

# Farmacotécnica de Fitoterápicos

SAID GONÇALVES DA CRUZ FONSÊCA

2005

# FARMACOTÉCNICA DE FITOTERÁPICOS

1. INTRODUÇÃO
2. A DROGA
  - 2.1. Escolha
  - 2.2. Principais classes de ativos naturais
  - 2.3. Preparação
  - 2.4. Controle de Qualidade
3. A EXTRAÇÃO
  - 3.1. Fundamentos teóricos
    - 3.1.1. Fatores que influenciam a obtenção de solução extrativa
    - 3.1.2. Cálculos mais comuns
    - 3.1.3. Métodos de obtenção de soluções extrativas
    - 3.1.4. Métodos de concentração de soluções extrativas
  - 3.2. Formas extrativas
  - 3.3. Padronização dos extratos
  - 3.4. Conservação
4. FORMAS FARMACÊUTICAS DE FITOTERÁPICOS
  - 4.1. Pó da droga
  - 4.2. Soluções extrativas
  - 4.3. Formas líquidas de uso oral
  - 4.4. Formas semi-sólidas
  - 4.5. Formas sólidas
5. CONTROLE DE QUALIDADE
  - 5.1. Droga
  - 5.2. Preparados intermediários
  - 5.3. Fitoterápico
  - 5.4. Prazo de validade
  - 5.5. Técnicas gerais
6. GARANTIA DA QUALIDADE
7. DISPENSAÇÃO
8. ASPECTOS LEGAIS
  - 8.1. Portaria SVS/MS nº 81/95
  - 8.2. Portaria SVS/MS nº 106/95
  - 8.3. Portaria SVS/MS nº 17/2000
  - 8.4. Resolução da Diretoria Colegiada nº 48/2004
  - 8.5. Resolução Especial nº 88/2004
  - 8.6. Resolução Especial nº 89/2004
  - 8.7. Resolução Especial nº 90/2004
  - 8.8. Resolução Especial nº 91/2004
9. OFICINA FARMACÊUTICA
10. FORMULÁRIO DE FITOTERÁPICOS
11. BIBLIOGRAFIA

## 1. INTRODUÇÃO

O crescente avanço em busca da utilização dos recursos naturais com finalidade profilática ou curativa em várias enfermidades, não tem sido acompanhado, na mesma proporção, do emprego das técnicas a serem utilizadas para a transformação criteriosa de uma determinada espécie vegetal num medicamento capaz de atender às expectativas advindas do conhecimento das propriedades terapêuticas da mesma. Assim sendo, e visando atingir uma clientela formada por profissionais e estudantes da área de farmácia, nos propomos a sumarizar algumas das técnicas mais acessíveis a um laboratório de manipulação para serem utilizadas na preparação de formas farmacêuticas de fitoterápicos. Vale salientar que nenhuma das técnicas aqui expostas é inédita, podendo ser encontradas desde a Farmacopéia Brasileira I edição (de 1929) até nos mais modernos volumes relacionados a farmácia galênica. Portanto, o que estaremos realizando é apenas uma sistematização das informações visando facilitar a aplicação prática dos conhecimentos armazenados ao longo de séculos na preparação de medicamentos a partir de plantas medicinais, de forma a que estes se apresentem eficazes, seguros, reprodutíveis e estáveis.

A veracidade dos métodos apresentados neste trabalho são de inteira responsabilidade do autor, que acreditou e reproduziu as técnicas apresentadas em diversas referências selecionadas entre farmacopéias, artigos em revistas, dissertações e livros. No entanto, contando com a existência de falhas e necessidades de atualizações, terá enorme gratidão por todos que puderem apresentar críticas, sugestões e apontarem as possíveis falhas que sejam encontradas. Para tanto, devem encaminha-las para o seguinte endereço:

Said Gonçalves da Cruz Fonsêca  
Laboratório de Farmacotécnica  
Departamento de Farmácia – FFOE/UFC  
Rua Capitão Francisco Pedro, 1210  
Rodolfo Teófilo Fortaleza-CE  
CEP: 60.430-370  
Fone: (0xx85) 4009-8282  
Fax: (0xx85) 4009-8257  
e-mail: said@ufc.br

Esperamos poder atualizar outras edições desta apresentação contando com as experiências de cada um que participe do gratificante trabalho de selecionar espécies botânicas, validar metodologias analíticas, otimizar técnicas preparativas e dispensar os fitoterápicos para uma parcela da população cada vez maior. A conscientização da importância do trabalho desenvolvido por todos que agem desta forma, certamente fará com que haja uma busca pela divulgação dos seus resultados, compartilhando-os com os vários colegas distribuídos pela imensidão do nosso País.

## 2. A DROGA

Na qualidade de matéria-prima fundamental ao preparo de bons fitoterápicos, deveremos dar atenção especial às espécies vegetais a serem utilizadas. Neste sentido serão brevemente comentados os principais critérios que determinam a escolha da espécie botânica, de que forma esta deve ser preparada e quais as avaliações de qualidade que devem ser efetuadas sobre a droga em distintos momentos da sua utilização. Salientamos, no entanto, que estes são apenas os aspectos principais e genéricos, não se devendo descartar quaisquer outros critérios que conduzam à obtenção de um medicamento de boa qualidade.

### 2.1. Escolha

Quando nos perguntamos qual o principal critério a ser utilizado para a escolha de uma espécie botânica a ser utilizada na preparação de medicamento, a primeira resposta que nos surge é que apresente eficácia. Isto é, a espécie deve ter comprovadamente uma atividade farmacológica que justifique sua utilização para fins medicamentosos. Além desta características outras irão se somando à medida que tais espécies se tornem passíveis de serem utilizadas como remédio. Uma destas características é sua segurança, ou seja, seu índice terapêutico (razão entre  $DE_{50}/DL_{50}$ ) seja elevado, o que se traduz numa espécie de pequena toxicidade. Outra característica desejável é que a espécie seja de fácil obtenção, preferentemente de origem local ou aclimatável, de modo que a sua utilização e multiplicação seja economicamente viável, visando a preparação de fitoterápicos de baixo custo. Outros critérios irão se somando, como a facilidade de multiplicação da espécie, para que durante sua utilização constante não exista risco de extinção; facilidade de extração da substâncias ativas, que devem ser estáveis às condições operatórias; conhecimento do princípio-ativo ou do marcador a ser utilizado na caracterização da qualidade da espécie, seus preparados intermediários e medicamento final.

Utilizando os critérios acima, MATOS [1] idealizou um programa denominado FARMÁCIA VIVA, onde fez a seleção de 52 espécies botânicas, na maior parte de origem local, que vem sendo continuamente implantado em Prefeituras e outras instituições com interesse pela Saúde Pública. A seguir apresentamos algumas das espécies sugeridas, relacionando sua parte usada, os ativos principais e atividade que justifica seu uso:

ESPÉCIE	NOME COMUM	PARTE USADA	ATIVOS	USO
<i>Lippia sidoides</i> Cham.	Alecrim-pimenta (estrepa-cavalo)	Folhas	Timol, flavonóides e quinonas	Ação antimicrobiana contra fungos e bactérias
<i>Myracrodruon urundeuva</i> Fr. All.	Aroeira (aroeira-do-sertão, urundeúva)	Entrecasca	Taninos e outras substâncias fenólicas mais simples. Possuem ainda duas chalconas diméricas	Adstringente, antiinflamatório e cicatrizante. Usado nas gastrites e úlceras e em inflamações da pele e mucosas.
<i>Spondias mombin</i> Jacq.	Cajazeira	Folhas e ramos jovens	Geraniina, galoilgeraniina, ésteres do ácido caféico e salicílico.	Ação contra vírus da herpes simples e da herpes zoster
<i>Justicia pectoralis</i> Jacq. Var. <i>stenophylla</i> . Leonard.	Chambá (trevo-cumaru, anador)	Toda a parte aérea da planta	Cumarina	Broncodilatador e antiinflamatório.
<i>Alpinia speciosa</i> Shum.	Colônia (jardineira)	Folhas	Não conhecido	Anti-hipertensiva e tranquilizante
<i>Torresea cearensis</i> Fr. All.	Cumaru (amburana, imburana-de-cheiro)	Casca e sementes	Cumarina e Flavonóides	Antiinflamatório e Broncodilatador
<i>Mikania glomerata</i> Spreng	Guaco	Folhas	Cumarina	Idem
<i>Mentha x villosa</i> Huds	Hortelã-rasteira (hortelã-comum)	Folhas	Mentona e 1,2epoxipulegona	Antiparasitário (ameba e giardia)
<i>Passiflora edulis</i> Sims	Maracujá (maracujá-peroba)	Folhas	Alcalóides, Flavonóides e glicosídeos cianogênico	Calmante. Usado em manifestações nervosas, inquietação, irritação e insônia

## 2.2. Principais classes de ativos naturais

Da mesma forma que em qualquer medicamento, para que uma determinada espécie vegetal apresente alguma propriedade medicinal é necessário que a mesma tenha na sua composição química uma ou mais substâncias responsáveis pelo efeito medicamentoso. Estes produtos podem ser utilizados de forma isolada (quinina, estricnina, rutina, caféina, atropina, cocaína, ergotamina, guaiacol, morfina, etc.), na forma de um extrato bruto (taninos para curtimento) ou de extrato purificado (gingkolídeos). A importância destes produtos se deve diretamente a sua ação benéfica para a saúde dos seres humanos ou dos animais, e como esqueleto básico para o desenvolvimento de novos fármacos.

Podemos agrupar estes constituintes químicos segundo sua estrutura química, suas propriedades farmacológicas ou seu comportamento físico-químico. Informações detalhadas a respeito das classificações destas substâncias podem ser encontradas em livros relacionados a Farmacognosia. Para facilitar a compreensão, dividiremos os ativos da seguinte forma:

Heterosídeos - Antraquinonas  
 Saponinas  
 Cianogenéticos  
 Cumarínico  
 Flavonóides (fenilpropanóis)  
 Cardioativos

Alcalóides

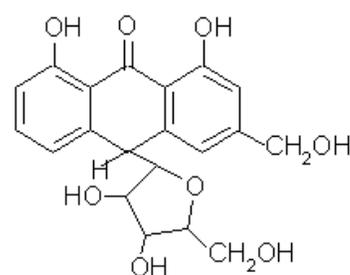
Taninos

Óleos essenciais

Outros ativos (Polissacarídeos, Lipídeos, Terpenos, Peptídeos, Antibióticos, etc.)

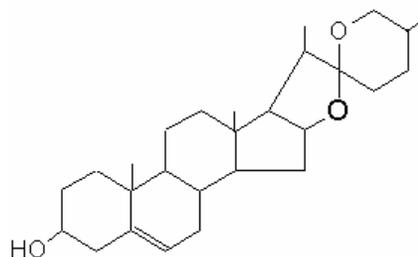
**Heterosídeos** são as substâncias que, por hidrólise, originam um açúcar (uma ou mais oses) e um núcleo fundamental, denominado aglicona, que classifica o glicosídeo como antraquinônico, saponínico, cianogenético, flavonóide, cardioativo, cumarínico. A porção aglicônica é a determinante da ação farmacológica enquanto que o grupamento osídico a modula em relação a intensidade. Podem existir na forma de C-glicosídeo ou O-glicosídeo, na dependência do grupamento ao qual a ose esteja ligada.

**Antraquinônicos** são os glicosídeos que possuem um núcleo fundamental relacionado ao antraceno. As drogas que os possuem têm ação catártica, exercendo sua ação pelo incremento do tônus do intestino, principalmente a nível de cólon, e estimular a secreção de água e eletrólitos para a luz do intestino. Exemplos de drogas com princípios antraquinônicos: Cáscara sagrada, Aloe (babosa), Ruibarbo, Sene. Após administração oral da antraquinona a ação ocorre normalmente entre 8 e 12 horas. São indicados para constipação em pacientes que não respondem a laxantes mais brandos e para evacuação intestinal antes de processos cirúrgicos. Os laxantes estimulantes são causadores de dependência, e o uso prolongado pode resultar na perda da função normal de evacuação. Estes glicosídeos também exibem atividade antipruriginosa através de uma ação antimicrobiana de uso tópico, propriedade que justifica a utilização da *Cassia fistula* (Mangerioba do Pará).



Barbaloina

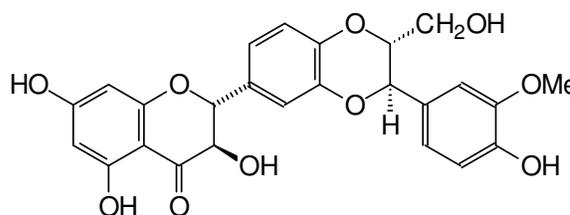
**Saponinas** são os glicosídeos que apresentam as propriedades de formar espuma abundante, associado a um poder hemolítico e esternutatório. Quimicamente têm núcleo esteróide ou triterpenóide, sendo, após hidrólise, denominadas sapogeninas. Apresentam propriedade de diminuir a tensão superficial por apresentarem uma porção hidrofílica (oses) e outra lipofílica (esteróide ou triterpenóide). O maior uso das saponinas continua sendo o de precursor de hormônios esteróides, sendo a principal fonte a diosgenina e botogenina, das espécies de *Dioscorea*; hecogenina, manogenina e gitogenina das espécies de *Agave*; sarsapogenina e smilagenina das espécies de *Smilax*. O uso direto da propriedade dos heterosídeos saponínicos se dá como emulsificante, detergente (Juá), dulcificante (Glicirriz) e adaptógeno (Ginseng). São também usados por sua ação mucolítica, diurética e depurativa.



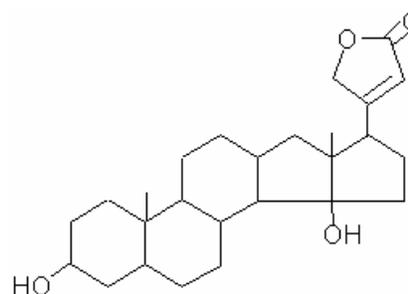
Diosgenina

**Cianogenético** são os heterosídeos que produzem por hidrólise ácida ou enzimática uma ose e uma aglicona capaz de liberar ácido cianídrico. Estes compostos são utilizados como agentes flavorizantes. São relatadas atividade anticâncer para preparações contendo amigdalina, conhecida como laetrila ou vitamina B<sub>17</sub>, mas não tem o reconhecimento do FDA. Observar que a liberação de ácido cianídrico ou seus sais pode levar a reações tóxicas severas, incluindo a morte.

**Flavonóides** compreendem uma das classes de compostos químicos mais largamente distribuída entre as plantas, ocorrendo no estado livre ou na forma heterosídica, bem como variações como derivados metilados, acilados, prenilados ou sulfatados. Devido a grande variação química apresentam-se distribuídos em categorias (flavonas, flavanonas, flavanóis, antocianidinas, isoflavonas, auronas, chalconas), exibindo propriedades químicas e físicas ligeiramente diferentes. Dentre as propriedades farmacológicas podemos citar ação protetora sobre os capilares sanguíneos (rutina, hesperidina), ação em distúrbios circulatórios (ginkgolídeos), ação antiespasmódica, hepatoprotetora (silibina – ilustração acima) e ação anti-oxidante.



**Cardiáticos** são compostos químicos de núcleo esteroidal ou triterpênico presentes na natureza que apresentam uma ação específica e potente sobre o músculo cardíaco. Ocorrem como glicosídeos e a aglicona pode ser de dois tipos: o cardenólido (mais comum) e o bufadienólido. Se houver hidrólise, a aglicona preserva a ação, mas a porção osídica do glicosídeo confere à molécula maior solubilidade, importante para a sua absorção e distribuição no corpo, e a conformação estrutural do açúcar influencia na afinidade da molécula com o receptor. A dose terapêutica destes compostos é cerca de 50 a 60% da dose tóxica, exigindo cuidadosa determinação desta para cada paciente. Algumas drogas que possuem glicosídeos cardiáticos: *Digitalis lanata* Ehrhart., *Digitalis purpurea* L., *Convallaria majalis* L., *Nerium oleander* L. (espirradeira).

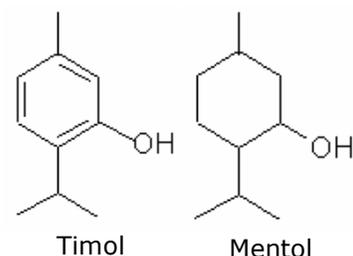


Digitoxigenina

**Cumarínicos** são lactonas derivadas do ácido p-hidroxicinâmico. Em mais de 700 espécies de plantas já se identificou a presença de cumarinas. Apresenta as propriedades flavorizantes, anti-coagulante, anti-espasmódica. Exemplos de plantas que a contêm: *Dipterix odorata* (Aublet) Willdenow, *Torresea cearensis* Fr. All., *Anthoxanthum odoratum* L., *Viburnum prunifolium* L.

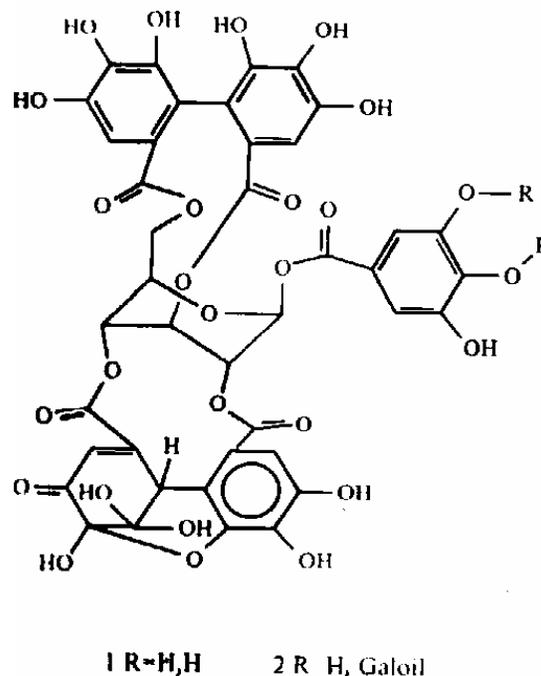
**Alcalóides** são substâncias orgânicas, nitrogenadas, não protéicas, que apresentam potente efeito fisiológico sobre os mamíferos ou outros organismos. Por não se apresentar em grupos homogêneos, tanto do ponto de vista químico, bioquímico ou fisiológico, os alcalóides são dificilmente definidos. As plantas são uma rica fonte de alcalóides, que também podem ser encontrados em animais, fungos e bactérias. Muitos, mas não todos, apresentam propriedades básicas devido a presença do nitrogênio aminado. As melhores fontes de alcalóides são as espécies das famílias Apocinaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae, Rubiaceae, Solanaceae e Berberidaceae. Atualmente são promissoras as pesquisas com Amarillidaceae e Liliaceae. Exemplos de plantas que os contêm: Estramônio (*Datura stramonium* L.), Confrei (*Symphytum officinale* L.), Chá-preto (*Thea sinensis* Sims.), Romã (*Punica granatum* L.), Ipecacuanha (*Cephaelis ipecacuanha* (Brotero) A. Richard).

**Óleos Essenciais** são as principais fontes de odor nas várias partes das plantas. Devido a sua capacidade de se evaporar quando exposto ao ar à temperatura ambiente são chamados óleos voláteis, óleos etéreos ou óleos essenciais. Podem ser encontrados em diversas partes das plantas, por exemplo, nas pétalas (Rosas), nas cascas (Canela do Ceilão), folhas (*Mentha* sp), etc. Apesar de possuírem estruturas químicas bem diferenciadas, possuem um conjunto de propriedades físicas em comum. São insolúveis em água e solúveis em éter, álcool



e muitos solventes orgânicos. Apresentam odor característico e são caracterizados pelo alto índice de refração e capacidade de rotação do eixo óptico. As plantas produtoras de essências que se desenvolvem em diversas partes do mundo geralmente produzem os mesmos componentes, mas com percentuais diferentes, podendo estes variarem para a mesma planta na dependência dos fatores ambientais, como época do ano e hora do dia. Exemplos de plantas com óleos essenciais: Hortelã japonesa (*Mentha arvensis* L.), Alecrim-pimenta (*Lippia sidoides* Cham.).

**Taninos** compreendem um grande grupo de substâncias complexas que estão largamente distribuídas pelo reino vegetal. Quimicamente ocorrem como misturas de polifenóis difíceis de serem separados pelo fato de não cristalizarem. Os taninos são costumeiramente divididos em duas classes químicas: os taninos hidrolisáveis (produzem ácidos fenólicos e açúcar) e taninos condensados ou não hidrolisáveis (são também chamados proantocianidinas). Estes últimos taninos, quando tratados com agentes hidrolíticos, tendem a se polimerizar, resultando em produtos avermelhados, insolúveis, conhecidos como flobafenos. Os taninos formam precipitados com proteínas, alcalóides, sais de cobre, chumbo e estanho; formam complexos coloridos com sais de ferro. Quando aplicados aos tecidos vivos, a reação com as proteínas resulta numa ação denominada de adstringência, sendo o fundamento da aplicação de muitos taninos na terapêutica, como o da estrutura ao lado extraído das folhas e talos da *Spondias mombim* Jacq. Alguns exemplos de plantas ricas em taninos: Aroeira do sertão (*Myracrodruon urundeuva* Fr. All.), Hamamelis (*Hamamelis virginiana* L.), Cajazeira (*Spondias mombim* Jacq.).



Não pretendemos neste breve resumo citar os vários tipos de compostos ativos de plantas medicinais, mas tão somente consolidar a relação entre o efeito fisiológico atribuído a uma determinada espécie vegetal e a presença, nesta, de substâncias químicas responsáveis pelo aludido efeito. A presença destas substâncias são também as responsáveis pela ocorrência de interações medicamentosas e ações tóxicas, e através destas substâncias podemos nos certificar da qualidade da droga ou das preparações derivadas.

### 2.3. Preparação

Tendo sido reconhecida a espécie com que se vai trabalhar, torna-se necessário que se disponha desta espécie em quantidade suficiente para atender a demanda relacionada a produção do fitoterápico, replicação da espécie e respectivo controle de qualidade. Para atingir este objetivo, a espécie deve ser cultivada na extensão adequada ao fim que se propõe, tendo-se, além dos cuidados inerentes ao cultivo de qualquer espécie vegetal, a precaução de **nunca** utilizar pesticidas ou agrotóxicos na área de cultivo. Nos parece claro que a opção pelo fitoterápico deve vir acompanhada do desejo de segurança, o que não seria conseguido se fossem deixados resíduos de agrotóxicos ou de pesticidas na espécie que irá ser usada como matéria-prima para a produção de medicamento. Veja no item 2.4 os ensaios que devem ser efetuados no sentido de identificar e quantificar a presença destes e de outros contaminantes.

Dispondo-se então da espécie vegetal botanicamente selecionada, cultivada sem o uso de agentes químicos contaminantes, iremos seguir tantos passos quantos sejam necessários para preparar a espécie vegetal numa droga capaz de ser armazenada e processada para resultar num preparado intermediário útil na preparação de fitoterápicos. Estes passos podem ser enumerados como sendo: Coleta, Monda, Estabilização, Secagem, Trituração e Armazenamento. A execução e finalidade de cada um se acha descrito a seguir.

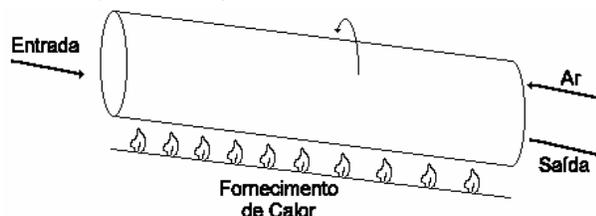
A **Coleta** é realizada através da retirada da parte usada da planta, procurando sempre o material mais saudável, em completo desenvolvimento (a menos que especificado em contrário, como ocorre com a gema terminal de *Psidium guajava*) e com o mínimo de contaminantes (poeira, poluição, adubo, insetos, colônia de microrganismos, etc.). A distribuição de substâncias farmacologicamente ativas nas plantas medicinais não se dá de maneira homogênea em toda a extensão da planta. Portanto, é de se esperar que apenas algumas partes de uma dada espécie podem ser utilizadas com finalidade terapêutica. Através de consulta às diversas farmacopéias e tratados sobre plantas medicinais, encontramos descrições sobre a parte a ser usada de cada espécie medicinal. Pode-se, em alguns casos observar que diferentes partes de uma mesma planta apresentam propriedades inteiramente diferentes, como por exemplo a *Punica granatum* (romãzeira) cujas cascas do caule são tenífugas e as cascas dos frutos têm propriedades anti-inflamatória e antibiótica. Em outros casos toda a planta pode ser utilizada com a mesma finalidade, como a *Phyllanthus niruri* (quebra-pedra). Torna-se imperioso, portanto, que antes de qualquer outra etapa da preparação de uma forma farmacêutica fitoterápica se conheça qual ou quais partes da espécie escolhida pode ser utilizada.

A coleta deve respeitar, para cada espécie, o melhor período, correspondente àquele onde a espécie apresenta maior teor em substâncias ativas. Tendo isto em mente, relacionamos a seguir orientações genéricas quanto ao período de coleta:

Parte usada	Período de coleta
Brotos	Final do Inverno
Caules	Outono
Flores	Desabrochadas, antes de fecundadas
Folhas	Antes da formação do botão floral
Frutos	Maduros
Madeira (lenho)	Inverno
Raízes, rizomas e bulbos	Outono
Ramos floridos	Antes da formação dos frutos

Quando se realiza a coleta, mesmo tomando-se os necessários cuidados quanto a parte a ser utilizada, é muito comum a retirada conjunta de outras partes do mesmo vegetal, de outras espécies cultivadas próximas ou arrastadas por animais ou o vento, de contaminantes depositados sobre o vegetal, enfim, de partes que não correspondem a qualidade daquela desejada. Torna-se imperioso que se realize então uma seleção sobre o material coletado. Esta operação denomina-se **monda** e deve ser conduzida imediatamente após a coleta, podendo ser realizada através de catação manual, lavagem em água corrente, separação em corrente de ar, peneiração, ou qualquer técnica capaz de promover a exclusão de materiais indesejáveis que estejam junto do material vegetal coletado. Nas drogas constituídas de folhas devem ser retirados os talos, inflorescências e flores, além das folhas de má qualidade visualmente detectadas. Nas drogas constituídas de cascas, pode ser necessário que se retire o súber, restando então a entrecasca. Nas drogas constituídas de raízes ou rizomas é necessário de se faça uma lavagem escrupulosa para evitar a manutenção de elevada carga microbiana nas mesmas advinda do contato com o solo.

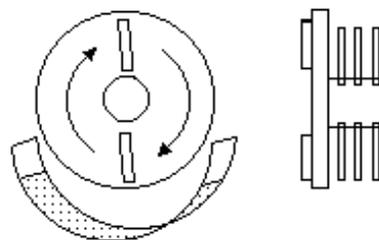
Toda parte da planta que é coletada passa por um processo de degeneração celular através de mecanismos bioquímicos não controlados tanto mais rapidamente quanto mais ricas em umidade, enzimas e constituídas de tecidos frágeis (folhas, flores). Devido a este fato pode ser necessário que se proceda à **estabilização**, que é realizada com a finalidade de neutralizar a ação enzimática a que estão sujeitos os princípios ativos de drogas vegetais, tornando-os, muitas vezes, inativo. Em alguns casos é desejável a ação enzimática para que ocorra a transformação de precursores em substâncias ativas ou a eliminação das formas tóxicas. Ex.: Amêndoas Amargas (produção de benzaldeído-cianidrina), Mostarda Preta (produção de isotiocianato de alila) e Baunilha (produção de vanilina). A estabilização pode ser conseguida pela desnaturação da enzima através do aquecimento a seco (em estufa pré-aquecida) ou a úmido (vapor de álcool) durante pequeno lapso de tempo. Deve-se observar, no entanto, as limitações impostas por cada planta em ser submetida a condições de elevada temperatura, considerando a manutenção da quantidade e integridade dos ativos na droga a ser processada. Temos conseguido bons resultados através da estabilização por calor seco, submetendo a droga a temperatura de 100°C durante 10 minutos. Ao lado apresentamos uma estrutura que é adequada ao processo de estabilização e secagem da droga numa única operação, operando continuamente, pois à medida que a droga vai sendo introduzida no cilindro, vai sofrendo aquecimento, desnaturação das enzimas, evaporando a umidade, saindo já estabilizada e seca.



A **dessecação (secagem)** visa a redução da umidade de modo a poder ser estocada sem risco de proliferação microbiana, facilitando o processo de trituração e diminuindo a ação enzimática. É realizada por aquecimento a 40-45°C, à sombra e, para drogas com substâncias termo-lábeis, a dessecação deve ser realizada à temperatura ambiente, protegendo-as da ação predatória de aves, roedores e insetos. Para tanto, pode-se utilizar o esquema proposto acima, regulando-se convenientemente a intensidade de aquecimento, velocidade de rotação e ângulo de inclinação do cilindro, associados a velocidade de alimentação da droga. Por outro lado, pode-se utilizar construções bastante simples, constituídas de tela plástica em armação de madeira (pode ser usado também o PVC ou aço) tomando a conformação de bandejas, que receberão a droga e serão introduzidas numa estrutura fixa com os necessários suportes para várias destas bandejas. É um processo descontínuo e requer alguns cuidados como a utilização de apenas uma espécie de cada vez por estrutura de secagem, proteção contra o sol, chuva, poeira, aves, insetos e roedores, além de aeração suficiente para a retirada da umidade liberada pela planta. A aceleração deste último processo pode ser realizada através do uso de aparelhos de desumidificação do ar que, funcionando de modo ininterrupto, pode acelerar o processo de secagem em até 5 vezes.

A seguir a droga seca sofre o processo de **trituração** que é realizada com o objetivo de se conseguir partículas de reduzido tamanho, na tenuidade que se deseja. Para tanto vale-se de cortadores para a redução grosseira do tamanho da droga, seguindo-se a ação de moinhos que na sua maioria têm como acessório malhas de diferentes aberturas. A droga colocada no interior do moinho só sairá quando tiver seu tamanho reduzido a partículas de diâmetro igual ou menor que a abertura da malha acoplada ao mesmo. Noutros casos a tamização deverá ser realizada depois da moagem, devolvendo-se o resíduo da tamização para dentro do moinho, repetindo-se esta operação até que não se obtenha rendimento satisfatório ou não haja mais resíduo a tamisar. Para a elaboração de tinturas, é suficiente a utilização de tamises de números III ou IV, resultando em pó de diâmetro entre 0,28 e 0,54mm, denominado pó moderadamente grosso. Para a elaboração de cápsulas, deve-se utilizar tamises números V ou VI, o que resultará em pó de diâmetro aproximado de 0,17 ou 0,14mm, respectivamente, denominados pós finíssimos.

### Esquema de funcionamento do Moinho de facas e martelos



Depois de convenientemente trituradas, as drogas serão **armazenadas** até a necessidade de se produzir o fitoterápico ou um intermediário. Como qualquer outra matéria prima que se destine à produção de medicamento, a droga vegetal deve ser armazenada em local limpo, seco, à sombra e à temperatura ambiente. Algumas necessitam ser protegidas contra a luz. O frasco, recipiente ou saco onde estiver colocada a droga triturada deve ser fechado convenientemente procurando evitar que a mesma reabsorva a umidade perdida por ocasião da sua secagem, não permita a contaminação cruzada nem o ataque de insetos. É recomendado que drogas diferentes sejam armazenadas em armários, prateleiras ou estrados diferentes, dispostos de forma a que venham a ser usadas primeiramente as mais antigas. Devem ser identificadas através de rótulos com as seguintes informações mínimas:

Nome da Planta		
<i>Denominação científica</i> Classificador		
<b>COLETA</b>		
Data:	Local:	Resp:
<b>SECAGEM</b>		
Data:	Resp:	
<b>TRITURAÇÃO</b>		
Data:	Resp:	
<b>ARMAZENAMENTO</b>		
Data:	Quantidade:	
Resp:		

Outras recomendações importantes a respeito da armazenagem:

- Não misturar no mesmo recipiente drogas processadas em épocas diferentes;
- Eliminar imediatamente as drogas onde se constatou a presença de contaminação microbiana ou infestações com insetos;
- Periodicamente fazer escrupulosa limpeza no local de armazenagem, eliminando todos os resíduos;
- Segundo as Boas Práticas de Fabricação, é necessário um rígido controle de temperatura e umidade do local do armazenamento das drogas.

#### 2.4. Controle de Qualidade

É oportuno que já neste momento se aborde este assunto, dado que a qualidade de tudo o que vier a ser produzido a partir da droga triturada vai depender das condições em que esta

foi processada. Além disto, a realização de ensaios de verificação da qualidade da droga no estágio em que esta se encontra neste momento é mais fácil do que depois da droga sofrer processos extrativos ou formulada como medicamento. A seguir passamos a discutir alguns ensaios que devem ser realizados durante cada etapa do processamento e aqueles que devem ocorrer depois da droga já seca e triturada.

Para controle do rendimento do material coletado é importante que se relacione a quantidade de material fresco total coletado com aquele que é obtido ao final de todo o processamento. Desta forma pode-se, para cada condição de cultivo, determinar a proporção entre área cultivada e quantidade de fitoterápicos produzida. Este primeiro controle é realizado apenas com o auxílio de uma balança com capacidade apropriada e a manutenção de registros, onde deve constar dados como data da coleta e respectiva quantidade, data da monda e respectiva quantidade resultante desta operação, data de início e do final da secagem e quantidade resultante, associado a percentual de perda de peso correspondente a umidade da planta, data da trituração e quantidade final aproveitada. Ao longo de um determinado período de tempo, por exemplo um ano, se fará o acompanhamento da evolução quanto ao aproveitamento da droga e tomadas as medidas cabíveis buscando a otimização dos resultados, traduzida pelo maior aproveitamento da espécie cultivada.

Os ensaios laboratoriais de avaliação da qualidade da droga compreendem basicamente:

- Observação macroscópica e microscópica da droga fresca e seca, inteira e triturada
- Determinação de umidade, na droga fresca e naquela seca e triturada
- Identificação e dosagem de substâncias ativas ou marcadores, realizada na droga seca e triturada
- Determinação da quantidade de matéria orgânica estranha, na droga seca triturada grosseiramente
- Determinação de resíduos de pesticidas
- Determinação da presença de arsênio e metais pesados
- Determinação da quantidade de microrganismos viáveis

As técnicas sugeridas para estas determinações estão relacionadas no item 5.5

### 3. A EXTRAÇÃO

A droga vegetal dessecada e triturada pode, em alguns casos, ser diretamente utilizada como fitoterápico, quer como pó dosado para a preparação de chás ou adição a alimentos, ou pó fino para ser encapsulado. Na maior parte das vezes a droga é processada de forma a resultar numa solução extrativa contendo as substâncias de interesse terapêutico e deixando um resíduo constituído de material inerte ou que não têm interesse para a obtenção de medicamentos. Discutiremos neste momento a obtenção das soluções extrativas, suas características e derivados.

#### 3.1. Fundamentos teóricos

Uma solução extrativa é a que resulta da dissolução parcial de uma droga de composição heterogênea num determinado solvente. O solvente utilizado é capaz de dissolver e carrear apenas alguns dos constituintes, ficando a maior parte por dissolver, constituindo o que se designa por marco ou resíduo, sendo este, basicamente, o que a diferencia de uma solução verdadeira. Tenciona-se com esta operação extrair das drogas os constituintes que possuem atividade farmacológica, que podem pertencer a uma ou mais das seguintes classes de componentes: alcalóides, taninos, heterosídeos flavonônicos, antraquinônicos, cumarínicos, antociânicos, saponínicos, cardioativos, cianogenéticos, resinas, bálsamos, essências, etc.

##### 3.1.1. Fatores que influenciam a obtenção de solução extrativa

Torna-se evidente que para atingir este objetivo, o preparo de uma solução extrativa depende fundamentalmente da **seletividade do solvente** utilizado para cada um dos grupos de substâncias acima referidos. Outras características desejáveis para os solventes é

que sejam econômicos e conservadores. Dentre os solventes comumente utilizados para a preparação de extratos, temos a água e o álcool como principais, auxiliados por glicerina, propilenoglicol, acetona. A acetona, especificamente, deve ser eliminada na sua totalidade antes que o extrato venha a ser utilizado como medicamento. Diversos outros solventes podem ser utilizados, sempre objetivando a retirada dos componentes úteis de forma o mais seletiva possível. Para melhor ilustrar a importância que se reveste a seleção do solvente, a tabela a seguir lista a solubilidade de substâncias vegetais em meio aquoso, alcoólico ou hidroalcoólico.

Substância	Água	Etanol	Mistura água-álcool
<b>Princípios ativos</b>			
Bases de Alcalóides	muito difíclm. solúvel	solúvel	difícilmente solúvel
Sais de alcalóides	facilmente solúvel	solúvel	facilmente solúvel
Heterosídeos	facilmente solúvel	facilmente solúvel	facilmente solúvel
Substâncias amargas	facilmente solúvel	facilmente solúvel	facilmente solúvel
Taninos	facilmente solúvel	facilmente solúvel	solúvel
Óleos essenciais	difícilmente solúvel	solúvel	muito difíclm. solúvel
Bálsamos, resinas	muito difíclm. solúvel	solúvel	difícilmente solúvel
Açúcares	facilmente solúvel	solúvel	solúvel

Substância	Água	Etanol	Mistura água-álcool
<b>Outras substâncias</b>			
Óleos, Cêras	muito difíclm. solúvel	muito difíclm. solúvel	muito difíclm. solúvel
Amido	difícilmente solúvel	muito difíclm. solúvel	muito difíclm. solúvel
Celulose	muito difíclm. solúvel	muito difíclm. solúvel	muito difíclm. solúvel
Pectinas	solúvel	muito difíclm. solúvel	difícilmente solúvel
Albuminas	solúvel	precipitação	difícilmente solúvel
Sais inorgânicos	solúvel	difícilmente solúvel	difícilmente solúvel - sol.

Considerando que o processo extrativo ocorre através da difusão do solvente através da parede celular que constitui a droga, vários são os fatores que influenciam a dissolução extrativa, devendo sempre serem considerados quando da sua realização. Assim, o **estado de divisão** da droga tem influência decisiva nos processos de dissolução extrativa, pois aumentando o grau de ténuidade de um pó tem-se aumentada sua superfície total de contato com o solvente, o que, por si só já eleva a velocidade de difusão dos princípios ativos carregados pelo solvente. Ocorre que, durante as operações preliminares (estabilização, secagem, trituração) dá-se também a ruptura da parede das células que encerram tais princípios, favorecendo ainda mais o contato destes com o líquido extrator. Deve-se observar, entretanto, que uma excessiva diminuição do tamanho das partículas resultará num aumento de dificuldade da passagem do solvente através da droga pulverizada devido a maior tendência a formar aglomerados e a diminuição do espaço intersticial, concorrendo para aumentar o tempo necessário à percolação ou à filtração desta.

Ainda considerando o papel da difusão nos processos extrativos, compreendemos porque a **agitação** desempenha um papel de grande influência na velocidade de dissolução, podendo abreviar, consideravelmente, a duração de um processo extrativo. Isto ocorre porque a agitação torna possível o contato da droga com solvente menos concentrado do que o seria quando a extração ocorre sem agitação, pois este último propicia a formação das zonas de concentração ao redor de cada partícula da droga. Podemos comparar esta afirmativa com a obtenção de uma solução simples, cujo processo também é mediada pela difusão, imaginando a dissolução de um grânulo de permanganato de potássio (KMnO<sub>4</sub>) em água. Se apenas deixarmos em contato o soluto e o solvente, a velocidade de dissolução irá ocorrer de maneira extremamente lenta, ao passo que se submetermos a mistura a uma pequena agitação, iremos acelerar bastante a obtenção da solução. O mesmo se passa, e até com maior intensidade com as drogas que, além do material solúvel no solvente, tem muito mais substâncias insolúveis, dificultando o processo de extração das primeiras.

Do mesmo modo é de se compreender que quanto maior for o **tempo** de contato da droga com o solvente mais completa será a extração, pois será dada mais oportunidade de ocorrer

um maior fluxo de difusão do solvente através da parede celular da droga contribuindo para equilibrar a concentração de ativos dentro e fora dos seus tecidos. Este tempo de contato se faz necessário pois (a) a solubilidade dos ativos no solvente não se dá de forma instantânea e (b) estes ativos geralmente se encontram revestidos por uma parede celular que impede o contato direto deste com o solvente. Assim, se inicialmente (tempo 0) tivermos uma determinada concentração de ativos na droga ( $C_0$ ), ao final de um certo intervalo de tempo (t) de contato desta com um solvente ocorrerá uma diminuição da concentração no interior da droga ( $C_t < C_0$ ), ao passo que se eleva a presença destes junto ao solvente. A expressão matemática desta afirmativa pode ser dada pela primeira Lei de Fick que indica que a taxa de difusão (f) é proporcional ao gradiente de concentração (dC/dx):

$$f = -D \frac{dC}{dx}$$

onde D é o coeficiente de difusão, que depende de vários dos fatores que afetam a obtenção de solução extrativa.

No entanto, dependendo do tipo de solvente utilizado e do método extrativo, o prolongamento do tempo de contato pode conduzir à degradação do extrato obtido, pela ocorrência de hidrólise, fermentações, ou outros processos que diminuem a qualidade do extrato, como o que ocorre se o solvente for a água ou soluções alcoólicas muito diluídas (abaixo de 20%). O prolongamento do tempo de contato também leva a dissolução daqueles materiais de menor solubilidade, nem sempre interessantes para o extrato que se propõe a obter. Portanto, é importante que sejam obedecidas as condições especificadas para a obtenção da solução extrativas visando a sua constância de qualidade entre um e outro lote produzido. Além do tempo de contato, que deixa subtendida uma condição estática, devemos considerar o tempo necessário para a passagem do solvente através da droga, que, sendo finita, nos leva a considerá-lo em termos de velocidade de escoamento do solvente. Neste sentido, tanto menor esta velocidade, maior o equilíbrio ocorrerá entre a concentração de ativos neste e na droga, propiciando melhor rendimento extrativo. Recomenda-se 3 velocidades de percolação:

Denominação	Velocidade	Aplicação
Lenta	1 a 3 mL/min/Kg de droga	Drogas constituídas de tecido lenhoso, com material de baixa solubilidade ou em grandes concentrações.
Normal	3 a 5 mL/min/Kg de droga	Estágio intermediário entre as duas situações – uso geral
Rápida	5 a 10 mL/min/Kg de droga	Drogas constituídas de tecido frágil, com material de boa solubilidade e em pequenas concentrações

A **temperatura**, contribuindo diretamente para a solubilização das substâncias, diminuição da viscosidade do solvente e aumento da velocidade de difusão, pode em alguns casos ser utilizada para facilitar a extração, dando origem a processos especiais denominados digestão (quando ocorre a 35-40°C), infusão e decocção. Não se deve fazer uso de aumento de temperatura quando as substâncias a serem extraídas sejam termo-lábeis ou se volatilizarem (óleos essenciais) com facilidade. A temperatura é também um fator que contribui para o aumento da velocidade de muitas reações orgânicas, podendo contribuir para a ocorrência de hidrólises, oxidações e decomposições.

Quando um líquido é colocado em contato com uma superfície sólida, duas forças antagônicas começam a atuar: uma é a **tensão superficial**, propriedade dos líquidos de oferecerem a menor superfície para contato com outro meio, levando-os a adquirir a forma esférica. A outra é decorrente da maior ou menor capacidade que tem os sólidos de absorver líquidos. Há de se compreender que a diminuição da tensão superficial do líquido ou o aumento das propriedades absorptivas do sólido, levam a um contato mais amplo entre a droga e o líquido extrator, tendo como conseqüência um maior rendimento extrativo. A utilização de tensoativos, que deve ser sempre de natureza não iônica, como os polissorbatos, pode ser útil quando se deseja extrair substâncias lipossolúveis com o uso de solvente hidrofílico, sendo possível, depois da extração, eliminar o tensoativo e recolher as substâncias que foram extraídas. No entanto, a utilização de substâncias com ação

tensoativa pode também acelerar o processo de degradação dos ativos contidos no extrato, resultando em diminuição do período útil para a utilização do extrato assim obtido.

Em determinadas drogas, coexistem o princípio ativo e substâncias outras que contribuem significativamente para facilitar ou dificultar o processo extrativo. Assim, muitas drogas alcalóideas contêm ácidos orgânicos (málico, tartárico, mecônico, cítrico, etc.) que, ligados aos respectivos alcalóides, tornam-os mais solúveis em meios mais polares (mais aquosos). Da mesma forma, drogas ricas em princípios cardiativos encerram também substâncias de natureza saponínica que facilitam a extração daquele que tem a atividade farmacológica desejada. Constituem o que se denomina **substâncias intrínsecas**. Também como componentes intrínsecos são os óleos vegetais e as ceras, pectinas, proteínas, que dificultam o processo extrativo por sua insolubilidade no líquido extrator, ou por provocar precipitação ou gelificação, diminuindo ou impedindo a extração dos ativos.

Por outro lado, é comum haver a necessidade da adição de agentes que facilitem a dissolução e conseqüente extração do princípio ativo das drogas. A adição de ácidos minerais ou orgânicos ao líquido extrator facilita a extração de substâncias que se comportam como bases fracas, como os alcalóides, desde que o solvente seja de natureza hidrofílica. Da mesma forma, a alcalinização do meio aquoso leva a extração em maior quantidade de substâncias que têm caráter ácido fraco, como as naftoquinonas. O uso de glicerina se justifica para impedir ou dificultar a precipitação dos taninos durante a armazenagem do extrato. Estas substâncias adicionadas ao líquido extrator com a finalidade de melhorar o processo extrativo sem interferir com a tensão superficial, são denominadas **substâncias extrínsecas**.

### 3.1.2. Cálculos mais comuns

Para a realização do processo extrativo e produção do fitoterápico, são utilizados comumente alguns recursos matemáticos com as seguintes finalidades:

- Expressão da concentração
- Diluição do álcool e outras soluções
- Correlação entre quantidade de droga e quantidade de solvente e quantidade de extrato
- Determinação do tempo de percolação
- Cálculo do volume contido num determinado recipiente
- Adição de componentes às formulações

#### **Expressão da concentração**

A expressão de concentração de uma solução extrativa não ocorre sempre da mesma forma que para as soluções verdadeiras, onde você tem uma determinada quantidade de soluto constituído por uma única substância (peso molecular conhecido) dissolvido num conhecido volume de solvente. Neste caso, podemos expressar a concentração em termos percentuais (gramas ou mL do soluto em uma quantidade total de 100 g ou mL de solvente), razão de proporcionalidade (1:5, 1:10, etc.), normalidade, molaridade, Eq/L, mEq/litro, etc.

No caso das soluções extrativas, podemos utilizar uma das seguintes opções:

- Correlacionar a quantidade percentual de droga que foi utilizada para a obtenção de uma solução extrativa;
- Expressar a concentração em termos de resíduo sólido total;
- Correlacionar a quantidade de ativos que se tem na droga e a quantidade presente na solução extrativa;
- Expressar diretamente a quantidade de ativos presentes na solução extrativa.

Na primeira situação, atribuímos à solução uma concentração em termos percentuais cujo valor representa a quantidade de droga utilizada para se obter 100mL da solução. Observe que esta opção só deverá ser utilizada caso não se disponha de nenhum parâmetro analítico capaz de se verificar a concentração do extrato por nenhuma das outras opções, seja pelo desconhecimento dos ativos ou pelo não acesso ou inexistência de metodologia para a determinação da sua quantidade. Acompanhando esta explicação, exemplificaremos algumas situações e respectivo significado:

- **Extrato de confei a 50%** → para preparar 100mL de extrato foram utilizadas 50g das folhas de confei dessecadas e trituradas;
- **Extrato de pau d'arco a 20%** → para preparar 100mL de extrato foram utilizados 20g do cerne de pau d'arco dessecado e triturado;
- **Tintura de alecrim-pimenta** → por ser uma droga não heróica, sua concentração deverá ser de 20%, ou seja, para preparar 100mL de tintura foram utilizados 20g das folhas de alecrim-pimenta dessecadas e trituradas;
- **Tintura de beladona** → por ser uma droga heróica, sua concentração deverá ser de 10%, ou seja, para preparar 100mL de tintura foram utilizados 10g das folhas de beladona dessecadas e trituradas.

Na segunda situação, a solução tem sua concentração expressa em termos de quantidade percentual de resíduo seco total, determinada através da evaporação sob pressão reduzida de uma alíquota da solução extrativa, pesando o resíduo sólido resultante e expressando sua equivalência em termos de 100mL de extrato. Apresenta vantagens em relação ao método anterior pelo fato de se poder, com mais parâmetros de controle, chegar a padronização do extrato produzido. Ou seja, se para determinada droga, em condições adequadas se obtém um extrato com resíduo sólido correspondente a 2,5%, admitindo-se pequenas variações, pode-se sempre obter extratos com este mesmo valor de resíduo nas futuras preparações. Por outro lado, apenas a manutenção do teor em resíduo sólido não significa que as substâncias presentes no resíduo sejam as mesmas e nas mesmas quantidades entre as diferentes preparações. Além disso, nas amostras adquiridas de outros fabricantes podem ser encontradas substâncias que são adicionadas ao extrato que, mesmo servindo a outras finalidades, podem contribuir para um aumento no teor de resíduo sólido, como com a utilização de parabenos como conservantes. Alguns exemplos para consolidar:

- **Extrato de barbatimão com 5% de resíduo sólido** → significa que quando se evapora uma alíquota de 10mL deste extrato, deve resultar num resíduo de 0,5g
- **Extrato de hamamelis com 1% de resíduo sólido** → significa que ao evaporar 10mL deste extrato, deve resultar num resíduo de 0,1g.

O terceiro método de expressão de concentração de soluções extrativas é de muito maior valor que os dois anteriores, porém mais difícil de ser realizado, pois compreende a determinação quantitativa dos ativos presentes na droga e o mesmo ensaio feito no extrato. A seguir, os valores são correlacionados e expresso o resultado em termos percentuais ou como razão de proporcionalidade. Alguns exemplos:

- **Extrato de confei a 50%** → em cada 100mL do extrato estão todos os ativos que existem em 50g da droga que lhe deu origem, ou que cada mL do extrato corresponde a 0,5g da droga em termos de ativos;
- **Extrato de pau d'arco a 20%** → em cada 100mL do extrato estão todos os ativos que existem em 20g da droga que lhe deu origem, ou que cada mL do extrato corresponde a 0,2g da droga em termos de ativos;
- **Tintura de alecrim-pimenta** → por ser uma droga não heróica, sua concentração deverá ser de 20%, ou seja, em cada 100mL da tintura estão todos os ativos que existem em 20g da droga que lhe deu origem, ou que cada mL da tintura corresponde a 0,2g da droga em termos de ativos;
- **Tintura de beladona** → por ser uma droga heróica, sua concentração deverá ser de 10%, ou seja, em cada 100mL da tintura estão todos os ativos que existem em 10g da droga que lhe deu origem, ou que cada mL da tintura corresponde a 0,1g da droga em termos de ativos.

O último método de expressão de concentração é o mais claro, pois representa diretamente a quantidade ou a concentração dos ativos presentes no extrato. Para ser utilizado torna-se necessário que se realize sobre o extrato uma análise com vistas a identificação e quantificação dos seus ativos e, assim, poder apresentar o resultado como o teor destes na preparação. O valor pode ser apresentado em termos percentuais, representando a quantidade de ativos presentes em 100mL ou em 100g da preparação, seja ela um extrato líquido ou sólido, respectivamente. Alguns exemplos:

- Extrato seco de *Ginkgo biloba* com 24% de ginkgolídeos → significa que em cada 100g do extrato seco de *Ginkgo biloba* devem ser encontrados 24g de ginkgolídeos.

- Extrato de *Passiflora* com 1,5% de flavonóides → significa que em cada 100mL do extrato de *Passiflora sp.* devem existir 1,5g de flavonóides totais, expressos como vitexina.

Muita atenção deve ser tomada com a expressão dos valores da potência de uma determinada solução extrativa ou no momento de especificar a qualidade do extrato a ser adquirido de qualquer fornecedor, principalmente para que não haja confusão entre o primeiro e o terceiro método, ou ainda para que não se deixe levar por um valor elevado de resíduo seco, que, conforme demonstrado, nem sempre este significa uma qualidade superior em relação a um outro extrato com menor valor.

### **Diluição do álcool e outra soluções**

Outra importante atividade desenvolvida na preparação de fitoterápicos é a preparação de soluções com gradação alcoólica as mais diversas. Ou ainda, quando se deseja realizar a diluição de soluções extrativas concentradas para a obtenção de uma outra de menor concentração ou a forma final do fitoterápico. Para realizarmos tais atividades, devemos ter sempre em mente a idéia de que a forma como se expressa a concentração e as quantidades a serem manipuladas já nos fornecem todas as informações necessárias para a realização da diluição. Assim sendo, basta que façamos a aplicação da fórmula clássica de diluição de soluções:

$$C_1.V_1 = C_2.V_2$$

onde  $C_1$  e  $C_2$  representam a concentração da solução antes e depois da diluição, respectivamente

e  $V_1$  e  $V_2$  representam o volume da solução antes e depois de sofrer a diluição, respectivamente.

Para a utilização da equação acima é necessário que se conheça, pelo menos, três dos valores, para que o quarto possa ser calculado. Note que, mais importante do que conhecer a fórmula é saber como utilizá-la, e este conhecimento é facilmente adquirido com a prática. Apresentamos alguns exemplos para a aplicação da fórmula:

- *Diluição de álcool a 95% v/v para a obtenção de 1500mL de álcool a 40% v/v*  
 Nota-se que 95% representa a concentração da solução antes de ser diluída =  $C_1$   
 40% deverá ser a concentração da solução após ser diluída =  $C_2$   
 1500mL deverá ser o volume final de solução diluída a ser obtida =  $V_2$

Resta determinarmos qual o volume de álcool a 95% deve ser utilizado para, diluído com água, resulte numa solução com teor alcoólico de 40%:

$$95\% \cdot V_1 = 40\% \cdot 1500\text{mL} \quad \leftarrow \rightarrow \quad V_1 = 40\% \cdot 1500\text{mL} / 95\% \quad \leftarrow \rightarrow \quad \boxed{V_1 \cong 631,6\text{mL}}$$

- *Preparação de 2000g de Pomada de confrei a 5% a partir do de Extrato de confrei a 50%.*

Nota-se que 50% representa a concentração da solução antes de ser diluída =  $C_1$   
 5% deverá ser a concentração da solução após ser diluída =  $C_2$   
 2000g deverá ser a quantidade final da preparação a ser obtida =  $V_2$  (?)

Resta determinarmos qual o volume de extrato a 50% deve ser utilizado para, incorporado em veículo adequado, resulte numa pomada com concentração de 5%.

Observa-se, porém que enquanto a quantidade final da preparação é medida em gramas, portanto unidade de massa, o extrato utilizado é uma solução. No entanto, a quantidade equivalente de confrei em ambas as preparações é que nos interessa que seja igual em ambas as preparações, conforme demonstrado a seguir:

2000g de pomada a 5% de confrei, significa que terá um total de 100g de confrei;  
 A quantidade de extrato de confrei a 50% preparado a partir de 100g das folhas secas e trituradas, é de 200mL, portanto, serão necessários 200mL de extrato de confrei a 50% para se obter 2000g de pomada de confrei a 5%. Este mesmo resultado é obtido com a aplicação da equação acima descrita.

- Determinar a concentração final de cada um dos constituintes presentes no Extrato de Cumaru a 20% quando este é transformado em xarope através da diluição deste para um volume que corresponde a 4 vezes o volume inicial. A composição do extrato de cumaru a 20% é a seguinte:

Cumaru (casca de <b>Torresea cearensis</b> Fr. All.)	20,0g
Nipagin (metilparabeno)	0,6g
Álcool etílico a 40% v/v q.s.p.	100,0mL

Aplicando a equação geral de diluição, verificamos que se o volume final ( $V_2$ ) é 4 vezes o volume inicial ( $V_1$ ), podemos observar como ficará a concentração final ( $C_2$ ) em relação a concentração inicial ( $C_1$ ):

$$V_2 = 4 \cdot V_1$$

$$C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot 4 \cdot V_1 \quad \leftrightarrow \quad C_2 = C_1 / 4$$

Este resultado é válido para cada um dos constituintes do extrato a ser diluído, verificando-se então que a concentração de cada um será de 5% para o cumaru, 0,15% para o nipagin e 10% para o álcool etílico.

### **Correlação entre quantidade de droga, quantidade de solvente e quantidade de extrato**

Mais a frente serão definidas as formas extrativas e respectivas concentrações que, como vimos acima, pode ser expressa de diversas formas. Para a preparação destas formas extrativas, invariavelmente partimos de uma determinada quantidade de droga, à qual devemos tratar com um volume de solvente com o intuito de obter um esperado volume de extrato. Neste momento devemos nos familiarizar com os cálculos envolvidos com esta prática.

Como utilizamos a droga seca e triturada, é de se esperar que parte do solvente utilizado fique embebido na droga tanto interna como externamente, sendo, pois, necessário determinar qual é esta quantidade, para sempre adicionarmos este valor ao volume a ser preparado de extrato. Tomemos a seguinte situação como exemplo:

*Preparar tintura de alecrim-pimenta (**Lippia sidoides** Cham.) a partir de 300g de droga (folhas) seca e triturada, usando álcool a 70% v/v como líquido extrator.*

Inicialmente, determinamos qual o volume de tintura a ser preparado com a quantidade especificada de droga, para depois determinarmos qual a quantidade de solvente será utilizada. As tinturas de drogas não-heróicas são preparadas com uma concentração de 20% (segundo os métodos 1 e 3 de expressão de concentração), daí resultando que com 20g de droga prepara-se 100mL de tintura e, portanto, com 300g serão obtidos 1.500mL de tintura. A este valor devemos adicionar a quantidade que ficará absorvida pela droga, cujo volume depende do conteúdo residual em umidade, do grau de trituração (tenuidade do pó) e do grau de compactação desta no percolador. Como estes valores são diretamente dependentes dos procedimentos operacionais de cada laboratório, o volume adsorvido deve ser determinado experimentalmente por cada um, sugerindo-se a seguinte técnica:

Prepare um volume de solvente correspondente ao dobro do volume de tintura ( $2 \cdot V_t$ ) a ser obtida e, depois de realizar todas as operações necessárias a obtenção da tintura, medir o volume restante ( $V_r$ ) de solvente e calcular a quantidade absorvida ( $V_a$ ) com a fórmula:  $V_a = V_t - V_r$

Logo se percebe que o volume de solvente ( $V_s$ ) a ser preparado corresponde a soma  $V_t + V_a$ . No entanto, estes valores foram determinados para uma específica quantidade de droga, tornando-se necessário que se tenha um mecanismo para correlacionar estes valores para quaisquer quantidades a serem processadas. Podemos então criar um fator, que

denominaremos **fator de solvente**, determinado através da seguinte fórmula:  $f = V_s/V_t$ , devendo-se observar que este é sempre maior que 1.

### **Determinação do tempo de percolação**

Quando foram considerados os fatores que influenciam o processo extrativo, verificamos a importância que tem a velocidade de percolação, que se segue a um determinado tempo de maceração, também de muita importância. Neste sentido, e já sabendo como determinar o volume da preparação a ser obtida, é fácil se determinar por quanto tempo se estenderá a percolação até sua finalização. Ainda usando o exemplo anterior, e considerando uma velocidade de percolação alta (10mL/min/Kg de droga), vamos determinar qual o tempo necessário para o processamento:

- Já sabemos que o volume de tintura ( $V_t$ ) a ser obtida é de 1500mL ;
- A velocidade de percolação ( $V_p$ ) é de 10mL/min/Kg de droga;
- A quantidade ( $q$ ) de droga é de 300g;
- A velocidade nominal ( $V_n$ ) de percolação será:  $q \cdot V_p / 1000 \rightarrow 300 \cdot 10 / 1000 = 3\text{mL/min}$ .
- E o tempo ( $t_p$ ) de percolação, em minutos, será:  $V_t / V_n \rightarrow 1500 / 3 = 500$  minutos
- Transformando-se em horas, temos:  $500/60 = 8$  horas e 20 minutos.

Podemos repetir este cálculo para qualquer quantidade da mesma droga e verificaremos que o tempo de percolação será sempre o mesmo, pois a velocidade nominal de percolação será sempre alterada em função da quantidade de droga a processar. Matematicamente, **para uma tintura de droga não heróica**, temos:  $V_t = 5 \cdot q$  e o tempo de percolação  $t_p = (5 \cdot q \cdot 1000)/(q \cdot V_p)$ , simplificado passa a ser independente da quantidade da droga utilizada, ou seja  $t_p = 5000 / V_p$

### **Cálculo do volume contido num determinado recipiente**

A maioria dos recipientes usados na preparação de medicamentos tem o formato cilíndrico, como os tanques de aço, com capacidades que vão dos 5 aos 1000 litros. Alguns deles vêm acompanhados de uma régua graduada com o volume correspondente a cada altura de líquido contido no respectivo recipiente. Desta forma é sempre possível saber quanto está sendo processado ou quanto falta para completar o volume a ser produzido. Em outros este dispositivo não existe, sendo necessário a adoção de técnicas que nos permita conhecer o volume contido num determinado recipiente. Naqueles de pequeno volume, isto pode ser feito através de calibração do recipiente usando uma proveta com capacidade volumétrica compatível com o intervalo entre as medidas a serem marcadas. Por exemplo: para um recipiente com capacidade para 10 litros e marcação em intervalos de 500mL, deve ser usada uma proveta com esta capacidade para, através da adição sucessiva, se possa realizar a marcação do nível do líquido no recipiente. Esta marcação pode ser feita usando um prego cuja cabeça batida contra a parede do recipiente deixe uma reentrância que claramente indique a altura correspondente ao volume medido.

No entanto, nem sempre será possível recorrer a este método, sendo então necessário fazer uso de cálculos para a marcação do volume do recipiente cilíndrico. Para tanto, se faz uso das medidas do raio ( $r$ ) interno do recipiente, com o qual se calculará a área ( $A$ ) da superfície da base através da fórmula:

$A = \pi \cdot r^2$  Esta área quando multiplicada pela altura ( $h$ ) da coluna de líquido contido no recipiente fornece o volume ( $v$ ) de líquido ( $v = A \cdot h$ ). Sendo desejada a calibração do recipiente, bastará então fazer a divisão do volume ( $v$ ) a ser calibrado pela área ( $A$ ) da base, encontrando então a altura que corresponde ao volume:  $h = v / A$ . Deve-se lembrar que todas as medidas devem ser feitas na mesma unidade, por exemplo, se usarmos o centímetro como unidade de medida do raio, este também deve ser usado para medir a altura, resultando um volume a ser expresso em  $\text{cm}^3$  ( $1000\text{cm}^3 = 1$  litro).

**Adição de componentes às formulações**

Vamos considerar um exemplo prático para, ilustrando, explicar o cálculo da adição de componentes às formulações. Tomemos a preparação de Elixir de Aroeira 7% a partir do seu extrato fluido, sabendo que este contém 1% de metilparabeno como conservante e na sua obtenção foi utilizada a glicerina na concentração de 10%. A fórmula final do Elixir de Aroeira deve ser a seguinte:

Aroeira (entrecasca seca e triturada de <i>Myracrodruon urundeuva</i> Fr. All.)	7,00g
Glicerina	10,00mL
Sacarose	15,00g
Metilparabeno	0,15g
Aroma artificial de baunilha	1,00mL
Água destilada q.s.p.	100,00mL

Sabendo que cada mL do extrato fluido corresponde a 1g da droga que lhe deu origem, podemos afirmar que para a preparação de 100mL de Elixir de Aroeira serão utilizados 7mL de Extrato fluido de Aroeira. Como afirmado acima, este contém 1% de conservante e 10% de glicerina, que também participam da composição do Elixir. Resta agora determinarmos se existe a necessidade de adicionarmos estes componentes e em qual quantidade. Para tanto, calculamos a quantidade, em gramas ou mL de cada um dos componentes existente no Extrato Fluido de Aroeira, comparando-as com aquelas necessárias na formulação e adicionamos a diferença, se existir:

Em 7mL de Extrato Fluido de Aroeira, temos: 0,07g de metilparabeno e 0,7mL de glicerina. É, portanto, necessário adicionarmos  $0,15g - 0,07g = 0,08g$  de metilparabeno e  $10,00mL - 0,70mL = 9,3mL$  de glicerina para completar a quantidade necessária destes em cada 100mL da preparação a ser obtida.

**3.1.3. Métodos de obtenção de soluções extrativas****3.1.3.1. Métodos para uso caseiro**

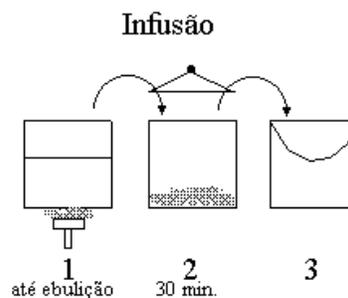
As preparações extrativas praticadas a nível caseiro baseiam-se em técnicas extremamente simples, capazes de serem facilmente realizadas com os recursos disponíveis numa cozinha. Estas preparações são realizadas para a obtenção de chás e de lambedores, principalmente. As técnicas usadas fazem uso da elevação da temperatura para agilizar o processo extrativo, sendo denominadas digestão, infusão e decocção (ou cozimento).

**Digestão**

É o método extrativo realizado pelo aquecimento brando da droga com o líquido extrator, composto de água ou uma mistura desta com adjuvantes do processo extrativo. É aplicado a drogas termolábeis, sublimáveis, cujos constituintes sejam facilmente solubilizados pelo solvente e as condições utilizadas na extração. A temperatura de extração situa-se entre os 35 e 40°C, demorando algumas horas para ser concluída. Ao final da extração, a mistura de droga com solvente é coada (filtrada através de tecido) e a parte líquida é utilizada na preparação do remédio adequado. Esta técnica deve ser sempre utilizada no lugar da prática popular de deixar uma droga em contato com a água durante um pernoite ou mais tempo, pelo fato desta última facilitar a contaminação da mistura principalmente por fungos e leveduras.

**Infusão**

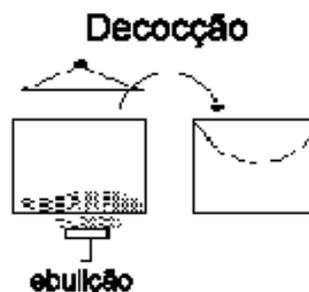
É o método extrativo realizado pelo aquecimento do solvente (água), sendo este, sob ebulição, adicionado sobre a droga, mantendo a mistura em recipiente fechado durante 15 a 30 minutos. Só após este período a mistura é coada (filtrada



através de tecido) e a parte líquida é utilizada na preparação do remédio. Esta técnica é aplicada ao preparo de chá de drogas constituídas de substâncias voláteis, sublimáveis ou termolábeis, como as essências, por exemplo. Assim, o preparo de chá de drogas aromáticas (alecrim, alfavaca, alho, canela, capim-santo, cravo, erva-cidreira, eucalipto, melissa, etc.) deve ser realizado por esta técnica, que está esquematizada na ilustração ao lado.

### **Decocção**

É o método extrativo realizado pelo aquecimento concomitante da droga com o solvente (água), mantendo a fervura durante 10 minutos, ao fim dos quais, a mistura resfriada é coada (filtrada através de tecido), e a parte líquida é usada para o preparo do remédio. Esta técnica é aplicada ao preparo de chás de drogas constituídas de substâncias termo-resistentes ou dificilmente extraíveis, seja pela pequena solubilidade no solvente ou pela grande resistência dos tecidos da droga (cascas, lenhos, tubérculos, raízes, etc.). O esquema da técnica de preparo por decocção está esquematizada ao lado.



preparo por decocção está

#### 3.1.3.2. Métodos para uso laboratorial

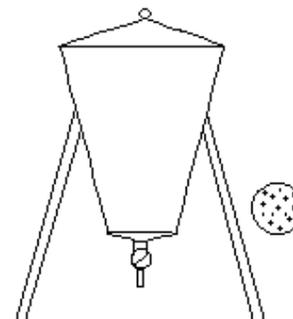
Os métodos acima descritos podem perfeitamente ser utilizados em laboratório, sendo a estes acrescentados outros mais adequados a obtenção de extratos.

### **Maceração**

Consiste em colocar a droga em contato com um líquido extrator durante um período de tempo previamente determinado para o sistema, sendo este revolvido em intervalos regulares. Ao final do processo, a mistura é filtrada e prensada, podendo estas operações serem realizadas ao mesmo tempo. Repete-se o processo até a obtenção do volume esperado, observando que dificilmente se atingirá o esgotamento da droga. Esta técnica é aplicável a todas as drogas que possuem substâncias ativas facilmente extraíveis, e como operação preliminar à extração por percolação. Para pequenas quantidades o processamento pode ser realizado manualmente, observando que o contato com a droga só deve ser realizado com o auxílio de luvas descartáveis calçando mãos e braços bem lavados. A droga é umedecida com o solvente sob misturação manual, continuando a adição de solvente até que toda a droga esteja submersa. Esta mistura, se necessário, tem seu volume completado para contrabalançar a absorção e evaporação do solvente, e sofre agitação manual para quebrar as zonas de concentração que vão se formando pelo contato da droga com o solvente. Ao final do período de maceração, a droga é transferida para um filtro (tecido ou papel, na dependência da textura da droga) montado preferentemente dentro de uma prensa de acionamento manual, mecânico ou hidráulico, onde será ao mesmo tempo coada e prensada, recuperando-se a maior parte do solvente usado na extração e, conseqüentemente, dos ativos extraídos por este.

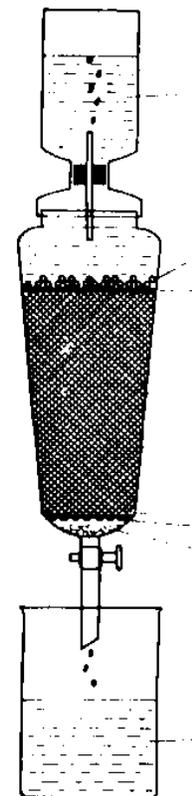
### **Percolação**

Também denominada lixiviação, consiste em fazer passar um líquido extrator através da droga já macerada com o mesmo ou outro solvente, de forma a permitir uma complementação do processo extrativo realizado pela maceração, resultando num extrato mais rico nos ativos da droga e conseqüente esgotamento desta. Esta operação é realizada em recipiente apropriado, denominado percolador, que se apresenta nos formatos cilíndricos ou tronco-cônico, construídos em aço,



PVC, vidro, ou outro material, com diversas capacidades. O percolador é composto de tampa, corpo, separador, torneira e suporte. A percolação requer alguns cuidados especiais, que serão detalhados para melhor aproveitamento da droga.

- Umedecimento da droga, que é realizado fora do percolador, segue os mesmos princípios descritos para a maceração, sem que seja adicionado solvente para deixar a droga submersa, mas apenas o suficiente para o umedecimento homogêneo da droga, sem a formação de aglomerados.
- Carga do percolador, que deve ser feito em camadas com idêntico grau de compactação, de modo a permitir que a passagem do solvente ocorra de maneira uniforme, comparando-se a uma coluna cromatográfica. Para tanto, cada quantidade de droga úmida colocada no percolador é distribuída convenientemente e recebe pequena e uniforme compressão antes de receber uma próxima quantidade. Para cada quantidade adicionada de droga úmida deve ser adicionado solvente para preencher todos os espaços deixados entre as partículas da droga.
- Maceração no percolador, através da adição de quantidade suficiente de solvente para deixar toda a droga submersa. Observe que neste caso, a droga não poderá sofrer agitação. No entanto, para contrabalançar esta desvantagem, deve-se freqüentemente retirar extrato pela torneira localizada abaixo do percolador e transferir o líquido coletado para a parte superior do percolador, forçando assim a quebra das zonas de concentração que se formam durante o contato estático do solvente com a droga.
- Percolação, propriamente dita, que deve ser realizada sob velocidade especificada para cada sistema e já discutida quando foram abordados os fatores que influenciam o processo extrativo. Esta ocorre com a adição sucessiva e lenta de solvente na parte superior do percolador, enquanto o extrato é recolhido pela parte inferior do mesmo, através da abertura cuidadosa da torneira e verificação da velocidade de percolação com o uso de uma proveta e cronômetro.



É importante que um determinado percolador, qualquer que seja o material de que seja constituído, seja reservado sempre para o processamento de uma determinada droga, pois, por mais escrupulosa que seja a operação de limpeza do mesmo, sempre existirá o risco de ficarem resíduos que contaminarão um próximo extrato. No entanto, não é por estar reservado para uma mesma droga que se vai negligenciar o processo de limpeza do equipamento, devendo para isso ser totalmente desmontado e cada parte convenientemente lavada, enxugada e recolocada no lugar.

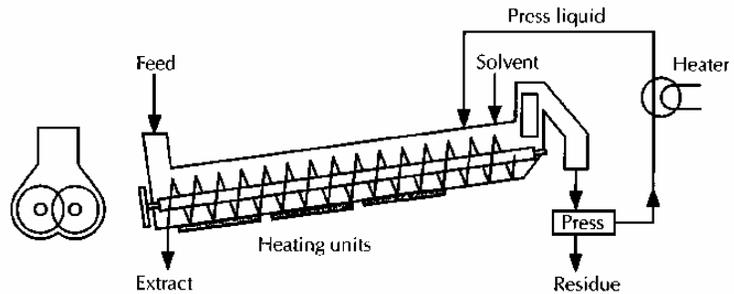
### **Turbólise**

Baseia-se na utilização de elevada velocidade de agitação para, ao mesmo tempo, diminuir o tamanho das partículas da droga e destruir as zonas de concentração, para alcançar o equilíbrio entre a concentração de ativos dentro e fora da droga de maneira mais rápida. Para sua realização torna-se necessária a utilização de equipamentos que forneçam a necessária força de cisalhamento, como os moinhos coloidais, por exemplo. Após a realização do processo extrativo, que dura por volta de 15 minutos, a mistura deverá ser separada, podendo ocorrer por centrifugação, pois através da filtração ocorreria uma rápida saturação dos poros do filtro com os resíduos insolúveis e de pequeno tamanho oriundos da droga triturada. Tem aplicação restrita ao ambiente industrial.

### **Contra-corrente**

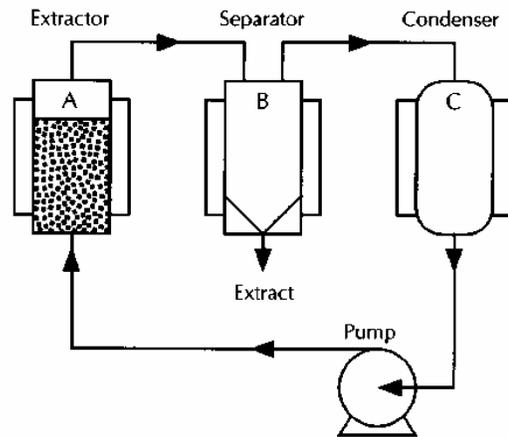
Ao contrário dos métodos anteriores em que a extração é feita por batelada, neste o processo ocorre de forma contínua, fazendo-se passar solvente através da droga que é

continuamente alimentada em sentido contrário ao da passagem do líquido extrator. As condições da extração são controladas de forma a assegurar uma extração máxima dos ativos existentes na droga utilizando um mínimo de solvente e num menor tempo. Tem aplicação restrita aos laboratórios industriais, onde se justifica a necessidade de produção contínua e é possível o investimento em equipamento capaz de ser alimentado com droga e solvente, ao mesmo tempo em que dele é retirado o resíduo e o extrato. De maneira esquemática, podemos representar o equipamento da seguinte forma:



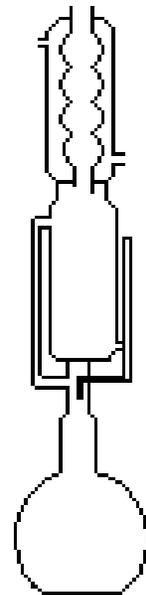
**Fluido super crítico**

Processo destinado a extração de substâncias voláteis através da utilização de gás inerte em condições críticas de temperatura e pressão. Este, ao voltar às condições normais de temperatura e pressão, libera o material extraído que pode ser recolhido após o final do processo. O fluxo do gás ocorre de forma cíclica, ocorrendo alternância entre as condições físicas do gás, movimentado no circuito por um compressor. No equipamento também deverá existir um trocador de calor e um expansor. Tem sido utilizado em laboratórios de pesquisa e em alguns fornecedores de derivados vegetais, que buscam obter essências em grau de pureza maior que os obtidos por métodos convencionais (arraste por vapor, por exemplo).



**Sohxlet**

Processo extrativo de aplicação laboratorial para fins de pesquisa e de controle de qualidade, bem como para fins industriais em equipamento de porte apropriado, onde a droga é repetidamente lavada com o solvente, dela retirando todas as substâncias solúveis naquele solvente. Apresenta como vantagem o fato de se atingir o esgotamento da droga com facilidade usando pequeno volume de solvente, pois este é destilado e novamente usado no processo extrativo. Porém, este fato torna o método prejudicial quanto a qualidade do extrato obtido, pois o mesmo fica submetido constantemente à temperatura de ebulição do solvente, podendo levar ao aparecimento de artefatos oriundos da decomposição das substâncias originalmente extraídas. Ao lado apresentamos um desenho esquemático do aparelho usado em escala laboratorial, onde facilmente se reconhece o balão, onde se coloca o solvente e é recolhido o extrato, o frasco de extração, onde se coloca a amostra empacotada num cartucho filtrante, e o condensador. Durante a operação o balão é deixado sob aquecimento em temperatura regulada (em banho-maria, banho de óleo, manta aquecedora, etc.) enquanto o condensador recebe um fluxo de refrigerante (água, solução salina, etc.), sendo assim mantidos até que se constate o esgotamento da droga em relação aos constituintes que o solvente é capaz de extrair.



### 3.1.4. Métodos de concentração de soluções extrativas

Muitas vezes a concentração de substâncias ativas arrastadas para a solução extrativa não é suficiente para a obtenção de um efeito farmacológico adequado, a realização de ensaios de controle de qualidade ou para a preparação de uma forma farmacêutica adequada, ou foi obtido com solvente de elevada toxicidade. Nestas situações, torna-se imperioso que o extrato seja submetido a um processo de remoção total ou parcial do solvente, de modo a aumentar a concentração de ativos no produto desta operação ou ainda tornar utilizável um extrato obtido através da utilização de solventes de elevada toxicidade. Apresentamos algumas opções para a realização desta operação, cuja aplicabilidade deve ser observada caso a caso.

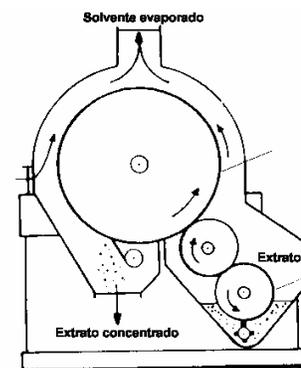
OBSERVAR CLASSIFICAÇÃO MELHOR PARA ESTES PROCESSOS

#### **Evaporação simples**

Consiste no aquecimento do extrato em banho-maria, preferivelmente sob pressão reduzida, de modo a facilitar a evaporação do solvente, reduzindo assim o volume do extrato e mantendo a quantidade de ativos, disto resultando num aumento da concentração destes na solução ou no resíduo resultante desta operação. Para sua realização pode-se lançar mão dos mais variados dispositivos, desde os mais simples até os mais sofisticados, e com ampla faixa de capacidades, desde alguns mililitros até vários litros.

#### **Evaporação laminar**

No método anterior o aquecimento ocorria em todo o volume a ser evaporado durante todo o tempo da evaporação, o que certamente contribui para o comprometimento da qualidade do material resultante. Para evitar este problema foi realizada esta adaptação, que consiste em aquecer de cada vez apenas uma porção do material a ser concentrado, estando este disposto na forma de uma fina camada (lâmina) sobre um dispositivo cilíndrico rotativo (veja ilustração). As condições do processo podem ser ajustadas para que o resultado seja um extrato líquido concentrado ou até extrato seco, variando-se a quantidade de calor fornecido ao equipamento assim como a velocidade de rotação do cilindro, dependendo ainda da composição da solução extrativa.

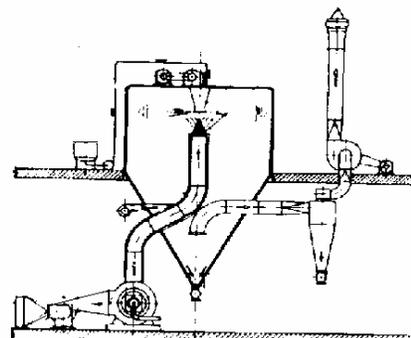


#### **Liofilização**

Ainda comparando com os métodos anteriores, o uso de temperatura acima da temperatura ambiente ainda era um fator negativo para a qualidade do material concentrado. Além disso, o extrato seco obtido nas formas de concentração acima descritas não tinham facilidade em ser rediluído. O processo de liofilização, que ocorre em temperatura abaixo do ponto de congelamento da água, sendo a perda de solvente realizada por sublimação em alto vácuo, permite a manutenção da integridade química dos componentes do extrato, mas exige que o mesmo tenha sido obtido em meio aquoso. Além disso, não é um processo contínuo e o concentrado obtido, pela elevada avidéz por água, deve ser cuidadosamente conservado e se encontra numa forma sólida de aspecto esponjoso.

#### **Nebulização**

Para permitir a concentração em fluxo contínuo de extratos com até cerca de 40% de álcool por volume, além de obter um extrato sólido constituído por partículas esféricas com ótima capacidade de escoamento, foi utilizado o método de secagem por nebulização. Este método já era usado para a desidratação de leite, obtendo-se o pó para ser reconstituído, e passou a ter uma grande aplicação no campo farmacêutico tanto na concentração de extratos vegetais, como na preparação de matérias-primas com qualidades superiores às originais. No entanto, a aplicação desta técnica deve ser cuidadosamente avaliada pelo fato de ser



empregado o ar quente para a secagem de gotículas de extrato, que expõe uma grande área superficial total para que a evaporação ocorra de forma rápida, deixando o risco de provocar a oxidação de substâncias facilmente oxidáveis como os polifenóis e vitaminas.

### 3.2. Formas Extrativas

Quando o processamento da droga conduz a obtenção de soluções extrativas com determinadas características estas recebem denominações especiais, como tinturas, extratos ordinários, extratos fluidos, extratos secos, os quais passaremos a detalhar.

#### 3.2.1. Tinturas

Recebem esta denominação as preparações líquidas alcoólicas ou hidro-alcoólicas obtidas através da extração a temperatura ambiente de drogas secas e trituradas, apresentando no final uma concentração equivalente a 10 ou 20% dos ativos contidos na droga que lhe deu origem. Podem ser preparadas por maceração ou por percolação, servindo estes métodos até para a preparação industrial. No entanto, a extração em contra-corrente pode conduzir a resultados melhores a nível industrial.

Quanto a concentração, que podem se apresentar a 10 ou a 20%, fica na dependência da droga utilizada: se for uma droga heróica, ou seja, que apresentem substâncias químicas farmacologicamente muito ativas com risco de causar toxicidade, deve dar origem a uma tintura a 10%. Exemplos de drogas heróicas: acônito, beladona, cânhamo indiano, cantáridas, colchico, dedaleira, estramônio, estrofantó, fava de calabar, hidraste, ipeca, lobélia, meimendro, noz-vômica, ópio, pulsatila. As demais drogas, denominadas não-heróicas, dão origem a tinturas a 20%.

Geralmente, as tinturas são consideradas preparações estáveis quando bem conservadas ao abrigo da luz, calor, ar atmosférico e umidade. O conteúdo de álcool nas tinturas oficiais variam de 17% a 21% como na tintura de ópio USP, até 77% a 83% na tintura de bálsamo de tolú NF. As tinturas das plantas cujos ativos são os constituintes de óleos essenciais, como por exemplo alecrim-pimenta, malva-santa, etc., utilizam comumente o álcool a 70% v/v como líquido extrator.

De forma ideal, somente os ingredientes ativos devem ser extraídos pelo solvente. Entretanto, freqüentemente outras substâncias não desejadas são também extraídas, como pigmentos, por exemplo. Se qualquer material extraído é prejudicial ao produto, este pode ser removido por processo adicional denominado depuração. Tais processos compreendem a adsorção de pigmentos, o desengorduramento ou a precipitação de taninos, através da utilização de reagentes inertes ou facilmente removidos.

#### 3.2.2. Extratos

São formas farmacêuticas obtidas por um ou mais dos processos extrativos descritos anteriormente, diferindo das tinturas, fundamentalmente, na concentração e na intervenção do calor, que se faz para a extração propriamente dita e/ou para a evaporação do extrato até a concentração ou consistência desejada.

Podem, segundo a concentração, ser divididos em extratos ordinários ou extratos fluidos. Os extratos ordinários são aqueles em que o extrato é apresentado numa determinada concentração que deve vir especificada, por exemplo: Extrato de confrei a 50%, que representa um extrato onde em cada mL existem os ativos contidos em 0,5g da droga que lhe deu origem. Os extratos fluidos são aqueles em que cada mililitro destes equivale a 1 grama da droga que lhe deu origem, correspondendo portanto a uma concentração de 100%. Para preparação destes últimos, se recorre a processos extrativos comuns até se obter o esgotamento da droga, sendo os extratos submetidos a aquecimento para evaporação do solvente até que se atinja a concentração desejada. A Farmacopéia Brasileira I Edição e compêndios de farmacotécnica apresentam quatro a cinco métodos de obtenção

de Extratos Fluidos (A, B, C, D e E), sendo o último aquele onde o processo ocorre através da percolação induzida por pressão ou vácuo, respectivamente denominado diacolação e evacolação.

A seguir, passamos a explicar com mais detalhes os métodos de preparação dos extratos fluidos pelos métodos A a D.

#### **Método A**

Baseia-se na maceração e percolação da droga usando o mesmo solvente ou mistura de solventes nos referidos processos. Reserva-se os primeiros 80% do volume de percolato em relação ao volume total de extrato fluido a ser obtido, continuando em seguida a percolação até o esgotamento da droga. O volume além dos 80% iniciais assim obtido é então concentrado sob aquecimento brando, normalmente não ultrapassando os 60°C, até que o volume seja reduzido a 20% do volume de extrato fluido a ser obtido, sendo neste ponto adicionado ao volume reservado no início da percolação. Para extratos fluidos onde a concentração de ativos tenha que se encontrar dentro de limites bem estabelecidos, é necessário que, antes de se juntar as duas partes do extrato (o reservado e o concentrado) estes sejam analisados com o fim de determinar o teor de ativos em ambos, proceder a correção que for necessária, e só então fazer a junção das partes.

#### **Método B**

Neste método são utilizadas misturas de solventes de composição diferente para a maceração em relação ao usado para a percolação. O restante do processo é todo idêntico ao descrito para o Método A. Assim, o solvente usado para a maceração é normalmente acompanhado de uma substância extrínseca, adicionada com o intuito de facilitar a extração ou dar maior estabilidade ao extrato. São utilizados ácidos orgânicos ou minerais para facilitar a extração de alcalóides, álcalis para a extração de naftoquinonas, ácidos orgânicos, saponinas, flavonóides e antraquinonas, ou glicerina, para a melhor extração e estabilização dos taninos.

#### **Método C**

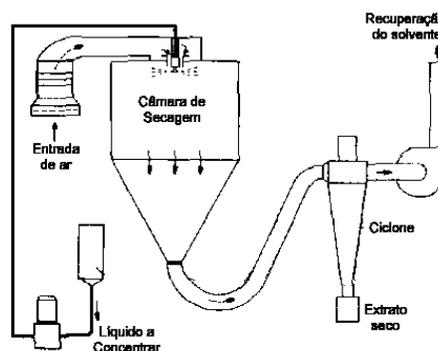
Este é um método de aplicação específica para substâncias sensíveis a ação do calor utilizado na concentração do extrato, sendo, portanto, útil para a preparação de extratos fluidos de drogas ricas em óleos essenciais, cumarínicos e alguns alcalóides, por exemplo. É também denominado de percolação múltipla ou fracionada, pois a droga é dividida em três porções que são percoladas em separado, conforme descrição a seguir, que, para melhor compreensão, é apresentado como para o processamento de 1000g da droga. A droga é dividida em 3 porções (500, 300 e 200g). A primeira porção (500g) é macerada e depois percolada com um solvente de forma a resultar em 200mL seguidos de 5 volumes diferentes de 300mL cada, obtidos e separados seqüencialmente, sendo reservado o primeiro volume obtido (200mL). A segunda porção da droga (300g) é então macerada e depois percolada com os extratos obtidos com a primeira porção da droga, partindo daquele de maior concentração de ativos indo até o de menor concentração. Desta forma devem ser obtidos sucessivos volumes de percolato, sendo o primeiro de 300mL, seguindo-se 4 de 200mL, reservando-se o primeiro volume obtido, da mesma forma como ocorreu com a primeira porção da droga. A seguir, a terceira porção da droga (200g) é macerada e depois percolada usando o extrato obtido com a segunda porção da droga, devendo-se obter ou o volume final de extrato para completar 1000mL somando os volumes reservados das extrações anteriores ou o volume necessário para que a mistura dos extratos obtidos apresente o teor esperado da substância ativa. A observação do esquema permite melhor compreensão do processo.

#### **Método D**

Usado mais raramente, pois usa apenas a água como líquido extrator, ocorrendo sempre sob temperatura elevada tanto durante a extração quanto durante a concentração.

Segundo a consistência, além de extrato fluido, já descrito, os extratos podem ser moles ou secos, ficando a consistência na dependência da quantidade residual de umidade presente no extrato e, portanto, da concentração atingida durante a evaporação.

Anteriormente já foram citados métodos que podem ser utilizados para a concentração das soluções extrativas e a obtenção de consistências mais firmes de acordo com a necessidade. Atualmente se dispõe de tecnologia apropriada a preparação de extratos secos de drogas com constituintes termo-lábeis, que são a nebulização (spray-dryer) e a liofilização (freeze-dryer).



### 3.3. Padronização dos Extratos

Dentre as preocupações que devem ter todo farmacêutico que trabalha com medicamentos está a sua reprodutibilidade, que consiste na manutenção da sua qualidade entre todos os lotes produzidos. Se este requisito é difícil de ser integralmente atingido com produtos de síntese, o é ainda mais quando os ativos provêm de fontes naturais, dependente das mais variadas condições, como época do ano, solo, período de coleta, local do cultivo, etc.

### 3.4. Armazenamento

As formas extrativas obtidas devem invariavelmente ser armazenadas sob proteção da luz em recipientes bem fechados de modo a evitar a evaporação do solvente, a absorção de umidade e a ação degradativa do oxigênio. A embalagem deve conter toda a identificação do seu conteúdo e forma extrativa, bem como as inscrições obrigatórias, como a data de fabricação, lote e validade.

## 4. FORMAS FARMACÊUTICAS DE FITOTERÁPICOS

### 4.1. Pó

É a forma farmacêutica obtida após a secagem, trituração e tamização da droga. Segundo a sua finalidade devem apresentar a tenuidade adequada conforme a tabela a seguir. Pode ser dispensado para uso na preparação de chás ou adicionado a alimentação (leite, sucos, mel, etc.). O envase deve cuidar para que não haja absorção de umidade.

Finalidade do pó	Tenuidade
Preparação de formas extrativas	Pó grosso
Preparação de cápsulas	Pó fino
Pó para uso tópico	Pó finíssimo

### 4.2. Soluções Extrativas

#### Tinturas

São soluções alcoólicas ou hidro-alcoólicas dos constituintes químicos solúveis das drogas secas, obtidas sem a utilização de calor durante o processo extrativo. Embora as tinturas variem em concentração de ativos correspondentes àqueles contidos na droga que a deu origem (10 ou 20%), aquelas preparadas a partir de drogas contendo ativos muito potentes (drogas heróicas) têm 10% de potência, ou seja, 100mL da tintura tem a potência equivalente a 10g da droga. As drogas heróicas são aquelas que apresentam atividade farmacológica muito intensa, associada com possíveis efeitos tóxicos, o que equivale a dizer que possuem um índice terapêutico estreito. Exemplos de drogas heróicas: acônito, beladona, cânhamo indiano, cantáridas, cólchico, dedaleira, estramônio, estrofanto, fava de calabar, hidraste, ipeca, lobélia, meimendro, noz-vômica, ópio, pulsatila.

O conteúdo em álcool faz com que normalmente as tinturas sejam consideradas preparações fisicamente e microbiologicamente estáveis. De acordo com a solubilidade das substâncias a serem extraídas escolhe-se o teor alcoólico da solução extratora, podendo ir desde 17 ou 21% na tintura de ópio, até 77 ou 83% na tintura de bálsamo de tolu. As

espécies utilizadas no programa Farmácias-Vivas que são empregadas na obtenção de tinturas são ricas em óleos essenciais ou componentes resinosos, que exigem um teor alcoólico elevado para a sua solubilização, sendo comum a utilização de álcool a 70% v/v como líquido extrator. Valem as seguintes observações:

- De forma ideal somente o ingrediente ativo deve ser extraído pelo solvente. Entretanto, frequentemente outras substâncias não desejadas são também extraídas, como pigmentos, por exemplo.
- Se qualquer material extraído é prejudicial ao produto, este pode ser removido através de processamento anterior ou posterior à produção da tintura.

As tinturas são preparadas por processo extrativo de maceração ou percolação anteriormente descritos.

As tinturas podem precipitar constituintes durante o envelhecimento através da interação destes com o oxigênio, por exemplo. A utilização de agentes que evitem ou prorroguem estes problemas é recomendado, como forma de manter a integridade química e potência farmacológica do produto.

Devem ser guardadas em recipientes bem fechados, protegidos da ação da luz e de temperatura superior ou inferior à média ambiente.

#### 4.3. Extratos

São formas farmacêuticas obtidas por um ou mais dos processos extrativos descritos anteriormente, diferindo das tinturas, fundamentalmente, na concentração e na intervenção do calor, que se faz para a extração propriamente dita e/ou para a concentração do extrato até atingir a concentração ou consistência desejada.

Podem ser classificados como extratos ordinários ou extratos fluidos, segundo a concentração em que se apresentem. Os extratos ordinários são aqueles em que o extrato corresponde a uma determinada concentração expressa no produto, por exemplo: extrato de confei a 50%, é o extrato cuja ordem de grandeza da concentração especifica a existência em cada 100mL dos ativos solúveis presentes em 50g da droga. Os extratos fluidos são aqueles em que cada mL contem os ativos solúveis presentes em 1g da droga que lhe deu origem, correspondendo a uma concentração de 100%. Para sua preparação são utilizados os processos extrativos descritos anteriormente, até o esgotamento da droga.

Segundo a consistência, além de extrato fluido, já descrito, existem ainda os extratos moles e secos, ficando a consistência na dependência da quantidade residual de umidade presente no extrato e, portanto, da concentração atingida durante a evaporação.

São aplicáveis somente a drogas que possuem princípios ativos não voláteis nem termolábeis. No entanto, o processo C, também denominado de percolação fracionada, foi elaborado para ser utilizado na obtenção de extratos fluidos de drogas ricas em óleos essenciais. Atualmente se dispõe de tecnologia apropriada para a preparação de extratos secos de drogas com constituintes termolábeis, que são a liofilização (freeze-dryer) e nebulização (spray-dryer).

#### 4.4. Formas líquidas de uso oral

##### **Xarope**

É uma solução de açúcar com elevada concentração, próxima à saturação. O xarope simples contém 850g de sacarose e quantidade suficiente de água purificada para perfazer 1000mL (cerca de 450mL). Esta é uma solução com 85% p/v ou aproximadamente 65% p/p, com densidade de 1,30g/mL. O alto conteúdo em açúcar fornece uma moderadamente elevada viscosidade e densidade ao produto. Quando se destinar ao uso em pacientes diabéticos pode-se substituir a sacarose por solução de sorbitol a 70% ou pela utilização de sacarina como adoçante de uma solução aquosa de viscosidade comparável à do xarope simples, alcançada com o uso de espessantes como a carboximetilcelulose sódica.

- a) Usos. O sabor doce dos xaropes os torna úteis como veículo para administração oral de medicamentos para crianças.
- b) Preparação. Podem ser preparados por qualquer um dos seguintes três métodos, admitindo-se variações:
- Agitação da sacarose e água produz um xarope incolor e inodoro. Como o açúcar dissolve e se aproxima da saturação, o gradiente de concentração e a taxa de dissolução decresce, levando a um processo lento. Quando ao invés da água se utiliza um extrato de planta obtido por decocção ou infusão, pode-se acelerar o processo de dissolução do açúcar adicionando este último à solução extrativa recentemente obtida e, portanto, ainda morna.
  - Agitação com aquecimento muitas vezes produz um xarope com uma coloração amarelo pálida. Uma solução de sacarose sofre hidrólise produzindo dextrose e levulose na presença de calor; com aquecimento excessivo, o sabor doce é destruído, e resulta num líquido marrom escuro. Este método não pode ser usado para preparar xarope contendo ingredientes termo-lábeis ou voláteis.
  - Percolação, pela passagem do solvente através da sacarose, recolhendo-se o xarope à medida que a água solubiliza a sacarose.
- c) Características
- O xarope simples apresenta baixa capacidade solubilizante para drogas solúveis em água devido a grande força das pontes de hidrogênio entre a sacarose e a água. Por esta razão, pode ser difícil ou impossível dissolver uma droga em um xarope. Portanto, a droga é melhor dissolvida em uma pequena quantidade de água para a qual o xarope flavorizante será adicionado.
- A concentração de sacarose do xarope representa um ponto crítico no controle do crescimento microbiano.
- Soluções diluídas de sacarose são um excelente meio para microrganismos;
  - Como a concentração de sacarose se aproxima da saturação, o xarope se torna auto-preservado.

Havendo a necessidade de se proceder a clarificação, deve-se recorrer a meios que sejam inertes, economicamente viáveis e que sejam facilmente retidos durante a filtração. O mais comum é se utilizar polpa de papel, que pode ser preparada pela ação de um liquidificador sobre uma suspensão de papel de filtro picado em água.

### **Elixir**

São soluções hidro-alcoólicas agradavelmente edulcoradas destinadas ao uso oral, A presença de açúcar e álcool distingue o elixir de outras categorias. Elixires que contêm compostos terapeuticamente ativos são conhecidos como elixires medicinais. Por ser uma forma que admite muitas variações, diversas preparações recebem a denominação de elixir, nem sempre consistindo a forma verdadeira, como o elixir paregórico, que, na verdade, é uma tintura.

- a) Conteúdo em álcool
- O conteúdo em álcool nos elixires varia de 5 a 40%, devendo ser escolhida quantidade suficiente de álcool para manter a droga em solução. Muitos elixires de elevado teor alcoólico tornam-se turvos quando moderadamente diluídos em líquidos aquosos.
  - Um elixir iso-alcoólico é um veículo para várias drogas que requerem solventes de diferentes concentrações alcoólicas. Este consiste num elixir de baixo teor alcoólico (8 a 10%) e um outro com elevado teor alcoólico (75 a 78%). Pela mistura de volumes apropriados dos dois elixires, obtém-se um elixir com suficiente quantidade de álcool para dissolver a droga.
- b) Preparação. Elixires são preparados pela dissolução dos ingredientes em solvente apropriado. Usualmente as substâncias solúveis em álcool são dissolvidos no álcool e as substâncias solúveis em água são dissolvidas na água. A solução aquosa é então adicionada à solução alcoólica e agitada. Podem ser preparados a partir de um extrato, que seria diluído, edulcorado e aromatizado até a forma de elixir, ou ainda a partir de um infuso ou decocto preparado no momento da elaboração da forma farmacêutica. Daí

bastaria adicionar a sacarose, o aromatizante e o conservante, submeter a homogeneização e filtração para obter o elixir.

- c) Usos. Elixires não são veículos preferidos para sais porque o álcool acentua o sabor salino além de contribuir para a redução da sua solubilidade. Outra restrição se faz pela utilização de elixir por crianças, devido ao teor alcoólico poder levar ao hábito do consumo de bebidas alcoólicas posteriormente. No entanto, para medicamentos que não tenham a necessidade de uso contínuo, é possível a utilização da forma farmacêutica inclusive por crianças, justificando-se sua necessidade através da relação risco x benefício.

#### 4.5. Formas semi-sólidas

##### **Pomadas**

São preparações semi-sólidas destinadas ao uso externo. Devem ser prontamente espalháveis; sua viscosidade plástica pode ser controlada por modificações na formulação. As pomadas são tipicamente usadas como:

- a) Emolientes, que torna a pele mais flexível;
- b) Barreira protetora, que previne a absorção de substâncias perigosas através da pele;
- c) Veículo, no qual se incorporam modificações.

As bases para pomadas podem ser do tipo oleaginosas e de absorção. As bases oleaginosas são anidras e insolúveis em água; não podem absorver, contatar nem são laváveis com água. Exemplos:

- a) Petrolato (Vaselina): é uma boa base para ingredientes óleo-insolúveis. Forma um filme oclusivo sobre a pele, absorve menos que 5% de água sob condições normais e não rancifica. Cêras podem ser incorporadas para aumentar a consistência da base.
- b) Ésteres sintéticos são usadas como constituintes de bases oleaginosas, incluindo monoestearato de glicerila, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, estearato de butila e palmitato de butila. Álcoois de cadeia longa, como o álcool cetílico, álcool estearílico e a mistura dos dois, podem também ser utilizados.
- c) Derivados da lanolina são comumente usados em preparações tópicas e cosméticas, como o óleo de lanolina (Lantrol) e lanolina hidrogenada.

As bases de absorção são anidras, insolúveis e não laváveis com água, mas podem absorver água. Permitem, portanto, a inclusão de medicamentos solúveis em água diretamente na base ou após a sua dissolução no mínimo de água. Exemplos:

- a) Lanolina anidra: contém um elevado teor de colesterol bem como de ésteres e de álcoois de ácidos graxos. Absorve duas vezes o seu peso em água e funde entre 36 e 42°C.
- b) Vaselina hidrofílica: é a vaselina branca combinada com 8% de cera de abelhas brancas, 3% de álcool estearílico e 3% de colesterol, que, quando recebe a preparação aquosa, forma uma emulsão de água em óleo.
- c) Bases prontas, que incluem Aquafor, que emprega álcool de lanolina para tornar a vaselina branca emulsionável; e Polysorb, que usa sesquioleato de sorbitano e Arlacel A como emulsificantes.

Podemos citar ainda as bases de natureza hidrofílica, como aquelas preparadas pela associação de polietilenoglicóis de pesos moleculares diferentes, fazendo com que sejam obtidas preparações de diferentes viscosidades.

##### **Pastas**

São as formas semi-sólidas carregadas de sólidos insolúveis com teor acima de 40%<sub>p/p</sub>, podendo ser do tipo hidrofílico ou hidrofóbico. Classicamente temos como exemplo a Pasta d'água, que tem 50% de sólidos insolúveis na sua composição. Quando aplicadas sobre a pele, apresentam efeito refrescante pela evaporação da água e efeito absorvente sobre a pele devido ao pó que permanece sobre a pele.

### **Creμες**

Podem ser emulsões de água em óleo (a/o), que são insolúveis e não laváveis em água, mas podem absorver água por causa da sua fase interna aquosa, e emulsões de óleo em água (o/a) que têm fase interna insolúvel em água, mas são laváveis e absorvem água.

- a) Lanolina hidratada é uma emulsão de água em óleo (a/o) contendo cerca de 25% de água. Atua como um emoliente e forma filmes oclusivos sobre a pele, efetivamente prevenindo a perda de água pela epiderme.
- b) Cold cream é uma emulsão de água em óleo (a/o) preparada pela fusão da cera branca, espermaceti e óleo de amêndoas, adicionados de uma solução quente de ácido bórico, seguindo de agitação até o resfriamento.
- c) Pomada hidrofílica é uma emulsão de óleo em água (o/a) empregando lauril sulfato de sódio como agente emulsificante. Absorve cerca de 30 a 50% p/p de água sem perda de consistência. É pontamente miscível com água e, portanto, pode ser removida prontamente da pele.
- d) Creme evanescente é uma emulsão de óleo em água (o/a) que contém uma grande quantidade de água e de umectante que retarda a velocidade de evaporação da água. Um excesso de ácido esteárico na forma ajuda a formar um filme quando a água evapora.
- e) Outras bases emulsionantes incluem Dermowan, base emulsionante hipoalergênica não graxa; Unibase, base emulsionante não graxa que absorve cerca de 30% do seu peso em água e tem um ph compatível com o da pele.

### **Géis**

São formas farmacêuticas que têm como veículo uma dispersão de polímero com água/álcool, que resulta num meio de elevada viscosidade, tomando a consistência gelatinosa. Destina-se ao uso sobre mucosas e a pele, quando se deseja uma ação hidratante e refrescante, além da ação medicamentosa da droga veiculada. Entre os polímeros mais utilizados estão a carboximetilcelulose sódica, hidroxietilcelulose e polímeros carboxivinílicos.

## **4.6. Formas sólidas**

### **Cápsulas**

É a forma farmacêutica obtida pela deposição ordenada da droga seca, triturada e tamisada em cápsulas gelatinosas duras, ou pelo encapsulamento de líquidos ou semi-sólidos de natureza lipofílica em cápsulas gelatinosas moles. Os invólucros utilizados são geralmente de natureza protéica, e são portanto incompatíveis com drogas tânicas, por exemplo. Cuidado especial deve ser tomado com a umidade, temperatura e pressão exercida sobre as cápsulas durante o armazenamento e transporte. Estes fatores podem levar a desidratação ou hidratação das cápsulas que as tornam quebradiças ou deformadas e coladas.

Durante a preparação das cápsulas deve-se cuidar para que o peso das cápsulas obtidas seja o mais uniforme possível, podendo-se garantir isso pela pesagem da quantidade de pó necessária para o enchimento de um número determinado de cápsulas.

O enchimento das cápsulas ocorre, na oficina farmacêutica, em tabuleiros especiais constituídos em acrílico, PVC ou outro polímero, apresentando-se no modelo mais simples, apenas como uma base fixa que se encaixa a uma outra móvel e perfurada, que recebe o corpo das cápsulas sem as tampas. A seguir se distribui de forma homogênea a quantidade estipulada de pó em todas as cápsulas, valendo-se de uma espátula plástica e de um dispositivo especial para prensar o conteúdo no interior das cápsulas. Finalizado o enchimento, as partes superiores (tampas) das cápsulas são recolocadas, fechando-as, e determina-se o peso médio das mesmas, embalando-as imediatamente.

A capacidade das cápsulas é proporcional à densidade do pó e ao tamanho das cápsulas que é padronizado em 08 (oito) diferentes tipos, listados a seguir com as respectivas dimensões e capacidades em mililitros.

Nº	Diâmetro (cm)	Comprimento (cm)	Capacidade (mL)
000	0,93	2,22	1,37
00	0,80	2,03	0,95
0	0,73	1,85	0,68
1	0,66	1,67	0,50
2	0,60	1,54	0,37
3	0,56	1,36	0,30
4	0,51	1,25	0,21
5	0,47	0,93	0,13

## 5. CONTROLE DE QUALIDADE

Todas as etapas utilizadas durante o processamento da droga devem ser monitoradas através de ensaios que possam atestar a qualidade da matéria-prima, dos produtos intermediários e do produto final acabado. O objetivo final, tanto do processamento adequado quanto a avaliação da qualidade, é a garantia de que o que está sendo produzido, na forma como ocorre o processo produtivo, está conduzindo à obtenção de um produto com as características necessárias à utilização para o tratamento de doenças.

### 5.1. Droga

A avaliação da qualidade da droga utilizada na obtenção de fitoterápicos no Programa Farmácias-Vivas, onde o cultivo das espécies vegetais é efetuado pelo laboratório fabricante do produto, deve ser realizada sob os seguintes aspectos:

- Considerando que a droga a ser utilizada corresponde à espécie vegetal esperada, conhece-se suas características macromorfológicas além das suas características sensoriais, constituindo a primeira avaliação, que é a identidade da droga;
- Determinação da umidade da droga fresca, que deve ser diferenciada de perda por dessecação, pois outras substâncias voláteis além da água são evaporadas. Pode ser determinada através do ensaio volumétrico de Karl Fischer, ou pelo ensaio gravimétrico, submetendo a droga a dessecação em temperatura ambiente em dessecador com sílica ou ácido sulfúrico.
- Mesmo a droga morfologicamente normal pode não apresentar seus constituintes ativos na quantidade desejada, sendo necessário que sejam realizados ensaios de identificação e quantificação de ativos ou de marcadores através das mais diversas técnicas: gravimétrica, volumétrica, espectrofotométrica, cromatográfica, etc.
- Avaliação da contaminação microbiana da droga, principalmente se a mesma tiver de ser utilizada sem qualquer processamento posterior. As drogas que serão transformadas em uma forma extrativa em solução hidro-alcoólica pode ter sua carga microbiana reduzida pelo efeito antiséptico do solvente.

### 5.2. Preparado Intermediário

As formas extrativas são obtidas em condições que nem sempre conseguem retirar a totalidade das substâncias ativas solúveis no solvente escolhido devido a diversos fatores, como o tempo e temperatura de maceração, pH do solvente, distribuição granulométrica da droga, sua umidade residual, teor de substâncias ativas e velocidade de percolação.

Justifica-se, então, a necessidade da realização de ensaios de avaliação da qualidade das formas extrativas, incluindo avaliações físico-químicas, como aparência, cor, odor, solubilidade, densidade, pH e viscosidade; avaliações químicas, como o perfil cromatográfico e dosagem das substâncias ativas ou marcador; e avaliação microbiológica da quantidade de microrganismos viáveis.

### 5.3. Fitoterápico

Independente da forma farmacêutica final, é necessário que sejam realizadas avaliações na qualidade do produto final, da mesma forma que é exigido para os demais tipos de medicamentos. Listamos a seguir os ensaios realizados para cada forma farmacêutica, lembrando que devem ser acrescentados os ensaios químicos e microbiológicos:

Forma farmacêutica	Ensaio
Sólida	Umidade, Peso médio, Tempo de desintegração
Líquida	Volume médio, densidade, viscosidade, pH, limpidez
Semi-sólida	Peso médio, viscosidade, pH

#### 5.4. Prazo de Validade

Considerando a já difícil realização da avaliação da qualidade das drogas utilizadas na obtenção de fitoterápicos, pode-se compreender que o acompanhamento do processo cinético de degradação dos constituintes do medicamento não é uma tarefa fácil. No entanto, esta avaliação pode se dar em diversos níveis:

- Avaliação da estabilidade física  
Para cada tipo de forma farmacêutica são descritas as características típicas, como cor, odor, limpidez, densidade, viscosidade, pH, etc., que observadas para um mesmo lote ao longo do tempo de armazenamento fornecerão informações sobre a integridade física da formulação.
- Avaliação da estabilidade química  
A utilização de recursos laboratoriais, desde os mais simples até os mais sofisticados, permitem o acompanhamento qualitativo e/ou quantitativo dos princípios ativos contidos no produto fitoterápico. Por exemplo, através do ensaio limite de taninos por diluições sucessivas e adição de cloreto férrico, pode-se ter uma medida semi-quantitativa do teor destas substâncias nas preparações que o contenham. Evoluindo, a utilização de técnicas cromatográficas em camada delgada sobre papel ou sílica permite a determinação do perfil cromatográfico para o produto, de modo que possa ser comparado com o obtido em lotes posteriores ou com o mesmo lote ao longo do tempo de armazenamento.
- Avaliação da estabilidade microbiológica  
A verificação do nível de contaminação microbiana numa preparação medicamentosa fornece informações sobre o nível de higienização empregado durante o processamento da droga até a obtenção do medicamento. A observação deste mesmo parâmetro ao longo do tempo fornece informações sobre a composição conservante utilizada no produto e a forma de armazenamento.

#### 5.5. Técnicas Gerais

Os ensaios laboratoriais de avaliação da qualidade da droga compreendem basicamente:

- Observação macroscópica e microscópica da droga fresca e seca, inteira e triturada, comparando com o descrito em farmacopéias ou com modelos botanicamente certificados;
- Determinação de umidade, na droga fresca e naquela seca e triturada, evidenciando a quantidade de água contida na droga recém coletada, na droga seca e a efetividade do processo de secagem utilizada;
- Identificação e dosagem de substâncias ativas ou marcadores, realizada na droga seca e triturada, onde, através do acompanhamento da evolução ao longo do tempo e o cruzamento dos dados entre os locais e condições de cultivo, será possível a determinação das condições ideais para a manutenção da qualidade das espécies vegetais;
- Determinação da quantidade de matéria orgânica estranha, na droga seca triturada grosseiramente, demonstrando se a coleta, monda, secagem e trituração foram realizadas a contento, sem o risco de contaminação com outras espécies;
- Determinação de resíduos de pesticidas, para monitorar a forma de realização do controle de pragas através da identificação e dosagem de pesticidas;
- Determinação da presença de arsênio e metais pesados, como componentes que são responsáveis por intoxicações e por incompatibilidades nas preparações líquidas de fitoterápicos;
- Determinação da quantidade de microrganismos viáveis, através da contagem em placa de diluições obtidas a partir do líquido de lavagem das drogas, evidenciando o grau de

contaminação e a possível e indesejável presença de microrganismos potencialmente patogênicos.

## 6. GARANTIA DE QUALIDADE

Na produção de fitoterápicos, do mesmo modo como ocorre com qualquer outro medicamento, não podemos negligenciar qualquer procedimento que possa conduzir a diminuição da qualidade do produto final. A qualidade se reflete na reprodutibilidade da qualidade do produto, avaliada em laboratório e no acompanhamento da sua eficácia terapêutica e segurança. Isto só pode ser conseguido quando para cada forma farmacêutica de fitoterápico forem registradas as operações farmacêuticas que devem ser seguidas à risca, suas medidas de controle e definição das responsabilidades para cada uma das etapas do processamento.

Apenas como ilustração, tomemos como exemplo a produção da tintura de Alecrim-pimenta (*Lippia sidoides* Cham.). O início da preocupação com a qualidade se dá com a segurança de que a espécie cultivada seja realmente aquela que se deve coletar e, em seguida, em coletar a parte que realmente deve ser utilizada e de plantas com aspecto saudável de desenvolvimento, para a qual as condições de cultivo tenham se apresentado como satisfatórias. A monda que se segue à coleta, retirando as partes impróprias à preparação do fitoterápico, dá continuidade ao passo anterior na busca de alcançar a qualidade desejada. O processo de dessecação, ocorrendo à sombra e à temperatura ambiente, preservando os constituintes químicos ativos e diminuindo a influência da umidade da planta sobre a sua qualidade e a da solução extrativa a ser obtida faz com que a droga obtida possa ser utilizada como matéria-prima para a obtenção de medicamento. O cuidadoso processo de trituração, sem elevar a temperatura durante o processo e reduzindo a perda de pó para o ambiente, também representa um processo que deve ser realizado com a devida atenção. Depois disso, a droga seca e triturada deve ser armazenada em condições que preservem sua qualidade pelo tempo necessário até sua utilização, com as devidas inscrições que atestem sua fonte, data de coleta e de processamento e respectivos responsáveis.

A preparação da solução hidro-alcoólica que será utilizada no processo extrativo também deve ser realizada com bastante cuidado, pois a matéria-prima deve apresentar a qualidade compatível com sua utilização para a produção de medicamentos: água purificada e álcool farmacêutico. Deve-se observar a legislação atual sobre álcool, que exige a desnaturação do álcool comercializado em farmácias e supermercados, e assim não deve servir como excipiente farmacêutico. Enfim, todos os processos interferem com a qualidade do produto final a ser obtido e devem ser realizados corretamente e as operações registradas em documento próprio buscando a rastreabilidade de cada lote de cada produto.

Outra etapa da garantia da qualidade essencial para sua implantação, é a validação de equipamentos e de processos, que busca uma evidência documentada de que os mesmos cumprem satisfatoriamente sua finalidade quando utilizados ou realizados corretamente. Estas evidências devem ser conseguidas antes mesmo de se iniciar a utilização das instalações para produção de medicamentos. Naqueles já em funcionamento, a validação pode ser realizada através da documentação da produção passada, ou seja, uma validação retrospectiva.

Para a produção de medicamentos em pequena escala, que não venha a caracterizar uma produção industrial, deve-se buscar a adequação das condições de produção, armazenamento e dispensação do produto através da Resolução RDC nº 33, de abril de 2000, que descreve os critérios de Boas Práticas de Manipulação.

Para a produção industrial de medicamentos, a legislação que trata das Boas Práticas de Fabricação e Garantia de Qualidade é a Resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003.

As especificações legais, da legislação sanitária brasileira e de outros países para materiais vegetais devem incluir tanto quanto possível o seguinte:

- Nome botânico com referência aos autores

- Detalhes da fonte da planta (país ou região de origem, cultivo, época da colheita, procedimentos de colheita, possíveis pesticidas utilizados, etc.)
- Descrição do material vegetal, inspeção visual macro e/ou microscópica
- Testes de identificação apropriados incluindo, quando convenientes, testes de identificação para ingredientes ativos conhecidos ou marcadores
- Ensaios, quando convenientes, dos constituintes de atividade terapêutica ou marcadores
- Métodos apropriados para determinação de possíveis contaminações por pesticidas e os limites aceitos
- Testes para metais pesados e contaminantes semelhantes, materiais estranhos e adulterantes
- Testes para radiação, aflatoxinas e contaminação microbiana.

Qualquer tratamento usado para reduzir contaminações fúngicas e microbianas ou outras infestações devem ser documentadas. Instrumentos para tais procedimentos devem ser acessíveis e devem incluir detalhes dos processos, testes e limites residuais.

Para a realidade do programa Farmácias-Vivas, onde não são utilizados pesticidas, as plantas são cultivadas no local próximo de onde ocorre a produção do medicamento ou são de origem na mesma região e são processadas logo após a coleta, são feitas exigências menores que as estabelecidas para maiores escalas de produção. Nem assim, devemos deixar de registrar todas as operações realizadas com a droga, desde o seu cultivo até a dispensação do produto fitoterápico.

## 7. DISPENSAÇÃO

Estivemos sempre discorrendo sobre qualidade do produto a ser obtido, desde o cultivo da espécie correta, da coleta da parte usada e o seu processamento mantendo intactos os princípios ativos. Conhecemos os motivos que levam a toda esta preocupação com a qualidade: a responsabilidade do profissional que o produz e a eficácia e a segurança necessárias para o paciente que o utiliza. Portanto, resta-nos dispensar o fitoterápico para que este apresente estas características, transformando o paciente num parceiro consciente do seu papel no uso correto deste recurso terapêutico.

O resgate das práticas populares agora respaldadas pelos estudos científicos sérios que atestam a eficácia e segurança das espécies utilizadas no programa Farmácias-Vivas, pode ser abordado no momento da dispensação do medicamento ou através de apresentações coletivas organizadas e realizadas pelo Farmacêutico. Alguns cuidados merecem ser observados para não se incorrer em riscos desnecessários:

- Não referendar o uso de plantas cujo estudo científico não tenha apresentado dados sobre sua eficácia e segurança.
- Não recomendar o uso de qualquer planta medicinal para o tratamento de doenças sem a devida recomendação médica especializada ou não.
- Não recomendar a utilização de planta que nos seja desconhecida tanto no aspecto teórico quanto prático.
- Não sugerir a utilização de quaisquer práticas, com ou sem uso de plantas medicinais, que possa representar um risco potencial ou real de dano fetal.

Para nos resguardarmos de quaisquer erros precisamos nos manter atualizados quanto aos benefícios e riscos da utilização das espécies medicinais com as quais trabalhamos, dada a impossibilidade de conhecer todas as demais. Os dados obtidos durante a dispensação e acompanhamento dos pacientes, além daqueles obtidos durante os ensaios controlados de toxicologia e farmacologia clínica, fornecerão a necessária segurança para realizarmos a dispensação e cada vez mais desfazermos o mito do natural ser inócuo.

Como exemplo da relação risco x benefício de uma preparação fitoterápica, apresentamos as seguintes informações sobre o Elixir de Aroeira, que em muitos aspectos não houve a quantificação da intensidade dos efeitos benéficos nem adversos, nem de interações.

# Elixir de aroeira - 7%

PRODUTO FITOTERÁPICO - USO ORAL

## APRESENTAÇÃO

Frascos de vidro âmbar com 100mL de Elixir de Aroeira A 7%.

## COMPOSIÇÃO

**cada colher das de sopa (15mL) contém**

*Myracrodruon urundeuva* Fr. All. 1,050g  
Elixir simples q.s.p. 15,000mL

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Guardar o frasco bem fechado em lugar fresco, sem refrigeração, e ao abrigo da luz.

Prazo de validade: 3 meses a partir da data de fabricação expressa no rótulo. Não use medicamento com prazo de validade vencido.

## TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO LONGE DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Se não houver melhora com o uso desse medicamento, procure orientação médica.

**INFORMAÇÃO TÉCNICA** - Este produto é formulado com extrato da casca de *Myracrodruon urundeuva* Fr. All., conhecida popularmente com a denominação de **Aroeira do sertão**, cujas propriedades farmacológicas estabelecidas são antiinflamatória e cicatrizante. A Aroeira é rica em taninos (substâncias com propriedades adstringentes), possuindo também chalconas denominadas Urundeuvinas A e B. Estas últimas apresentam propriedades antiinflamatória por ação antibradicinínica, anti-serotoninica e anti-histamínica, além de uma leve ação anti microbiana. A combinação dos efeitos citados acima resulta numa ação cicatrizante e antiinflamatória de elevada utilidade nos casos de gastrite e úlcera.

## INDICAÇÕES

Antiinflamatório e cicatrizante no tratamento de gastrite e úlcera.

## PRECAUÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES

Como não existem estudos científicos sobre o uso desse medicamento em mulheres grávidas, a sua segurança ainda não foi estabelecida, sendo contra-indicado o seu uso durante a gravidez. Seu emprego é contra-indicado em pacientes diabéticos, pelo seu conteúdo em sacarose, e em pacientes que estão fazendo uso de medicamentos imidazólicos (metronidazol, dissulfiram). Não deve ser aplicado topicamente, tanto pela presença de sacarose como pelo risco de estimular infecções por anaeróbios sob a casca cicatricial formada sobre o ferimento.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pode reduzir a absorção de medicamentos que contenham alcalóides (atropina, hioscina, ergotamina, opiáceos), diminuindo assim a ação terapêutica de tais medicamentos. Isso se deve à precipitação destes com o tanino, que também é capaz de se complexar com sais de Ferro solúveis.

## REAÇÕES ADVERSAS

O uso do Elixir de Aroeira pode causar constipação. Entretanto, tal efeito cessa com a interrupção do uso do elixir.

Como o Elixir de Aroeira é um produto novo, qualquer manifestação de efeitos indesejáveis não descritos acima, deve ser relatada ao Centro de Informação sobre Medicamentos da Universidade Federal do Ceará - CIM/UFC, Fone (0xx85) 288-8276.

## POSOLOGIA

**Adulto:** duas colheres das de sopa ao dia, tomadas antes das refeições, ou a critério médico.

## 8. ASPECTOS LEGAIS

No Brasil, até 1994 boa parte dos fitoterápicos eram considerados medicamentos isentos da necessidade de registro no Ministério da Saúde, e esta flexibilidade na legislação fez com muitos fabricantes se aproveitassem da oportunidade para vender "chás engarrafados". Mundialmente vinha crescendo o movimento em prol do uso de plantas medicinais como recurso terapêutico embasado em pesquisas científicas, tendo sido criados na Europa, notadamente na Alemanha e França, requisitos técnicos para a qualidade dos medicamentos obtidos a partir destas plantas. Também a Organização Mundial da Saúde, preocupando-se com a qualidade destas preparações sugeriu um conjunto mínimo de ensaios a serem realizados para que o produto viesse a ter uma utilização mais segura.

Assim, em outubro de 1994 o MS editou uma proposta das exigências para o registro, fabricação e comercialização de fitoterápicos no mercado nacional, deixando um prazo de 30 dias para que fossem dadas sugestões para a composição da forma final da Portaria nº 06, que veio a ser editada finalmente em 31 de janeiro de 1995 e publicada no DOU de 06 de fevereiro do mesmo ano, e está reproduzida a seguir.

Como os fabricantes se viram imediatamente sob a exigência de realizar o registro de medicamentos tradicionalmente isentos, ocorreu uma grande pressão sobre o Ministério da Saúde, que em setembro do mesmo ano fez publicar a Portaria nº 81 descrevendo as exigências para que produtos, incluindo fitoterápicos, venham a ser considerados isentos de registro. No entanto, apenas muda o nome da exigência, pois a documentação necessária para que o produto seja considerado isento é o mesmo para o seu registro. O texto desta Portaria também está reproduzido a seguir (item 8.1).

Para que houvesse padronização nos tipos de ensaios de eficácia e toxicologia exigidos para o registro dos fitoterápicos, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 116/96, descrevendo pormenorizadamente o que é exigido na Portaria nº 06/95. A íntegra da Portaria nº 116/96 está contida no item 8.2.

Em fevereiro de 2000, tendo finalizado o prazo para a realização de estudos de segurança dos fitoterápicos existentes no mercado nacional, foi editada uma nova portaria, a de nº 17, estabelecendo novos prazos e modificando ligeiramente os critérios anteriormente estabelecidos, ao mesmo tempo em que criava as formas tradicionais de fitoterápicos e os critérios de classificação. A íntegra desta Portaria está no item 8.3.

Em março de 2004, seguindo as exigências impostas pela necessidade de segurança, eficácia, bem como se espelhando em organismos internacionais, foi editada uma nova legislação para fitoterápicos, desmembrando o documento anterior em 5 normas. Para registro de fitoterápicos, veja a RDC 48/2004 (item 8.4). Descrevendo as referências bibliográficas que podem ser usadas na busca por informações pertinentes ao registro de fitoterápicos, tem-se a RE 88/2004 (item 8.5). A RE 89/2004 traz a lista de fitoterápicos cujo registro pode ser simplificado, desde que obedecidas as condições de uso, apresentação e indicações terapêuticas contidas na referida norma (item 8.6). Modificando a Portaria 116/96 como guia para realização de estudos de toxicidade pré-clínica, editou-se a RE 90/2004 (item 8.7). E, finalmente, para orientar sobre a realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro, veja a RE 91/2004 (item 8.8).

### **8.1. Portaria nº 81/95 SVS/MS, de 13 de Setembro de 1995**

O Secretário de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, resolve:

Art. 1º Aprovar as seguintes definições para produtos isentos de registro.

Entende-se por produto passível de isenção de registro as drogas e os fármacos constantes da Farmacopéia Brasileira ou outra aceita pelo Ministério da Saúde, envolvendo os seguintes grupos:

- a) substâncias químicas puras, sem processamento (ex: bicarbonato de sódio, éter, etanol), constantes das monografias respectivas;
- b) fórmulas de produtos com mais de um constituinte, cujo método de preparação e forma farmacêutica correspondam aos mesmos da farmacopéia onde estejam inscritas;
- c) os fitoterápicos, envolvendo desde plantas isoladas até misturas, desde que correspondam as partes usadas e formas farmacêuticas citadas na monografia respectiva, obedecidas as exigências da Portaria SVS nº 06 de 31.01.95.
- d) produtos de origem biológica, constantes da farmacopéia e nas formas farmacêuticas expressas nas monografias respectivas (exs: levedura, gelatina), e cujo objetivo de comercialização tenha caráter medicamentoso.

Art. 2º Os produtos farmacopéicos classificados como imunobiológicos obedecerão ao disposto na Portaria SVS nº 107 de 20.09.1994; os produtos farmacopéicos, classificados como correlatos, obedecerão ao disposto na Portaria Conjunta SVS/SAS nº 01 de 17.03.93.

Art. 3º Os produtos farmacopéicos relacionados aos aspectos de controle especial, deverão subordinar-se aos procedimentos legais respectivos, particularmente à Portaria DIMED nº 15 de 08.10.81, Portaria DIMED nº 28/86, ao Decreto Federal nº 1.331 de 08.12.94, Portaria nº 3 de 08.12.94 do Ministério da Justiça e Instrução Normativa nº 15 de 30.12.94 do Departamento de Polícia Federal.

Art. 4º Em relação à substância "Clorofórmio", seu registro ou isenção como medicamento não será aceito por estar proscrita com esse fim, de acordo com a Portaria DIMED nº 15 de 25.05.77.

Art. 5º Por ser um requisito legal e subordinado à avaliação pelo Ministério da Saúde, a isenção de registro deve ser formalmente solicitada para que se verifique o atendimento aos critérios legais, não se permitindo auto-avaliações por parte das empresas produtoras.

Art. 6º Os requerimentos para isenção de registro deverão ser acompanhados da seguinte documentação:

- a) Formulários de petição;
- b) Cópia da publicação da autorização de funcionamento da empresa;
- c) Cópia do alvará sanitário estadual atualizado;
- d) Comprovante de responsabilidade técnica pela empresa;
- e) Cópia da monografia da Farmacopéia Brasileira ou outra aceita, onde o produto se acha inscrito;
  - e.1 - O laboratório fica ISENTO de desenvolver e apresentar todas as informações constantes da monografia acima referida;
  - e.2 - As informações que não constarem da monografia citada devem ser desenvolvidas ou apresentadas a partir da literatura em complemento aos dados farmacopéicos, em especial os referentes a ausência de toxicidade nas doses recomendadas e os que comprovem as indicações terapêuticas com as quais o produto é ofertado a consumo, nos termos do Relatório de Experimentação Terapêutica da Instrução Normativa nº 01/94 (item 1, parte 10);

- e.3 - Os produtos passíveis de oferta a consumo sem indicações terapêuticas (exs: água destilada, álcool) ficam liberados da comprovação dos dados citados no item anterior, porém devem citar em rótulo os riscos toxicológicos das substâncias, se existirem;
- e.4 - Os produtos cujo uso seja indicado como terapêutico ou baseado em costume de uso terapêutico (ex: plantas medicinais, carvão ativado), deverão necessariamente declarar tais indicações, devidamente comprovadas, não se admitindo a aplicação do item anterior, nestes casos;
- e.5 - Em relação à denominação, os produtos isentos devem seguir a nomenclatura farmacopéica. No caso de quimioterápicos, devem ser usados os nomes dos fármacos; no caso de fitoterápicos, devem ser usados os nomes científicos das espécies ou seu nome popular oficializado na monografia (exs: *Passiflora alata* Alt ou Maracujá; Manteiga de cacau). Em se tratando de fórmulas envolvendo vários constituintes, serão aceitos os nomes dessas formulações que igualmente constem da farmacopéia (exs: elixir paregórico, líquido de Dakin, água inglesa, pasta d'água, espécies laxantes). Serão igualmente aceitas as inscrições de "PRODUTO FARMACOPÉICO" ou apenas "FARMACOPÉIA BRASILEIRA" (ou outra aceita pela Comissão de Revisão da Farmacopéia). Ficam proibidos os nomes de fantasia ou outra denominação de "naturais", "oficinais" e similares.
- e.6 - Os produtos farmacopéicos relacionados a controle especial deverão apresentar impresso em rótulo e bula as inscrições estabelecidas na Portaria 28/86.
- e.7 - A isenção de registro será feita através de publicação em Diário Oficial, de um número de cadastramento que deverá ser anotado nos rótulos dos produtos, dessa forma, permitindo a orientação de comerciante e consumidores. Complementarmente será emitido um Certificado de isenção, de acordo com o modelo anexo.
- e.8 - O certificado de isenção de registro terá validade de 5 (cinco) anos, findo o qual deverá ser novamente emitido, de modo a possibilitar a verificação da uniformidade do produto com a emissão original e os aspectos técnicos pertinentes.
- e.9 - A revalidação do certificado deverá ser solicitada seis meses antes do término de sua validade, devendo-se para isto, apresentar requerimento acompanhado de cópia de alvará sanitário atualizado ou relatório de inspeção, cópia da formulação do produto e comprovante de comercialização.
- f) Modelos de bulas, elaboradas de acordo com a Portaria nº 65/84 e Decreto 793/93, bem como modelos de rotulagem, datilografados em duas vias e assinados pelo responsável técnico;
- g) Relatório técnico do produto envolvendo os seguintes itens:
- g.1 - Dados gerais
- forma farmacêutica e apresentação
  - vias de administração e/ou modo de usar
  - indicações principais (deve existir uma indicação em especial, que corresponda a classe terapêutica do produto), finalidade ou uso a que se destina
  - indicações terapêuticas complementares
  - contra-indicações, efeitos colaterais e reações adversas (apresentar justificativa técnica que demonstre a ausência desses efeitos; evitar afirmações subjetivas do tipo "não foram relatadas")
  - restrições ou cuidados a serem considerados
  - cuidados de conservação
  - instruções de uso quando for o caso
- g.2 - Farmacodinâmica
- modo de ação
  - posologia (dose máxima e mínima)
  - justificativa das doses indicadas
- g.3 - Produção e controle de qualidade
- fórmula completa de preparação com todos os seus componentes de acordo com a edição da farmacopéia onde está inscrito
  - processo de fabricação com a descrição concisa das operações a serem utilizadas
  - dados descritivos do controle de qualidade realizado com os componentes, tanto da matéria-prima como do produto acabado
  - dados dos testes de estabilidade que comprovem a validade estabelecida
  - código ou convenção utilizado para identificação dos lotes ou partidas dos produtos
  - dados demonstrativos de que não há incompatibilidade física ou química entre a embalagem a ser adotada e os componentes do produto
  - cuidados de armazenagem e transporte

Parágrafo único. Os produtos citados no item e.3 ficam isentos da apresentação de bula, porém devem apresentar modelos de rotulagem e relatório técnico.

Art. 7º Fica estabelecido o prazo de 30 (trinta) dias para apresentação de sugestões, por escrito, a Secretaria de Vigilância Sanitária, com vistas ao aprimoramento da presente norma.

Art. 8º Esta Portaria entrará em vigor da data de sua publicação.

Art. 9º Ficam revogadas as disposições em contrário, particularmente as Portarias SNVS nº 005 de 08.11.82 e a Portaria nº 19/DIMED de 27.11.81.

ELISALDO CARLINI

ANEXO

#### MODELO PARA CERTIFICADO DE ISENÇÃO

O Departamento Técnico Normativo da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde certifica que o produto abaixo indicado foi avaliado como ISENTO DE REGISTRO, nos itens da Lei nº 6.360/76 e o Decreto 79.094/77, autorizado a ser comercializado em todo o território brasileiro.

FABRICANTE: \_\_\_\_\_

PRODUTO: \_\_\_\_\_

COMPOSIÇÃO: \_\_\_\_\_

CLASSE TERAPÊUTICA: \_\_\_\_\_

FORMA FARMACÊUTICA: \_\_\_\_\_

APRESENTAÇÃO: \_\_\_\_\_

FARMACOPÉIA ONDE ESTÁ INSCRITO: \_\_\_\_\_

VALIDADE DO CERTIFICADO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Brasília \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 199\_\_

## 8.2. Portaria nº 116/96 SVS/MS, de 08 de Agosto de 1996

O Secretário de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais e considerando o disposto na Portaria nº 6, de 31 de janeiro de 1995 e as suas sugestões apresentadas pela Academia Brasileira de Ciência, pela Central de Medicamentos e pelo Grupo de Estudos de Produtos Fitoterápicos, resolve:

Art. 1º Publicar proposta de Norma para Estudo da Toxicidade e da Eficácia de Produtos Fitoterápicos (Anexos I e II)

Art. 2º Estabelecer o prazo de 60 (sessenta) dias, a contar da publicação desta Portaria para que interessados apresentem sugestões, junto à Secretaria de Vigilância Sanitária.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ELISALDO CARLINI

### ANEXO I

#### **NORMAS PARA ESTUDO DA TOXICIDADE DE PRODUTOS FITOTERÁPICOS**

1. O estudo da toxicidade de produtos fitoterápicos, bem como seus protocolos deverão seguir as determinações da Resolução nº 01/88 do Conselho Nacional de Saúde ou da Legislação que a substituir, bem como atender aos princípios éticos, científicos e técnicos consoantes com os padrões de aceitação internacional para ensaios de farmacologia clínica humana (normas de boas práticas clínicas).
2. Os ensaios toxicológicos devem ser realizados em seres humanos saudáveis e em espécies animais de linhagens bem definidas, não devendo ser usadas linhagens com características genéticas especiais.
3. O protocolo experimental de cada estudo deverá ser elaborado de forma a permitir a demonstração da ausência ou da eventual toxicidade do produto fitoterápico.
4. OS ensaios em seres humanos serão realizados empregando-se cada produto fitoterápico na forma farmacêutica em que será comercializado.
5. Uma vez aprovados pelos Comitês de Ética, os protocolos de ensaios clínicos e toxicológicos propostos para cada produto deverão ser encaminhados, pelo respectivo fabricante, a Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, para registro e controle.
6. Deverá ser seguido o roteiro abaixo relacionado como parâmetro para os estudos toxicológicos de fitoterápicos.
  - 6.1 - Considerações gerais sobre experimentos toxicológicos:

Detalhes experimentais:

    - Os animais a serem usados devem ser jovens, com saúde e idênticos com relação a peso e idade;
    - condições de ambiente e alimentação devem permanecer constantes, durante a realização dos experimentos;
    - não usar inseticidas no Biotério, nem usar qualquer tipo de medicamento, durante o transcorrer dos experimentos;
    - distribuição, ao acaso dos diferentes grupos;
    - como regra, a via de administração da droga deve ser aquela pretendida para uso clínico;
    - os grupos controle devem sempre ser requeridos, podendo receber placebo, ou o veículo usado na composição da substância.
  - 6.2 - Toxicidade de uma dose ou de várias doses administradas no período de 24 horas (toxicidade aguda).

Espécie animal: duas (uma não roedor)  
Sexo e número de animais: dez machos e dez fêmeas (roedores)  
três machos e três fêmeas (não roedores)  
Idade: animais adultos ou também recém-nascidos, uando o composto tem sua utilização proposta para o período perinatal ou para recém-natos.  
Via de administração: usar aquela proposta para uso no homem e, em uma das espécies, uma outra via.  
Período de observação: pelo menos uma semana e até quinze dias além do período no qual os sintomas aparecem ou são esperados.

Parâmetros a serem observados:  
Sinais tóxicos de caráter geral, efeitos sobre a locomoção, comportamento, respiração, número de mortes, forma de sua ocorrência, exames bioquímicos, hematológicos e histopatológicos.

## 6.3 - Toxicidade de doses repetidas (sub-aguda e crônica):

Espécie animal: duas (uma não roedor)

Sexo e número de animais: dez machos e dez fêmeas (roedores)

três machos e três fêmeas (não roedores)

Administração pretendida no homem	Período de observação (em animais)
alguns dias	quatro semanas (sub-agudo)
um mês ou mais por ano	treze semanas (crônico)

Doses: três doses espaçadas geometricamente, sendo a menor sem efeito descartável. A dose máxima não deve superar 2g/Kg *per os*.

Via de administração: conforme uso popular

Parâmetros a serem avaliados:

Mudança do comportamento e variação de peso, consumo de alimento e água, hemograma completo, análises bioquímicas de sangue e urina; exames histopatológicos.

Em relação à análise bioquímica de sangue e urina, devem ser avaliados:

- Sangue: transaminases (TGO, TGP), fosfatase alcalina; creatinina; colesterol; triglicerídeos; glicose; proteína total e bilirrubina
- Urina: creatinina; ácido úrico; uréia e análise de urina de rotina.

Recomendações complementares:

- Exame de fundo de olho
- Realização de testes para esclarecimento de efeitos não previstos
- Investigação de reversibilidade dos possíveis efeitos tóxicos em alguns dos animais experimentais.

## 6.4 - Toxicidade Dermal (compostos administrados sobre a pele):

- Toxicidade aguda: via oral, duas espécies (ma não roedor), usando a formulação a ser empregada clinicamente, exposição dermal simples por 24 horas e observação por um período de duas semanas.
- Toxicidade sub-aguda: duas espécies (uma não roedor), aplicação diária da substância sobre a pele intacta por um período de três semanas, usando-se uma, três e dez vezes a dose a ser aplicada no ser humano com base no peso corpóreo.

## 6.5 - Testes complementares:

6.5.1 Determinação de efeitos adversos sobre a fertilidade e a performance reprodutiva causada por drogas administradas durante a gametogênese e fecundação (uma espécie de mamífero).

6.5.2 Determinação de efeitos adversos sobre fetos durante a vida intra e extra uterina, por drogas administradas durante a gestação (duas espécies de mamíferos).

6.5.3 Determinação de efeitos adversos, sobre a mãe e o produto, durante os últimos estágios da prenhez, parto e desenvolvimento pós-natal, por drogas administradas durante este período (uma espécie de mamífero).

6.5.4 Determinação da carcinogenicidade se a droga em estudo:

- a) apresentar analogia com substância que se suspeita ou que seja reconhecidamente cancerígena
- b) afetar mitose
- c) aparentemente seja retida em tecidos corpóreos por longos períodos
- d) deva ser usada por longos períodos, especialmente em jovens.

6.5.5 Determinação da mutagenicidade se a droga em estudo:

- a) for usada por longos períodos (acima de um ano)
- b) ter analogia com substância que se suspeita ou seja reconhecidamente mutagênica
- c) provocar depressão de medula óssea, em doses toleráveis
- d) deprimir a gametogênese ou reduza a fertilidade
- e) produzir efeitos cancerígenos.

## 6.6 - Parâmetros para estudos toxicológicos clínicos:

Estes estudos devem ser desenvolvidos em condições médicas controladas e seguir as seguintes normas:

a) utilizar voluntários sadios num número mínimo de quatorze por grupo, que deverão ser submetidos a exames clínicos complementares e exames laboratoriais

b) período de administração:

toxicidade aguda: sete dias

toxicidade crônica: oito a doze semanas

Observações:

- A definição de toxicidade crônica se aplica aos produtos fitoterápicos cuja utilização clínica usual ou recomendada pelo fabricante seja por período de três ou mais dias por semana independentemente da posologia diária

c) períodos de avaliação dos pacientes:

- antes da primeira dose (basal) e após três e sete dias da administração no caso de testes de toxicidade aguda

- antes da primeira dose (basal), após três e sete dias da administração diária, após três e seis semanas de administração diária e 24 horas após a última dose (isto é, ao final de oito ou doze semanas de administração) nos testes de toxicologia crônica.

d) exames clínicos, complementares e laboratoriais a serem realizados nos voluntários normais:

d.1- Exame clínico completo

d.2- Eletrocardiograma de doze derivações

d.3- Hemograma completo e contagem de plaquetas

d.4- Exame de urina tipo I

d.5- Testes bioquímicos no sangue

geral: glicemia

creatinina fosfoquinase (CPK)

	triglicerídeos
	colesterol total
área hepática:	transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO)
	transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)
	bilirrubina total e frações
	gama OT
área renal:	creatinina
	ácido úrico
	sódio e potássio

Sugere-se planejar os estudos toxicológicos clínicos no contexto geral de estudos clínicos envolvendo avaliação de eficácia, como usualmente ocorre.

## ANEXO II

### NORMAS PARA ESTUDO DA EFICÁCIA DE PRODUTOS FITOTERÁPICOS

1. O estudo da eficácia de produtos fitoterápicos bem como os protocolos do mesmo deverão seguir as determinações da Resolução nº 01/88 do Conselho Nacional de Saúde ou da legislação que a substituir, assim como atender aos princípios éticos, científicos e técnicos consoantes com os padrões de aceitação internacional para ensaios de farmacologia clínica humana (normas de boas práticas clínicas).
2. O protocolo experimental de cada estudo deverá ser elaborado de forma a permitir a comprovação da eficácia do produto fitoterápico. Assim, devem ser claramente definidos os pontos finais (*endpoints*) de avaliação dos resultados, e o número de pacientes, em cada grupo, nunca inferior a quatorze.
3. Os ensaios clínicos devem ser realizados empregando-se o produto fitoterápico na forma farmacêutica em que será comercializado.
4. Para produtos já registrados e comercializados serão exigidos ensaios no ser humano, podendo ser dispensados os estudos pré-clínicos de caracterização farmacodinâmica. Admite-se que os estudos pré-clínicos toxicológicos sejam realizados concomitantemente aos estudos clínicos.
5. No caso de produtos novos serão exigidos, além de estudos no ser humano, estudos de farmacologia pré-clínica.
6. Em ambos os casos, a evidência de que o produto não apresenta toxicidade, ou que a eventual toxicidade é compatível com o uso na espécie humana, deve ser cientificamente comprovada.
7. Uma vez aprovados pelos Comitês de Ética, os protocolos de ensaios clínicos propostos para cada produto deverão ser encaminhados, pelo respectivo fabricante, a Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, para registro e controle.
8. Além destas normas, poderá ser consultado o Roteiro de ensaios pré-clínicos e clínicos da Coordenadoria de Pesquisa e Desenvolvimento Científico da Central de Medicamentos do Ministério da Saúde e as duas referências abaixo:
  - 8.1. WORLD Health Organization Regional Office for the Western Pacific, Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines, WHO: Manila, 1993.
  - 8.2. Proposed WHO Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products. WHO Drug Information, v.8, n.4, p. 170-188, 1992.

### 8.3. Resolução RDC nº 17, de 24 de fevereiro de 2000

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso da atribuição que lhe confere o art. 11 inciso IV do Regulamento da ANVS aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o § 1º do art. 95 do Regimento Interno aprovado pela Resolução n.º 1, de 26 de abril de 1999, em reunião realizada em 23 de fevereiro de 2000, adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico, em anexo, visando normatizar o registro de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária.

Art. 2º Os medicamentos fitoterápicos importados devem cumprir os mesmos requisitos previstos neste Regulamento e na legislação específica em vigor.

Art. 3º Esta Resolução de Diretoria Colegiada entrará em vigor na data de sua publicação.

Art. 4º Fica revogada a Portaria n.º 6 SVS/MS, de 31 de janeiro de 1995, e o inciso XIX do Anexo da Portaria n.º 2, de 24 de janeiro de 1995.

GONZALO VECINA NETO

## ANEXO

Regulamento Técnico sobre Registro de Medicamentos Fitoterápicos

### 1. DEFINIÇÕES:

1.1 Adjuvante substância adicionada ao medicamento com a finalidade de prevenir alterações, corrigir e/ou melhorar as características organolépticas, biofarmacotécnicas e tecnológicas do medicamento.

1.2 Droga vegetal planta ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.

1.3 Marcadores componentes presentes na matériaprima vegetal, preferencialmente o próprio princípio ativo, utilizados como referência no controle de qualidade da matériaprima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos .

1.4 Matéria-prima vegetal planta fresca, droga vegetal ou seus derivados: extrato, tintura, óleo, cera, suco e outros.

1.5 Medicamento fitoterápico: medicamento farmacêutico obtido por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.

1.6 Medicamento fitoterápico novo aquele cuja eficácia, segurança e qualidade, sejam comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro, podendo servir de referência para o registro de similares.

1.7 Medicamento fitoterápico tradicional aquele elaborado a partir de planta medicinal de uso alicerçado na tradição popular, sem evidências, conhecidas ou informadas, de risco à saúde do usuário, cuja eficácia é validada através de levantamentos etnofarmacológicos e de utilização, documentações tecno-científicas ou publicações indexadas.

1.8 Medicamento fitoterápico similar aquele que contém as mesmas matérias-primas vegetais, na mesma concentração de princípio ativo ou marcadores, utilizando a mesma via de administração, forma farmacêutica, posologia e indicação terapêutica de um medicamento fitoterápico considerado como referência .

1.9 Princípio ativo substância ou grupo delas, quimicamente caracterizada, cuja ação farmacológica é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos do medicamento fitoterápico.

## 2. REGISTRO DE MEDICAMENTO FITOTERÁPICO NOVO

Apresentar relatório técnico com as seguintes informações:

2.1 Quanto à natureza da matériaprima de partida:

2.1.1 Planta Fresca

2.1.1.1 Nomenclatura botânica oficial (gênero, espécie, variedade, autor do binômio e família).

2.1.1.2 Nomenclatura farmacopeica e/ou tradicional, com indicação da localização de região de origem.

2.1.1.3 Laudo de identificação botânica, emitido por profissional habilitado na área. Quando existirem especificações farmacognósticas que permitam a confirmação da identidade botânica, fica liberada a apresentação deste laudo, aplicandose tais dados na forma de controle de qualidade.

2.1.1.4 Parte da planta utilizada.

2.1.1.5 Testes de autenticidade: caracterização organoléptica, identificação macroscópica e microscópica.

2.1.1.6 Testes de pureza e integridade, incluindo: cinzas, cinzas insolúveis em ácido clorídrico, umidade, pesquisa de matérias estranhas, pesquisa de contaminantes microbiológicos, metais pesados, de acordo com critérios farmacopeicos ou as recomendações da Organização Mundial da Saúde. Em caso de utilização de métodos para eliminação de contaminantes, descrever o método e a pesquisa de eventuais alterações na matériaprima.

2.1.1.7 Análise qualitativa e quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores, quando conhecidos.

2.1.1.8 Havendo utilização no medicamento fitoterápico de espécie vegetal nativa, apresentar documentação do fornecedor da matériaprima vegetal que comprove a origem do material mediante autorização do Ministério do Meio Ambiente/IBAMA e ou Ministério da Agricultura/EMBRAPA referente ao uso sustentado e preservação dos recursos genéticos, e plano de manejo e/ou cultivo racional; essa condição entrará em vigor no prazo de 2 anos, contados a partir da publicação desta Resolução.

2.1.2 Droga Vegetal

2.1.2.1 Atender as exigências contidas no item 2.1.1 .

2.1.2.2 Apresentar relatório descritivo dos métodos de secagem, estabilização (quando empregada) e conservação utilizados, com seus devidos controles, próprio ou do fornecedor.

2.1.3 Derivados da MatériaPrima Vegetal (extratos, tinturas, óleos, ceras, sucos e outros)

2.1.3.1 Laudo do fornecedor, caracterizando o derivado da matériaprima vegetal, atendendo às exigências contidas nos itens 2.1.1.1 a 2.1.1.4, 2.1.1.5 e 2.1.1.6 onde aplicável, 2.1.1.7 e 2.1.1.8 .

2.1.3.2 Apresentar documento relativo ao controle de qualidade do derivado da matéria-prima vegetal realizado pela empresa fabricante do medicamento fitoterápico

2.2 Quanto ao medicamento acabado:

2.2.1 Indicar a concentração real, em peso ou volume, da matéria-prima vegetal e a correspondência em marcador ou em princípio ativo, quando conhecida.

2.2.2 Indicar a fórmula completa de preparação, com todos os componentes especificados pelos nomes técnicos, de acordo com as denominações oficiais correspondentes e sinônimos, com as quantidades expressas no sistema métrico decimal ou unidade padrão, indicando quais os utilizados como adjuvantes.

2.2.3 Descrever critérios de identificação do lote ou partida.

2.2.4 Relatório descritivo de fabricação e controle de qualidade, especificando as operações realizadas, identificando os pontos de controle de processo e métodos utilizados. Inexistindo metodologia química adequada para o controle de qualidade, este deverá ser baseado na ação farmacológica preconizada.

2.2.5 Apresentar testes de estabilidade do medicamento acabado, em seu material de acondicionamento original, em três lotes consecutivos, em forma de tabela, informando as condições de temperatura e umidade relativa empregadas, e as características físico-químicas e microbiológicas de acordo com a forma farmacêutica apresentada.

2.2.6 Descrever as práticas de transporte e de armazenamento do medicamento.

2.2.7 Apresentar estudos científicos que comprovem a segurança do uso do medicamento, de acordo com as exigências estipuladas pelo Conselho Nacional de Saúde CNS (Resoluções 196/96 e 251/97):

2.2.7.1 Toxicologia pré-clínica;

2.2.7.2 Toxicologia clínica.

2.2.8 Apresentar estudos científicos que comprovem a eficácia terapêutica do medicamento, de acordo com as exigências estipuladas pelo CNS:

2.2.8.1 Farmacologia pré-clínica ;

2.2.8.2 Farmacologia clínica, estabelecendo a relação dose/atividade;

2.2.8.3 Definir o conjunto de indicações terapêuticas, adequadamente nominadas;

2.2.8.4 Apresentar as contra-indicações, restrições de uso, efeitos colaterais e reações adversas para cada forma farmacêutica.

### 3. REGISTRO DE MEDICAMENTO FITOTERÁPICO TRADICIONAL

A petição de registro de medicamentos fitoterápicos tradicionais deve atender aos itens concernentes às especificações de qualidade previstas nos itens 2.1 e 2.2, excetuando-se 2.2.7 e 2.2.8 .

A segurança de uso e indicação(ões) terapêutica(s) serão validadas pelo atendimento a uma das seguintes condições (3.1, 3.2 ou 3.3):

3.1 Presença na lista de medicamentos do Anexo I, desde que respeitadas integralmente as especificações ali citadas, respectivamente: parte usada, formas de uso, indicações terapêuticas, dose e via de administração.

3.1.1. Poderão ser formuladas outras formas farmacêuticas, desde que sejam apresentados:

a) os cálculos de equivalência de doses entre as formas extrativas e as formas farmacêuticas propostas;

b) testes de dissolução para as formas farmacêuticas sólidas, quando couber.

3.2 Pontuação atingir no mínimo 6 pontos, conferidos de acordo com a escala de pontuação descrita a seguir:

3 pontos a cada inclusão em obra relacionada no Grupo I do Anexo II, relativa à segurança de uso e indicações terapêuticas propostas.

2 pontos a cada inclusão em obra relacionada no Grupo II do Anexo II, relativa à segurança de uso e indicações terapêuticas propostas.

1 ponto a cada inclusão em obra relacionada no Grupo III do Anexo II, relativa à segurança de uso e indicações terapêuticas propostas.

0,5 ponto a cada citação em publicação técnico-científica, brasileira e/ou internacional, não incluídas nos Grupos I, II e III do Anexo II, relativa à segurança de uso e indicações terapêuticas propostas.

3.2.1 Receberá pontuação "6" o medicamento fitoterápico tradicional que apresentar estudos clínicos de eficácia terapêutica e segurança de uso, realizados por instituições cadastradas junto ao CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE CNS, conforme as Resoluções 196/96 e 251/97.

3.3 Apresentação de levantamento bibliográfico (etnofarmacológico e de utilização, documentações técnico-científicas ou publicações indexadas), que será avaliado consoante os seguintes critérios:

3.3.1 ausência de risco tóxico para o usuário.

3.3.2 ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas.

3.3.3 indicação de uso: episódica ou para curtos períodos de tempo.

3.3.4 coerência com relação às indicações terapêuticas propostas.

3.3.5 indicação para doenças consideradas leves e com finalidade profilática.

3.3.6 comprovação de uso seguro por um período igual ou superior a 10 anos.

3.3.7 se as condições dos itens anteriores não forem todas atendidas, será avaliada a relação risco/benefício, podendo ser exigidas comprovação de segurança de uso e/ou eficácia terapêutica, e/ou ainda a adoção de restrições à forma farmacêutica, frequência de uso e indicações, de modo a possibilitar a utilização adequada do medicamento e não causar danos à saúde dos usuários.

#### 4. REGISTRO COM BASE NA SIMILARIDADE

O relatório técnico deve conter:

4.1 Especificações de qualidade conforme os itens 2.1 e 2.2, excetuando-se os itens 2.2.7 e 2.2.8 .

4.2 Atender ao disposto na legislação específica em vigor, referente ao registro de medicamento por similaridade.

#### 5. ISENÇÃO DE REGISTRO

5.1 A isenção de registro de medicamento fitoterápico será concedida àquele cuja formulação esteja inscrita na Farmacopéia Brasileira ou códigos oficiais aceitos, e após avaliação do relatório técnico que apresente:

5.1.1 cópia da monografia da Farmacopéia ou código oficial aceito onde o medicamento fitoterápico esteja inscrito; no caso da monografia constar de mais de uma edição, adotar-se-á a mais recente;

5.1.2 as informações referentes a toxicidade e as indicações terapêuticas do medicamento fitoterápico que não constarem da monografia referida no item anterior, devem ser apresentadas anexando comprovação científica, de acordo com os itens 2.2.7 e 2.2.8 desta Resolução;

5.1.3 a identificação, produção e controle de qualidade deverão atender ao disposto nos itens 2.1 e 2.2 desta Resolução, à exceção dos itens 2.2.7 e 2.2.8 .

5.1.4 o número do cadastro de isenção deve constar na rotulagem do medicamento.

#### 6 .REVALIDAÇÃO DO REGISTRO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS REGISTRADOS ATÉ 31/01/1995

Em função da definição de medicamento fitoterápico constante desta Resolução, e da necessidade de reavaliar os medicamentos registrados até 31/01/95, de forma a que atendam aos critérios atuais de segurança, eficácia e qualidade, as solicitações de alteração ou revalidação devem obedecer aos seguintes requisitos:

6.1 atender ao disposto nos itens 2.1 e 2.2 desta Resolução, excetuando-se 2.2.7 e 2.2.8 .

6.2 apresentar até 31.01.2001 os estudos sobre toxicidade do medicamento fitoterápico, de acordo com o item 2.2.7 desta Resolução. Neste interstício, as bulas e rótulos devem conter obrigatoriamente os seguintes dizeres:

"MEDICAMENTO EM ESTUDO PARA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DA TOXICIDADE E DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS".

6.3 apresentar até 31.01.2005 os estudos de comprovação da eficácia do medicamento fitoterápico, segundo o item 2.2.8 deste Regulamento; neste interstício, as bulas e rótulos devem conter obrigatoriamente os seguintes dizeres:

"MEDICAMENTO EM ESTUDO PARA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS ".

6.4 Todos os medicamentos fitoterápicos registrados até 31/01/1995 terão sua autorização de comercialização prorrogada até 31.01.2001.

6.5 Se no interstício previsto no sub-item anterior for observada toxicidade do medicamento ou for demonstrada a ausência de eficácia serão tomadas as medidas previstas na legislação vigente.

6.6 É permitida a alteração da modalidade de registro, de produto novo, produto similar ou de produto isento, para produto tradicional, devendo o interessado apresentar Relatório técnico adequado à nova condição pretendida, de acordo com o disposto nesta Resolução.

6.6.1 na hipótese de alteração da modalidade de registro para tradicional, os medicamentos com tempo de comercialização no mercado interno igual ou superior a 30 anos contarão automaticamente com 3 pontos no esquema de pontuação descrito no item 3.1 desta Resolução.

#### 7 . EMBALAGEM E BULA

7.1 Embalagem externa (cartucho ou etiqueta no caso de inexistência de cartucho)

7.1.1 Não deve conter dizeres que induzam à automedicação, à utilização indevida do medicamento, ou referências a "Medicamento Natural" ou congêneres, que transmitam ao consumidor a idéia de produto inócuo ou possuidor de propriedades especiais.

7.1.2 A designação "MEDICAMENTO FITOTERÁPICO" deve ser utilizada .

7.1.3 Os medicamentos fitoterápicos tradicionais devem exibir a expressão "MEDICAMENTO FITOTERÁPICO TRADICIONAL".

7.1.4 Atender aos demais aspectos previstos na legislação específica em vigor.

7.2 Na bula deverão constar:

7.2.1 Nomenclatura botânica oficial (gênero, espécie, variedade, autor do binômio e família).

7.2.2 Parte utilizada da planta.

7.2.3 Composição do medicamento, indicando a relação real, em peso ou volume, da matéria prima vegetal usada e a correspondência em marcadores e/ou princípios ativos, quando conhecidos .

7.2.4 atender aos demais aspectos previstos na legislação específica em vigor.

7.3 Conforme a indicação terapêutica, o medicamento fitoterápico deverá ser vendido somente sob prescrição médica.

## 8. CONSIDERAÇÕES GERAIS

8.1 Qualquer membro da sociedade poderá apresentar, para avaliação pela ANVS, sugestões de inclusão, supressão ou modificação da lista de medicamentos constante do Anexo I, enviando documentação com os seguintes dados:

8.1.1 nomenclatura botânica e popular, com referência à região de origem;

8.1.2 parte da planta utilizada;

8.1.3 indicações terapêuticas;

8.1.4 posologia e modo de usar (incluindo a duração do tratamento);

8.1.5 cuidados e limitações para o uso;

8.1.6 descrição do medicamento, incluindo formulação completa e forma farmacêutica;

8.1.7 dados referentes à realização, pelo menos, da Fase II dos ensaios clínicos, conforme normas preconizadas pelo CNS;

8.1.8 dados de trabalhos científicos e evidências outras, que comprovem a segurança e a eficácia do medicamento proposto.

8.2 Os processos de registro de fitoterápicos, protocolados na ANVS até a data de publicação desta Resolução, deverão ser adequados às novas disposições estabelecidas neste Regulamento no prazo de 360 (trezentos e sessenta) dias, contados da data de publicação deste ato.

### ANEXO I

Nome popular	Nome científico	Parte usada	Formas de uso	Indicação Terapêutica	Dose Diária	Via de Administração
ALCACHOFRA	Cynara scolymus L. Asteraceae	Folhas  - Folhas secas:	Infusão, Decocção, Tintura (1:5)	Colerético, Colagogo	máximo 6g  Tintura: 2 a 4 ml, 3 vezes	Oral
ALHO	Allium sativum L. Liliaceae	Bulbo	Bulbo fresco ou seco  tintura, óleo, extrato seco	Coadjuvante no tratamento de Hiperlipidemia e hipertensão Arterial leve; prevenção da aterosclerose	Bulbo seco: 0,4-1,2g Bulbo fresco: 2 a 4g Tintura: 6 a 12 ml Óleo 2 a 5 mg  Extrato seco: 300 a 1000 mg	Oral
BABOSA	Aloe vera (L.) Burn fi. Liliaceae	Gel Mucilaginoso das folhas	Creme, gel	Tratamento de queimaduras térmicas (1º e 2º)	10 a 70% do gel fresco	Tópico

				graus) e de radiação		
BOLDO-DO-CHILE	Peumus boldus Mol. Monimiaceae	Folhas	Infusão	Colagogo e colerético	2 a 5g	Oral
CALÊNDULA	Calendula officinalis L. Asteraceae	Flores	Infusão, tintura	Cicatrizante, anti-inflamatório e antisséptico	Infusão: 1 a 2g/150ml Tintura: 2 a 4 ml/250-500 ml água	Tópico
CAMOMILA	Matricaria recutita L. Asteraceae	Capítulos florais	Infusão, tintura	Antiespasmódico, anti-inflamatório	Infusão: 2 a 6g, 3 vezes Tintura: 5% apenas tópico	Oral e tópico
GENGIBRE	Zingiber Officinale Roscoe Zingiberaceae	Raízes	Infusão, decocção	Profilaxia de Náuseas causadas pelo movimento (cinetose), e pós-cirúrgicas	- 6 anos: 0,5-2g - adulto: 2 a 4g	Oral
HORTELÃ PIMENTA	Mentha x piperita L. Lamiaceae	Folhas	Infusão, tintura (1:5)	Carminativo, expectorante	- Infusão: 3 a 6g - Tintura: 5 a 15 ml	Oral
MELISSA	Melissa officinalis L. Lamiaceae	Folhas	Infusão, tintura (1:10)	Carminativo, antiespasmódico, sedativo	- Infusão: 8 a 10 g - Tintura: 6 a 18 ml	Oral
MARACUJÁ	Passiflora Incarnata L. Passifloraceae	Folhas	Infusão, tintura (1:8)	Sedativo	Infusão: 4 a 8 g Tintura: 1 a 4 ml	Oral
SENE	Senna Alexandrina Miller Caesalpniaceae	Folhas e frutos	Infusão	Laxante suave	10 anos-adultos: 0,5 a 2,0 g (antes de dormir)	Oral

Obs.: esta lista foi elaborada baseando-se na literatura constante do anexo II.

#### ANEXO II

##### GRUPO I:

- 1- THE COMPLETE GERMAN COMISSION "E" MONOGRAPHS THERAPEUTIC GUIDE TO HERBAL MEDICINES American Botanical Council Boston, Massachusetts, 1998
- 2- WHO MONOGRAPHS ON SELECTED MEDICINAL PLANTS vol. 1 1998 Geneva
- 3- MONOGRAPHS ON THE MEDICINAL USES OF PLANT DRUGS EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY, 1997

##### GRUPO II:

- 4- AMERICAN HERBAL PHARMACOPOEA Monografias
- 5- BRITISH HERBAL PHARMACOPOEA Monografias
- 6- BRITISH HERBAL COMPENDIUM British Herbal Association
- 7- LES MEDICAMENTS À BASE DE PLANTES Agence du Medicament, Paris, 1998
- 8- HACIA UNA FARMACOPEA CARIBEÑA (TRAMIL 7) Santo Domingo; Editora Lionel GermonsénRobineau, 1995
- 9- Monografias contendo informações etnofarmacológicas e/ou dados de estudos pré-clínicos e clínicos, realizadas por pesquisadores credenciadas pelo CNPq ou equivalente.

##### GRUPO III:

- 10- MINISTERIO DE LA SALUD Y ACCIÓN SOCIAL SECRETARIA DE POLÍTICA Y REGULACIÓN DE SALUD ANMAT (26/05/99) Disposicion n.º 2673
- 11- VADEMECUM DE PRESCRIPCIÓN . PLANTAS MEDICINAIS Masson, S. A. 3ª edição 1998
- 12- HERBAL MEDICINES A Guide for Health Care Professionals, London The Pharmaceutical Press 1996
- 13- PDR for HERBAL MEDICINES The information standard for complimentary medicine 1998
- 14- FARMÁCIAS VIVAS F.J.A. Matos Editora da UFCE, 1999
- 15- 270 PLANTAS MEDICINAIS IBEROAMERICANAS Gupta, M.P. CYTED Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnologia para el Desarrollo, 1995

(\*)Republicada por ter saído com incorreção, do original, no D.O. n.º 40-E, de 25/2/2000, Seção 1, pág. 25.

#### 8.4. Resolução RDC nº 48, de 16 de março de 2004

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso de sua atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea b?, §1º do Regulamento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada 8 de março de 2004, adota a seguinte Resolução e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico, em anexo, visando atualizar a normatização do registro de medicamentos fitoterápicos.

Art. 2º A partir de 360 dias contados da publicação desta Resolução, todos os testes referentes a controle de qualidade (quando terceirizados), deverão ser executados em instituições credenciadas no sistema REBLAS - Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde ou por empresas fabricantes de medicamentos que tenham certificado de BPFC atualizado e satisfatório. A partir desta data, a apresentação dos resultados destes testes serão exigidos pela ANVISA no registro e na renovação do registro.

Art. 3º Quanto aos medicamentos fitoterápicos registrados anteriormente a 31/01/1995, com exceção daqueles já enquadrados como fitoterápicos tradicionais, devem apresentar, no primeiro protocolo de renovação de registro que ocorrer após 360 dias da data de publicação desta Resolução:

I - relatório de segurança e eficácia que contemple os critérios do item 8.1, 8.2 ou 8.3, capítulo II, do Regulamento Técnico em anexo

II - relatórios de produção e controle de qualidade atualizados de acordo com o Regulamento Técnico em anexo.

§ 1º Para renovações de registro já protocoladas na ANVISA, será exigido apenas o item II acima, se não constar do processo de registro respectivo.

§ 2º Quando o prazo máximo legal para protocolar pedido de renovação (6 meses antes do vencimento do registro) ocorrer em até 360 dias da publicação dessa Resolução, será igualmente exigida a apresentação apenas do item II acima, se não constar do processo de registro respectivo.

§ 3º Se o prazo máximo legal para protocolo de pedido de renovação de registro ocorrer após 360 dias da publicação dessa Resolução, aplica-se o disposto no §caput? deste Artigo, independentemente da data efetiva do protocolo na ANVISA.

Art. 4º Esta Resolução entra em vigor na data da sua publicação, revogando-se a Resolução RDC 17, de 25 de fevereiro de 2000 e o art. 18 da RDC 134, de 28 de maio de 2003.

CLAUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

#### ANEXO

#### REGULAMENTO TÉCNICO PARA MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

##### ABRANGÊNCIA

Este regulamento abrange medicamentos cujos princípios ativos são exclusivamente derivados de drogas vegetais. Não é objeto de registro ou cadastro planta medicinal ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.

##### DEFINIÇÕES

**Adjuvante** - substância de origem natural ou sintética adicionada ao medicamento com a finalidade de prevenir alterações, corrigir e/ou melhorar as características organolépticas, biofarmacotécnicas e tecnológicas do medicamento.

**Droga vegetal** - planta medicinal ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.

Derivado de droga vegetal - produtos de extração da matéria prima vegetal: extrato, tintura, óleo, cera, exsudato, suco, e outros.

**Fitoterápico** - medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança é validada através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos fase 3. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.

**Fórmula Fitoterápica** - Relação quantitativa de todos os componentes de um medicamento fitoterápico.

**Formula Mestra ou Fórmula Padrão** - documento ou grupo de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem com as suas quantidades, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias para a produção de determinada quantidade de produto terminado. Além disso, fornece instruções sobre o processamento, inclusive sobre os controles em processo.

**Marcador** - componente ou classe de compostos químicos (ex: alcalóides, flavonóides, ácidos graxos, etc.) presente na matéria-prima vegetal, idealmente o próprio princípio ativo, e preferencialmente que tenha correlação com o efeito terapêutico, que é utilizado como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos.

**Matéria prima vegetal** - planta medicinal fresca, droga vegetal ou derivados de droga vegetal

**Medicamento** - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnósticos;

**Nomenclatura botânica oficial completa** - gênero, espécie, variedade, autor do binômio, família

**Nomenclatura botânica oficial** - gênero, espécie e autor.

**Nomenclatura botânica** - gênero e espécie

**Princípio ativo de medicamento fitoterápico** - substância, ou classes químicas (ex: alcalóides, flavonóides, ácidos graxos, etc.), quimicamente caracterizada, cuja ação farmacológica é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos do medicamento fitoterápico.

#### Capítulo I - Medidas Antecedentes ao Registro de Fitoterápicos

1. Notificar a produção de lotes-piloto de acordo com o GUIA PARA A NOTIFICAÇÃO DE LOTES PILOTO DE MEDICAMENTOS, exceto para produtos importados.

#### Capítulo II - Do Registro

1. No ato do protocolo de pedido de registro de um Medicamento Fitoterápico, a empresa deverá protocolar um processo único, com relatórios separados para cada forma farmacêutica. A empresa deverá ter cumprido com a exigência antecedente ao registro e apresentar os seguintes documentos:

- a) Formulários de petição - FP;
- b) Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária, ou isenção quando for o caso;
- c) Cópia de Licença de Funcionamento da empresa (Alvará Sanitário) atualizada;
- d) Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia;
- e) Cópia do protocolo da notificação da produção de lotes-piloto.

2. No ato do protocolo de pedido de registro o proponente deverá apresentar relatório contendo as seguintes informações técnicas;

- a) Dados gerais:
  - A1. Bula, modelo de rótulo e embalagem, conforme a legislação vigente. A bula deve informar a parte utilizada da planta, a composição do medicamento, indicando a relação real, em peso ou volume, da matéria prima vegetal usada e a correspondência em marcadores e/ ou princípios ativos, quando conhecidos.
  - A2. Descrição do derivado desde que figure logo após ou abaixo da nomenclatura botânica (facultativo).
- b) Prazo de validade: apresentar resultados do estudo de estabilidade acelerada de três lotes-piloto utilizados nos testes, acompanhados dos estudos de estabilidade de longa duração em andamento, ou estudos de estabilidade de longa duração já concluídos, todos de acordo com o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;
- c) Relatório completo de produção:
  - C1. Forma farmacêutica, descrição detalhada da fórmula completa com a nomenclatura botânica oficial completa (gênero, espécie, variedade, autor do binômio, família), mais os excipientes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB), Denominação Comum Internacional (DCI), ou a denominação citada no Chemical Abstract Service (CAS), respeitando esta ordem de prioridade;
  - C2. Descrição da quantidade de cada substância expressa no sistema internacional de unidades (SI) ou unidade padrão indicando sua função na fórmula;
  - C3. Tamanhos mínimo e máximo dos lotes industriais a serem produzidos;
  - C4. Descrição de todas as etapas do processo de produção contemplando os equipamentos utilizados;
  - C5. Metodologia de controle do processo produtivo;
  - C6. Descrição dos critérios de identificação do lote industrial.
- d) Relatório de controle de qualidade:
  - D1. Informações referentes a droga vegetal -
    - d1.1. Relatório descritivo dos métodos de secagem, estabilização (quando empregada), e conservação utilizados, com seus devidos controles, quando cabível.
    - d1.2. Laudo de identificação próprio ou emitido por profissional habilitado, quando não existirem especificações farmacognósticas que permitam a confirmação da identidade botânica.
    - d1.3. Referência bibliográfica da Farmacopéia consultada e reconhecida pela ANVISA, de acordo com a legislação vigente. No caso de não se tratarem de compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA, descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no controle de qualidade, com métodos analíticos devidamente validados somente para matéria-prima ativa(s) vegetal(s) de acordo com o GUIA DE VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS E BIOANALÍTICOS, indicando a fonte bibliográfica ou de desenvolvimento. Neste último caso apresentar tradução quando o idioma não for inglês ou espanhol.
  - D2. Informações referentes ao derivado de droga vegetal:
    - d2.1. Nomenclatura botânica oficial, a nomenclatura farmacopeica e/ou tradicional,
    - d2.2. Parte da planta utilizada,
    - d2.3. Solventes, excipientes e/ou veículos utilizados na extração do derivado. Estas informações devem vir acompanhadas do laudo de análise do fornecedor.
    - d2.4. Testes de autenticidade (caracterização organoléptica, identificação macroscópica e microscópica);
    - d2.5. Testes de pureza e integridade, incluindo: cinzas, cinzas insolúveis em ácido clorídrico, umidade, pesquisa de matérias estranhas, pesquisa de contaminantes microbiológicos e de metais pesados. Em caso de utilização de métodos para eliminação de contaminantes, descrever o método e a pesquisa de eventuais alterações da matéria-prima.
    - d2.6. Análise qualitativa e quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores, quando conhecidos, ou classes de compostos químicos característicos da espécie.
- e) Controle de qualidade do produto acabado:
  1. E1. Apresentar a descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no controle de qualidade, com os métodos analíticos devidamente validados para o medicamento, de acordo com o GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS E BIOANALÍTICOS, indicando a sua fonte bibliográfica ou de desenvolvimento.
  2. E2. Resultado da prospecção (Screening) fitoquímica, ou perfil cromatográfico (Fingerprint) por cromatografia líquida de alta eficiência - CLAE ou cromatografia gasosa - CG, quando cabível. Apresentar tradução quando o idioma não for inglês ou espanhol;
- f) Especificações do material de embalagem primária.
- g) Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) emitido pela ANVISA, para a linha de produção na qual o produto classificado como medicamento fitoterápico será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de

- solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC. Este protocolo será válido desde que a linha de produção pretendida esteja satisfatória na última inspeção para fins de verificação do cumprimento de BPFC realizada.
- h) Enviar informações adicionais de acordo com a legislação vigente sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível, quando cabível.
  - i) No caso de associações, apresentar estudos que justifiquem suas ações terapêuticas e evidência de uso tradicional.
4. Todos os documentos deverão ser encaminhados na forma de uma via impressa assinada na folha final e rubricada em todas as folhas pelo responsável técnico pela empresa. Adicionar cópia de todos os relatórios técnicos em disquete ou CD-ROM, com arquivos no formato arquivo.doc ou outro aceito pela ANVISA.
5. A ANVISA poderá, a qualquer momento e a seu critério, exigir provas adicionais relativas à identidade e qualidade dos componentes, e da segurança e da eficácia de um medicamento, caso ocorram dúvidas ou ocorrências que dêem ensejo a avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro.
6. É obrigatório o envio de documentação referente a mais de um local de fabricação, caso a empresa solicite o registro em mais de um local de fabricação concomitantemente. Neste caso deverá ser apresentada a documentação técnica referente a cada local de fabricação.
7. Produtos Importados - Os fabricantes ou seus representantes que pretenderem comercializar medicamentos fitoterápicos produzidos em território estrangeiro, além dos dispositivos anteriores, terão que apresentar:
- a) Autorização da empresa fabricante para o registro, representação comercial e uso da marca no Brasil, quando aplicável.
  - b) Cópia do Certificado de BPFC emitido pela ANVISA para a empresa fabricante, atualizado, por linha de produção.
  - a) b.1. No caso da ANVISA ainda não ter realizado inspeção na empresa fabricante, será aceito comprovante do pedido de inspeção sanitária à ANVISA, acompanhado do certificado de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos por linha de produção, emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante.
  - b) b.2. A ANVISA poderá, conforme legislação específica, efetuar a inspeção da empresa fabricante no país ou bloco de origem.
  - c) Comprovação do registro do produto, emitida pelo órgão responsável pela vigilância sanitária do país origem. Na impossibilidade, deverá ser apresentada comprovação de comercialização, emitida pela autoridade sanitária do país em que seja comercializado, ou autoridade sanitária internacional.
  - d) Metodologia de controle de qualidade físico-química, química, microbiológica e biológica que o importador realizará, de acordo com a forma farmacêutica e apresentação: produto terminado, a granel ou na embalagem primária. Caso o método não seja farmacopeico, enviar a validação da metodologia analítica.
  - e) Cópia do Certificado de BPFC emitido pela ANVISA ou do protocolo do pedido de inspeção para este fim, para a linha de produção da empresa requerente do registro, quando se tratar de importação de produto a granel ou em sua embalagem primária.
  - f) Para produtos farmacêuticos importados a granel, na embalagem primária ou terminados, os resultados e avaliação do teste de estabilidade na embalagem final de comercialização devem seguir o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS. Enviar cópia dos resultados originais deste estudo, ficando facultado à empresa o envio da tradução, caso o idioma seja o inglês ou espanhol. A tradução será obrigatória nos demais idiomas. Havendo necessidade de importar amostras, dever-se-á solicitar à ANVISA a devida autorização para esta importação.
  - g) Contar o prazo de validade do produto importado a granel a partir da data de fabricação do produto no exterior, e não da data de embalagem no Brasil, respeitando o prazo de validade registrado na ANVISA.
  - h) Todo o material apresentado relativo ao produto, tais como os relatórios de produção e controle de qualidade, e as informações contidas em rótulos, bulas e embalagens, devem estar em idioma português, atendendo à legislação em vigor. Os documentos oficiais em idioma estrangeiro, usados para fins de registro, expedidos pelas autoridades sanitárias, deverão ser acompanhados de tradução juramentada na forma da lei.
8. A segurança de uso e a(s) indicação(ões) terapêutica(s) deverão ser validadas através de uma das três opções abaixo:
- 8.1. Atingir no mínimo 6 pontos, com estudos publicados entre as obras da LISTA DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS PARA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DE FITOTERÁPICOS (RE 88/2004), conferidos de acordo com a escala descrita a seguir:
- a) Três (3) pontos a cada inclusão em obra relacionada no Grupo I.
  - b) Dois (2) pontos a cada inclusão em obra relacionada no Grupo II.
  - c) Um (1) ponto a cada inclusão em obra relacionada no Grupo III.
  - d) Meio (0,5) ponto a cada inclusão em publicação técnico-científica, brasileira e/ou internacional, não incluídas nos Grupos I, II e III, que contenha informações relativas à segurança de uso e às indicações terapêuticas propostas. No mínimo 50% da pontuação obtida deverá originar-se de estudos em seres humanos.
- Inclusões e alterações à LISTA DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS PARA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DE FITOTERÁPICOS (RE 88/2004) serão publicadas periodicamente em função da experiência acumulada pela área de registro de fitoterápicos da ANVISA com apoio de consultores externos.
- 8.2. Apresentar comprovação de segurança de uso (toxicologia pré-clínica, toxicologia clínica) e de eficácia terapêutica (farmacologia pré-clínica, farmacologia clínica) do medicamento. Os ensaios clínicos deverão atender às exigências estipuladas pelo Conselho Nacional de Saúde - CNS. Os ensaios de toxicologia pré-clínica deverão utilizar como parâmetro mínimo o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE TOXICIDADE PRÉ-CLÍNICA DE FITOTERÁPICOS (RE 90/2004).
- 8.3. Apresentar levantamento bibliográfico (etnofarmacológico e de utilização, documentações tecnicocientíficas ou publicações), que será avaliado consoante os seguintes critérios:
- a) indicação de uso: episódica ou para curtos períodos de tempo;
  - b) coerência com relação às indicações terapêuticas propostas;
  - c) ausência de risco tóxico ao usuário;
  - d) ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas, ou presentes dentro de limites comprovadamente seguros;

e) comprovação de uso seguro por um período igual ou superior a 20 anos.

9. Caso o medicamento integre a última publicação da LISTA DE REGISTRO SIMPLIFICADO DE FITOTERÁPICOS (RE 89/2004), nas condições ali definidas, não há necessidade de validar as indicações terapêuticas e a segurança de uso. Esta é uma sistemática simplificada de registro, onde devem ser respeitadas integralmente as especificações citadas: parte usada, padronização, formas de uso, indicações/ações terapêuticas, dose, via de administração, posologia quando descrita e restrição de uso. Poderão ser formuladas outras formas farmacêuticas na mesma via de administração, desde que sejam apresentados os cálculos de equivalência de doses entre as formas extrativas e as formas farmacêuticas propostas. Inclusões à LISTA DE REGISTRO SIMPLIFICADO DE FITOTERÁPICOS (RE 89/2004) serão publicadas periodicamente em função da experiência acumulada pela área de registro de fitoterápicos da ANVISA com apoio de consultores externos.

#### Capítulo III - DAS MEDIDAS DO PÓS - REGISTRO

1. As alterações de registro devem seguir os procedimentos especificados na GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES E INCLUSÕES PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS. (RE 91/2004)

2. A ANVISA poderá realizar análise de controle, em lotes comercializados, para fins de monitoração da qualidade e conformidade do medicamento com o registrado, em laboratórios oficiais.

3. Decorrido o prazo de validade declarado para o medicamento, a empresa deverá protocolar, na forma de complementação de informações ao processo, relatório de resultados e avaliação final do estudo de estabilidade de longa duração dos três lotes apresentados na submissão, de acordo com o cronograma previamente apresentado, assim como a declaração do prazo de validade e cuidados de conservação definitivos. A falta deste encaminhamento implicará em infração sanitária.

4. Todas as empresas, no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro já concedido, deverão apresentar à ANVISA, os seguintes documentos para efeito de renovação:

- a) Formulário de petição devidamente preenchido;
- b) Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;
- c) Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia.
- d) Apresentar cópia de notas fiscais comprovando a comercialização do medicamento em um máximo de 3 (três) notas por forma farmacêutica. Poderá ser apresentada uma declaração referente às apresentações comerciais não comercializadas para as quais a empresa tenha interesse em manter o registro, desde que pelo menos uma apresentação daquela forma farmacêutica tenha sido comercializada. Os Laboratórios Oficiais, quando não houver a produção do medicamento no referido período, deverão apresentar a justificativa da não comercialização.
- e) Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPF) emitido pela ANVISA, para a linha de produção na qual o produto classificado como medicamento fitoterápico será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPF. Este protocolo será válido desde que a linha de produção pretendida esteja satisfatória na última inspeção para fins de verificação do cumprimento de BPF realizada.
- f) Apresentar comprovante de um sistema de farmacovigilância na empresa para monitorização de falhas terapêuticas e efeitos colaterais indesejáveis, de acordo com legislação específica.
- g) A última versão de bula impressa que acompanha o produto em suas embalagens comerciais.
- h) Apresentar listagem que contemple todas as alterações e/ou inclusões pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do produto, acompanhados de cópia do D.O.U., ou na ausência, cópia do(s) protocolo(s) da(s) petição(ões) correspondente(s).
- i) Para produtos importados apresentar os respectivos laudos de três lotes importados nos últimos três anos do controle de qualidade físico-químico, químico, microbiológico e biológico, de acordo com a forma farmacêutica, realizado pelo importador no Brasil.

### 8.5. Resolução RE nº 88, de 16 de março de 2004

O Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição, que lhe confere a Portaria nº 13, de 16 de janeiro de 2004, considerando o disposto no art.111, inciso II, alínea "a" § 3º do Regimento Interno, aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada, que a aprovou em reunião realizada em 8 de março de 2004, resolve:

Art. 1º Determinar a publicação da "LISTA DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS PARA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DE FITOTERÁPICOS", anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DAVI RUMEL

#### LISTA DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS PARA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DE FITOTERÁPICOS

##### GRUPO I :

1- Blumenthal, M. The complete german commission E monographs - therapeutic guide to herbal medicines. Boston, MA, EUA: American Botanical Council. 1998. 685p. ISBN 0-9655555-0-X

ou

Blumenthal, M.; Goldberg, A.; Brinckmann, J. Herbal medicine - expanded commission E monographs. 1.ed. Newton, MA, EUA: American Botanical Council. 2000. 519p. 0-9670772-1-4

2- WHO. WHO monographs on selected medicinal plants. Genebra, Suíça: World Health Organization. 1999. v1. 289p. ISBN 92-4-154517-8 ; 2001. v2. 287p. ISBN 92-4-154537-2

3- ESCOP-European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Exeter, Reino Unido: University of Exeter. 1996-1997. fascículos 1 ao 5.

## 4- AMERICAN HERBAL PHARMAPOEA and Therapeutic Compendium - Monografias

## GRUPO II:

- 5- Bradley, P.R. British herbal compendium-a handbook of scientific information on widely used plant drugs. Bournemouth, Reino Unido: British Herbal Medicine Association. 1992. v1. 239p. ISBN 0-903032-09-0
- 6- FRANÇA. Les médicaments base de plantes. Paris: Agence du Medicament. 1998. 81p.
- 7- Monografias - contendo informações etnofarmacológicas, dados químicos e dados de estudos pré-clínicos e clínicos, realizadas por pesquisadores credenciados pelo CNPq ou equivalente.

## GRUPO III:

- 8 - Hacia una farmacopea caribeña (TRAMIL 7). Santo Domingo: Editora Lionel Germons e Robineau. 1995.
- 9- ARGENTINA. Disposición n.º 2673. Ministerio de la Salud y Acción Social, Secretaria de Política y Regulación de Salud, ANMAT. 1999.
- 10- GARCIA, A.A. Vademecum de prescripción-plantas medicinales. 3. ed. Barcelona, Espanha: Masson. 1999. 1148p. ISBN 84-458-0703-X
- 11- Newall, C.A.; Anderson, L.A.; Phillipson, J.D. Herbal medicines-a guide for health-care professionals. London, Reino Unido: The Pharmaceutical Press. 1996. 296p. ISBN 0-85369-289-0
- 12- PDR for herbal medicines. 2.ed. Montvale, NJ, EUA: Medical Economics Company. 2000. 860p. ISBN 1-56363-361-2
- 13- Matos, F.J. Farmácias vivas: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades. 3. ed. Fortaleza, CE: Editora da UFCE. 1998. 220p. ISBN 85-7282-008-6
- 14- Gupta, M.P. 270 plantas medicinales iberoamericanas. 1.ed. Santafé de Bogotá, Colômbia: Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED). 1995. 617p. ISBN 958-9206-50-6
- 15 - ALONSO, J.R. Tratado de fitomedicina-bases clínicas e farmacológicas. Buenos Aires, Argentina: ISIS Ediciones SRL. 1998. 1039p. ISBN 987-97181-0-0
- 16- Simões, C.M.O.; Schenkel, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P. de; Mentz, L.A.; Petrovick, P.R. Farmacognosia-da planta ao medicamento. 1.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC. 1999. 821p. ISBN 85-7025-479-2
- 17- LOGGIA, R.D. Piante officinali per infusi e tisane-um manuale su basi scientifiche per farmacisti e medici. 2.ed. Milano, Itália: Organizzazione Editoriale Medico Farmaceutica. 1993. 566p. ISBN 88-7076-132-0

**8.6. Resolução RE nº 89, de 16 de março de 2004**

O Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição, que lhe confere a Portaria n.º 13, de 16 de janeiro de 2004, considerando o disposto no art.111, inciso II, alínea "a" § 3º do Regimento Interno, aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada, que a aprovou em reunião realizada em 8 de março de 2004, resolve:

Art. 1º Determinar a publicação da "LISTA DE REGISTRO SIMPLIFICADO DE FITOTERÁPICOS", anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DAVI RUMEL

## LISTA DE REGISTRO SIMPLIFICADO DE FITOTERÁPICOS

## ANEXO I - Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos

Nomenclatura botânica	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	1
Nome popular	Castanha da Índia	
Parte usada	Sementes	
Padronização/Marcador	Escina	
Formas de uso	Extratos	
Indicações / Ações terapêuticas	Fragilidade capilar, insuficiência venosa	
Dose Diária	32 a 120 mg de escina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Allium sativum</i> L.	2
Nome popular	Alho	
Parte usada	Bulbo	
Padronização/Marcador	Aliina ou Alicina	
Formas de uso	Tintura, óleo, extrato seco	
Indicações / Ações terapêuticas	Coadjuvante no tratamento da hiperlipidemia e hipertensão arterial leve; prevenção da aterosclerose	
Dose Diária	Equivalente a 6-10 mg aliina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Aloe vera</i> ( L.) Burm f.	3
Nome popular	Babosa ou áloe	
Parte usada	folhas - gel mucilaginoso	
Padronização/Marcador	0,3% polissacarídeos totais	
Formas de uso	Creme, gel	
Indicações / Ações terapêuticas	Tratamento de queimaduras térmicas (1° e 2° graus) e de radiação	
Dose Diária	Preparação com 35 a 70% do gel duas vezes ao dia	
Via de Administração	Tópico	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> Spreng.	4
Nome popular	Uva-ursi	
Parte usada	Folha	
Padronização/Marcador	Quinonas calculadas em arbutina	
Formas de uso	Extratos, tinturas	
Indicações / Ações terapêuticas	Infecções do trato urinário	
Dose Diária	400 a 840 mg quinonas (arbutina)	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica; não utilizar continuamente por mais de 1 semana nem por mais de 5 semanas/ano; não usar em crianças com menos de 12 anos	
Nomenclatura botânica	<i>Calendula officinalis</i> L.	5
Nome popular	Calêndula	
Parte usada	Flores	
Padronização/Marcador	Flavonóides totais expressos em quercetina ou hiperosídeos;	
Formas de uso	Tintura, extratos	
Indicações / Ações terapêuticas	Cicatrizante, anti-inflamatório	
Dose Diária	8,8-17,6 mg de flavonóides	
Via de Administração	Tópico	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban, <i>Hydrocotyle asiatica</i> L.	6
Nome popular	Centela, ?Gotu kola?	
Parte usada	Caule e Folhas	
Padronização/Marcador	Ácidos triterpênicos (asiaticosídeos, madecassosídeo)	
Formas de uso	Extrato seco	
Indicações / Ações terapêuticas	Insuficiência venosa dos membros inferiores	
Dose Diária	6,6-13,6 mg de asiaticosídeos	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt.	7
Nome popular	Cimicífuga	
Parte usada	Raiz ou rizoma	
Padronização/Marcador	27-deoxyacteína ou ácido isoferúlico	
Formas de uso	Extratos	
Indicações / Ações terapêuticas	Sintomas do climatério	
Dose Diária	1-8 mg de 27-deoxyacteína	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Cynara scolymus</i> L.	8
Nome popular	Alcachofra	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Cinarina ou Derivados do ácido cafeoilquínico expressos em Ácido	

	Clorogênico	
Formas de uso	Tintura, extratos	
Indicações / Ações terapêuticas	Colerético, colagogo	
Dose Diária	7,5 mg a 12,5 mg de cinarina ou derivados	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Echinacea purpurea</i> Moench	9
Nome popular	Equinácea	
Parte usada	Caule e Folhas (partes aéreas)	
Padronização/Marcador	Derivados do ácido cafeico - ác. Clorogênico, ác. Chicórico	
Formas de uso	Extratos	
Indicações / Ações terapêuticas	Preventivo e coadjuvante na terapia de resfriados e infecções do trato respiratório urinário	
Dose Diária	12-31 mg de ácido Chicórico	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Ginkgo biloba</i> L.	10
Nome popular	Ginkgo	
Parte usada	Folhas, partes aéreas (caule e flores)	
Padronização/Marcador	Extrato a 24% ginkgoflavonóides (Quercetina, Kaempferol, Isorhamnetina), 6% de terpenolactonas (Bilobalide, Ginkgolide A,B,C,E)	
Formas de uso	Extrato	
Indicações / ações terapêuticas	Vertigens e zumbidos (tinidos) resultantes de distúrbios circulatórios; distúrbios circulatórios periféricos (claudicação intermitente), insuficiência vascular cerebral	
Dose Diária	80-240 mg de extrato padronizado, em 2 ou 3 tomadas ou 28,8-57,6 mg de ginkgoflavonóides e 7,20-14,4 mg de terpenolactonas.	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Hypericum perforatum</i> L.	11
Nome popular	Hipérico	
Parte usada	Partes aéreas	
Padronização/Marcador	Hipericinas totais	
Formas de uso	Extratos, tintura	
Indicações / Ações terapêuticas	Estados depressivos leves a moderados, não endógenos	
Dose Diária	0,9 a 2.7 mg hipericinas	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Matricaria recutita</i> L.	12
Nome popular	Camomila	
Parte usada	Capítulos	
Padronização/Marcador	Apigenina -7 - glucosídeo	
Formas de uso	Tintura, extratos	
Indicações / Ações terapêuticas	Antiespasmódico, anti-inflamatório tópico, distúrbios digestivos, insônia leve.	
Dose Diária	4 a 24 mg de Apigenina -7 - glucosídeo	
Via de Administração	Oral e tópico, tintura apenas tópico	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss.	13
Nome popular	Espinheira-Santa	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Taninos totais	

Formas de uso	Extratos, tintura,	
Indicações / Ações terapêuticas	Dispepsias, coadjuvante no tratamento de úlcera gástrica	
Dose Diária	60 a 90 mg taninos / dia	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Melissa officinalis</i> L.	14
Nome popular	Melissa, Erva-cidreira	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Ácidos hidroxicinâmicos calculados como ácido rosmarínico	
Formas de uso	Tintura, extratos	
Indicações / Ações terapêuticas	Carminativo, antiespasmódico, distúrbios do sono	
Dose Diária	60-180 mg de ácido rosmarínico	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Mentha piperita</i> L.	15
Nome popular	Hortelã-pimenta	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Mentol 30%-55% e mentona 14%-32%	
Formas de uso	Óleo essencial	
Indicações / Ações terapêuticas	Carminativo, expectorante, cólicas intestinais	
Dose Diária	óleo 0,2g a 0,8 g	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.	16
Nome popular	Ginseng	
Parte usada	Raiz	
Padronização/Marcador	Ginsenosídeos	
Formas de uso	Extratos, tintura	
Indicações / Ações terapêuticas	Estado de fadiga física e mental, adaptógeno	
Dose Diária	5mg a 30 mg de ginsenosídeos totais (Rb1, Rg1)	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica (utilizar por no máximo 3 meses)	
Nomenclatura botânica	<i>Passiflora incarnata</i> L.	17
Nome popular	Maracujá, Passiflora	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Flavonóides totais expressos na forma de isovitexina ou vitexina	
Formas de uso	Tintura, extratos	
Indicações / Ações terapêuticas	Sedativo	
Dose Diária	25mg a 100 mg de vitexina/isovitexina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Paullinia cupana</i> H.B.&K.	18
Nome popular	Guaraná	
Parte usada	Sementes	
Padronização/Marcador	Trimetilxantinas (cafeína)	
Formas de uso	Extratos, tinturas	
Indicações / Ações terapêuticas	Astenia, estimulante do SNC	
Dose Diária	15 a 70 mg de cafeína	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Peumus boldus</i> Molina	19
Nome popular	Boldo, Boldo-do-Chile	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Alcalóides totais calculados como boldina	
Formas de uso	Tintura e extratos	
Indicações / Ações terapêuticas	Colagogo, colerético, tratamento sintomático de distúrbios gastrointestinais espásticos	
Dose Diária	2 a 5 mg de boldina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Pimpinella anisum</i> L.	20
Nome popular	Erva-doce, Anis	
Parte usada	Frutos	
Padronização/Marcador	Trans-anetol	
Formas de uso	Tinturas, extratos	
Indicações / Ações terapêuticas	Antiespasmódico, carminativo, expectorante, distúrbios dispépticos;	
Dose Diária	0-1 ano: 16-45mg de trans-anetol; 1-4 anos: 32-90 mg de trans-anetol; adultos: 80-225mg de trans-anetol	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica oficial	<i>Piper methysticum</i> Forst. f.	21
Nome popular	Kava-kava	
Parte usada	Rizoma	
Padronização/Marcador	Kavapironas Kavalactonas	
Formas de uso	Extratos, tintura,	
Indicações / Ações terapêuticas	Ansiedade, insônia, tensão nervosa, agitação	
Dose Diária	60-120 mg de kavapironas	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica - utilizar no máximo por 2 meses	
Nomenclatura botânica	<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	22
Nome popular	Cáscara Sagrada	
Parte usada	Casca	
Padronização/Marcador	Cascarosídeo A	
Formas de uso	Extratos, Tintura	
Indicações / Ações terapêuticas	Constipação ocasional	
Dose Diária	20-30 mg cascarosídeo A	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Salix alba</i> L.	23
Nome popular	Salgueiro branco	
Parte usada	Casca	
Padronização/Marcador	Salicina	
Formas de uso	Extratos,	
Indicações / Ações terapêuticas	Antitérmico, antiinflamatório, analgésico	
Dose Diária	60-120 mg de salicina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Senna alexandrina</i> Mill.	24
Nome popular	Sene	
Parte usada	Folhas e frutos	
Padronização/Marcador	Derivados hidroxiantracênicos (calculados como senosídeo B)	

Formas de uso	Extratos	
Indicações / Ações terapêuticas	Laxativo	
Dose Diária	10-30 mg de derivados hidroxiantracênicos (calculados como senosídeo B)	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Serenoa repens</i> (Bartram) J.K. Small	25
Nome popular	?Saw palmetto?	
Parte usada	Frutos	
Padronização/Marcador	Ácidos graxos	
Formas de uso	Extrato	
Indicações / Ações terapêuticas	Hiperplasia benigna da próstata	
Dose Diária	272mg a 304 mg de ácidos graxos	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Symphytum officinale</i> L.	26
Nome popular	Confrei	
Parte usada	Partes aéreas e raízes	
Padronização/Marcador	Alantoína	
Formas de uso	Extrato	
Indicações / Ações terapêuticas	Cicatrizante	
Dose Diária	Preparação com 5% a 20% da droga seca	
Via de Administração	Tópico	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica. Utilizar por no máximo 4-6 semanas / ano	
Nomenclatura botânica	<i>Tanacetum parthenium</i> Sch. Bip.	27
Nome popular	Tanaceto	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Partenolídeos	
Formas de uso	Extratos, tintura	
Indicações / Ações terapêuticas	Profilaxia da enxaqueca	
Dose Diária	0,2-1 mg de partenolídeos	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Zingiber officinale</i> Rosc.	28
Nome popular	Gengibre	
Parte usada	Rizomas	
Padronização/Marcador	Gingeróis (6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, 6-shogaol, capsaicin)	
Formas de uso	Extratos	
Indicações / Ações terapêuticas	Profilaxia de náuseas causada por movimento (cinetose) e pós-cirúrgicas	
Dose Diária	Crianças acima de 6 anos: 4-16mg de gingeróis; adulto: 16-32mg de gingeróis	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	<i>Valeriana officinalis</i>	29
Nome popular	Valeriana	
Parte usada	Raízes	
Padronização/Marcador	Sesquiterpenos (ácido valerênico, ácido acetoxivalerênico)	
Formas de uso	Extrato, tintura	
Indicações / Ações terapêuticas	Insônia leve, sedativo, ansiolítico	
Dose Diária	0,8-0,9 mg de sesquiterpenos	

Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda com prescrição médica	
Nomenclatura botânica	Mikania glomerata Sprengl.	30
Nome popular	Guaco	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	cumarina	
Formas de uso	Extrato, tintura	
Indicações / Ações terapêuticas	Expectorante, broncodilatador	
Dose Diária	0,525-4,89 mg de cumarina	
Via de Administração	oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	Hamamelis virginiana	31
Nome popular	Hamamelis	
Parte usada	Folha	
Padronização/Marcador	Taninos	
Formas de uso	Extrato, tintura	
Indicações / Ações terapêuticas	Hemorroidas - uso interno; hemorroidas externas, equimoses - uso externo	
Dose Diária	160-320 mg taninos	
Via de Administração	Oral e tópica	
Restrição de uso	Venda com prescrição médica	
Nomenclatura botânica	Polygala senega	32
Nome popular	Polígala	
Parte usada	Raízes	
Padronização/Marcador	Saponinas triterpênicas	
Formas de uso	Extrato, tintura	
Indicações / Ações terapêuticas	Bronquite crônica, faringite	
Dose Diária	18-33 mg de saponinas triterpênicas	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	Eucalyptus globulus	33
Nome popular	Eucalipto	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Cineol	
Formas de uso	Óleo , extrato, tintura	
Indicações / Ações terapêuticas	Antisséptico e antibacteriano das vias aéreas superiores; expectorante	
Dose Diária	14 - 42,5 mg cineol	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Sem prescrição médica	
Nomenclatura botânica	Arnica Montana	34
Nome popular	Arnica	
Parte usada	Sumidades floridas	
Padronização/Marcador	Lactonas sesquiterpênicas totais	
Formas de uso	Extrato, tintura	
Indicações / Ações terapêuticas	Equimoses, hematomas, contusões em geral	
Dose Diária	Tintura: 1 mg/ml de lactonas sesquiterpênicas, diluir de 3 a 10x; Cremes e pomadas : 0,20-0,25 mg/mg de lactonas sesquiterpênicas;	
Via de Administração	Tópica	
Restrição de uso	Venda sem prescrição; não usar em ferimentos abertos	

## 8.7. Resolução RE nº 90, de 16 de março de 2004

O Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição, que lhe confere a Portaria n.º 13, de 16 de janeiro de 2004, considerando o disposto no art.111, inciso II, alínea "a" § 3º do Regimento Interno, aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada, que a aprovou em reunião realizada em 8 de março de 2004, resolve:

Art. 1º Determinar a publicação da "GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE TOXICIDADE PRÉ-CLÍNICA DE FITOTERÁPICOS", anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DAVI RUMEL

### ANEXO

#### GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE TOXICIDADE PRÉ-CLÍNICA DE FITOTERÁPICOS

##### I. Considerações gerais:

1. Este guia tem por objetivo indicar métodos padronizados para os estudos de toxicologia pré-clínica de acordo com a Resolução vigente para registro e renovação de registro de fitoterápicos.
2. Os estudos de toxicidade devem ser conduzidos com amostras padronizadas do medicamento fitoterápico ou do derivado vegetal a partir do qual é produzido.

##### II. Toxicidade aguda

Avalia a toxicidade após exposição a uma dose única ou dose fracionada administrada no período de 24 horas

1. Espécie animal - deve ser usada uma espécie de mamífero evitando-se animais com características genéticas especiais.
2. Sexo - devem ser utilizados machos e fêmeas;
3. Grupos e número de animais por teste (controle e tratado): No mínimo 6 machos e 6 fêmeas, por dose do produto;
4. Idade - os animais devem estar em idade adulta;
5. Via de administração - deve ser utilizada a mesma via proposta para o uso do produto.
6. Doses - suficientes para observação de possíveis efeitos adversos e estimativa da DL<sub>50</sub> (dose letal 50% - dose que mata 50% dos animais). Se não forem observados efeitos adversos, utilizar a dose máxima possível.
7. Sinais de toxicidade incluindo tempo de aparecimento, progressão e reversibilidade destes sintomas devem ser anotados. Deve ser observado o maior número possível de parâmetros, tais como alteração da locomoção, frequência respiratória, piloereção, diarreia, sialorréia, alteração do tônus muscular, hipnose, convulsões, hiperexcitabilidade do sistema nervoso central, contorções abdominais, número de animais mortos com possível causa de morte e respectivo exames histopatológicos.
8. Período de observação - Durante as primeiras 24 horas, nos períodos de 0, 15, 30 e 60 minutos e a cada 4 horas e diariamente durante 14 dias após administração, prazo que pode ser ampliado dependendo do aparecimento de sinais de toxicidade, visando observar reversão ou não destes sinais. Desde a 24ª hora e até 14 dias após administração da dose, devem ser observados a variação de peso e o consumo de alimentos. Ao fim do período de observação todos os animais sobreviventes devem ser sacrificados e autopsiados. Caso sejam observadas alterações nas autópsias, estudos histopatológicos dos órgãos acometidos devem ser realizados.

##### III. Toxicidade de doses repetidas (longa duração) - Avalia a toxicidade após a exposição a doses repetidas.

1. Espécie animal - devem ser usadas pelo menos duas espécie de mamíferos, sendo uma roedora e uma não-roedora. As linhagens devem ser definidas evitando-se animais com características genéticas especiais.
2. Sexo - devem ser utilizados machos e fêmeas;
3. Grupos e número de animais por teste:
  - Roedores: No mínimo 10 machos e 10 fêmeas, por dose do produto
  - Não-roedores: no mínimo 3 machos e 3 fêmeas, por dose do produto.
 Para cada estudo incluir um grupo controle com o veículo da formulação.
4. Idade - os animais devem estar em idade adulta jovem
5. Via de administração - deve ser utilizada a mesma via proposta para o uso do produto.
6. O período de administração do produto nos animais segue relação com o período proposto para utilização terapêutica, conforme tabela abaixo :

Período de uso	Duração mínima do estudo das doses repetidas
Até 30 dias de uso por ano	4 semanas
Acima de 30 dias de uso por ano	12 semanas

7. Doses - no mínimo três, a saber, a dose que produza o efeito terapêutico (menor dose), a maior dose que produza um efeito adverso detectável, limitada pelo volume da dose, e uma dose intermediária, por exemplo a média geométrica entre a dose maior e menor dose.
8. Parâmetros a serem observados nos grupos experimentais e no grupo controle tratado com o veículo, tais como : alterações comportamentais, variação do peso corpóreo (semanal), o hemograma completo e análises bioquímicas de sangue (sódio, potássio, gama-glutamyltranspeptidase, aminotransferases, fosfatase alcalina, uréia, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicérides, glicose, proteínas totais e bilirrubina);
9. Exames anatomopatológicos - Exames macroscópicos devem ser realizados em todos os animais para todas as doses. Os exames histopatológicos devem ser realizados obrigatoriamente nos animais tratados com a maior dose. O material retirado dos animais deve ser mantido em estado de conservação por até cinco anos. Na ausência de alterações histopatológicas nos animais tratados com a maior dose e de alterações macroscópicas com as doses menores, torna-se desnecessária a realização de exames **histopatológicos** para as demais doses baixa e intermediária.

Recomenda-se que sejam analisados macro e microscopicamente os órgãos abaixo relacionados:

- fígado, rins, pulmão, coração, esôfago e estômago, intestinos, órgãos sexuais, pâncreas, adrenal, tireóide.
- IV. Estudo especial – Genotoxicidade - Estudo que deve ser efetuado quando houver indicação de uso contínuo ou prolongado do medicamento em humanos.
1. Avaliação in vitro da reversão de mutação em bactérias incluindo ativação metabólica ou de dano a cromossomas de células de mamíferos ou de linfoma de camundongo;
  2. Avaliação in vivo do dano em cromossoma em células hematopoiéticas de roedores (teste de micronúcleo)
- V. Avaliação toxicológica de medicamentos fitoterápicos de uso tópico:
- Cumprir o disposto nos itens II, III, e quando indicado IV, além de realizar os seguintes testes adicionais:
1. Sensibilização dérmica
  2. Irritação cutânea
  3. Irritação ocular

## 8.8. Resolução RE nº 91, de 16 de março de 2004

O Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição, que lhe confere a Portaria n.º 13, de 16 de janeiro de 2004, considerando o disposto no art.111, inciso II, alínea "a" § 3º do Regimento Interno, aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada, que a aprovou em reunião realizada em 8 de março de 2004, resolve:

Art. 1º Determinar a publicação da "GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES, INCLUSÕES, NOTIFICAÇÕES E CANCELAMENTOS PÓS REGISTRO DE FITOTERÁPICOS", anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DAVI RUMEL

### ANEXO

#### GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES, INCLUSÕES, NOTIFICAÇÕES E CANCELAMENTOS PÓS-REGISTRO DE FITOTERÁPICOS

##### 1. Considerações gerais

Esse guia tem por objetivo classificar as alterações e inclusões da etapa de pós-registro de medicamentos e estabelecer a documentação e os ensaios exigidos pela ANVISA.

Todas as alterações e inclusões devem ser aprovadas pela ANVISA previamente à sua realização por parte do fabricante.

Cada alteração, inclusão, notificação e cancelamento deve ser apresentada separadamente, acompanhada da documentação pertinente.

Nos casos de alterações e inclusões não previstas neste Guia ou que não satisfaçam a algum dos critérios estabelecidos, fica a critério da ANVISA estabelecer os testes e a documentação que deverão ser apresentados.

As notificações contidas neste guia não são objeto de publicação em D.O.U.

##### 2. Alterações pós-registro

###### 2.1. Alteração de nome comercial

Será exigida a seguinte documentação:

- 2.1.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;
- 2.1.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
- 2.1.3. justificativa técnica referente à solicitação, conforme disposto na legislação vigente;
- 2.1.4. declaração de não comercialização do produto, quando cabível.
- 2.1.5. novos textos de bula, rótulo e/ou cartucho, adequados ao novo nome comercial.

###### 2.2. Alteração do prazo de validade

Será exigida a seguinte documentação:

- 2.2.1 via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;
- 2.2.2 FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
- 2.2.3 justificativa técnica referente à solicitação;
- 2.2.4 em caso de ampliação do prazo de validade, relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade de longa duração referente a três lotes da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS. Em caso de diminuição do prazo de validade, relatório de farmacovigilância ou teste de estabilidade de longa duração;
- 2.2.5 novos textos de bula, adequados ao novo prazo de validade.

###### 2.3 Alteração nos cuidados de conservação

Será exigida a seguinte documentação:

- 2.3.1 via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;
- 2.3.2 FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
- 2.3.3 justificativa técnica referente à solicitação;
- 2.3.4 relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade de longa duração referente a um lote da maior e da menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;

2.3.5 novos textos de embalagem secundária e bula, adequados aos novos cuidados de conservação.

###### 2.4 Alteração na especificação da matéria prima vegetal

Este item trata da mudança no teor e ou tipo de marcador, no tipo de solvente e/ou na correlação droga/extrato da matéria prima vegetal usada como ativo.

- Será exigida a seguinte documentação:
- 2.4.1 Documentação emitida pela empresa:
    - 2.4.1.1 Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso.
    - 2.4.1.2 FP1 e FP2 devidamente preenchidos.
    - 2.4.1.3 Justificativa técnica referente à solicitação.
    - 2.4.1.4 Relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE;
    - 2.4.1.5 Laudos do controle de qualidade do produto acabado anterior e posterior à alteração para verificação da manutenção das características do medicamento aprovadas no registro.
  - 2.4.2 Documentação emitida pelo fabricante da matéria prima vegetal:
    - 2.4.2.1 Dados gerais da empresa fabricante, com o endereço completo do local de fabricação da matéria prima vegetal;
    - 2.4.2.2 Relação dos solventes utilizados no processo de obtenção da matéria prima vegetal;
    - 2.4.2.3 Cópia do certificado de análise;
    - 2.4.2.4 Apresentar o método analítico devidamente validado, ou cópia da monografia correspondente.
  - 2.5 Alteração do local de fabricação

Configuram alterações do local de fabricação aquelas relacionadas com mudança de endereço da linha completa de fabricação de um medicamento.

Previamente, a empresa deverá notificar a produção de um lote-piloto de acordo com o GUIA PARA NOTIFICAÇÃO DE LOTES PILOTO, exceto quando se tratar de produtos importados.

Será exigida a seguinte documentação:

    - 2.5.1 via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;
    - 2.5.2 cópia da Autorização de Funcionamento do novo local de fabricação quando cabível;
    - 2.5.3 cópia de Licença de Funcionamento da empresa e/ou Alvará Sanitário atualizado quando cabível;
    - 2.5.4 cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia quando cabível;
    - 2.5.5 FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
    - 2.5.6 justificativa técnica referente à solicitação;
    - 2.5.7 localização da nova instalação;
    - 2.5.8 cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de um lote de cada concentração do produto. No caso de fitoterápicos com três ou mais concentrações diferentes e formulações proporcionais, apresentar os dossiês da menor e da maior concentração;
    - 2.5.9 relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;
  - 2.6 Alteração de excipientes

Este item trata de modificação do(s) excipiente(s) da fórmula já registrada.

Será exigida a seguinte documentação:

    - 2.6.1 via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;
    - 2.6.2 FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
    - 2.6.3 justificativa técnica referente à solicitação;
    - 2.6.4 descrição da fórmula completa, com designação dos componentes conforme a DCB, DCI ou a denominação descrita no Chemical Abstract Substance (CAS), respeitando-se essa ordem de prioridade;
    - 2.6.5 descrição da quantidade de cada substância expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão, com indicação de sua função na fórmula e a respectiva referência de especificação de qualidade descrita na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, em outros códigos oficiais autorizados pela legislação vigente;
    - 2.6.6 cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de um lote de cada concentração do produto. No caso de fitoterápicos com três ou mais concentrações diferentes e formulações proporcionais, apresentar os dossiês da menor e da maior concentração;
    - 2.6.7 relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;
    - 2.6.8 novos textos de bula, rótulo e/ou cartucho adequados a nova fórmula.
  - 2.7 Alteração no processo de produção do medicamento

Este item trata de alterações em etapas de um mesmo processo empregado na produção do medicamento ou no processo em si.

Será exigida a seguinte documentação:

    - 2.7.1 via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;
    - 2.7.2 FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
    - 2.7.3 justificativa técnica referente à solicitação;
    - 2.7.4 cópia de dossiês completos de produção e controle de qualidade, com inclusão de ordem de produção, processo de produção detalhado e controle em processo, referente a um lote de cada concentração do produto. No caso de medicamentos com três ou mais concentrações diferentes e formulações proporcionais, apresentar os dossiês da menor e da maior concentração;
    - 2.7.5 relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;
  - 2.8 Alteração no tamanho do lote

Este item trata do aumento ou diminuição do tamanho de um lote já registrado.

Aplica-se a alterações maiores ou iguais a dez vezes o tamanho do lote registrado desde que a capacidade dos equipamentos utilizados, os princípios de funcionamento e processo de produção se mantenham.

Será exigida a seguinte documentação:

- 2.8.1 via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;
- 2.8.2 FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
- 2.8.3 Justificativa técnica referente à solicitação;
- 2.8.4 Processo de produção; equipamentos utilizados na produção do medicamento com detalhamento da capacidade máxima individual; e definição do tamanho do lote industrial;
- 2.8.5 cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de um lote de cada concentração do produto. No caso de fitoterápicos com três ou mais concentrações diferentes e formulações proporcionais, apresentar os dossiês da menor e da maior concentração;
- 2.8.6 relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;

### 3. Inclusões pós-registro

#### 3.1. Inclusão de nova apresentação comercial

Este item trata do registro de nova apresentação de um produto já registrado, em que:

- a) haja alteração apenas na quantidade ou volume da unidade farmacotécnica registrada;
- b) se mantenham inalterados a concentração, forma farmacêutica, acondicionamento primário;
- c) sejam utilizados os mesmos equipamentos, com exceção dos equipamentos utilizados exclusivamente para embalagem;
- d) sejam empregados os mesmos procedimentos operacionais padrões e controles e mantidos a mesma formulação e o mesmo processo de fabricação.

Novo registro não cancela o registro da apresentação anterior. Caso a empresa não tenha interesse na apresentação antiga, deverá solicitar o cancelamento do registro.

A justificativa para o registro de nova apresentação deverá ser condizente com a posologia do produto.

Será exigida a seguinte documentação:

- 3.1.1 via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;
- 3.1.2 FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
- 3.1.3 justificativa técnica referente à solicitação;
- 3.1.4 textos de bula, rótulos e cartuchos referentes à nova apresentação.

#### 3.2 Inclusão de novo acondicionamento

Este item refere-se ao registro de um novo acondicionamento para um produto já registrado, em que:

- a) a concentração e forma farmacêutica se mantenham inalteradas;
- b) os mesmos equipamentos sejam utilizados, com exceção dos equipamentos utilizados exclusivamente para embalagem;
- c) os mesmos procedimentos operacionais padrões e controles sejam empregados e sejam mantidos a mesma formulação e os mesmos processos de fabricação.

O novo registro não cancela o anterior. Caso a empresa não tenha interesse no acondicionamento antigo, deverá solicitar o cancelamento do registro.

Será exigida a seguinte documentação:

- 3.2.1 via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;
- 3.2.2 FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
- 3.2.3 justificativa técnica referente à solicitação;
- 3.2.4 relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a três lotes da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;
- 3.2.5 descrição das especificações do material de acondicionamento primário.

#### 3.3. Inclusão de nova concentração

Este item trata do registro de nova concentração para um produto já registrado desde que se mantenha a mesma especificação da matéria-prima vegetal, já aprovada.

Será exigida a seguinte documentação:

- 3.3.1 Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária, ou de isenção quando for o caso.
- 3.3.2 FP1 e FP2 devidamente preenchidos.
- 3.3.3 Justificativa técnica referente à solicitação.
- 3.3.4 Relatório de produção:
  - 3.3.4.1 Descrição da fórmula completa com designação dos componentes conforme a DCB, DCI ou a denominação descrita no Chemical Abstract Substance (CAS), ou a denominação botânica quando for o caso, respeitando-se essa ordem de prioridade;
  - 3.3.4.2 Descrição da quantidade de cada substância expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão, com indicação de sua função na fórmula e a respectiva referência de especificação de qualidade descrita na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, em outros códigos oficiais autorizados pela legislação vigente;
  - 3.3.4.3 Cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de um lote de cada concentração nova do produto.
- 3.3.5 Relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS.
- 3.3.6 Descrição das especificações do material de acondicionamento primário.
- 3.3.7 Novos textos de bula, rótulo e/ou cartucho de acordo com a legislação vigente.
- 3.3.8 Documentação referente a provas de eficácia e segurança, de acordo com a legislação vigente que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.

#### 3.4. Ampliação de uso

Este item trata do aumento da população alvo do medicamento advindo de estudos fase IV.

- Será exigida a seguinte documentação:
- 3.4.1 via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;
  - 3.4.2 FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
  - 3.4.3 relatório técnico com os resultados dos estudos fase IV.
- 3.5. Inclusão de nova forma farmacêutica
- Este item trata da inclusão de uma nova forma farmacêutica para um produto já registrado.
- Será exigida a seguinte documentação:
- 3.5.1 Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso.
  - 3.5.2 Justificativa técnica
  - 3.5.3 FP1 e FP2 devidamente preenchidos.
  - 3.5.4 Relatório técnico que contenha:
    - 3.5.4.1 cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de três lotes de cada concentração do produto. No caso de fitoterápicos com três ou mais concentrações diferentes e formulações proporcionais, apresentar os dossiês da menor e da maior concentração;
    - 3.5.4.2 Relatório do controle de qualidade dos excipientes. Citar a referência bibliográfica (compêndio oficial) utilizada ou, quando não farmacopéica, descrição da metodologia utilizada.
    - 3.5.4.3 resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerado com três lotes da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE;
  - 3.5.5. Novos textos de bula rótulo e/ou cartucho de acordo com a legislação vigente;  
Para medicamentos importados, enviar documentação conforme a legislação vigente para o registro de medicamentos fitoterápicos importados.
  - 3.5.6 documentação referente a provas de eficácia e segurança, de acordo com a legislação vigente que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.
- 3.6. Inclusão de nova via de administração
- Este item trata da inclusão de nova via de administração para um produto já registrado na mesma indicação terapêutica e forma farmacêutica.
- Será exigida a seguinte documentação:
- 3.6.1. Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso.
  - 3.6.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos.
  - 3.6.3. Justificativa técnica.
  - 3.6.4. Documentação referente a provas de eficácia e segurança, de acordo com a legislação vigente que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.
  - 3.6.5. Novos textos de bula, rótulo e cartucho de acordo com a legislação vigente.
  - 3.6.6 Documentação referente a provas de eficácia e segurança, de acordo com a legislação vigente que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.
- 3.7 Inclusão de nova indicação terapêutica
- Este item trata do registro de nova indicação terapêutica para um produto já registrado na mesma concentração e forma farmacêutica.
- Será exigida a seguinte documentação:
- 3.7.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;
  - 3.7.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
  - 3.7.3. documentação referente a provas de eficácia e segurança, de acordo com a legislação vigente que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.
- 3.8 Inclusão de local de fabrico
- Trata-se de acrescentar um local de fabrico ao já registrado.
- Previamente, a empresa deverá notificar a produção de um lote-piloto de acordo com o GUIA PARA A NOTIFICAÇÃO DE LOTES PILOTO, exceto quando se tratar de produtos importados.
- Será exigida a seguinte documentação:
- 3.8.1. cópia da Autorização de Funcionamento do novo local de fabricação publicada no Diário Oficial da União (DOU), quando cabível;
  - 3.8.2. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;
  - 3.8.3. cópia de Licença de Funcionamento do novo local de fabricação e/ou Alvará Sanitário atualizado, quando cabível;
  - 3.8.4. cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia;
  - 3.8.5. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
  - 3.8.6. justificativa referente à solicitação;
  - 3.8.7. localização da nova instalação;
  - 3.8.8. cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de um lote de cada concentração do produto.
  - 3.8.9. relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da menor e maior concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE;
- 3.9. Inclusão no tamanho do lote
- Este item trata de inclusão do tamanho de um lote diferente daquele já registrado.
- Aplica-se a inclusões maiores ou iguais a dez vezes o tamanho do lote registrado desde que a capacidade dos equipamentos utilizados, os princípios de funcionamento e processo de produção se mantenham.
- Será exigida a documentação seguinte:
- 3.9.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;
  - 3.9.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
  - 3.9.3. justificativa técnica referente à solicitação;

- 3.9.4. cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de um lote de cada concentração do produto. No caso de fitoterápicos com três ou mais concentrações diferentes e formulações proporcionais, apresentar os dossiês da menor e da maior concentração;
- 3.9.5. relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS.
4. Notificações pós-registro
- 4.1. Suspensão temporária de fabricação  
A suspensão temporária de fabricação deverá ser notificada a ANVISA com, no mínimo, 180 dias de antecedência da paralização de fabricação, exceto em situações emergenciais, de um produto registrado, não implicando o cancelamento do seu registro.  
Será exigida a seguinte documentação:
- 4.1.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;
- 4.1.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
- 4.1.3. justificativa referente à solicitação.
- 4.2. Reativação da fabricação de medicamento  
A reativação da fabricação de medicamento deverá ser notificada a ANVISA na retomada da fabricação de um produto registrado.  
Será exigida a seguinte documentação:
- 4.2.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
- 4.2.3. justificativa referente à solicitação.
- 4.3 Notificação da alteração de texto de bula  
Esta notificação é válida para todos os medicamentos já registrados até o momento em que seja feito o primeiro envio eletrônico da bula de acordo com a legislação vigente. Será exigida a seguinte documentação:
- 4.3.1. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
- 4.3.2. justificativa técnica referente à solicitação;
- 4.3.3. texto de bula de acordo com a legislação vigente
- 4.4 Notificação da alteração de rotulagem  
Esta notificação se aplica a medicamentos fitoterápicos já registrados e os parâmetros técnicos devem estar de acordo com a legislação vigente. Será exigida a seguinte documentação:
- 4.4.1. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
- 4.4.2. justificativa técnica referente à solicitação;
- 4.4.3. modelo de rótulo e/ou cartucho para aqueles que apresentarem figuras e textos de rótulo e/ou cartucho para os que não apresentem figuras.
5. Cancelamento de registro de medicamento
- 5.1. Cancelamento de registro da apresentação do medicamento a pedido.  
O cancelamento de registro parcial a pedido consiste no cancelamento do registro de determinadas apresentações do medicamento.  
Será exigida a seguinte documentação:
- 5.1.1. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
- 5.1.2. justificativa referente à solicitação.
- 5.2. Cancelamento de registro do medicamento.  
O cancelamento de registro total a pedido consiste no cancelamento do registro de todas as apresentações do medicamento.  
Será exigida a seguinte documentação:
- 5.2.1. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
- 5.2.2. Justificativa referente à solicitação.

## 9. OFICINA FARMACÊUTICA

A estrutura mínima necessária à produção de medicamentos em qualquer escala compreende a existência de:

- Área de depósito (almoxarifados) para matéria-prima, material de embalagem e produto acabado;
- Área de lavagem e monda da droga
- Área para secagem da droga
- Área para a secagem e embalagem da droga
- Área de produção para as mais diversas formas farmacêuticas
- Área para o envase e embalagem dos produtos
- Área para o controle da qualidade

As estruturas necessárias, o seu dimensionamento e o respectivo tratamento da água, são definidos de acordo com os quantitativos de produção projetados e a taxa de crescimento prevista. Assim, os equipamentos e demais utensílios têm seu porte e quantidade definidos após o levantamento sobre o que e o quanto será produzido.

A Resolução RDC nº 33 que trata das boas práticas de manipulação traz um roteiro de inspeção que deve ser utilizado como orientação no planejamento e avaliação das condições sanitárias da

estrutura de produção. Numa escala industrial, o roteiro a ser adotado é a Resolução nº 210, de 04 de agosto de 2003, como anteriormente citado.

## 10. FORMULÁRIO DE FITOTERÁPICOS

A seguir descrevemos a obtenção de tintura de alecrim-pimenta (*Lippia sidoides* Cham.) como modelo de realização do processo extrativo.

### **Tintura de Alecrim-pimenta (*Lippia sidoides* Cham.)**

Componentes para 1000mL

Folhas secas e grosseiramente trituradas de *Lippia sidoides* Cham.

200g

Solução hidro-alcoólica a 70% v/v q.s.p.

1.000mL

Preparação:

- Pesar a quantidade especificada da droga seca e grosseiramente triturada
- Umedecer a droga com volume de solução extratora apenas o suficiente para empacotá-la no percolador, sem ficar demasiadamente seca nem demasiadamente molhada
- Transferir a droga para o percolador, tendo-o previamente montado com o disco de retenção e o filtro (algodão ou papel), em camadas superpostas e bem distribuídas, pressionando levemente a cada camada adicionada
- Adicionar solvente até que o seu nível fique a cerca de 1cm acima da camada de droga
- Tampar e identificar o percolador com a droga utilizada, sua quantidade e data do processamento
- Após 24 horas, iniciar a percolação com fluxo de 5mL por minuto/Kg de droga (no caso de 200g, o fluxo deve ser de 1mL/min), adicionando líquido extrator à medida que o nível deste sobre a droga vá baixando, até que sejam coletados os 1.000mL pretendidos.
- Guardar a tintura obtida em frascos de vidro ambar, bem fechados e devidamente identificados.
- Continuar com a extração, sem adicionar mais solvente, recolhendo o conteúdo retido pela droga, prensando-a se possível. Este extrato residual ainda contem substâncias ativas e pode ser utilizado como líquido de maceração na próxima vez que será realizada a preparação de tintura de alecrim-pimenta.

Observações:

- Utilizar bata, gorro, máscaras e luvas durante a manipulação da droga, bem como utensílios e vidrarias devidamente limpas
- Recomenda-se reservar um único percolador para cada espécie vegetal, reduzindo os riscos de contaminação cruzada
- A velocidade de percolação não deve ser ultrapassada, para garantir o necessário tempo de contato do novo solvente com a droga já umedecida
- O extrato residual deve ser corretamente identificado com o nome da espécie, data e responsável pelo processamento, para vir a ser utilizado apenas na obtenção de extrato do mesmo tipo de droga
- Enviar amostra para a avaliação da qualidade.

## 11. BIBLIOGRAFIA

Farmacopéia Brasileira I

Farmacopéia Brasileira II

Farmacopéia Brasileira III

Farmacopéia Brasileira IV

British Herbal Pharmacopoeia 1996

Remington Farmacia 20ª Ed.

Aulton - Pharmaceutics. The Science of Dosage Form Design. Churchill Livingstone

Stoklosa e Ansel - Pharmaceutical Calculations. Williams & Wilkins

Matos, F.J.A. Farmácias Vivas 4ª Ed., Editora UFC / Edições Sebrae

Prista, L.V.N., Morgado, R.M.R., Alves, A.C. - Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica. Ed. Calouste Gulbenkian

Robers, Speedle, Tyler - Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology. Williams & Wilkins

Voigt, R. Tratado de Tecnologia Farmaceutica. Editorial Acribia

Där, A. Tecnologia Farmaceutica. Editorial Acribia

Costa, A.F. Farmacognosia. Ed. Calouste Gulbenkian

Wagner - Plant Drug Analysis

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) (legislação)