



Consulta Pública nº 98, de 26 de dezembro de 2005.

D.O.U de 27/12/2005

O **Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 13 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999,

adota, ad referendum, a seguinte Consulta Pública e determina a sua publicação:

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 90 (noventa) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Fabricação Específicas de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos Derivados de Droga Vegetal, em anexo.

Art. 2º Informar que a proposta de Regulamento do Anexo II da RDC 249 de 13 de setembro de 2005 – Boas Práticas de Fabricação Específicas de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos Derivados de Droga Vegetal estará disponível, na íntegra, durante todo o período de consulta pública no sítio <http://www.anvisa.gov.br/divulga/consulta/index.htm> e que as sugestões deverão ser encaminhadas por escrito para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - SEPN 515, Bloco "B" Ed. Omega, Sala 23, Térreo, Asa Norte, Brasília-DF, CEP 70770-502, ou Fax: (61) 3448-3118 ou e-mail: insumos@anvisa.gov.br com a designação do assunto "BPF Derivados de Droga Vegetal".

Art. 3º Findo o prazo estipulado no Art. 1º a Agência Nacional de Vigilância Sanitária articular-se-á com os órgãos e entidades envolvidos e aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para que indiquem representantes nas discussões posteriores, visando à consolidação do texto final.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº. XX, DE 13 DE XXXX DE 2005.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea "b", § 1º, do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em XX de XX de 2005,

considerando o disposto na Lei nº. 6.360, de 23 de setembro de 1976 e no seu Regulamento, o Decreto nº. 79.094, de 5 de janeiro de 1977;

considerando a Lei nº. 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

considerando a RDC nº. 249 de 13 de setembro de 2005 que estabelece as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos;

considerando a necessidade de direcionamento específico do controle de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos Derivados de Droga Vegetal; e

considerando a Resolução RDC nº. 138 de 24 de maio de 2005;

Adotou a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Alterar a Resolução - RDC nº. 249, de 13 de setembro de 2005, incluindo o anexo II (Boas Práticas de Fabricação Específicas de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos Derivados de Droga Vegetal) na referida Resolução.

Art. 2º Determinar a todos os estabelecimentos fabricantes de extratos vegetais usados como intermediários ou insumos farmacêuticos ativos e/ou intermediários ou insumos farmacêuticos ativos constituídos por vegetais fragmentados ou pulverizados e/ou intermediários ou insumos farmacêuticos extraídos de fontes vegetais não destinados ao isolamento de substâncias puras, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Anexo I da RDC 249 de 13 de setembro de 2005 e Anexo II - BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO ESPECÍFICAS DE PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS DERIVADOS DE DROGA VEGETAL, publicado nesta Resolução.

Art. 3º Para efeito do regulamento ficam valendo as definições constantes no glossário do Anexo II.

Art. 4º A inobservância ou desobediência ao disposto na presente Resolução configura infração de natureza sanitária, na forma da Lei nº 6437, de 20 de agosto de 1977, sujeitando o infrator às penalidades previstas nesse diploma legal.

Art. 5º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO II

(BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO ESPECÍFICAS DE PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS DERIVADOS DE DROGA VEGETAL)

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este anexo é uma extensão para o direcionamento específico do controle dos PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS DERIVADOS DE DROGA VEGETAL que não foram adequadamente tratados no REGULAMENTO TÉCNICO DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (BPFIFA). O entendimento deste anexo não deve ser considerado de forma isolada, porém complementar aos princípios de BPFIFA.

Este anexo aplica-se a todos os estabelecimentos fabricantes dos Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos derivados de Droga Vegetal destinados à utilização como Extratos Vegetais usados como Intermediários ou Insumos farmacêuticos Ativos; e/ou Intermediários ou Insumos farmacêuticos Ativos constituídos por vegetais fragmentados ou pulverizados, e/ou intermediários ou insumos farmacêuticos extraídos de fontes vegetais não destinados ao isolamento de substâncias puras, conforme item 1.7 do ANEXO I da RDC nº. 249 de 26 de setembro de 2005.

2. GLOSSÁRIO

As definições abaixo se aplicam aos termos usados neste anexo. Podem ter sentidos diferentes em outros contextos.

Agrotóxicos

Os produtos e os componentes de processos físicos, químicos ou biológicos destinados ao uso nos setores de produção, armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas nativas ou implantadas e de outros ecossistemas e também em ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora e da fauna, a fim de preservá-la da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores do crescimento.

Derivado de Droga Vegetal

Produtos de extração da matéria-prima de origem vegetal: extrato, tintura, óleo, cera, exsudato, suco e outros.

Droga Vegetal

Planta medicinal ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.

Extratos

São preparações de consistências líquida, sólida ou intermediária, obtidas a partir do material vegetal. Os extratos são preparados por percolação, maceração ou outro método adequado e validado, utilizando como solvente etanol, água ou outro solvente adequado.

Líquido Extrator

Líquido ou mistura de líquidos tecnologicamente apropriados e toxicologicamente seguros, empregados para retirar da forma mais seletiva possível a substância ou fração ativa contida na droga vegetal ou planta fresca.

Maceração

Processo extrativo em que a planta fresca ou seca é deixada em contato com o líquido extrator em um recipiente fechado por um tempo determinado, sob agitação.

Marcador

Componente ou classe de compostos químicos (ex. alcalóides, flavonóides, ácidos graxos, etc.) presente na matéria-prima de origem 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 de origem vegetal.

Matéria-Prima de Origem Vegetal

Planta medicinal fresca, droga vegetal ou derivado de droga vegetal.

Moagem

Operação que tem por objetivo diminuir o tamanho das partículas da droga vegetal, tornando-a adequada para a etapa seguinte do processo.

Nomenclatura Botânica Oficial

Gênero, espécie e autor.

Nomenclatura Botânica Oficial Completa

Gênero, espécie, variedade (quando aplicável), autor, família.

Percolação

Processo extrativo em que o líquido extrator passa através da droga vegetal, colocada em maceração previa, até o esgotamento total de seus constituintes ativos.

Planta Medicinal Fresca

Qualquer espécie vegetal com finalidade medicinal, usada logo após a colheita/coleta, sem passar por qualquer processo de secagem.

Princípio Ativo de Origem Vegetal

Substância ou classe química (ex. alcalóide, flavonóide, ácido graxo, entre outros), quimicamente caracterizada, cuja ação farmacológica é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos.

Quimiotipo

Planta aromática que se distingue de outra ou outras da mesma espécie botânica por apresentar composição química diferente, mas estável ao longo de várias gerações.

Tinturas

São preparações alcoólicas ou hidroalcoólicas resultantes da extração de drogas vegetais, ou a diluição dos respectivos extratos, segundo padrões farmacopeicos oficiais. Exceto quando prescritos diferentemente, 10 mL de tintura simples correspondem a 1g da droga seca.

3. EDIFÍCIOS E INSTALAÇÕES**3.1. Áreas Exclusivas**

3.1.1. A moagem do material vegetal deve ser realizada em salas exclusivas, para que o risco de contaminação do ambiente seja minimizado. Essas salas devem estar providas de sistemas de exaustão adequados, inclusive com coleta do produto de exaustão, não permitindo que o pó contamine o ar externo.

3.1.2. A etapa de extração de material vegetal deve ser realizada em áreas exclusivas, dotadas de sistemas de exaustão e segurança adequados, de forma a minimizar a contaminação ambiental e os riscos da operação.

4. DOCUMENTAÇÃO E REGISTROS

4.1. Especificações de Matérias-Primas, Matérias-primas Vegetais, Materiais de Embalagem e Rotulagem.

4.1.1. As especificações referentes à Planta Medicinal Fresca devem conter as seguintes descrições:

- a) Nome e endereço do fornecedor;
- b) Nomenclatura botânica oficial completa (variedade quando aplicável);
- c) Quimiotipo quando aplicável;
- d) País de origem;
- e) Origem do material silvestre (extrativismo): coletor, data, local e hora de coleta, parte da planta coletada, fase de desenvolvimento da planta, condições de tempo durante a coleta, cópia da Licença Ambiental, emitida por órgão competente;
- f) Origem do material cultivado: data, local e hora da colheita, parte da planta colhida, fase de desenvolvimento da planta, condições de tempo durante a colheita, tipo de solo, tratamentos culturais - podas, adubação, pulverização, irrigação;
- g) Laudo agrônomo;
- h) Parte da planta utilizada;
- i) Caracterização organoléptica;
- j) Descrição macroscópica;
- k) Descrição microscópica, quando aplicável.

4.1.2. As especificações referentes à Droga Vegetal devem conter as seguintes descrições:

- a) Nome e endereço do fornecedor;
- b) Nomenclatura botânica oficial completa (variedade quando aplicável);
- c) Parte da planta utilizada;
- d) Referência da monografia farmacopéica. Caso não tenha referência em compêndios oficiais, apresentar especificações e metodologias desenvolvidas e validadas;
- e) Análise qualitativa dos princípios ativos e/ou marcadores;
- f) Análise quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores, quando conhecidos;
- g) Condições de armazenamento;
- h) Estado de divisão da droga;
- i) Descrição macroscópica;
- j) Descrição microscópica;
- k) Testes de pureza e integridade;
- l) Caracterização organoléptica;
- m) Análises microbiológicas;
- n) Pesquisa de falsificação, quando cabível.

4.1.3. As especificações referentes aos Produtos Intermediários ou Insumos Farmacêuticos Ativos derivados de Droga Vegetal devem possuir as seguintes descrições:

- a) Nomenclatura botânica oficial completa (variedade quando aplicável);
- b) Parte da planta utilizada;
- c) Aspecto;
- d) Todos os líquidos extratores, excipientes e/ou veículos utilizados na extração;
- e) Teor alcoólico, quando aplicável;
- f) Análises qualitativas e quantitativas com as respectivas especificações;
- g) Proporção quantitativa entre a planta medicinal fresca ou droga vegetal e o extrato, e sempre que possível entre o (s) marcador (es) e o extrato;
- h) Condições de armazenamento;
- i) Descrição detalhada dos processos tecnológicos que levaram à obtenção dos Produtos Intermediários ou Insumos Farmacêuticos Ativos derivados de droga vegetal.

5. FÓRMULA PADRÃO/MESTRA

5.1. A fórmula-padrão/mestra deve incluir:

- a) Nome do produto intermediário ou insumo farmacêutico ativo que será fabricado;
- b) Código interno de referência;
- c) Tamanho de lote;
- d) Lista completa das matérias-primas utilizadas, produtos intermediários e materiais de embalagem;
- e) Designados por nome ou códigos específicos;
- f) Indicação da quantidade e relação de cada matéria-prima ou produto intermediário a ser utilizado, incluindo a unidade de medida;
- g) Descrição de todos os equipamentos utilizados durante o processo.;
- h) Instruções detalhadas de todas as etapas do processo, incluindo:
 - I. A conferência do material;
 - II. Pré-tratamento da planta medicinal fresca e/ou droga vegetal;
 - III. Todas as etapas de adição dos materiais utilizados no processamento da droga vegetal e derivado de droga vegetal;
 - IV. O tempo de cada etapa da produção e o aspecto do produto ao final do processo;
 - V. Parâmetros operacionais de cada etapa da produção;
 - VI. Rendimentos esperados em fases apropriadas do processo;
 - VII. Observações e precauções especiais a serem seguidas ou respectivas referências relativas a estas e;
 - VIII. Instruções para o armazenamento do produto intermediário ou o insumo farmacêutico para assegurar seu uso apropriado, incluindo os materiais de embalagem, rotulagem e as condições especiais de armazenamento com definição do tempo limite para a operação.

6. CONTROLE DE MATERIAIS

6.1. Recebimento

6.1.1. A matéria-prima recebida deve vir acompanhada dos seguintes documentos:

6.1.1.1. Certificado de análise da planta medicinal fresca com os seguintes itens:

- a) Nome e endereço do fornecedor;
- b) Nomenclatura botânica oficial completa (variedade quando aplicável);
- c) Quimiotipo quando aplicável;
- d) País de origem;
- e) Origem do material silvestre (extrativismo): coletor, data, local e hora de coleta, parte da planta coletada, fase de desenvolvimento da planta, condições de tempo durante a coleta, cópia da Licença Ambiental, emitida por órgão competente;
- f) Origem do material cultivado: data, local e hora da colheita, parte da planta colhida, fase de desenvolvimento da planta, condições de tempo durante a colheita, tipo de solo, tratamentos culturais - podas, adubação, pulverização, irrigação;
- g) Laudo agrônomo;
- h) Parte da planta utilizada;
- i) Caracterização organoléptica;
- j) Descrição macroscópica;
- k) Descrição microscópica, quando aplicável.

6.1.1.2. Certificado de análise da droga vegetal com os seguintes itens:

- a) Nome e endereço do fornecedor;
- b) Nomenclatura botânica oficial completa (variedade quando aplicável);
- c) Parte da planta utilizada;
- d) Referência da monografia farmacopéica. Caso não tenha referência em compêndios oficiais, apresentar especificações e metodologias desenvolvidas e validadas;
- e) Análise qualitativa dos princípios ativos e/ou marcadores;
- f) Análise quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores, quando conhecidos;
- g) Condições de armazenamento;
- h) Estado de divisão da droga;
- i) Descrição macroscópica;
- j) Descrição microscópica;
- k) Testes de pureza e integridade;
- l) Caracterização organoléptica;
- m) Análises microbiológicas;
- n) Pesquisa de falsificação, quando cabível.

6.1.1.3. Cópia de documentação que comprove a origem do material mediante autorização do órgão competente, quando se tratar de extrativismo.

7. ARMAZENAMENTO

7.1. As matérias-primas vegetais devem ser armazenadas em áreas separadas, embaladas e devidamente identificadas.

7.2. Matérias-primas vegetais que requeiram condições especiais de temperatura e umidade devem ser armazenadas em áreas que permitam o monitoramento, controle e registro destas condições.

7.3. As demais matérias-primas vegetais devem ser armazenadas em áreas que permitam o monitoramento e o registro de suas condições de estocagem.

7.4. A luminosidade deve ser apropriada, de modo a não afetar direta ou indiretamente as características da matéria prima vegetal.

7.5. As embalagens de espécies diferentes devem ser colocadas a uma distância adequada, principalmente as fortemente aromáticas, para que seja evitada a contaminação cruzada.

8. PRODUÇÃO E CONTROLES EM PROCESSO

8.1. Preparação do Produto Intermediário ou Insumo Farmacêutico Ativo derivado de Droga Vegetal

8.1.1. Extração

8.1.1.1. O método utilizado deve considerar a eficiência do processo de extração e a estabilidade das substâncias extraídas.

8.1.1.2. Os líquidos extratores e os métodos de extração devem ser controlados minuciosamente durante o processo de fabricação para que um perfil químico do extrato final seja definido.

8.1.1.3. A padronização química dos extratos deve ser determinada. O perfil cromatográfico e/ou doseamento dos marcadores e/ou grupos químicos devem ser estabelecidos.

8.1.1.4. A proporção quantitativa entre a planta medicinal fresca ou droga vegetal e o extrato e, sempre que possível entre o (s) marcador (es) e o extrato.

8.1.1.5. A reprodutibilidade de todo derivado de droga vegetal preparado deve ser atingida considerando-se o princípio ativo e/ou marcador e o perfil cromatográfico, dentro dos limites especificados pelas literaturas oficiais. Na inexistência de literatura específica vigente, anexar todo o processo realizado e validado.

9. EMBALAGEM E ROTULAGEM DO PRODUTO INTERMEDIÁRIO OU INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO DERIVADO DE DROGA VEGETAL

9.1. As embalagens devem estar claramente identificadas com as seguintes informações:

- a) Nomenclatura botânica oficial completa;
- b) Forma de apresentação do produto;
- c) Número do lote;
- d) Data de fabricação e prazo de validade;
- e) Quantidade e sua respectiva unidade de medida;
- f) Advertências, se necessárias;
- g) Condições de armazenamento;
- h) Nome, identificação e endereço do fabricante;
- i) Nome do responsável técnico e inscrição no conselho de classe.

10. ESTABILIDADE

10.1. Deve ser implantado um programa documentado para monitorar as características da estabilidade dos Produtos Intermediários ou Insumos Farmacêuticos Ativos derivados de drogas vegetais. Métodos analíticos indicadores de estabilidade devem ser desenvolvidos e validados, antes de serem aplicados nos estudos de estabilidade. Os resultados devem ser utilizados para confirmar as condições de armazenamento adequadas e os prazos de validade propostos.

10.2. O protocolo do estudo de estabilidade deve contemplar avaliações físicas, químicas, físico-químicas e, microbiológicas, quando for o caso.

10.3. A estabilidade física e química do derivado de droga vegetal na embalagem na qual será comercializada deve ser testada sob condições de armazenagem definidas e a validade deve ser estabelecida.

10.4. Deve ser determinada a estabilidade dos marcadores por meio de análises/testes quantitativos.