cada MPV durante o controle em processo, o fabricante deve identificá-las imediatamente antes de sua entrada no processo de produção do Fitoterápico.

Os estudos de desenvolvimento do processo de fabricação (ex: perfis analíticos durante a adição gradual dos IFAV) são fundamentais e deverão reforçar a abordagem proposta para assegurar a qualidade e a composição do produto. Os dados dos lotes com os resultados do perfil cromatográfico correspondente a cada uma das MPV devem ser apresentados.

Deve-se, nestes casos, ser dada ênfase na validação de processo e em estudos de desenvolvimento, incluindo documentação detalhada de cada etapa crítica, além de testes mais gerais de identidade e teor. Para estes produtos, a consistência lote a lote em termos de qualidade deve ser alcançada por meio da fabricação adequada do medicamento e, em particular, da escolha dos controles em processo e da análise adequada do medicamento. O requerente deve fornecer uma justificativa técnica abrangente para a abordagem adotada.

Orientações mais detalhadas quanto ao controle da qualidade de Fitoterápicos em associação podem ser obtidas a partir do Guia “*Guideline on quality combination Herbal medicinal products/Traditional herbal medicinal products*” (EMA, 2008).

6 ESTABILIDADE

Os prazos de validade dos Fitoterápicos, bem como suas condições de armazenamento, devem ser estabelecidos e confirmados por meio de estudos de estabilidade, conduzidos conforme a RDC nº 318 e o Guia nº 28 que publicou o “Guia de estudos de estabilidade”, ambos publicados em 2019.



Todas as regras gerais são dadas por meio dos dois documentos supracitados, incluindo os tempos e testes por forma farmacêutica, sendo aqui detalhados apenas aspectos específicos dos Fitoterápicos.

De acordo com a RDC nº 318, de 2019, os estudos de estabilidade dos medicamentos e IFAs a serem comercializados no Brasil devem ser realizados sempre que atos normativos específicos que disponham sobre registro ou alterações pós-registro os exigirem, e de acordo com os parâmetros definidos. Os estudos de estabilidade de acompanhamento devem ser realizados de acordo com a RDC nº 318 e a RDC nº 658, ambas de 2019, e os respectivos relatórios devem ser apresentados sempre que solicitados pela autoridade sanitária.

A norma vigente para registro de Fitoterápicos, assim como para o pós-registro, não prevê a realização de estudos de estabilidade dos IFAV, porém, estes devem ser realizados, de modo que se possa estabelecer os prazos de validade e reteste dos IFAV.

Conforme a RDC nº 318, de 2019, para petições de registro de medicamento com novo IFA no país, deverão ser apresentados, no momento do protocolo, estudo de longa duração em andamento, com resultados de, no mínimo, 12 meses, acompanhados de estudos de estabilidade acelerados concluídos. Para petições de registro de medicamentos com IFA já registrado no país, de pós-registro de medicamento, bem como para registro de novas concentrações e novas formas farmacêuticas de IFA já existentes no Brasil, deverão ser apresentados, no momento do protocolo, estudos de estabilidade de longa duração em andamento, com resultados de, no mínimo, seis meses, acompanhados de estudos de estabilidade acelerados concluídos.

Para pleitear um registro de Fitoterápico com estudo de longa duração em andamento com resultados de apenas seis meses por se tratar de IFA já registrado no país, é preciso que a empresa interessada demonstre que o IFAV que pretende solicitar a autorização é equivalente a outro anteriormente autorizado no país, conforme critérios definidos na Seção [8](#) deste Guia sobre EQUIVALÊNCIA DE IFAV.

Para petições de registro e notificação de medicamentos, é necessária a apresentação de resultados de estudos de estabilidade para 03 (três) lotes homogêneos, ou



seja, considerando os mesmos fabricantes de IFAV, processo produtivo, tamanho de lote, acondicionamentos etc. No caso de lotes não homogêneos, estudos adicionais ou justificativas técnicas poderão ser necessários.

Para os pós-registros, os números de lote são estabelecidos de acordo com o tipo de peticionamento, por meio da RDC nº 708 de 2022.

Quando for apresentado prazo de validade provisório, a empresa deverá adicionar ao Histórico de Mudança de Produto (HMP), na forma de complementação de informações ao processo, relatório do estudo de estabilidade finalizado, assim como a declaração do prazo de validade e dos cuidados de conservação definitivos.

A RDC nº 318, de 2019, traz orientações gerais, porém, a determinação de quais testes devem ser incluídos precisa ser avaliada de acordo com cada produto. Devido à complexidade inerente aos Fitoterápicos, pode não haver um único ensaio ou parâmetro indicativo de estabilidade que comprove as características de estabilidade do produto. Sempre que possível, deve ser utilizado um procedimento específico indicativo de estabilidade para determinar o conteúdo dos constituintes com atividade terapêutica ou marcadores. Nos casos em que isso não for possível, desde que tecnicamente justificado, um ensaio não específico pode ser utilizado, juntamente a procedimentos analíticos adicionais para atingir a especificidade (EMA, 2022b).

Nos casos em que o(s) constituinte(s) com atividade terapêutica conhecida são conhecidos e comprovadamente responsáveis pelos efeitos globais do fitoterápico, por ex. derivados hidroxiantracênicos, testes de estabilidade desses constituintes e seus degradantes potenciais, se toxicologicamente relevantes, serão suficientes. No entanto, nos casos não seja conhecida a substância com atividade terapêutica, a simples determinação da estabilidade do(s) marcador(es) ativo(s) ou marcador(es) analítico(s) não será suficiente e uma série de testes (por exemplo, CCD, CLAE) devem ser estabelecidos. O ensaio pode, em casos excepcionais, ser substituído por outros testes (por exemplo, índice de amargor, índice de intumescência) com base em limites apropriados (EMA, 2022a).

Considera-se aceitável iniciar os estudos de estabilidade com MPV/Fitoterápico até três meses após a data de seu fabrico. No entanto, no caso de instabilidade extensa



ocorrer durante os primeiros três meses, o início dos estudos de estabilidade 3 meses após a data de fabricação não é aceitável.

Algumas orientações sobre estabilidade em Fitoterápicos são detalhadas em seguida.

6.1 PERFIL CROMATOGRÁFICO

Considerando-se a complexidade química da matriz vegetal, a mera determinação da estabilidade da substância ativa/marcador não é considerada suficiente. A estabilidade de outras substâncias presentes também deve, na medida do possível, ser demonstrada, por exemplo, por meio de perfis cromatográficos apropriados, devendo-se demonstrar que seu conteúdo permanece comparável (EMA, 2008). Assim, medicamentos contendo IFAV devem avaliar alterações no perfil cromatográfico durante a estabilidade. Para isso, aplicam todas as orientações já dadas na Seção 5.2.1.3 deste Guia.

Se mais de um grupo de constituintes for responsável por contribuir para a atividade terapêutica (por exemplo no caso dos IFAV quantificados) e/ou se mais de um grupo de constituintes for de relevância conhecida em relação à qualidade, o perfil cromatográfico deve abranger todos os constituintes relevantes (EMA, 2022b).

O perfil cromatográfico deve manter-se comparável ao do ponto inicial do estudo durante os estudos de estabilidade (EMA, 2022b). O monitoramento do perfil cromatográfico durante os estudos de estabilidade é fundamental para permitir o acompanhamento de eventuais alterações quali-quantitativas não evidenciadas pelos resultados do teste de teor. A finalidade dessa avaliação é complementar os demais testes já realizados, em especial o de teor, permitindo melhor avaliação do comportamento do produto durante seu prazo de validade.

Devem ser discutidas as alterações significativas do perfil cromatográfico, indicando critérios claros de aprovação e reprovação, não apenas em relação às substâncias utilizadas para identificação da espécie, mas ao perfil como um todo, justificando tecnicamente os picos/bandas considerados relevantes na análise.



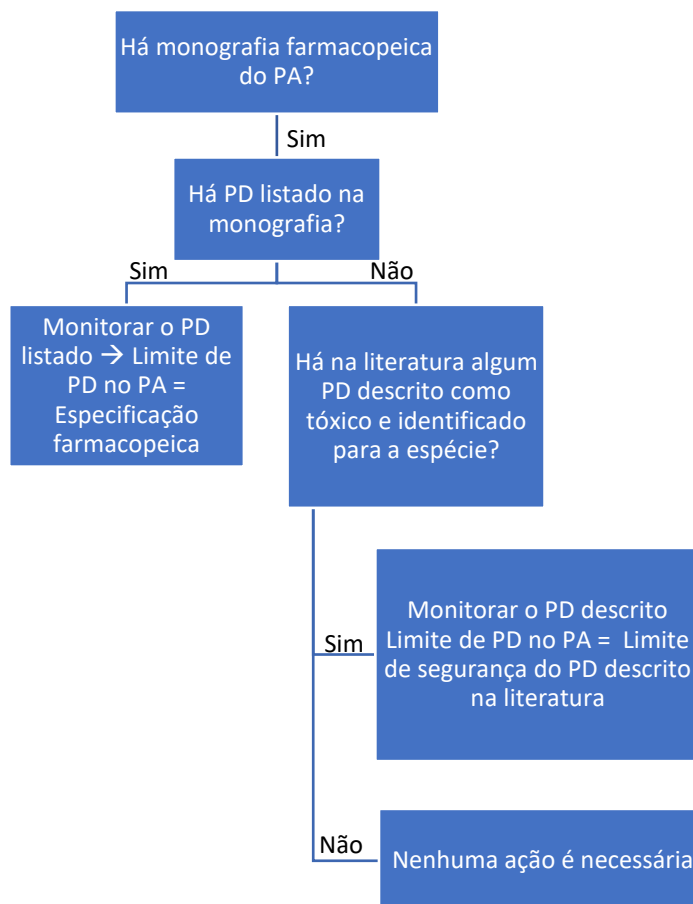
6.2 PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO

Devido à complexidade existente na matriz vegetal, em geral, deve-se avaliar produtos de degradação que tenham relevância toxicológica (EMA, 2022b).

Quando do conhecimento de possíveis produtos de degradação de relevância toxicológica, devem ser estabelecidos limites para os mesmos, como por exemplo, agliconas de glicosídeos hidroxiantracênicos. Vários processos podem favorecer o aparecimento de produtos de degradação. Na droga vegetal, por exemplo, os produtos de degradação podem ter sido formados no armazenamento ou ser resultantes de processos de descontaminação, ou podem ser advindos de processo de irradiação, quando tal tratamento é empregado. Na preparação vegetal podem ser formados durante o processamento ou armazenamento (EMA, 2022b).

A busca sobre possíveis produtos de degradação no material de interesse deve ser feita conforme fluxograma disponível abaixo.

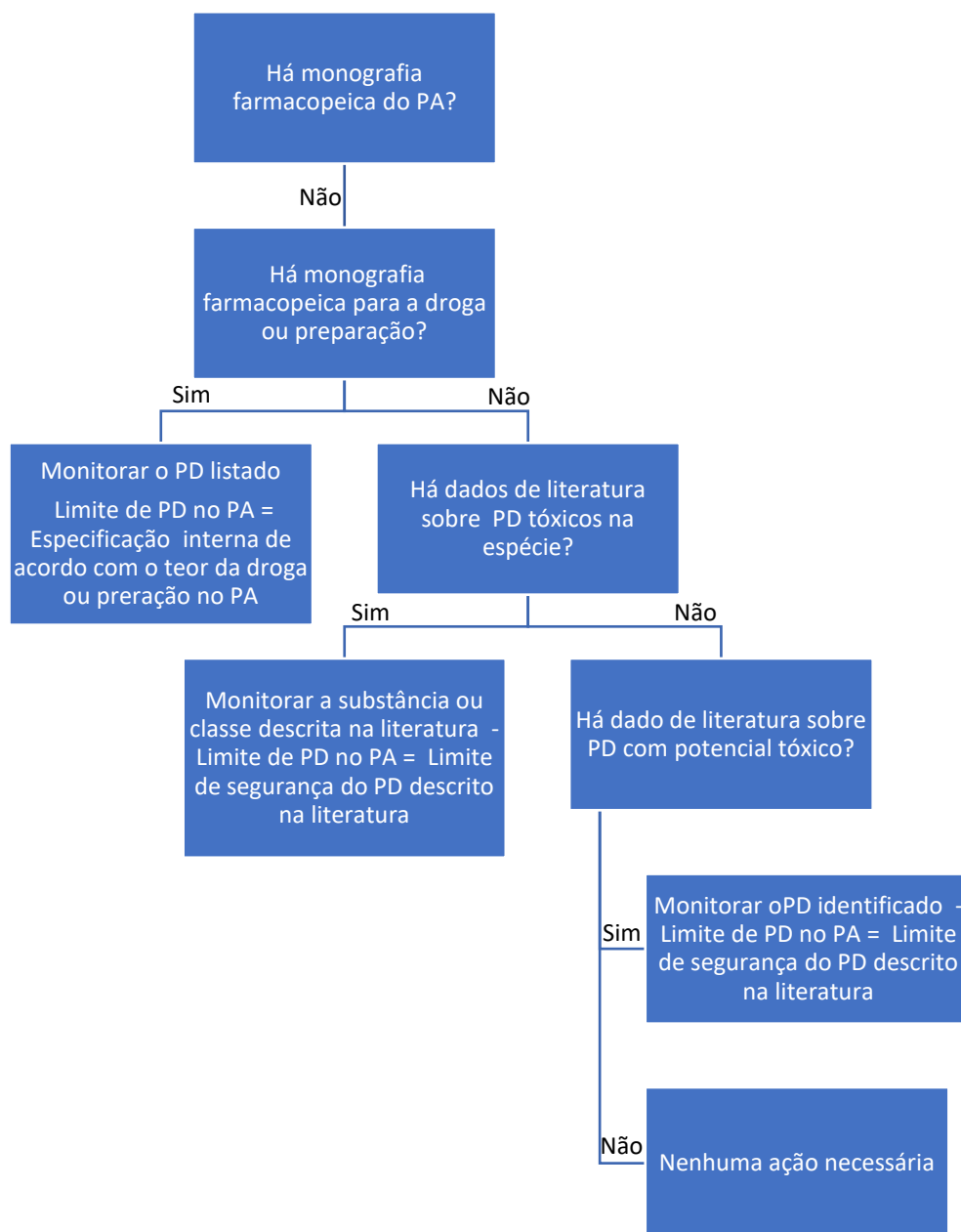
1º cenário – quando há monografia farmacopeica



*PA – Produto Acabado. PD – Produto de Degradação.

Figura 4: proposta para avaliação da necessidade de quantificação de produtos de degradação nos casos em que há monografia farmacopeica.

2º cenário – quando da realização da busca em DTC



*PA – Produto Acabado. PD – Produto de Degradação. IFAV – Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal.

Figura 5: proposta para avaliação da necessidade de quantificação de produtos de degradação nos casos em que é realizada busca em DTC.



Para Fitoterápicos, quando houver produtos de degradação listados em monografia farmacopeia para a droga, para a preparação vegetal ou para o produto acabado, estes devem ser quantificados nos estudos de estabilidade, ainda que a empresa não adote os métodos da farmacopeia para fins de controle de qualidade do medicamento.

Quando a monografia farmacopeica se referir ao produto final, o limite a ser estabelecido deve ser o fixado na monografia farmacopeica. Nos casos em que o produto de degradação estiver listado na monografia da droga ou da preparação vegetal, a especificação para o produto acabado deve ser estabelecida pela empresa e o racional para definição da especificação deve ser apresentado, considerando-se a quantidade de IFAV adicionada ao medicamento. Se houver limites diferentes fixados em monografias diferentes, o valor mais crítico deve ser adotado.

Para as espécies vegetais em que não haja monografia farmacopeica, nem para o produto acabado, nem para a droga ou para a preparação vegetal, a empresa deverá verificar em DTC se há relatos de produtos de degradação descritos para a espécie que coloquem em risco a segurança de uso do produto utilizado. Neste caso, quando houver documentos recentes contendo revisões abrangentes sobre a espécie e seus constituintes, por exemplo, os “*Assessment report*” publicados pela EMA/HMPC, essas revisões podem ser apresentadas para cumprimento desse requisito.

Nos casos em que não houver relatos de produtos de degradação descritos para a espécie nos DTC, a empresa deverá realizar investigação sobre os principais constituintes fitoquímicos presentes e verificar a presença de compostos de relevância toxicológica, conforme dados prévios publicados em DTC.

No caso da existência de produtos descritos como de relevância toxicológica, suas especificações devem ser definidas com base nos dados de toxicidade disponíveis para a substância ou classe de substâncias descritas e devem ser monitorados nos estudos de estabilidade.

7 CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA TESTES DE TEOR EM FITOTERÁPICOS



Com as mudanças propostas para o controle da qualidade de Fitoterápicos, em especial as relacionadas aos tipos de extratos e aos constituintes com atividade terapêutica/marcadores já estabelecidas na FB6, os critérios de aceitação na autorização de produtos também precisam ser ajustados.

Para preparações vegetais e Fitoterápicos contendo IFAV padronizados, o teor do(s) constituinte(s) com atividade terapêutica conhecida deve ser indicado com a tolerância mais baixa possível (com limites superior e inferior). No caso de marcadores ativos, usados em IFAV quantificados, o conteúdo do(s) marcadore(s) deve ser dado como um intervalo definido. No caso de um marcador analítico, um ou mais constituintes são determinados quantitativamente dentro de um critério de aceitação, o qual deve ser proposto e justificado com base no intervalo analítico validado (EMA, 2022a).

Quando da utilização de farmacopeias oficiais para estabelecimento dos critérios de especificação de teor em extratos vegetais, devem ser consideradas as orientações:

Extratos padronizados tem valores para o teste de teor definidos como um valor específico ou como um intervalo, dependendo da monografia. No caso da monografia estabelecer um valor específico, este deve ser seguido e pode haver uma variação de até 10% para mais ou para menos em relação ao valor declarado. Quando a farmacopeia estabelecer o valor como um intervalo, deve ser selecionado um valor específico dentro do intervalo para o produto de interesse, podendo-se, a partir desse valor, ocorrer a variação de até 10%.

Para extratos quantificados, o valor do marcador quantificado deve estar dentro da faixa estabelecida na monografia.

No caso de extratos do tipo outros, o conteúdo do marcador quantificado deve estar acima do valor mínimo estabelecido na monografia. Para isso, entende-se que os valores previstos nas farmacopeias oficiais foram estabelecidos com base em diferentes produtos e insumos avaliados, assim, pode ser necessário estabelecimento de valores específicos para os produtos que se pretende autorizar.



Para os três casos supracitados, em caso de padronização de mais de uma substância com atividade terapêutica conhecida ou marcador, todos devem estar dentro da especificação padronizada (EDQM, 2021modificado).

Quando não há uma monografia farmacopeica específica para o Fitoterápico, ou MPV, a classificação da substância selecionada para o controle de qualidade, entre substância com atividade terapêutica conhecida, marcador ativo ou analítico, deve ser estabelecida pela empresa peticionante com base em dados clínicos ou vasta literatura que comprove a relação da substância com a atividade terapêutica pretendida para o Fitoterápico. Nestes casos, estes dados embasarão as especificações a serem estabelecidas dentre as três categorias de IFV acima citadas.

No caso de fitoterápicos contendo IFV com constituintes com atividade terapêutica conhecida, esses constituintes devem ser especificados e determinados quantitativamente. Em geral, os limites aceitáveis para o teor de constituintes com atividade terapêutica conhecida no produto acabado na liberação de lote é o valor declarado $\pm 10\%$. No caso de fitoterápicos contendo IFV em que os constituintes com atividade terapêutica não são conhecidos, os marcadores ativos ou analíticos devem ser especificados e determinados quantitativamente. O conteúdo específico do lote do(s) marcador(es) deve permitir a quantificação do IFV como substância ativa no produto acabado. Em geral, os limites aceitáveis para a quantidade da preparação vegetal genuína no produto acabado no momento da liberação do lote é o valor declarado $\pm 10\%$; se justificado, uma pequena ampliação deste valor pode ser aceitável.

Os testes de controle no produto acabado devem permitir a determinação qualitativa e quantitativa da(s) substância(s) ativa(s). Para IFV que não possuam constituintes com atividade terapêutica conhecida, considerando que toda a matéria-prima vegetal é considerada como ativa no Fitoterápico, o valor a ser informado não é referente ao marcador, mas sim, a quantidade de IFV, calculada a partir dos valores obtidos nos testes para o(s) marcador(es). Quando mais de um marcador é padronizado para o IFV/Fitoterápico, um destes deve ser selecionado para o cálculo da quantidade de substância ativa (EMA, 2022a).



Quanto ao limite de variação no teste de estabilidade, no caso de Fitoterápicos que contenham IFAV com constituintes de atividade terapêutica conhecida, a variação do conteúdo durante o prazo de validade proposto não deve exceder $\pm 10\%$ do valor rotulado.

No caso de Fitoterápicos em que os constituintes com atividade terapêutica não sejam conhecidos, ou seja, que contenham IFAV quantificado e outros, uma variação no conteúdo durante o prazo de validade proposto não deve exceder $\pm 10\%$ do valor do ensaio inicial.

As especificações de teor estabelecidas para Fitoterápicos, sempre que possível, não devem diferir entre os testes de liberação de lote e estabilidade. Assim, por exemplo, para extratos padronizados, a especificação de liberação não deve exceder $\pm 10\%$ do valor rotulado. Variações maiores que a faixa estabelecida são indesejáveis. Apenas em casos específicos, em que não seja possível atingir essa especificação, a empresa deve apresentar justificativa técnica detalhada para embasar a necessidade de ampliação desse intervalo.

Quando for necessária uma especificação diferenciada, seja entre a estabilidade e a liberação do lote, ou mesmo entre especificações estabelecidas para drogas e preparações vegetais, essa especificação diferenciada deve ser tecnicamente justificada. Diferentes intervalos para diferentes marcadores em um IFAV ou para um Fitoterápico podem ser aceitos se justificado tecnicamente.

Intervalos distintos para marcadores diferentes na MPV ou no Fitoterápico podem ser aceitos desde que tecnicamente justificado. Os Fitoterápicos associados devem seguir os mesmos princípios.

8 EQUIVALÊNCIA DE IFAV

Dois IFAV podem ser ditos equivalentes, ou essencialmente similares, quando um conjunto de parâmetros é seguido na sua produção e controle que levem a entender que os mesmos teriam composição química semelhante e, conseqüentemente, efeito terapêutico e segurança semelhantes. Para isso, em uma situação ideal, é necessário que



uma série de fatores seja seguida e que os dois IFAV a serem ditos equivalentes passem pelos testes de conformidade descritos nas farmacopeias reconhecidas

A planta medicinal deve ter sido obtida utilizando as BPAC, deve ter passado por etapas de processamento semelhantes e deve ter sido cultivada ou coletada em condições edafo-climáticas semelhantes. Por exemplo, não podem ser considerados equivalentes IFAV em que um foi cultivado por meio de cultura orgânica e outro com a utilização de agrotóxicos, considerando-se que é obtido um perfil de constituintes diferentes.

A análise da conformidade do IFAV deve incluir análise micro e macroscópica, perfil de contaminantes indiretos (tais como cinzas, umidade), pesticidas, metais pesados, avaliação microbiológica, radioatividade, se esta foi aplicada, micotoxinas, identificação e teor. Os parâmetros de processamento do IFAV precisam ser semelhantes, por exemplo, um IFAV que passou por processo de radiação dificilmente seria equivalente a um que não passou por este processo, considerando que a radiação em muitos casos altera a composição química.

O processo de produção da preparação vegetal deve ser semelhante, considerando o tipo de trituração, grau de partição obtido, método de extração, temperatura e tempo, etapas posteriores de fracionamento ou purificação, concentração ou fermentação. Os líquidos extratores têm que ser os mesmos, sua concentração e quantidade, etapas e tempos de extração tem que ser semelhantes. A $RDE_{\text{genuína}}$ e a quantidade de extrato genuíno devem ser semelhantes.

Os adjuvantes farmacotécnicos utilizados no IFAV, como também os utilizados para diluição de extratos, devem ser semelhantes. Os controles em processo realizados devem ter sido semelhantes e devem ter obtido dados semelhantes.

Devem ser realizados testes qualitativos e quantitativos no extrato genuíno para demonstrar a similaridade química, como perfil cromatográfico, utilizando-se diferentes técnicas, como, por exemplo: CCD, CLAE e CG. É necessário que sejam avaliados, por diferentes métodos ou comprimentos de onda, o maior número possível de constituintes da espécie.



Os IFAV obtidos devem ser utilizados em formas farmacêuticas semelhantes, devendo os excipientes a serem utilizados terem características físico-químicas semelhantes.

Maiores detalhamentos podem ser obtidos por meio do guia *Guidance on equivalence of herbal extracts in complementary medicines* (TGA, 2011), documento que deve ser adicionalmente considerando quanto à equivalência de extratos.

Todos estes pontos são importantes para uma possível equivalência, porém, muitas vezes, as informações detalhadas não estão disponíveis para os IFAV em comparação, assim, são padronizados abaixo os critérios mínimos de avaliação, de acordo com o tipo de IFAV.

Quadro 6: Critérios mínimos para avaliação de equivalência entre IFAV

Critérios de avaliação	IFAV outros	IFAV quantificados	IFAV padronizados
Material de partida (droga vegetal)	Espécie botânica e parte utilizada: Idêntica Qualidade: Comparável		
Relação droga: extrato	Comparável		
Quantidade do extrato genuíno	Comparável		Variável
Quantidade de componentes terapeuticamente ativos (%)	Não se aplica	Comparável	Idêntico quanto à quantidade declarada Comparável quanto à especificação
Marcadores analíticos	Comparável quantitativamente Idêntico qualitativamente	Não se aplica	
Solvente de extração	Mesmo tipo Concentração comparável*		
Excipientes	Comparável quantitativamente e qualitativamente		Variável quantitativamente Comparável qualitativamente



Processo de obtenção	Comparável qualitativamente e quantitativamente	Variável com limites que devem ser justificados
Perfil cromatográfico	Comparável*	
Especificação	Comparável* Não deve influenciar no processo de fabricação e na especificação do produto acabado	
Formas farmacêuticas	Comparável	
Dosagem	Comparável	

Obs.: Nos itens classificados como comparáveis, as diferenças devem ser justificadas

* Conforme padronização proposta em *Guidance on equivalence of herbal extracts in complementary medicines* (TGA, 2011)

Nos casos em que são utilizados DTC para comprovação de segurança e eficácia, ou efetividade, as informações completas sobre o IFAV muitas vezes não são disponibilizadas nas publicações para serem comparadas com o IFAV que se pretende autorizar. Apenas nestes casos, desde que feita uma análise de risco das informações faltantes, podem ser considerados critérios diferenciados dos mínimos descritos no quadro 8. Devem ser equivalentes minimamente as informações abaixo descritas, devendo ser feitas considerações sobre os itens faltantes.

- Para MF, devem ser considerados minimamente a composição detalhada do IFAV, quali e quantitativamente, mesma espécie vegetal, parte da planta, os dados disponíveis sobre as especificações da preparação e informações sobre o processo de fabricação. A especificação e o processo de fabricação são particularmente importantes em extratos altamente purificados ou quando um novo método de preparação é usado. No caso de preparações vegetais clássicas, como tinturas e extratos descritos em farmacopeias e usados por um longo tempo, uma especificação "abrangente" não estará disponível na literatura publicada na maioria dos casos. Nestes casos, o material de partida, o solvente de extração e relação droga : extrato devem ser equivalentes (EMA, 2017c).



- Para PTF, minimamente, devem ser iguais a planta e a parte da planta, o tipo de preparação vegetal, incluindo o método de preparo e a padronização em marcadores; para extratos, o solvente primário e a relação “droga: extrato” (RDE). Como pode ser difícil conseguir a informação da RDE na literatura, alguma flexibilidade em relação a esse parâmetro pode ser aceitável, se justificado. As informações sobre o uso tradicional de um extrato líquido seriam normalmente consideradas aplicáveis também ao extrato seco correspondente e vice-versa (EMA, 2017c).

9 EXTRATOS VEGETAIS COMO EXCIPIENTES EM FITOTERÁPICOS

São permitidos na fabricação de medicamentos a utilização de excipientes aprovados para estes fins, sejam em farmacopeias oficiais ou em *Handbooks* de excipientes. Além dos excipientes farmacêuticos clássicos, podem ser adicionados aromas aos fitoterápicos. Considerando-se que não há norma específica brasileira sobre aromas permitidos em medicamentos, orienta-se que sejam utilizados aromatizantes que constem em pelo menos uma das listas de base publicadas por: Joint FAO / WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA); European Food Safety Authority (EFSA); Flavor and Extract Manufacturers Association of America Expert Panel (FEMA); US Food and Drug Administration (FDA), e que cumpram com as especificações de uma das referências citadas na RDC nº 725 de 2022.

O uso de MPV como excipientes em medicamentos, embora seja uma prática antiga, tem se tornado menos frequente devido à disponibilidade de excipientes alternativos de origem sintética. Entretanto, algumas preparações vegetais são úteis para conferir ao produto acabado características tecnológicas desejáveis, sendo importante que seja caracterizado o papel como excipiente, considerando que as plantas medicinais apresentam atividades terapêuticas, muitas vezes mesmo em baixas concentrações.

Deste modo, a presença de uma preparação vegetal como excipiente em um Fitoterápico somente é aceita se justificada tecnicamente, com embasamento nas referências citadas no primeiro parágrafo desse item, de forma a demonstrar que este possui função farmacotécnica na formulação. Além disso, deve-se demonstrar que tais



constituintes estão presentes em doses inferiores àquelas capazes de gerar efeitos farmacológicos perceptíveis e que seu uso na concentração proposta é seguro, não acarretando risco de eventos indesejados para o paciente.

10 SEGURANÇA E EFICÁCIA OU EFETIVIDADE

Conforme comentado na parte inicial deste Guia (Seção [2 - Definições](#)), os Fitoterápicos passíveis de registro simplificado são isentos da necessidade de apresentação de comprovação de segurança e eficácia, ou efetividade, no momento do registro, assim como os Fitoterápicos notificados não precisam apresentar dados de segurança e eficácia, ou efetividade, já que esta já foi avaliada e padronizada previamente pela Anvisa. Para os demais, faz-se necessária a apresentação de relatório de segurança e eficácia, ou efetividade, conforme disposto na Resolução.

10.1 MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

A segurança e a eficácia (SE) dos MF deve ser comprovada por meio de ensaios não clínicos e clínicos, os quais devem ser realizados conforme as diretrizes estabelecidas na legislação sanitária vigente. Orientações complementares podem ser obtidas em documentos publicados por organizações e agências internacionais, como OMS, EMA e ICH (EMA; ICH, 2021; OMS, 2008).

Para a realização de estudos toxicológicos não clínicos, deve-se realizar os ensaios necessários, seguindo o disposto no Guia nº 22/2019, que publicou as orientações quanto aos “Estudos não clínicos necessários ao desenvolvimento de Medicamentos Fitoterápicos e Produtos Tradicionais Fitoterápicos”.

Não existe guia publicado pela Anvisa para estudos farmacológicos não clínicos de Fitoterápicos, considerando que são variáveis de acordo com as atividades a serem testadas. Deve-se, para isso, seguir as padronizações publicadas em DTC e guias internacionais, como os publicados pelo ICH (ICH, 2021). Adicionalmente, o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal publicou o “Guia brasileiro de



produção, manutenção ou utilização de animais em atividades de ensino ou pesquisa científica” (MCTI, 2023), o qual também deve ser observado.

Para a realização de ensaios clínicos com Fitoterápicos, deve-se seguir as normas vigentes publicadas pela Anvisa, em especial, a RDC nº 09 de 2015. Deve-se, ainda, observar o disposto no Guia de “Instruções operacionais: Informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com Fitoterápicos”, publicado pela OMS/MS em 2008, e as determinações do Conselho Nacional de Saúde (CNS), estabelecidas por meio da Resolução nº 466, de 2012, e da Resolução nº 251 de 1997.

Segundo as normas supracitadas, é necessário obter a autorização prévia do comitê de ética em pesquisa local, de modo a proteger a população submetida ao estudo; e obter a anuência da Anvisa da proposta de protocolo de estudo clínico por meio da emissão do Comunicado Especial (CE). Somente após as aprovações éticas e sanitárias, o estudo pode ser iniciado.

Como regra geral, a Resolução estabelece que, quando já existirem estudos realizados com o IFAV que se pretende registrar, estes sejam apresentados para avaliação quanto à qualidade e a representatividade. Caso preencham os requisitos para comprovação da SE previstos na legislação sanitária, não é necessária a realização de estudos adicionais com o produto que se pretende registrar.

Nestes casos, deve-se apresentar uma revisão das informações sobre estudos não clínicos e clínicos disponíveis sobre o produto em DTC, incluindo, por exemplo, bases de dados científicas e monografias de outras agências reguladoras. Caso não sejam encontradas informações sobre o produto, deve ser feita a busca pelo IFAV. Informações sobre a espécie vegetal podem ser apresentadas de modo adicional, mas a comprovação deve ser dada para o produto ou IFAV específico.

Toda a documentação disponível deve ser avaliada e apresentada sua discussão à Anvisa, seja favorável ou não. Quando existirem, também devem ser apresentados estudos publicados sobre substâncias isoladas presentes no IFAV, de modo a subsidiar a discussão de segurança e eficácia. A experiência pós-comercialização com outros produtos contendo IFAV equivalente é de particular importância.



Cabe ao solicitante de registro apresentar todas as evidências consideradas relevantes, acompanhadas de racional técnico e discussão crítica das informações apresentadas, relacionando-as às indicações propostas para o produto. As cópias dos DTC, além do relato da busca realizada deve ser apresentado conforme já detalhado no item 5.2.1.7.5 deste Guia. O sumário deve ser preenchido pelo solicitante do registro com os dados obtidos das referências apresentadas, na ordem disposta na petição de registro.

Deverá ser apresentada a publicação completa contendo o estudo, e não apenas o resumo, devendo ser destacadas as informações mais importantes para avaliação. A ausência de informação importante sobre a condução dos estudos implicará na recusa da publicação como evidência da eficácia ou segurança do medicamento.

Também é estabelecido que os ensaios apresentados devem ter sido realizados com o mesmo IFAV, indicação terapêutica e posologia que se pretende registrar. É muito importante que seja feita a correta caracterização do IFAV presente no estudo e no produto que se pretende autorizar, discutindo-se tecnicamente sua equivalência e a possibilidade de extrapolação das informações.

Devem ser apresentados estudos clínicos confirmatórios, bem conduzidos, prospectivos e, preferencialmente, randomizados, controlados, duplo-cegos, realizados com amostras de sujeitos de pesquisa de tamanho significativo e análise estatística adequada. Os estudos devem apresentar resultados positivos estatisticamente significativos para a indicação terapêutica proposta.

A publicação deve conter todas as informações detalhadas e necessárias para avaliação da qualidade e nível de evidência, por exemplo, tipo de desenho do ensaio, intervenções, desfechos primários e secundários, critérios de inclusão e exclusão, tamanho de amostra, abordagem estatística de análise, perdas de seguimento etc. Podem ser utilizadas ferramentas para avaliação das publicações a serem apresentadas, como a da iniciativa CONSORT (BMJ, 2010).

Para alguns Fitoterápicos ou IFAV, vários estudos clínicos controlados de qualidade boa ou aceitável podem estar disponíveis e, às vezes, os resultados podem ser



contraditórios. Os estudos com resultados positivos devem ser avaliados em relação àqueles com resultados negativos (EMA, 2017c).

Meta-análises contendo resultados de diferentes ensaios podem ser úteis, se os estudos levados em consideração se referirem ao Fitoterápico/IFAV equivalente. Muitas vezes, as meta-análises publicadas incluem ensaios realizados com IFAV diferentes (embora originários da mesma espécie vegetal), ou preparações não completamente descritas e, em tal caso, a meta-análise pode ser considerada menos importante (EMA, 2017c).

Deve ser demonstrado que os dados clínicos relatam uma descrição clara do Fitoterápico ou do IFAV, se abrange um número suficiente de sujeitos de pesquisa (para cada faixa etária, se for o caso) e que sejam conclusivos e coerentes quanto à indicação, segurança e eficácia. Os estudos clínicos apresentados devem ter sido conduzidos com amostragem populacional na mesma faixa etária pretendida para o uso do Fitoterápico.

O relatório de segurança e eficácia deve abordar a situação de populações especiais, especialmente crianças, idosos e mulheres grávidas / lactantes. O Fitoterápico somente será indicado para estas faixas etárias/populações especiais se comprovados todos os requisitos exigidos considerando a faixa etária/população.

Se o Fitoterápico for indicado para uso junto com outro medicamento, o potencial de interações deve ser discutido. Orientações adicionais sobre este assunto estão estabelecidas por meio do guia: *Key technical issues of herbal medicines with reference to interaction with other medicines* (OMS, 2021).

Para os MF associados, é necessário que sejam apresentados estudos referentes à associação, não sendo aceitos apenas dados dos IFAV ou produtos em separado. Caso os dados completos de segurança e eficácia da associação, não clínicos e clínicos, já existam publicados em literatura científica, estes podem ser apresentados à Anvisa para avaliação. Caso não existam, a empresa deve realizar estudos com a associação seguindo a legislação sanitária detalhada neste Guia.



A função de cada constituinte do Fitoterápico associado deve ser esclarecida, levando em consideração a indicação da associação, o perfil da substância ativa e sua dosagem / concentração. Deve ser discutida a racionalidade da associação.

Qualquer teste não clínico ou clínico previsto e não realizado deve ser tecnicamente justificado. Adicionalmente, a relevância dos desvios de requisitos solicitados do atual estado da arte deve ser discutida.

Podem ser utilizados na comprovação de segurança e eficácia de Fitoterápicos evidências de mundo real, desde que seguidos os preceitos publicados pela Anvisa no Guia nº 64/2023, denominado Guia de boas práticas para estudos de dados do mundo real.

10.2 PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS

Os PTF são uma classe de medicamentos criada pela Anvisa com o intuito de deixar mais claro para a população se o produto que está utilizando passou por todos os testes clínicos de segurança e eficácia, ou se foi aprovado por tempo de uso tradicional seguro e efetivo. Os requisitos para comprovar a tradicionalidade basicamente não mudaram, permanecendo os mesmos já existentes desde a primeira norma de Fitoterápicos publicada pela Anvisa, a RDC nº 17/2000.

Os PTF que não são passíveis de registro simplificado devem demonstrar sua segurança e efetividade por meio da tradicionalidade de uso, apresentando, para tanto, relatório de segurança e efetividade contemplando a documentação comprobatória do uso seguro e efetivo do produto por, no mínimo, 30 anos, conforme requisitos estabelecidos pela Resolução.

Deve-se realizar ampla busca na literatura, de modo a contemplar o maior número possível de evidências de apoio às alegações do produto, incluindo dados favoráveis ou não. Além da cópia das documentações individuais, deve ser apresentado um sumário elaborado pelo solicitante do registro, contemplando uma discussão crítica dos dados apresentados, correlacionando-os às alegações e ao modo de uso do produto por faixa



etária. Deve ser apresentada estratégia de busca utilizada, conforme detalhado na Seção 5.2.1.7.5 deste Guia.

Todos os DTC utilizados devem obrigatoriamente citar a nomenclatura botânica da espécie vegetal e não apenas o seu nome popular.

Toda a documentação disponível deve ser avaliada e apresentada sua discussão à Anvisa, seja favorável ou não. Quando existirem, também devem ser apresentados estudos publicados sobre substâncias isoladas presentes no IFAV, de modo a subsidiar a discussão de segurança e efetividade. A experiência pós-comercialização com outros produtos contendo IFAV equivalente é de particular importância.

Cabe ao solicitante de registro apresentar todas as evidências consideradas relevantes, acompanhadas de racional técnico e discussão crítica das informações apresentadas, relacionando-as às alegações propostas para o produto. Deverá ser apresentada a publicação completa contendo a informação de uso tradicional, e não apenas o resumo, devendo ser destacadas as informações mais importantes para avaliação.

Conforme a Resolução, a comprovação da segurança e efetividade de um PTF, por meio de seu uso tradicional, deve atender aos requisitos descritos a seguir.

I - O produto seja concebido para ser utilizado sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização

Tal requisito implica que o consumidor deve ser capaz de facilmente reconhecer os sintomas relacionados à condição para a qual o PTF é indicado. Isso inclui distúrbios ou sintomas menores de caráter benigno ou autolimitado. É necessário, ainda, determinar se o atraso na busca por um profissional de saúde poderia acarretar riscos ao paciente.

Considerando o acima exposto, os PTF podem fazer alegações de uso apenas para doenças com baixa probabilidade de risco ao usuário e os medicamentos permitidos seriam apenas os considerados isentos de prescrição médica, conforme critérios



estabelecidos na RDC nº 882 de 2024. Maiores informações podem ser obtidas na Seção 13 - RESTRIÇÃO DE VENDA DE FITOTERÁPICOS.

Alegações de uso que envolvam doenças, distúrbios ou condições consideradas graves não são aceitáveis para esse tipo de produto. O emprego de frases ou termos técnicos de difícil compreensão pelo paciente deve ser evitado para alegações de uso tradicional. Indicações como câncer, distúrbios psiquiátricos, doenças infecciosas, como hepatite ou gripe, doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca, doenças metabólicas, como diabetes, não são aceitáveis. No entanto, uma doença ou condição que por si não é considerada séria, mas exibe sintomas que são comuns a uma doença grave, pode ser aceitável, desde que o paciente tenha consultado um médico antes de usar o produto para excluir que uma doença grave esteja causando os sintomas. Um exemplo padronizado nas monografias da EMA seria a *Serenoa repens* para alegação de alívio de sintomas do trato urinário inferior relacionadas à hiperplasia prostática benigna, desde que condições sérias tenham sido excluídas por um médico (EMA, 2017c).

II- Alegação que não envolva via de administração injetável e oftálmica

Os PTF são produtos dos quais não se exigem estudos clínicos que demonstrem sua segurança e eficácia, assim, não são permitidas vias de administração de maior risco de uso, como a injetável ou a oftálmica, como também, não devem ser formulados em formas farmacêuticas que não sejam tradicionais, como formulações de liberação modificada, nanotecnológicas e peguiladas. Quando se pretende comercializar um Fitoterápico com estes tipos de formulações ou vias de administração considerados de maior risco, os produtos devem ser categorizados como MF.

III - Alegação que não se refira a parâmetros clínicos e ações amplas

Não devem ser atribuídas aos PTF alegações amplas ou vagas, como: “utilizado como um adjuvante para hiperlipidemia e para intolerância à glicose”; “mantém um nível de pressão arterial saudável”; “tem ação antioxidante”; “auxilia o sistema endócrino”;



“imunomodulador”; “útil para várias condições cardiovasculares e circulação periférica” ou “usado para promoção da saúde”.

Afirmações relacionadas a parâmetros clínicos que precisem ser diagnosticados por um médico ou por meio de exames laboratoriais não podem ser utilizadas.

IV - Coerência das informações de uso propostas com as relatadas nos DTC

Deve ser demonstrada a equivalência entre o IFAV proposto e o citado nos DTC utilizados, conforme critérios já detalhados neste Guia. Os dados de literatura devem ser suficientes para embasamento das alegações de uso, faixas etárias e a via de administração, considerando a dose e a posologia propostas.

Segundo a Resolução, a posologia a ser solicitada para o PTF deve ser embasada em extensa revisão, devendo ser selecionada a informação mais frequente dentre as disponíveis nos DTC. Isso é proposto por não ocorrer uma uniformização das doses no uso popular. Muitas vezes as informações são dadas em gramas de plantas, ou em medidas não usuais na área farmacêutica, sendo necessário realizar cálculos de equivalência para estabelecer a dose e a posologia ideal. De modo a facilitar esta padronização, devem ser adotadas as medidas de referência dispostas no Quadro 9.

Quadro 7: Medidas de referências adotadas para fins de padronização

Medida de referência	Equivalente a
Colher de sopa	15 mL / 3 g
Colher de sobremesa	10 mL / 2 g
Colher de chá	5 mL / 1 g
Colher de café	2 mL / 0,5 g
Xícara de chá ou copo	150 mL
Xícara de café	50 mL
Cálice	30 mL



Existem diversos DTC que publicaram informações sobre tradicionalidade de uso de Fitoterápicos. A Anvisa já avaliou os descritos abaixo, podendo estes ser usados como referências para comprovação da tradicionalidade de uso.

Lista de referências sugeridas para a comprovação da tradicionalidade de uso

- 1-AMARAL, A.C.F.; SIMÕES, E.V.; FERREIRA, J.L.P. Coletânea científica de plantas de uso medicinal. FIOCRUZ. Rio de Janeiro, Brasil: Abifito, 2005.
- 2-AMERICAN HERBAL PHARMACOPOEA. American herbal pharmacopoea and therapeutic compendium - Monografias.
- 3-ANFARMAG. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais. Fitoterapia magistral. Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos. Publicações Anfarmag. 2005.
- 4-ARGENTINA. Listado de drogas vegetales que se incluyen en el registro de medicamentos fitoterapicos de larga tradición. ANMAT, 2009.
- 5-BARBOSA, WLR *et al.* Etnofarmácia. Fitoterapia popular e ciência farmacêutica. Belém: Editora CRV. 2011.
- 6-BARRET, M. The handbook of clinically tested herbal Medicines. Vol. 1 e 2, 2004.
- 7-BLUMENTHAL, M.; GOLDBERG, A.; BRINCKMANN, J. Herbal medicine - Expanded commission E monographs. 1.ed. Newton, MA, EUA: American Botanical Council. 2000.
- 8-BLUMENTHAL, M. The ABC clinical guide to herbs. Austin, USA: The American Botanical Council, 2003.
- 9-BIESKI, IGC, MARI GEMMA, C. Quintais medicinais. Mais saúde, menos hospitais - Governo do Estado de Mato Grosso. Cuiabá. 2005.
- 10-BORRÁS, M.R.L. Plantas da Amazônia: medicinais ou mágicas. Plantas comercializadas no Mercado Municipal Adolpho Lisboa. Valer Editora. 2003.
- 11-BRADLEY, P.R. British herbal compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs. Bournemouth, UK: British Herbal Medicine Association, 1992. v.1.
- 12-BRADLEY, P.R. British herbal compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs. Bournemouth, UK: British Herbal Medicine Association, 2006.



v.2.

- 13-BRANDÃO, M.G.L.; ZANETI, N.N.S. Plantas Medicinais da Estrada Real. Belo Horizonte: Editora O Lutador, 2008.
- 14-Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. A fitoterapia no SUS e o Programa de pesquisa de plantas medicinais da Central de Medicamentos. Brasília, 2006.
- 15-CÁCERES, A. Vademécum nacional de plantas medicinales. Guatemala: Editorial Universitaria USAC, MSPAS, 2009.
- 16-CARDOSO, CMZ. Manual de controle de qualidade de matérias - primas vegetais para farmácia magistral. Pharmabooks. 2009.
- 17-CARVALHO, J.C.T. Fitoterápicos anti-inflamatórios: aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas. Ribeirão Preto, Brasil: Tecmedd Editora, 2004.
- 18-CARVALHO, J.C.T. Formulário Médico- Farmacêutico de Fitoterapia. 2ª Edição, Pharmabooks, 2005.
- 19-COLETTO, L. M. M. *et al.* Plantas medicinais: nativas dos remanescentes florestais do oeste do Paraná. Coordenação: Assessoria de Comunicação Social. Foz de Iguaçu: Itaipu Binacional, 2009.
- 20-DERMARDEROSIAN, A. (coed.) *et al.* The Review of Natural Products - The most complete source of natural product information. St. Louis, USA: Wolters Kluwer Health, 2008.
- 21-DUKE, JAMES, A. Duke's Handbook of Medicinal Plants of Latin America. CRC Press, Taylor and Francis Group, LLC, 2009.
- 22-EBADI, M.S. Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine. CRC Press LLC, 2002.
- 23-EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY (ESCOP). Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2 ed. Exeter, UK: European Scientific Cooperative on Phytotherapy and Thieme, 2003.
- 24-FETROW, C.W.; AVILA, J.R. Manual de medicina alternativa para o profissional. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan, 2000.
- 25-GARCIA, A.A. Fitoterapia: vademecum de prescripción. Plantas medicinales. 3ª edición. Barcelona, España: Masson, 1998.
- 26-GILBERT, B.; FERREIRA, J.L.P.; ALVES, L.F. Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas. FIOCRUZ. Curitiba, Brasil: Abifito, 2005.



- 27-GRUENWALD, J *et al.* PDR for herbal medicines. 2000.
- 28-GUPTA, M.P. Plantas medicinales iberoamericanas. Bogotá: Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología, Cyted, Convenio Andrés Bello. 2008.
- 29-GUTIÉRREZ. I.E.M. *et al.* Plantas medicinais do semiárido, conhecimentos populares e acadêmicos. EDUFBA. 2010.
- 30-HIRT, H.M.; M'PIA, B. Medicina natural nos trópicos. 2004.
- 31-IEPA. Farmácia da terra - Plantas medicinais e alimentícias. 2ª ed. Macapá. 2005.
- 32-ÍNDICE TERAPÊUTICO FITOTERÁPICO. EPUB. 2008.
- 33-LAINETTI, R.; BRITO, N.R.S. A cura pelas ervas e plantas medicinais brasileiras. Rio de Janeiro: Grupo Ediouro Editora Tecnoprint. 1979.
- 34-LIMA, J.L.S. *et al.* Plantas medicinais de uso comum no Nordeste do Brasil. Campina Grande, 2006.
- 35-Listas oficiais de Programas de Fitoterapia em Municípios e Estados do país.
- 36-LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. 2ª edição. Nova Odessa, Brasil: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, 2008.
- 37-MASSON, S.A. Fitoterapia - Vademecum de Prescripcion, 4ª ed. Elsevier, 2003.
- 38-MATOS, F.J.A. As plantas das Farmácias Vivas. Fortaleza. 1997a.
- 39-MATOS, F.J.A. O formulário fitoterápico do professor Dias da Rocha. 2 ed. UFC Edições. 1997b.
- 40-MATOS, F.J.A. Farmácias vivas. UFC Edições. 4ª ed. Fortaleza. 2002.
- 41-MATOS, F.J.A. Plantas medicinais. Guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste Brasileiro. 3ª ed. Editora UFC. Fortaleza, 2007.
- 42-MATOS, F.J.A.; VIANA, G.S.B.; BANDEIRA, M.A.M. Guia fitoterápico. Fortaleza. 2001.
- 43-MCKENNA, D. J. *et al.* Botanical medicines - The desk reference for major herbal supplements. New York, USA: Haworth Herbal Press, 2002
- 44-MELO-DINIZ *et al.* Memento de plantas medicinais. As plantas como alternativa terapêutica. Aspectos populares e científicos. Ed. UFPB. 2006.
- 45-Monografias, dissertações ou teses aprovadas em instituições de ensino superior nacionais ou internacionais.
- 46-NEWALL, C.A.; ANDERSON, L.A.; PHILLIPSON, J.D. Herbal medicines-a guide for health-care professionals. London, Reino Unido: The Pharmaceutical Press. 1996.



- 47-Monografias do Natural Health Products Directorate's (NHPD), disponíveis em: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/monograph/index-eng.php>
- 48-MILLS, S.; BONE, K. The essential guide to herbal safety. St. Louis, USA: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
- 49-MILLS, S.; BONE, K. Principles and practice of phytotherapy - Modern herbal medicine. St. Louis, USA: Elsevier Churchill Livingstone, 1999.
- 50-OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 1. 1999.
- 51-OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 2. 2004.
- 52-OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 3. 2007.
- 53-OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 4. 2009.
- 54-OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). 2010.
- 55-PANIZZA, S.T.; VEIGA, R.S. & ALMEIDA, M.C. Uso tradicional de plantas medicinais e fitoterápicos. São Luís: CONBRAFITO, 2012.
- 56-PEREIRA, M.A.S., *et al.* Implantação da fitoterapia no município de Jardinópolis - SP. Ribeirão Preto: Legis Summa, 2008.
- 57-PHYSICIANS DESK REFERENCE. PDR for herbal medicines. 4 ed. Montvale, USA: Thomson Healthcare, 2007.
- 58-PROPLAM - Guia de Orientações para implantação do Serviço de Fitoterapia. Rio de Janeiro. 2004.
- 59-Publicações científicas indexadas em revistas nacionais ou internacionais.
- 60-RODRIGUES, A.G. *et al.* A fitoterapia no SUS e o programa de plantas medicinais da Central de medicamentos. Brasília. 2006.
- 61-SÁNCHEZ, O; ÁNGEL, R. Manual de agrotecnología de plantas medicinales nativas. San José, Costa Rica: Ediciones Sanabria. 2007.
- 62-SILVA JÚNIOR, A.A. Essentia herba: plantas bioativas. Florianópolis: Epagri, 2006. v.2.



- 63-SIMÕES, C.M.O. et. al. Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul. 5ª ed. Editora da Universidade UFRGS. 1998.
- 64-SOUSA, M.P. *et al.* Constituintes químicos ativos e propriedades biológicas de plantas medicinais brasileiras. 2 ed. Fortaleza, Brasil: Editora UFC, 2004.
- 65-TRAMIL. Hacia una farmacopea caribeña (TRAMIL 7). Santo Domingo: Editora Lionel Germonsén Robineau, 1995.
- 66-VIANA, G.; LEAL, L. K.; VASCONCELOS, S. Plantas medicinais da Caatinga: atividades biológicas e potencial terapêutico. Fortaleza: Expressão Gráfica e Editora, 2013.
- 67-WITCHL, M *et al.* Herbal drugs and phytopharmaceuticals. A handbook for practice on a scientific basis. 3 ed. Medpharm. CRC Press. Washington. 2004.
- 68- Relatório de opinião especializada.
- 69 - GILBERT, B. *et al.* Monografias de Plantas Medicinais Brasileiras e Aclimatadas: Volume II. Rio de Janeiro: Abifisa / Editora Fiocruz, 2022. 291p.

Outras referências de uso tradicional podem ser utilizadas, desde que detalhada sua relevância no RTP.

A lista acima cita as referências avaliadas quando de sua elaboração, quando uma referência for atualizada, a edição mais atual será a aceita.

V - Ausência de IFAV de risco tóxico conhecido ou grupos de substâncias químicas tóxicas em concentração superior aos limites comprovadamente seguros

Para cumprimento desse item, deve ser apresentado um levantamento dos dados disponíveis para o IFAV que se pretende autorizar nos DTC. Na ausência de informações sobre o IFAV, deve-se buscar informações sobre a espécie vegetal. A busca deve incluir dados de constituição fitoquímica, de estudos toxicológicos ou de suas substâncias isoladas, mostrando não haver substâncias químicas reconhecidamente tóxicas, como alcaloides pirrolizidínicos, harmala, eritrínicos, glicosídeos cianogênicos ou cardiotônicos, em concentrações que acarretem risco ao usuário.



Deve ser apresentado também o relato da busca, conforme orientado na Seção 5.2.1.7.5. Deverá ser apresentada a publicação completa contendo o estudo, e não apenas o resumo, devendo ser destacadas as informações mais importantes para avaliação.

A avaliação da ausência de matérias-primas de risco tóxico abrange a apresentação de estudos não clínicos de toxicidade, visando detectar efeitos que não são comumente observados no uso humano. Testes de toxicologia não clínica já eram solicitados no registro por tradicionalidade de uso desde as Resoluções RDC n° 48, de 2004, e RDC n° 14 de 2010.

Os testes, quando não disponíveis para o IFAV nos DTC, devem ser realizados conforme o Guia 22, de 2019, o qual orienta que atenção especial deve ser dada aos efeitos que são difíceis ou até mesmo impossíveis de serem detectados clinicamente durante o uso de longo prazo. Esses efeitos incluem toxicidade reprodutiva, genotoxicidade e carcinogenicidade conforme detalhado no Guia supracitado.

Em caso de ausência de informações de risco tóxico, a empresa deverá declarar que não foram encontradas substâncias reconhecidamente tóxicas e/ou que possam causar danos dentro dos limites e condições de uso estabelecidos para o produto na solicitação de registro, assumindo a responsabilidade por essa informação.

A Instrução Normativa Y dispõe sobre proibições e restrições aplicáveis à composição de Fitoterápicos. Seu anexo I publicou a lista de espécies que não podem ser utilizadas na composição de produtos tradicionais fitoterápicos, reunindo plantas de risco tóxico conhecido ao usuário, e que, por esse motivo, não podem fazer parte da formulação dos PTF. Essa não é uma lista exaustiva, assim, o solicitante de registro deve buscar informações sobre a segurança da espécie que pretende registrar. Quando explicitada, na referida lista, uma parte específica de uma espécie vegetal, apenas a utilização dessa parte da planta é proibida em PTF. Caso contrário, todas as partes da espécie são proibidas para utilização em PTF. A IN n° Y foi restrita apenas aos PTF, pois, à medida em que forem sendo feitos estudos clínicos que demonstrem que os IFAV nas concentrações testadas não são tóxicos, eles poderão ser registrados como MF.



Já o Anexo II da IN nº Y dispõe sobre a lista de restrições para o registro/notificação de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, contemplando restrições para IFAV específicos, que devem ser seguidas quando forem utilizados na elaboração tanto de MF como PTF. Esta lista não é exaustiva, conforme detalhado na Seção 14 deste guia, que trata das Orientações sobre restrições a espécies vegetais ou substâncias específicas.

VI - Comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 30 anos para as alegações de uso propostas

Para a comprovação de continuidade de uso por, pelo menos, 30 anos, podem ser apresentados documentos que atestem sua utilização tanto no Brasil quanto em outros países.

As alegações de uso relatadas nos DTC apresentados devem ser as mesmas do PTF/IFAV que se pretende registrar. Outras informações, como dosagem, duração de uso e modo de preparo empregado devem ser comparáveis com as condições de uso propostas no registro.

O tempo de uso deverá ser comprovado para o IFAV utilizado na formulação, podendo haver alterações de excipientes, desde que se comprove que essas alterações não promoveram mudanças significativas no perfil cromatográfico do produto.

Vale ressaltar que a base para a aceitação de um PTF está no fato de ter sido utilizado em seres humanos, com uma determinada alegação de uso durante um longo período de tempo, e de não existirem indícios de nocividade em condições normais de uso.

Exemplos de documentos que podem ser utilizados para comprovar o período de uso são:

- Comprovação de uso medicinal contínuo do Fitoterápico ou do IFAV no contexto de uma determinada crença cultural. Essa comprovação pode ser feita, mesmo que a tradição de uso tenha se mantido apenas de forma oral, desde que seja apresentado um relatório de opinião especializada. O relatório deve ser elaborado por um comitê



de especialistas com, no mínimo, três pessoas, sendo pelo menos uma com formação na área de etnofarmacologia ou no paradigma de cura relatado para o PTF; e pelo menos uma com qualificação científica, incluindo experiência nos métodos de busca e formação em levantamento etnobotânico. Todos os membros do comitê devem informar não ter quaisquer conflitos de interesses. O relatório deve incluir dados que subsidiem as informações de uso, contemplando a espécie vegetal e a parte da planta utilizada; a preparação vegetal; a RDE; as alegações de uso; a via de administração; o modo de preparo; a posologia; o número de depósito da exsicata do material vegetal em herbário, na categoria de fiel depositário; análise racional/justificativa para o uso da opinião especializada (por exemplo: necessidade de complementar informações não disponíveis nos DTC); dados de qualificação profissional e de contato de cada membro do comitê de especialistas. O relatório de opinião especializada deverá ser usado em conjunto com outras fontes de comprovação de continuidade de uso seguro;

- Comprovação do uso medicinal do produto ou do IFAV em período de tempo não delimitado por datas (por exemplo, “usado na época de D. Pedro I para aliviar a tosse”);
- Relato em farmacopeias ou outros compêndios expedidos por autoridades sanitárias e/ou governamentais, contendo informações relevantes sobre as características do IFAV. No caso de farmacopeias ou formulários oficiais, o tempo de uso contínuo seria o período de validade da monografia correspondente. As informações referentes às alegações terapêuticas, posologia ou segurança, quando não contempladas nos documentos supracitados, devem ser obtidas de outras fontes;
- Documentos de agências reguladoras internacionais, mostrando que o produto tenha sido aprovado para a mesma finalidade de uso medicinal, podendo possuir diferentes designações, como medicamento Fitoterápico (*herbal medicinal product*), remédio Fitoterápico (*herbal remedy*, *remédio herbolario*), remédio natural (*natural remedy*), produto de cura (*healing product*), Fitoterápico tradicional (*traditional herbal medicine*), dentre outros. Deve-se atentar para o ano em que o produto foi aprovado para uso humano, não sendo aceito o uso veterinário;



- Estudos de pós-comercialização, relatórios de farmacovigilância nacionais ou de outros países, revistas médicas, folhetos publicitários ou de informações sobre o produto, catálogos e estatísticas de venda; Referências de tradicionalidade de uso.

Se os dados disponíveis não indicarem informação diferenciada, o ano de publicação das informações será aceito como prova de uso medicinal a partir daquele ano. Não há exigência normativa de que os 30 anos de uso sejam imediatamente anteriores à data do pedido. No entanto, se a documentação a ser apresentada não contiver evidência de uso recente do produto, é provável que tenha um valor consideravelmente menor para ajudar a demonstrar as indicações e a segurança do produto. Se um PTF há muito tempo caiu em desuso, isso pode indicar que, na prática, sua efetividade pode não ser plausível, ou isto ter ocorrido devido a questões relacionadas à segurança.

As edições ou versões anteriores de uma mesma referência podem ser utilizadas para a comprovação da continuidade de uso.

O solicitante deve apresentar revisão dos DTC para embasar todos os requisitos solicitados na bula, tais como restrições de uso, contraindicações, interações, reações adversas, faixas etárias aprovadas, tempo de uso etc. O maior número de evidências possíveis deve ser fornecido para demonstrar que os benefícios são maiores que os riscos do produto, quando utilizado de acordo com as recomendações. Em muitos casos, as preocupações de segurança podem ser atenuadas por meio da limitação da dose e/ou duração de uso, ou por restrições de uso para grupos específicos, por exemplo, para mulheres grávidas e lactantes.

Quando utilizados livros como referências para comprovação da tradicionalidade de uso, cópia da parte do livro referente ao IFV que se pretende registrar deve ser enviada para avaliação pela Anvisa na petição de registro ou pós-registro em que se aplique a comprovação de tradicionalidade, além da parte da referência que disponibilize seus dados bibliográficos.

Podem também ser apresentada literatura científica nacional ou internacional que trate de tradicionalidade de uso ou estudos etnobotânicos. Sugere-se que seja feita busca das informações supracitadas nas bases de dados mais importantes, como PUBMED,



Napralert, Science Direct, Scifinder, Micromedex, Scopus, Biological abstracts, Medscape e Toxnet. Adicionalmente podem ser utilizadas monografias, dissertações ou teses aprovadas em instituições de ensino superior nacionais ou internacionais, podendo-se, para as nacionais, ser usado o banco de teses da CAPES. Também há a previsão de utilização de dados de Programas de Fitoterapia existentes em municípios e estados do país. Os dados obtidos devem ser disponibilizados, na forma de cópia das referências, juntamente com a estratégia de busca, nos processos de registro e pós-registro que os solicitem.

Na Resolução é abordado o número necessário de referências a serem apresentadas para a comprovação da tradicionalidade de uso do PTF. Devem ser apresentadas, no mínimo, três referências diferentes, não sendo permitido realizar a referência cruzada. Além disso, todas devem conter a nomenclatura botânica, a parte da planta utilizada, o IFAV utilizado, as alegações de uso e a via de administração pretendida para o PTF.

Deve ser apresentada, no mínimo, uma referência para comprovar as informações relativas ao modo de preparo, concentração do IFAV, RDE (quando se tratar de IFAV que passou por processo extrativo), podendo ser uma única referência que contenha todas essas informações ou diferentes referências para cada uma delas, desde que sempre se tratando do mesmo PTF/IFAV que se pretende registrar, ou de IFAV equivalente para a mesma alegação de uso.

Todos os DTC utilizados na comprovação do tempo de uso devem ser apresentados na petição de registro, com destaque dos conteúdos de maior relevância, acompanhada do sumário que consta neste Guia (Anexo B), preenchido pelo solicitante do registro com os dados obtidos das referências apresentadas, na ordem disposta na petição de registro.

O relatório apresentado para comprovar a tradicionalidade deve abordar a situação de populações especiais, especialmente crianças, idosos e mulheres grávidas / lactantes. O PTF somente poderá ser indicado para estas faixas etárias/populações especiais se comprovados todos os requisitos de tradicionalidade específicos.

Caso a empresa decida modificar a alegação de uso, ou incluir outras alegações a um Fitoterápico anteriormente registrado, deverá comprovar essa informação conforme os critérios anteriormente descritos, seguindo o previsto na RDC nº 708 de 2022.



10.2.1 PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS EM ASSOCIAÇÃO

Produtos Tradicionais Fitoterápicos podem ser registrados em associação. Para isso, devem ser apresentados dados do histórico de uso da associação, seguindo-se os requisitos já anteriormente detalhados, observando-se adicionalmente as características individuais dos IFAV.

Caso não haja dados da associação em DTC, o solicitante do registro pode apresentar os dados das espécies separadamente, desde que seja garantida a segurança do produto, alegações de uso apropriadas, racionalidade da associação e das doses estabelecidas para cada espécie na associação. Para isso, é necessário, dentre outras informações, seguir alguns requisitos:

- A função de cada IFAV presente na formulação deve ser clara, levando-se em conta a alegação de uso da associação, o perfil dos ativos, suas dosagens e concentração;
- Deve-se estabelecer a relação risco-benefício do uso da associação em relação às espécies vegetais isoladas;
- A documentação a ser apresentada para o PTF em associação deve ser suficiente para justificar a segurança e a efetividade da associação, facilitar a seleção das doses de cada IFAV, e a proposta de intervalo de dose;
- O efeito aditivo ou sinérgico dos componentes da associação deve resultar em um nível de efetividade comparável ao das espécies vegetais usadas isoladamente em doses superiores às da associação, contribuindo, assim, para um melhor perfil de segurança;
- As doses de cada um dos ativos devem ser claramente justificadas com embasamento em racional técnico;
- A possibilidade de melhora da adesão do paciente à terapia, por exemplo, pela simplificação da posologia, pode justificar, adicionalmente, o uso das espécies vegetais em associação;



- As possíveis interações entre as espécies vegetais devem ser investigadas e avaliadas criticamente;
- A utilização de uma espécie vegetal com a finalidade de minimizar as reações adversas de outra espécie presente na associação pode ser justificada, desde que tal reação adversa seja de ocorrência comum;
- Espécies vegetais que possuem um intervalo crítico de sua concentração ou uma janela terapêutica estreita são indesejadas para serem incluídas em associações; e
- Deve-se explicar qual a contribuição de cada espécie vegetal isolada nas alegações de uso a serem solicitadas para o PTF, demonstrando-se que cada uma contribui para o efeito. O PTF deve ser formulado de modo que a dose e a concentração de cada espécie vegetal sejam apropriadas para o uso pretendido.

10.3 ORIENTAÇÕES SOBRE FORMAS FARMACÊUTICAS ESPECÍFICAS

A eficácia e a segurança ou efetividade das preparações para uso tópico dependem fortemente da preparação galênica e dos excipientes selecionados. Dados adicionais sobre segurança clínica / tolerância local para PTF, e de eficácia para MF, podem ser necessários (EMA, 2017c).

Considerações semelhantes podem ser aplicáveis aos Fitoterápicos destinados à inalação, se o método de administração difere do tradicional ou da literatura, por exemplo, nebulização por ultrassom versus inalação de vapor (EMA, 2017c).

11 BULA E ROTULAGENS

11.1 BULA



Os MF devem apresentar bula, em conformidade com a RDC nº 47 de 2009, incluindo o formato da bula destinada ao paciente e ao profissional de saúde. Por sua vez, para os PTF, considerando-se que não passaram por estudos clínicos completos que embasem os resultados de eficácia solicitados na bula ao profissional de saúde, além de serem todos enquadrados como isentos de prescrição médica, padronizou-se que seja padronizada apenas a bula ao paciente prevista na RDC nº 47 de 2009.

De acordo com o previsto na RDC nº 47, de 2019, as bulas dos medicamentos e dos Fitoterápicos que possuem Bula Padrão publicada no Bulário Eletrônico devem ser harmonizadas com esta. A Anvisa publicou no passado bulas e folhetos padrão para espécies selecionadas, as quais estavam disponíveis no Portal da Anvisa, na área referente à rotulagem. Com a necessidade de alteração do registro simplificado para o novo modelo padronizado pela EMA/HMPC, em que são padronizadas as informações nas monografias publicadas para utilização na elaboração das bulas, as antigas bulas e folhetos padrões serão excluídas tão logo publicado o novo formato para o registro simplificado.

11.2 ROTULAGEM

A rotulagem de MF e PTF deve ser elaborada segundo os requisitos da RDC nº 658 de 2022. Para ambos, aplica-se adicionalmente o previsto na Lei nº 6.360 de 1976.

11.3 ESPECIFICAÇÕES DO FITOTERÁPICO EM FP, BULAS E ROTULAGENS

A declaração adequada do IFAV a ser incluída no FP, bula e na rotulagem dos Fitoterápicos é essencial para entendimento da composição de um Fitoterápico, sua correta orientação pelos profissionais de saúde e utilização pelos consumidores.

Há informações gerais que devem ser dadas para todos os Fitoterápicos, e especificações diferenciadas de acordo com o tipo de IFAV utilizado e sua padronização, conforme orientações dadas a seguir.



Em todos os casos, devem constar:

- nomenclatura botânica, seguida da nomenclatura popular, e da parte da espécie vegetal utilizada. No FP e bula deve ser informada a nomenclatura botânica completa, adicionada de informações sobre quimiotipos, morfotipos e cultivares quando relevantes;
- tipo/estado físico da preparação vegetal, conforme definições dadas na FB6 e demais farmacopeias internacionais reconhecidas;
- quantidade da preparação vegetal genuína, sem a adição de excipientes;
- no FP devem constar o nome e a quantidade dos constituintes com atividade terapêutica (nos casos de IFAV padronizados), ou o nome e quantidade dos marcadores ativos (dado com um intervalo, no caso de IFAV quantificados). Informações a constar em bula e rotulagem são detalhadas a frente;
- para IFAV obtidos por etapas que excedam a cominuição/pulverização (como extratos): a quantidade equivalente da droga vegetal (como um intervalo) ou a RDE_{genuína} (para IFAV quantificados e outros).

Quando solventes são usados na fabricação de um Fitoterápico, o nome e a composição do(s) solvente(s) usado(s) na primeira etapa de extração deve ser incluída na bula. Pode ser adicionada a frase na bula, para os casos em que o solvente é evaporado durante o processo de fabricação: “O solvente é utilizado durante a fabricação, na extração das substâncias ativas do Fitoterápico, não permanecendo no produto final.”.

Se procedimentos de purificação forem usados na fabricação de um extrato, a palavra "refinado" deve ser adicionada.

Na rotulagem, considerando o menor espaço disponível para informações, o estado físico de um IFAV pode ser omitido, por exemplo, “extrato seco” pode ser abreviado para “extrato”. Também não deve ser incluído nome do autor do binômio botânico.

Exemplos são apresentados a seguir.



Nos IFAV padronizados, a quantidade do IFAV genuíno pode ser dada como uma faixa, enquanto os constituintes com atividade terapêutica devem ser dados como um valor específico.

Cada cápsula contém X mg - Y mg de extrato seco de *Aesculus hippocastanum* L. (Castanha da Índia), semente, equivalente a Z mg de glicosídeos triterpênicos calculados como β -aescina anidra. Solvente de extração: Metanol W % V/V.

Nos IFAV quantificados, a quantidade de IFAV genuíno deve ser dada como um valor específico, enquanto os constituintes com atividade terapêutica podem ser dados como uma faixa. Deve ser informado também a quantidade equivalente de droga vegetal (como um intervalo) ou a $RDE_{\text{genuína}}$.

Cada cápsula contém X mg de extrato seco (refinado) de *Ginkgo biloba* L. (Ginkgo), (correspondente a Y g – Z g de folha de ginkgo), equivalente a A a B mg de flavonoides, expressos como glicosídeos flavônicos; C a D mg de ginkgolídeos; e D a E mg de bilobalídeo.

Ou

Cada cápsula contém X mg de extrato seco (refinado) de *Ginkgo biloba* L. (Ginkgo), folha, (Y – Z : 1), equivalente a A a B mg de flavonoides, expressos como glicosídeos flavônicos; C a D mg de ginkgolídeos; e D a E mg de bilobalídeo.

No caso de IFAV do tipo outros, não deve ser dado o nome e nem a quantidade do marcador analítico. Deve ser informada a quantidade de IFAV genuíno e, para IFAV obtidos por etapas que excedam a cominuição/pulverização (como extratos), deve ser informada a quantidade equivalente da droga vegetal (como um intervalo) ou a $RDE_{\text{genuína}}$.

Cada cápsula contém X mg de extrato seco de *Valeriana officinalis* L., (valeriana) (equivalente a Y mg – Z mg de raiz de valeriana). Solvente de extração: Etanol 70 % V/V.

Ou



Cada cápsula contém X mg de extrato seco de *Valeriana officinalis* L., (valeriana), raiz, (Y – Z : 1). Solvente de extração: Etanol 70 % V/V.

Mais detalhes e exemplos podem ser obtidos no Guia EMA/HMPC: “*Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products /traditional herbal medicinal products.*” (EMA, 2010b).

12 NOME DO MEDICAMENTO

A RDC nº 59, de 2014, dispõe sobre os nomes dos medicamentos, seus complementos e a formação de famílias de medicamentos. Adicionalmente, sobre esse assunto, foi publicada a Orientação de Serviço nº 43 de 2018.

A análise dos nomes propostos é feita por uma área específica da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)/Anvisa, a Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial (CBRES), devendo ser protocolado código de assunto específico para esta análise quando da solicitação de registro (11406 - FITOTERÁPICO - Documentação para análise de bula, dizeres de rotulagem e nome comercial).

De modo a tornar mais ágil a análise dos nomes propostos para medicamentos, foram criados códigos de assunto específicos que as empresas devem peticionar como aditamento aos processos de registro, exclusivamente eletrônicos, os quais serão direcionados à CBRES, de modo que essa análise possa ser rastreada e feita concomitantemente à análise do registro.

Este fluxo não é necessário quando o peticionante do registro resolver adotar, como nome do produto, o nome popular, botânico ou sinônimo usual na literatura técnica, desde que não exista controvérsia quanto a sua identidade, acrescido do nome da empresa e seguido da nomenclatura botânica, conforme previsto no art. 10 da RDC nº 59 de 2014.

Os nomes propostos para os Fitoterápicos, no momento do registro ou notificação, não devem apresentar colidência fonética ou gráfica com os de outros produtos já existentes no mercado, conforme disposto na RDC nº 59 de 2014.



De acordo com o art. 5º, da Lei nº 6.360, de 1976, os produtos de que trata essa Lei não poderão ter nomes, designações, rótulos ou embalagens que induzam a erro. O nome do produto não deve causar confusão ao consumidor quanto a sua composição, finalidade, indicação, aplicação, modo de usar e procedência, por exemplo, atribuindo-lhe propriedades que não são cabíveis.

Por fim, de acordo com o Decreto nº 8.077, de 2013, a mudança de nome de um medicamento registrado é permitida apenas antes de sua comercialização e sua solicitação pode ser solicitada por meio de um dos seguintes códigos de assunto:

- 1790 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Alteração de nome comercial.
- 10643 - PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO - Alteração de nome comercial.

13 RESTRIÇÃO DE VENDA DE FITOTERÁPICOS:

Os PTF são isentos de prescrição médica, dado que são indicados para condições de baixa gravidade, que não requerem acompanhamento médico. Os MF, por sua vez, podem ser indicados para doenças de menor ou maior gravidade, de acordo com o interesse da empresa solicitante e dos dados de segurança e eficácia apresentados e, deste modo, têm sua restrição de venda definida conforme disposto na RDC nº 882, de 2024, que estabelece os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição, e dá outras providências.

A Anvisa publicou também a Lista de Medicamentos Isentos de Prescrição (LMIP), por meio da IN nº 285, de 2024, detalhando, por meio do Anexo II, as espécies vegetais e condições sob as quais os Fitoterápicos delas obtidos podem ser considerados MIP. Esta é uma lista de atualização constante, assim, deve-se verificar possíveis atualizações no sítio eletrônico da Anvisa, na área referente aos medicamentos isentos de prescrição.



14 ORIENTAÇÕES SOBRE RESTRIÇÕES A ESPÉCIES VEGETAIS OU SUBSTÂNCIAS ESPECÍFICAS

Na elaboração de Fitoterápicos, devem ser observadas as atualizações da Portaria n° 344, de 1998, quanto a proibições e controle de utilização de determinadas espécies vegetais, suas preparações e substâncias delas isoladas.

Adicionalmente, ao usar-se um Fitoterápico, seja MF ou PTF, não devem estar presentes espécies ou substâncias em concentração reconhecidamente tóxica. Deve ser feita uma busca nos DTC, conforme detalhado nas seções de segurança deste Guia, sobre a espécie vegetal ou seus constituintes mais relevantes, para conhecer possíveis riscos de sua utilização no ser humano.

A **IN n° Y** publicou uma lista de restrições e orientações que devem ser seguidas nas autorizações de Fitoterápicos, porém, não é uma lista exaustiva. Assim, sempre quando for desenvolvido um Fitoterápico para registro ou notificação, devem ser consideradas as informações previamente existentes sobre a espécie e seus constituintes relevantes em DTC, devendo-se, no caso de pretender-se registro de espécies contendo essas substâncias, controlá-las e mantê-las dentro dos limites considerados seguros.

Recomenda-se para isto que sejam incluídas na pesquisa as orientações publicadas pelas agências reguladoras internacionais, buscando, minimamente, os textos publicados pela Agência Europeia de Medicamentos e pelo *Health Canada*. O *Health Canada* inclui as informações nas monografias das espécies ou de produtos, enquanto a EMA publicou uma série de *Public statements* e *Reflection papers* sobre segurança de Fitoterápicos, incluindo orientações sobre controle de alcaloides pirrolizidínicos, asarona, estragol, metileugenol e tujona, dentre outros (EMA, 2021, HEALTH CANADA, 2021).

15 PÓS-REGISTRO DE FITOTERÁPICOS

15.1 RENOVAÇÃO DE REGISTRO



Todos os medicamentos registrados devem ser periodicamente renovados. O prazo de validade do registro para Fitoterápicos é de 10 anos. Será declarada a caducidade do registro do produto cuja revalidação não tenha sido solicitada no prazo legal.

A renovação tornou-se mais simplificada com a publicação da RDC nº 317, de 2019, constituindo-se, principalmente, em informação de interesse de continuidade de comercialização.

Quando publicada a RDC nº 26 foi previsto que todos os Fitoterápicos deveriam ser avaliados para verificar se permaneciam como MF ou seriam reequadrados como PTF. A norma previu que esta adequação seria feita na primeira renovação após a publicação da RDC nº 26, que ocorreu em 13 de maio de 2014. Nos casos em que renovações peticionadas depois da RDC nº 26, de 2014, ainda não tenham sido avaliadas e, conseqüentemente, foram renovadas automaticamente, a adequação prevista no parágrafo anterior não foi feita e o produto permanece como MF até o momento da avaliação técnica.

Se, quando do momento da renovação do registro, o detentor verificar a necessidade de alterações para adequação do Fitoterápico, devem ser protocolados o respectivos pós-registros referentes às especificações e métodos das MPV e do produto acabado, conforme previsto na RDC nº 708 de 2022.

15.2 MUDANÇAS PÓS-REGISTRO

Após a concessão do registro de um Fitoterápico, qualquer mudança necessária deve ser feita de modo padronizado, conforme a RDC nº 708 de 2022.

Há mudanças que preveem o protocolo na Anvisa e implementação imediata. Para outras, é necessária a publicação do deferimento da análise. Há ainda mudanças que não necessitam de protocolo, devendo ser informadas via HMP.

Todas as mudanças previstas estão descritas na RDC nº 708 de 2022. Caso a empresa precise fazer alguma mudança não prevista nesta norma, deve descrever detalhadamente a informação, incluindo, se possível, um quadro com as características



do produto antes e após a mudança proposta, e encaminhar à GMESP, via Canais de Atendimento da Anvisa, para a sua devida avaliação.

De acordo com a Lei nº 6.360, de 1976, qualquer modificação de fórmula ou inovação introduzida na elaboração do produto dependerá de autorização. Alterações não autorizadas em um Fitoterápico constituem infração sanitária. Segundo esta mesma Lei, será cancelado o registro de medicamentos sempre que efetuada modificação não autorizada em sua fórmula, dosagem, condições de fabricação, indicação de aplicações e especificações anunciadas em bulas, rótulos ou publicidade.

15.3 HMP

O HMP deve conter todas as mudanças ocorridas nos últimos 12 meses com o produto registrado, inclusive as peticionadas na Anvisa, relacionadas ao MF ou ao PTF a que se refere, após seu deferimento.

O HMP deve ser protocolado, anualmente, no mês de aniversário de registro do produto, conforme modelo disponível no site eletrônico da Anvisa. O HMP deve estar disponível para consulta na empresa.

16 NOTIFICAÇÃO DE FITOTERÁPICOS

Fitoterápicos podem ser notificados na classe de PTF, por serem considerados produtos de baixo risco, o que constitui um dos pilares na notificação de medicamentos.

A Resolução prevê a notificação de PTF nos seguintes termos: devem ser notificados como PTF aqueles medicamentos obtidos de IFAV que se encontram listados na última edição do FFFB e que possuam monografia específica de controle da qualidade publicada em farmacopeia reconhecida pela Anvisa. A notificação deve ser feita no site eletrônico da Anvisa, devendo ser renovada a cada dez anos.

O IFAV e a forma farmacêutica do PTF notificado devem ser os descritos no FFFB, podendo, no entanto, alterar os excipientes, se necessário, pois a formulação



constante do FFFB foi elaborada considerando as características necessárias para a manipulação em farmácia.

Os excipientes utilizados na formulação de produtos notificados devem ser apenas aqueles presentes nas referências técnicas sobre excipientes, conforme discutido na Seção [9](#) deste Guia. Além disso, ressalta-se que todos os testes de controle de qualidade solicitados para excipientes na Resolução devem ser realizados para os produtos notificados, e o cumprimento desse requisito pode ser verificado pela Anvisa a qualquer momento.

A notificação deve ser feita exatamente para o IFAV presente no FFFB, o qual possui apenas formulações individuais. Deste modo, não podem ser notificados Fitoterápicos em associação.

Das informações exigidas pela Resolução, devem ser apresentados no momento da notificação o relatório do estudo de estabilidade e os laudos de controle de qualidade, mas todos os documentos e testes solicitados na Resolução devem ser elaborados e mantidos na empresa para apresentação à Anvisa sempre que requisitado.

O sistema de notificação de medicamentos é constituído de uma plataforma eletrônica que permite a notificação para liberação da comercialização do produto, desde que a empresa possua CBPF válido. Para mais esclarecimentos sobre o processo de notificação, recomenda-se a leitura das normativas relacionadas, em especial a Resolução, a RDC nº 658 e a IN nº 130, ambas de 2022, do FFFB e da documentação complementar disponibilizada no sítio eletrônico da Anvisa.

A base de dados disponível no sistema está abastecida com os IFAV passíveis de notificação a partir do FFFB, englobando aqueles Fitoterápicos que, como PTF, são isentos de prescrição médica, e que possuam monografia em farmacopeia oficial.

O ideal seria que a monografia farmacopeica de controle de qualidade fosse específica do produto acabado, porém, enquanto isso não é possível, considera-se para autorizar a notificação, minimamente, a monografia da droga vegetal utilizada na formulação. Quando a monografia farmacopeica que embasou a notificação for específica para a formulação do produto (exemplos: tintura, gel, ou droga vegetal, no caso dos chás medicinais), esta deve ser seguida integralmente. Quando não existe monografia para a



formulação, estando disponível apenas a monografia da droga vegetal, ou da preparação vegetal específica utilizada, a empresa notificadora deverá utilizar a monografia existente como base e realizar todos os testes previstos na Resolução para a droga, para a preparação vegetal específica, e para o Fitoterápico. Nestes casos, devem ser obrigatoriamente mantidos os constituintes com atividade terapêutica/marcadores selecionados para o controle de qualidade descrita na monografia farmacopeica e sua especificação.

O fabricante do PTF deve realizar todos os testes descritos na monografia farmacopeica específica selecionada, os quais devem ser anexados na plataforma em formato PDF no momento da notificação. Em alguns casos a monografia da preparação vegetal ou da droga vegetal pode constar em mais de uma Farmacopeia reconhecida pela Anvisa, as empresas notificadoras devem informar a selecionada no momento da notificação.

Para espécies vegetais em que haja formulações para uso interno e externo, caso a empresa notificadora queira ter os dois usos, deverá notificar dois PTF diferentes, cada um com a quantidade de IFAV específica descrita no FFFB.

A bula e a rotulagem dos PTF notificados devem seguir o previsto na RDC nº 47, de 2009, e na RDC nº 768 de 2022, respectivamente. O fabricante deve adotar, integral e exclusivamente, os modelos de rotulagem e bula ao paciente dispostos nas normas supracitadas, e, além disso, devem adotar, integral e exclusivamente, as informações padronizadas na última edição do FFFB.

A indicação, o modo de uso, as orientações para o preparo, as informações de embalagem e armazenamento e as advertências, dentre outras informações, deverão ser as constantes do FFFB. Qualquer informação inserida em bula, embalagens ou material de divulgação do PTF diferente da prevista no Formulário de Fitoterápicos e das frases padrão previstas nas resoluções sanitárias constitui infração sanitária e está sujeita às penalidades cabíveis. As informações apresentadas na notificação são de responsabilidade do fabricante e objeto de controle sanitário pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

Quando da atualização das listas de Fitoterápicos passíveis de notificação, que se dá por atualização dos IFAV incluídos no FFFB, ou nas farmacopeias oficiais, os fabricantes



de Fitoterápicos devem avaliar seus produtos e, caso se enquadrem como passíveis de notificação, o registro deve ser cancelado e o Fitoterápico notificado no prazo máximo de dois anos conforme previsto na Resolução.

As atualizações da lista de Fitoterápicos passíveis de notificação são publicadas no Portal da Anvisa, na área referente a Fitoterápicos.

17 AUTORIZAÇÃO SANITÁRIA DE PRODUTOS DE CANNABIS

Com o intuito de fornecer à população brasileira produtos de qualidade à base de *Cannabis sativa* L., a Anvisa publicou a RDC nº 327/2019, que dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de *Cannabis* para fins medicinais, e dá outras providências.

Há uma demanda crescente pela regularização e disponibilização no mercado de diversos produtos obtidos da planta *Cannabis sativa* L., porém, não há dados suficientes para a comprovação da segurança e eficácia da maior parte dos produtos obtidos. Assim, a Anvisa estudou a legislação internacional, como do Canadá, Alemanha, Estados Unidos, Portugal e Israel e propôs uma forma de autorização enquanto não existem dados completos de segurança e eficácia para estes produtos. À medida que estes dados forem obtidos, os produtos podem ser regulamentados como medicamentos.

Foi criada uma categoria regulatória temporária para estes produtos, sendo estabelecidos os requisitos para autorização, fabricação, importação, dispensação, controle, dentre outros, para os produtos de Cannabis.

Mais informações sobre estes produtos podem ser obtidas por meio da RDC nº 327, de 2019, nos Perguntas e Respostas e Webinars específicos, e nas orientações sobre preenchimento do FP de produtos de *Cannabis* publicados no sítio eletrônico da Anvisa.

O caminho apresentado pela RDC nº 327, de 2019, é uma alternativa para a simplificação de liberação mais rápida dos produtos ao mercado brasileiro. Permanece a



possibilidade do registro de preparações vegetais obtidas de *Cannabis sativa* L. como MF. Não é possível o registro ou notificação como PTF, de acordo com o previsto na **IN nº Y**.

18 ETANOL EM FITOTERÁPICOS PARA USO INFANTIL

Fitoterápicos podem conter níveis significativos de etanol decorrentes de seu uso como solvente de extração em extratos líquidos, ou quando adicionado como diluente a preparações fitoterápicas líquidas. A presença de etanol em formulações infantis pode promover vários riscos a esta população, portanto, formulações sem etanol, ou com o menor nível possível desta substância, devem ser selecionadas para evitar a exposição sistêmica infantil.

Avaliando os medicamentos contendo etanol em altas concentrações autorizados no Brasil, MACIEL, 2019, observou que grande parte dos problemas se concentra nos Fitoterápicos, sendo importante controlar os riscos deste uso (MACIEL, 2019).

Considerando os riscos do uso de formulação contendo etanol na população pediátrica, as seguintes orientações devem ser seguidas:

- A administração de etanol a crianças deve ser minimizada e a relação risco / benefício deve ser considerada, tendo em mente a população-alvo. Todos os Fitoterápicos que contêm etanol não devem ser usados em neonatos e crianças menores de dois anos, a menos que justificativa adequada seja dada (por exemplo, no caso de solventes residuais em extratos secos);
- O uso concomitante de outros medicamentos que contenham etanol deve ser evitado;
- O intervalo entre as doses deve ser estabelecido como o maior possível, devendo ser de, pelo menos, quatro horas, para evitar o acúmulo. O período de tratamento deve ser o mais curto possível. Para crianças abaixo de seis anos de idade, uma justificativa adequada deve ser fornecida se o tratamento exceder uma semana;



- Alternativas ao etanol devem ser consideradas e esforços contínuos devem ser feitos para que o etanol seja substituído em preparações líquidas destinadas a crianças;
- Comprometimento prejudicial das funções psicomotoras pode ocorrer em concentrações sanguíneas acima de 0,125 g / L. Assim, Fitoterápicos para uso infantil contendo etanol devem ser formulados de modo que não seja excedida a concentração de 0,125 g / L de sangue após uma dose única. As informações sobre o teor de etanol devem ser fornecidas de forma clara na bula;
- Medicamentos que contenham mais de 30 g de etanol devem apresentar mecanismos adicionais de segurança, com embalagens à prova de crianças; e
- Interações entre Fitoterápicos contendo etanol ou outros medicamentos, que possam ser usados concomitantemente na população pediátrica, devem ser levadas em consideração, pois o etanol pode aumentar a absorção e efeito farmacológico de alguns medicamentos, ou afetar a eliminação de outros por induzir e / ou inibir as vias de eliminação dependentes do citocromo P450 (EMA, 2010a).

19 REFERÊNCIAS

Não foram feitas citações individualizadas para cada norma publicada pela Anvisa. Todas elas podem ser obtidas atualizadas, na área referente à Legislação, no sítio eletrônico da Anvisa (BRASIL, 2021a).

ATC. **ATC/DDD Index 2023**. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acesso em: 15 março 2021.

BMJ. 2010. **CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials**. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/340/bmj.c332>. Acesso em: 23 fevereiro 2021.

BRASIL. 2011. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos**.



Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/vocabulario-controlado.pdf>. Acesso em: 15 março 2021.

BRASIL. 2017. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de preenchimento do formulário de petição de medicamentos**. Disponível em: <<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33836/3219616/MANUAL+NOVO+FP+2%C2%AA+ed.pdf/1f3b08c7-13f0-4d9d-bbce-3fadddac5786>>. Acesso em: 15 março 2021.

BRASIL. 2019. **Farmacopeia Brasileira**. 6ª edição. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>>. Acesso em: Acesso em 27 janeiro 2021.

BRASIL. 2021a. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Legislação**. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#>. Acesso em: Acesso em 01 fevereiro 2021.

BRASIL. 2021b. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia sobre requisitos de qualidade para produtos tópicos e transdérmicos Guia nº 20/2019 – versão 2o. Disponível em: <<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5516542/Guia+t%C3%B3picos+e+transd%C3%A9rmicos+14+-+adequado+ao+novo+modelo+12.02.2021.pdf/38d9f16b-57ab-4ff5-a29c-4639c05e51da>>. Acesso em: Acesso em 18 julho 2023.

BRASIL. 2023a. **Bibliotecas temáticas**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao/bibliotecas-tematicas>. Acesso em 26 janeiro 2023.

BRASIL. 2023b. **Denominações Comuns Brasileiras**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/dcb>. Acesso em 12 julho 2023.

Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human (CMDh). **CMDh practical guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines**. CMDh/412/2019, Rev.21. 2023.

EDQM. **Farmacopeia Europeia**. 10.0. Disponível em: <<https://pheur.edqm.eu/home>>. Acesso em: 24 março 2021.



EMA. 1992. European Medicines Agency. **Specifications and control tests on the finished product.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/specifications-control-tests-finished-product_en.pdf>. Acesso em: 09 fevereiro 2021.

EMA. 2005. European Medicines Agency. **Guideline on plastic immediate packaging materials.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-plastic-immediate-packaging-materials_en.pdf>. Acesso em: 24 março 2021.

EMA, 2006a. European Medicines Agency. **Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-agricultural-collection-practice-gacp-starting-materials-herbal-origin_en.pdf>. Acesso em: 09 fevereiro 2021.

EMA, 2006b. European Medicines Agency. **Reflection paper on the use of fumigants.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-fumigants_en.pdf>. Acesso em: 23 janeiro 2021.

EMA, 2008. European Medicines Agency. **Reflection paper on markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-markers-used-quantitative-qualitative-analysis-herbal-medicinal-products_en.pdf>. Acesso em: 23 janeiro 2021.

EMA, 2010a. European Medicines Agency. **Reflection paper on ethanol content in herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products used in children.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-ethanol-content-herbal-medicinal-products-traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf>. Acesso em: 27 janeiro 2021.

EMA, 2010b. European Medicines Agency. **Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products /traditional herbal medicinal products.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-declaration-herbal-substances-herbal-preparations-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products-spc_en.pdf>. Acesso em: 27 janeiro 2021.



EMA, 2010c. European Medicines Agency. **Level of purification of extracts to be considered as herbal preparations.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-declaration-herbal-substances-herbal-preparations-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products-spc_en.pdf>. Acesso em: 27 janeiro 2021.

EMA, 2013. European Medicines Agency. **Reflection paper on the use of recovered/recycled solvents in the manufacture of herbal preparations for use in herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-recovered/recycled-solvents-manufacture-herbal-preparations-use-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf>. Acesso em: 23 janeiro 2021.

EMA, 2015. European Medicines Agency. **Reflection paper on microbiological aspects of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-microbiological-aspects-herbal-medicinal-products-traditional-herbal-medicinal_en.pdf>. Acesso em: 23 janeiro 2021.

EMA, 2017a. European Medicines Agency. **European Union herbal monograph on Species diureticae.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-species-diureticae_en.pdf>. Acesso em: 01 fevereiro 2021.

EMA, 2017b. European Medicines Agency. **European Union herbal monograph on Salix [various species including S. purpurea L., S. daphnoides Vill., S. fragilis L.], cortex.** Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-salix-various-species-including-s-purpurea-l-s-daphnoides-vill_en.pdf. Acesso em 04/02/2021.

EMA, 2017c. European Medicines Agency. **Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of EU herbal monographs for well established and traditional herbal medicinal products.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-assessment-clinical-safety-efficacy-preparation-eu-herbal-monographs-well-established_en.pdf>. Acesso em: 25 janeiro 2021.

EMA, 2022a. European Medicines Agency. **Quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products - Scientific guideline.** Disponível em: < <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/final-guideline-quality->



herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products-revision-3_en.pdf>. Acesso em: 22 janeiro 2023.

EMA, 2022b. European Medicines Agency. **Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products**. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-specifications-test-procedures-acceptance-criteria-herbal-substances-herbal-preparations/traditional-herbal-medicinal-products-revision-3_en.pdf>. Acesso em: 22 janeiro 2023.

EMA, 2023. European Medicines Agency. **Herbal medicinal products: scientific guidelines**. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/herbal-medicinal-products-scientific-guidelines>>. Acesso em: 13 junho 2023.

FAO. Codex Alimentarius. 2017. **Principios y directrices para la selección de productos representativos con miras a la extrapolación de límites máximos de residuos para grupos de productos**. Disponível em: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXG%2B84-2012%252FCXG_084s.pdf>. Acesso em: 03 janeiro 2019.

HEALTH CANADA. **Listing of monographs**. Disponível em: <<http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/bdipsn/monosReq.do?lang=eng&monotype=product>>. Acesso em: 02 fevereiro 2021.

ICH. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. **Non-clinical: pharmacology and safety pharmacology**. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/non-clinical/non-clinical-pharmacology-safety-pharmacology>>. Acesso em: 01 fevereiro 2021.

ICMBIO. **Atualização da lista oficial das espécies ameaçadas de extinção**. Disponível em: <<https://www.icmbio.gov.br/cepsul/destaques-e-eventos/704-atualizacao-da-lista-oficial-das-especies-ameacadas-de-extincao.html>>. Acesso em: 08 fevereiro 2023.

INMETRO. **Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia**. Disponível em: <https://www.gov.br/inmetro/pt-br>. Acesso em: 26 janeiro fevereiro 2023.



MACIEL, A. 2019. **Medicamentos líquidos orais pediátricos contendo etanol: bases para o registro no Brasil**. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/49572>. Acesso em: 26 janeiro fevereiro 2022.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa Conjunta nº 1, de 16 de junho de 2014**. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-agricolas/agrotoxicos/legislacao/arquivos-de-legislacao/inc-01-2014-csfi/view>>. Acesso em: 18 fevereiro 2021.

MAPA. 2006. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Boas Práticas Agrícolas (BPA) de plantas medicinais, aromáticas e condimentares**. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartilha_plantas_medicinais.pdf>. Acesso em: 09 fevereiro 2021.

MAPA. 2023. **Legislação orgânicos**. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/sustentabilidade/organicos/legislacao-organicos>. Acesso em: 26 janeiro 2021.

MATOS, F.J.A. **Introdução à fitoquímica experimental**. 2ª ed. Fortaleza: Edições UFC, 1997. 141 p.

MCTI. **Guia brasileiro de produção, manutenção ou utilização de animais em atividades de ensino ou pesquisa científica**. Disponível em: <https://antigo.mctic.gov.br/mctic/opencms/institucional/concea/paginas/guia.html>. Acesso em: 15 julho 2023.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D.G. **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement Group**. PLoS Med. 2009 Jul; 6(7): e1000097.

NOVIANA *et al.*, 2022. Advances in Fingerprint Analysis for Standardization and Quality Control of Herbal Medicines. **Frontiers in Pharmacology**. June 2022 | Volume 13.

OLIVEIRA, F.; RITTO, J.L.A.; AKISUE, G.; BACCHI, E.M. **Fundamentos de cromatografia aplicada a fitoterápicos**. São Paulo: Editora Atheneu, 2010. 145 p.



OMS. 2003. Organização Mundial da Saúde. **WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants.** Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42783/9241546271.pdf;jsessionid=6EF77F2529B5F20C371D3816FE2075FC?sequence=1>>. Acesso em: 09 fevereiro 2021.

OMS. 2007. Organização Mundial da Saúde. **WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues.** Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14878e/s14878e.pdf>>. Acesso em: 01 fevereiro 2021.

OMS. 2011. **Quality control methods for herbal materials.** Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44479/9789241500739_eng.pdf;jsessionid=D29DD1B8B609742F4593F19F44BFDE68?sequence=1. Acesso em 17/01/22.

OMS. 2017. **WHO guidelines for selecting marker substances of herbal origin for quality control of herbal medicines.** (WHO Technical Report Series, No. 1003, 2017, Annex 1) 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258720>. Acesso em 06/01/2023.

OMS. 2018a. **Guidelines on Good Manufacturing Practices for the Manufacture of Herbal Medicines.** (WHO Technical Report Series, No. 1010, 2018, Annex 2) 2018 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272452>.

OMS. 2018b. Organização Mundial da Saúde. **WHO guidelines on good herbal processing practices for herbal medicines.** Disponível em: <https://www.who.int/traditional-complementary-integrative-medicine/publications/trs1010_annex1.pdf>. Acesso em: 04 fevereiro 2021.

OMS. 2021. **Key technical issues of herbal medicines with reference to interaction with other medicines.** Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341406>. Acesso em: 04 fevereiro 2022.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **WHO Drug Insight.** Disponível em: <<https://who-umc.org/whodrug/whodrug-global/applications/whodrug-insight/>>. Acesso em: 07 fevereiro 2023.

SIMÕES. C.M.O *et al.* (Org.). **Farmacognosia. Do produto natural ao medicamento.** Porto Alegre: Artmed, 2017. 486p.



TGA. **Guidance on equivalence of herbal extracts in complementary medicines**. 2011 Disponível em: <https://www.tga.gov.au/resources/publication/publications/guidance-equivalence-herbal-extracts-complementary-medicines>. Acesso em: 12 junho 2022.

WICHTL, M. (Ed.). **Herbal drugs and phytopharmaceuticals**: a handbook for practice on a scientific basis. 3rd ed. Washington: Medpharm CRC Press, 2004.

WHO. **WHO guidelines for selecting marker substances of herbal origin for quality control of herbal medicines**. 2017. Disponível em: encurtador.com.br/rDIM1. Acesso em: 30 junho 2021.

ZUIN, V.G. & VILEGAS, J.H.Y.. **Pesticides residues in medicinal plants and phytomedicines**. Phytotherapy research, 14. 2000.



20 ANEXOS

Anexo A – Modelo de ficha de informações agronômicas para o IFAV.

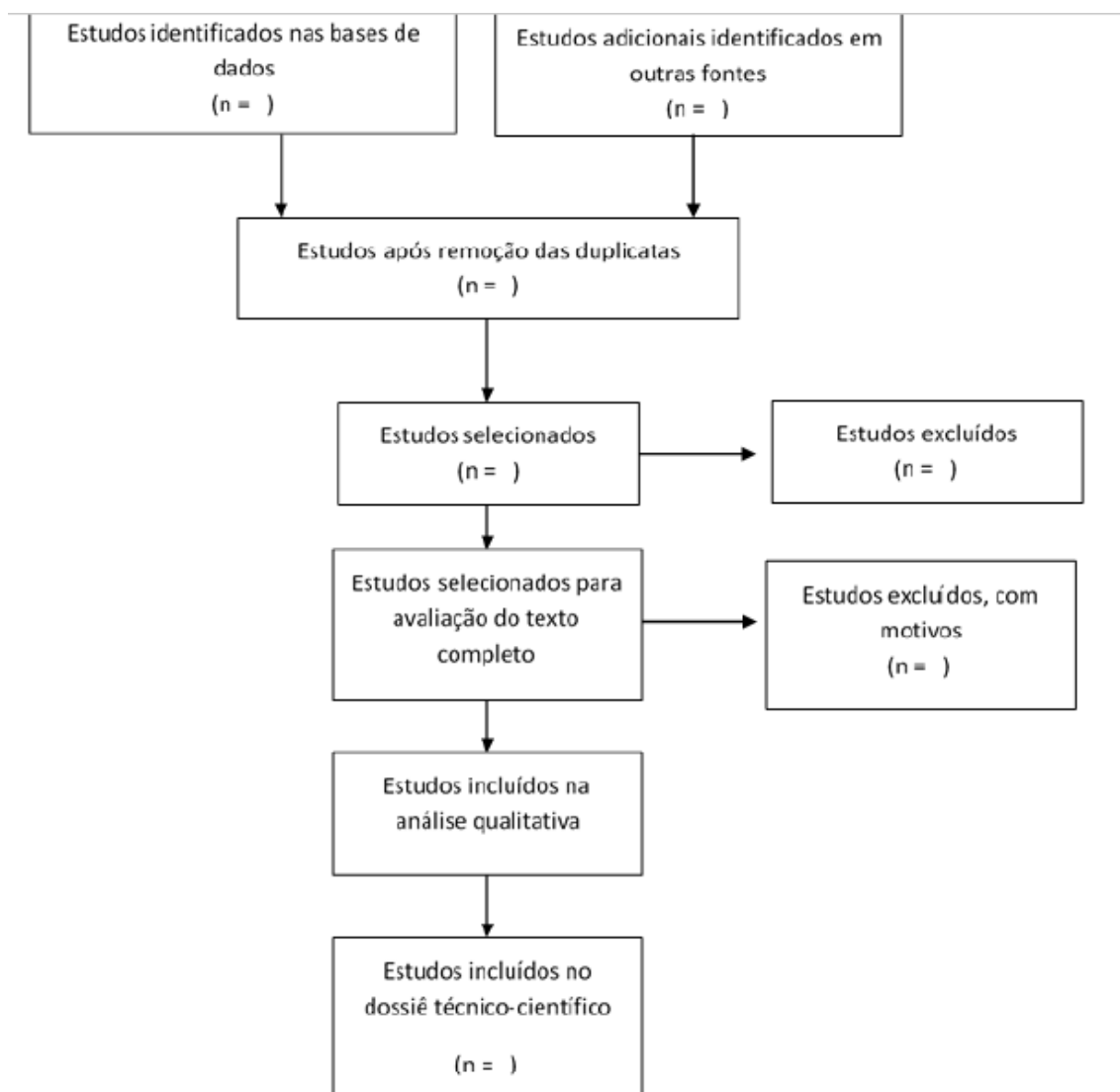
1. Nomenclatura botânica completa, incluir quimiotipo, morfotipo e cultivar quando aplicável: _____
2. Nomenclatura popular: _____
3. Parte da planta usada: _____
4. Nome do fabricante/produtor: _____
5. Endereço do fabricante/produtor: _____
6. Planta: ____cultivada ____espontânea
7. Local da coleta/colheita: _____
8. Período de coleta/colheita: _____
9. Condições da coleta/colheita: _____
10. Fase de desenvolvimento: ____ vegetativo ____ floração
____ frutificação ____ maturação
11. Processo de coleta/colheita: ____ manual ____ mecanizado
12. Limpeza: ____ não ____ manual ____ mecanizado ____ lavagem
13. Secagem: ____ não ____ natural ____ por procedimento específico, pela técnica:
____ temperatura aplicada.
14. Solo com possibilidade de contaminação radioativa? ____ não ____ sim
20. Utilização de agrotóxicos e afins? ____ não ____ sim. ____ Herbicida ____
Fungicida ____ Inseticida. Qual(is)? _____
21. Utilização de fertilizantes? ____ não ____ sim. ____ Minerais ____ Orgânicos.
Qual(is)? _____
22. Prazo de validade: _____
23. Condições de armazenagem: _____
24. Material de embalagem: _____
26. Tratamento durante armazenagem: ____ fumigação ____ irradiação ____ outros.
Quais: _____
27. Observações/Informações complementares: _____

Data: ____/____/____

Assinatura do responsável



Anexo B: Representação quantitativa do processo de seleção dos estudos, baseado no Fluxograma de Prisma (2009)



Anexo C: Lista de Estudos excluídos e a respectiva motivação

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão



Anexo D: Sumário para apresentação de DTC do relatório de segurança e eficácia submetido à Anvisa.

		Referência 1	Referência 2	Referência 3 (...)
Indicações/alegações de uso (Informar, para cada referência, as indicações correspondentes)				
Detalhamento dos DTC	Autor(es)			
	Título (ex. título de artigos, livros)			
	Detalhes da publicação (ex. título do jornal, editora do livro)			
	Ano da publicação			
	Tipo (ex. monografia, meta-análise, revisão, artigo original)			
Tipo de evidência (indicar se evidência científica ou de tempo de utilização)				
Matéria-prima utilizada (parte da planta utilizada e modo de preparo)				
Forma farmacêutica e via de administração				
Dosagem (para cada indicação informar a dosagem diária comprovada pela evidência)				



Duração do tratamento	
População de pacientes/ Características (doenças/condição, idade do grupo, sexo, etnia, número de envolvidos no estudo, etc.)	
Delineamento experimental (informar o tipo de estudo , o(s) desfecho(s) de eficácia e o delineamento experimental resumido)	
Tipo de controle	
Resumo dos resultados encontrados (para evidência de tempo de uso, incluir suficiente informação para demonstrar a relevância; para evidência científica, incluir resumo das conclusões do estudo, incluindo endpoints primário e secundários)	