

DESAFIOS DO DESENVOLVIMENTO DOS DOSSIÊS DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Josélia Larger Manfio¹
Liberato Brum Junior¹

MANFIO, J. L.; BRUM JUNIOR, L. Desafios do desenvolvimento dos dossiês de registro de medicamentos fitoterápicos. *Arq. Cienc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 21, n. 1, p. 47-52, jan./abr. 2017.

RESUMO: Os benefícios da utilização de plantas medicinais são amplamente discutidos no âmbito acadêmico por meio de pesquisa básica e pela população em geral, baseado no ainda presente uso tradicional. Porém, é evidente a baixa demanda por registro no órgão sanitário competente (ANVISA) de produtos considerados medicamentos fitoterápicos ou produto tradicional fitoterápico. A ANVISA tem implementado requisitos visando a garantir qualidade, segurança e eficácia desses produtos, a luz do que se exige aos medicamentos classificados como sintéticos. Nesta revisão, aspectos relacionados à pesquisa e desenvolvimento, em linhas gerais, de um medicamento fitoterápico são relacionados com o arcabouço regulatório que normatiza o registro de tais produtos. Cada etapa de desenvolvimento relaciona-se a uma normativa em específico, de tal forma, que a execução de qualquer experimento de forma diversa da preconizada, impossibilita sua utilização na documentação de registro do produto. Este link é essencial para que se obtenha resultados satisfatórios no sentido de viabilizar-se o registro e futura comercialização dos produtos desenvolvidos. O aproveitamento dos estudos realizados, a qualidade da documentação gerada e a aderência aos requisitos regulatórios, permitem a submissão de dossiês de registro, que uma vez analisados, serão aprovados pelo órgão competente. A aplicabilidade das políticas de atenção básica a saúde que preconizam a utilização de fitoterápicos, depende do correto desenvolvimento destes produtos, aprovação do órgão regulador para que somente então a população possa ter acesso.

PALAVRAS-CHAVES: Fitoterápicos. Registro na ANVISA. Desenvolvimento de produtos.

CHALLENGES IN DEVELOPING HERBAL MEDICINE DOSSIERS FOR REGISTRATION AT ANVISA (BRAZILIAN HEALTH SURVEILLANCE AGENCY)

ABSTRACT: The benefits of using medicinal plants are widely discussed in the academic field through basic research and the general population, based on the still present traditional use. However, the low demand for registration of products considered herbal medicine or traditional herbal medicine is clear in the competent health surveillance agency (ANVISA). ANVISA has implemented requirements aiming to ensure the quality, safety and efficacy of these products in light of what is required for drugs classified as synthetic. In this review, general aspects related to research and development of herbal medicines are related to the regulatory framework that regulates the registration of such products. Each development stage relates to a specific normative, so that the implementation of any form differing from the proposed experiment precludes its use in product registration documentation. This link is essential in order to obtain satisfactory results to enable the registration and future commercialization of the developed products. The use of studies, the quality of the generated documentation and the adherence to regulatory requirements allow the submission of registration dossiers, which, once analyzed, are approved by the competent body. The applicability of primary care health policies that advocate for the use of herbal medicines depends on the correct development of these products, and approval by the regulatory entity, and only then, the general population can have access to such medicine.

KEYWORDS: ANVISA registration. Herbal. Product development.

Introdução

A produção de medicamentos no Brasil, incluindo os fitoterápicos é regulada por meio de legislações específicas do setor. Conforme esta regulamentação, medicamentos fitoterápicos podem ser manipulados ou industrializados e destinados ao uso humano ou veterinário, sendo regulamentados pela Anvisa pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), respectivamente.

A manipulação de medicamentos fitoterápicos para uso humano é realizada em farmácias com autorização da Vigilância Sanitária (estadual ou municipal), a partir de preparações magistrais (prescrições médicas e de dentistas) ou oficinais (inscritas no Formulário Nacional ou em Formulários Internacionais reconhecidos pela Anvisa). A RDC n° 67 (BRASIL, 2007), atualizada pela RDC n° 87 (BRASIL, 2008), define as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias.

O registro na Anvisa de medicamentos fitoterápicos industrializados, apresenta legislação específica desde 1967:

Portaria n° 22 (BRASIL, 1967), seguida pela Portaria n° 06 (BRASIL, 1995); RDC n° 17 (BRASIL, 2000); RDC n° 48 (BRASIL, 2004); RDC n° 14 (BRASIL, 2010a); e a norma vigente RDC n° 26, de 13 de maio de 2014.

Dados mostram que o mercado de fitoterápicos brasileiro é economicamente relevante e apresenta potencial de crescimento. De acordo com levantamento do IMS Health/PPP em 2014, foram vendidas aproximadamente 56 milhões de unidades, com faturamento total de R\$ 1,1 bilhão de reais. Esses números representam 1,9% em unidades e 2,8% em faturamento da participação dos fitoterápicos no mercado total de medicamentos. Apesar desse potencial, um dos grandes desafios da disponibilização de medicamentos fitoterápicos a população é a submissão do dossiê de registro a Anvisa. Atualmente a legislação (BRASIL, 2014a) possibilita o registro sanitário de um produto tradicional fitoterápico (PTF) ou de um medicamento fitoterápico (MF). Na prática, a diferença entre ambos consiste apenas na maneira de se comprovar sua segurança e eficácia, seja, demonstração do tempo de uso por meio de literatura técnico-científica como a princi-

DOI: <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v21i1.2017.5863>

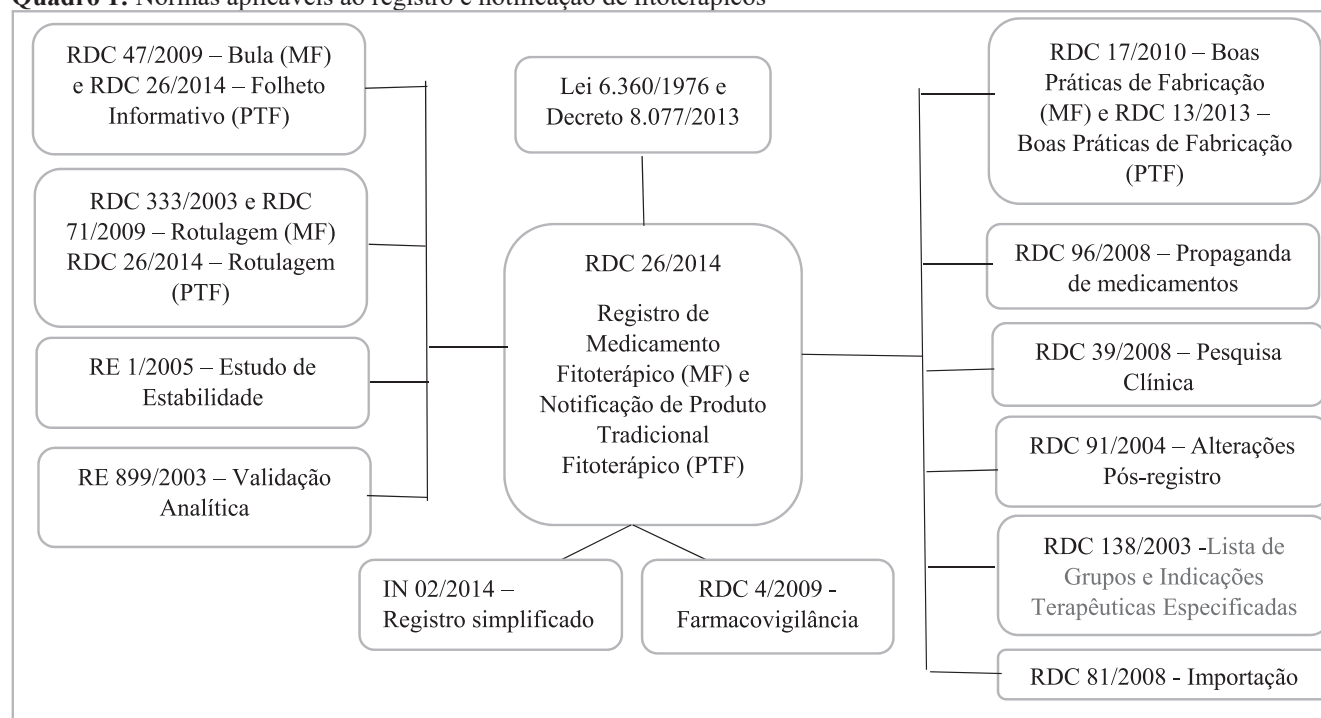
¹Docente do Programa de Mestrado Profissional em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica – UNIPAR, Umuarama joselia@unipar.br (19) 3824-1756 Rua: Alemanha, 10 apto 24 Centro CEP 13.940-000 Águas de Lindóia - SP

Docente do Programa de Mestrado Profissional em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica – UNIPAR, Umuarama liberatojunior@yahoo.com.br (45)9936 7878 Rua: Independência, 1723 CEP 85901-300 Toledo - Pr

pal forma de comprovação de sua segurança e efetividade para o primeiro caso ou por meio da realização de estudos pré-clínicos e clínicos para o segundo. Porém, este é apenas um dos grandes desafios. É importante ressaltar que os MFs sempre terão que ser registrados na Anvisa. Esse registro, caso seja de espécies de conhecimento difundido na literatura técnico-científica, pode ser simplificado. Já os PTF, além do registro e registro simplificado, também poderão ser notificados quando seus Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais (IFAV) estiverem descritos no Formulário de Fitoterápicos

da Farmacopeia Brasileira (FFFB) e possuírem monografias de controle de qualidade em farmacopeia reconhecida (BRASIL,2014b). A evolução dos requisitos sanitários exige investimentos consideráveis em tecnologia para garantir padrões de qualidade lote a lote, além de estudos que comprovem a segurança dos processos produtivos farmacêuticos (BRASIL, 2010b e BRASIL, 2013). Sinteticamente, discutiremos na sequência, o escopo mínimo de estudos a serem executados visando à elaboração de um dossiê de registro de um medicamento fitoterápico.

Quadro 1: Normas aplicáveis ao registro e notificação de fitoterápicos



Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico.

Fluxo de pesquisa e desenvolvimento de um fitoterápico

Normalmente, o uso popular de plantas medicinais costuma nortear as primeiras avaliações sobre as propriedades terapêuticas de uma droga vegetal. O conhecimento da aplicação de uma determinada planta frente a uma patologia, consiste em importante informação primária que direcionará estrategicamente a avaliação fitoquímica e farmacológica da droga vegetal. Primeiramente, realiza-se a identificação botânica da espécie alvo, seguida à preparação de extratos para estudo fitoquímico. Assim, a medida que se identifica os constituintes e seu potencial terapêutico, novos estudos serão delineados para testar sua viabilidade para sua utilização como fitoterápico.

No entanto, mesmo antes de partir para qualquer tipo de experimento, o projeto de desenvolvimento deste produto requer uma avaliação de mercado. Esta avaliação permite identificar possíveis competidores, avaliar o mercado das patologias alvo e ainda dimensionar o possível preço de venda do produto. Sem esta avaliação preliminar, corre-se o risco do projeto ser insustentável do ponto de vista econômico, ou ainda, inviabilizar a comercialização do fitoterápico, quando este não apresenta vantagem terapêutica em relação a seus competidores no tratamento de uma determinada pa-

tologia. Dessa forma, o exercício de escolha do produto alvo deve ser realizado a várias mãos, primando pela discussão de todas as variáveis e a eleição do produto mais promissor do ponto de vista mercadológico e técnico.

Uma vez definido o produto alvo, deve ser elaborado o projeto de desenvolvimento deste medicamento. Neste sentido, as empresas costumam contar com profissionais especializados na área Gestão de Projetos. Esta sistemática de trabalho facilita a comunicação entre as áreas envolvidas, a gestão e, conseqüentemente, a obtenção dos resultados esperados. Um dos primeiros documentos a ser elaborado é o plano do projeto que apresenta o escopo, contemplando todas as etapas necessárias, além dos custos previstos e principais riscos relacionados ao projeto. As etapas necessárias ao desenvolvimento de um medicamento, costumam ser também orientadas pelos requisitos regulatórios. Dessa forma, partindo-se da relação de documentos ou estudos que necessariamente precisam compor o dossiê de registro do produto. Com esta relação em mãos, costuma-se elaborar o cronograma do projeto, englobando a atividade, responsáveis e prazos para execução de cada tarefa. O cronograma também correlaciona atividades interdependentes, criando a necessidade da conclusão da atividade predecessora para o início da próxima atividade. O fluxo de desenvolvimento inicia-se

com as definições relativas as matérias-primas. No caso de um medicamento fitoterápico, os requisitos de qualidade da droga vegetal ou da planta devem ser cumpridos, independentemente da estratégia escolhida, ou seja: a partir da planta medicinal, da droga vegetal ou do extrato padronizado. Para cada um desses, existem requisitos a serem cumpridos, que visam a garantia da qualidade, segurança e eficácia do medicamento a ser desenvolvido.

De forma geral, a qualidade das matérias-primas precisa ser comprovada por meio de métodos analíticos e especificações descritos em compêndios oficiais (farmacopeias). As especificações devem estar de acordo com o preconizado na farmacopeia brasileira preferencialmente, ou na ausência de outros códigos reconhecidos (BRASIL, 2009a) Mesmo quando se opta por um método oficial, é necessário avaliar a aplicabilidade do método farmacopêico a sua realidade laboratorial e ao tipo de amostra a serem analisada. Na prática, quando se opta pelo emprego de um método farmacopêico, a exatidão, precisão e especificidade do método precisam ser comprovados. Na ausência de metodologia farmacopêica ou diante da sua inaplicabilidade, é necessário realizar o desenvolvimento analítico dos métodos em questão. Todo método desenvolvido precisa ser validado conforme

legislação específica RE 899 (BRASIL, 2003).

A estratégia da escolha do material de partida, planta, droga vegetal ou extrato padronizado, não isenta o fabricante do medicamento de atender todos os requisitos de qualidade que cada um destes deve apresentar. Se a escolha for o extrato padronizado, mesmo assim, precisa-se conhecer a procedência do mesmo, a partir da planta utilizada para obtenção do mesmo.

Uma vez definida a fonte de obtenção e especificação da matéria-prima é possível se iniciar os testes de bancada que visam a desenvolver a formulação farmacotécnica. Nesses testes, são propostas diferentes formulações a partir de avaliações preliminares em que se investiga a compatibilidade de cada excipiente a ser utilizado com os ativos da formulação. Cada formulação considerada viável, ou seja, que atenda os critérios de qualidade, descritos nas farmacopeias, serão submetidos à avaliação da estabilidade. É importante destacar que para cada forma farmacêutica existem testes específicos capazes de afirmar a qualidade físico-química e microbiológica de cada produto. Aqui, seguimos os mesmos preceitos em relação à utilização de métodos e especificações farmacopeicas ou locais, devidamente validados, conforme descrito anteriormente.

Quadro 2: Lista não exaustiva de testes, provas ou ensaios exigidos para as algumas formas farmacêuticas, no momento do registro ou notificação de fitoterápicos.

Testes	Comprimido	Granulado	Líquidos	Semi-sólidos	Supositórios
Descrição	X	X	X	X	X
Granulometria		X			
Desintegração	X				X
Dissolução	X				X
Água	X	X			
Friabilidade	X	X			
Fluidez		X			
pH			X	X	
Viscosidade			X		
Desnidade relativa			X		
Volume aparente		X			
Temperatura amolecimento					X
Uniformidade de doses	X	X	X	X	X
Peso médio	X	X		X	X
Teor	X	X	X	X	X

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico.

Os estudos de estabilidade preliminares, geralmente realizado em condições extremas de temperatura, umidade, luz, por exemplo, visam a prever a estabilidade do produto e auxiliar na escolha do material de embalagem. É comum, observarmos alterações físicas e químicas nas formulações que são minimizadas por meio das embalagens primárias capazes de evitar os efeitos degradantes da luz e umidade. Na sequência, é possível a partir destes estudos preliminares escolher a formulação mais promissora. Para fins de registro é necessário a fabricação de pelo menos 3 lotes pilotos. Estes lotes somente poderão ser comercializados após a publicação de registro do medicamento. Durante a produção destes lotes

deverá ser realizada a validação do processo produtivo proposto. Amostras dos lotes pilotos são submetidas aos estudos de estabilidade (BRASIL, 2005). A escolha do tamanho dos lotes pilotos depende da demanda comercial do produto e das alterações pós-registro (BRASIL, 2014d). Toda a documentação gerada na produção destes lotes, como por exemplo, certificados analíticos dos ativos, excipientes, material de embalagem, assim como as ordens de produção serão apresentados no dossiê de registro.

É importante destacar, que todas as condições declaradas na produção e controle de qualidade destes lotes irão compor o registro deste produto, e somente poderão ser al-

terados, de acordo com o especificado na legislação relativa à pós-registros. Qualquer modificação, sem autorização da ANVISA, poderá tornar o produto ilegal, ou seja, em desacordo com a legislação sanitária. Dessa forma, os lotes pilotos precisam ser criteriosamente planejados e produzidos, pois eles são a essência do novo produto. Pelo menos 3 lotes pilotos produzidos serão submetidos aos estudos de estabilidade, que visam a definir o prazo de validade do produto com base no percentual de degradação do ativo e formação de produtos de degradação. Na prática, amostras dos lotes produzidos serão acondicionadas em condições drásticas de

temperatura e umidade (estabilidade acelerada) e avaliados pelo período de 6 meses, caso após este período o produto mantenha-se dentro da sua especificação, é permitido a solicitação do prazo de validade provisório de 2 anos. Em paralelo é realizado o estudo de estabilidade de longa duração, em condições ideais de armazenamento, que visam a confirmar o prazo de validade provisório. A legislação também determina a realização do estudo de fotoestabilidade, que visa a comprovar ou não a fotodegradação do produto. As condições de acondicionamento e detalhes destes estudos encontram-se preconizados em resolução específica (BRASIL, 2005).

Quadro 3: Condições preconizadas para os estudos de estabilidade conforme forma farmacêutica

Forma Farmacêutica	Condição de armazenamento	Embalagem	Temperatura e Umidade - Acelerado	Temperatura e umidade - Longa Duração
Sólido	15°C – 30°C	Semi-permeável	40° ± 2°C/75 ± 5%UR	30° ± 2°C/75 ± 5%UR
Sólido	15°C – 30°C	Impermeável	40° ± 2°C	30° ± 2°C
Semi-sólido	15°C – 30°C	Semi-permeável	40° ± 2°C/75 ± 5%UR	30° ± 2°C/75 ± 5%UR
Semi-sólido	15°C – 30°C	Impermeável	40° ± 2°C	30° ± 2°C
Líquidos	15°C – 30°C	Semi-permeável	40° ± 2°C/75 ± 5%UR	30° ± 2°C/75 ± 5%UR

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade.

Normalmente, ao término do estudo de estabilidade, todos os documentos citados, assim como o relatório completo de estudo de estabilidade irão compor o dossiê de registro a ser protocolado na ANVISA. Somam-se a estes estudos, o desenvolvimento do material de embalagem e bula do produto, conforme legislações específicas (BRASIL, 2009b e BRASIL, 2010c). Dessa forma, desde o início do desenvolvimento do produto é preciso conhecer profundamente os requisitos regulatórios para que todas as etapas do

desenvolvimento e estudos realizados possam ser aprovados pela Agência Regulatória. Este alinhamento justifica-se pelo fato de minimizar retrabalhos, custos e atrasos no desenvolvimento do produto. Seguindo este fluxo, serão necessários pelo menos 24 meses para o protocolo na Anvisa. O tempo de análise na Anvisa é bastante variável, porém, estima-se que a partir de um ano após protocolo o produto pode começar a ser avaliado.

Quadro 4: Documentação necessária para solicitar registro de MF e PTF na ANVISA

Formulários de Petição (FP)	Documentação referente a cada local de fabricação
Taxa de fiscalização sanitária	Relatório do estudo de estabilidade
Cópia da Autorização de Funcionamento da empresa	Relatório de produção
Cópia do Certificado de responsabilidade técnica (CRT)	Relatório de controle de qualidade
Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC)	Relatório de segurança e eficácia/efetividade
Relatório Técnico	Descrição do sistema de farmacovigilância
Dados da(s) matéria(s)-prima(s) vegetal(is)	Laudo de controle de qualidade de um lote do produto para cada um dos fornecedores
Layout dos rótulos de embalagens e bula ou folheto informativo	

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico.

Principais desafios: analíticos e comprovação da segurança e eficácia

Tratando-se de produtos cujos ativos são derivados de plantas, é importante destacar que a metodologia analítica responsável pelo doseamento, na matéria-prima e no produto, merecem atenção especial. Em um produto obtido por síntese, procura-se determinar uma única substância, quimicamente conhecida, com estrutura elucidada, assim como sua rota de síntese e consequentes impurezas ou produtos de degradação. Porém, é sabido que em uma planta medicinal,

existe um conjunto de constituintes, em que muitas vezes admite-se que a ação farmacologia é resultado do efeito de várias substâncias ou até mesmo de uma relação sinérgica entre elas. Nesta situação, costuma-se optar pela escolha de marcadores.

Estes marcadores são substâncias que são criteriosamente selecionadas, considerando preferencialmente sua atividade biológica e a viabilidade analítica, ou seja, percentual presente na planta e capacidade de quantificação. Este marcador, estará presente na planta, droga vegetal e extrato padronizado. Dessa forma, o marcador assume o papel de

principal substância a ser monitorada no controle de qualidade e nos estudos de estabilidade. Existem casos onde mais de um marcador é definido.

Para muitas plantas já está definido em monografias farmacopêicas (BRASIL, 1988) as substâncias que devem ser monitoradas, inclusive para a droga vegetal e extratos padronizados. Em se tratando de controle de qualidade, através de validação analítica ou estudo de aplicabilidade dos métodos compendiais, comprova-se a precisão, exatidão e especificidade dos métodos a serem utilizados na determinação destes marcadores. Porém, para a aplicação em estudos de estabilidade, é preciso se comprovar que tais métodos também são específicos e capazes de detectar a formação de produtos de degradação. Este ponto poderá exigir a utilização de recursos analíticos de alto custo como técnicas de cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS) que permitem inclusive o balanço de massas, ou seja, equivalência entre a percentagem de perda de teor de um marcador em específico e a soma do percentual das suas substâncias de degradação.

No caso de um medicamento fitoterápico, na ausência de evidências científicas, o produto deverá ser submetido à avaliação completa de segurança e eficácia. Dessa forma, todas as avaliações considerarão os marcadores determinados.

Por outro lado, os estudos pré-clínicos deverão ser realizado de acordo com o guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos (BRASIL, 2013). Após comprovada a segurança do produto, deverá ser elaborado o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) (BRASIL, 2015) conforme resolução específica, visando à aprovação e anuência para os estudos clínicos. Somente a finalização dos estudos clínicos de fase III, o dossiê de registro poderá ser apresentado a ANVISA. Cabe ressaltar que este processo envolve recursos substanciais, e prazos de pelo menos 7 anos. Muitos dos estudos não costumam ser realizados no Brasil e para minimizar divergências regulatórias e de entendimentos, é importante manter diálogo com a autoridade regulatória, visando a alinhar conceitos que posteriormente serão úteis na aprovação do dossiê submetido.

Conclusão

A correlação entre os requisitos regulatórios necessários ao registro de medicamentos fitoterápicos com as etapas de desenvolvimento do produto ratifica a necessidade de alinhamento entre as práticas de pesquisa e a realidade do mercado regulado. O desenvolvimento de um fitoterápico apresenta grandes desafios. É comum o reconhecimento dos benefícios das plantas medicinais pela população e comunidade científica, porém, a comprovação da segurança, eficácia e qualidade necessários ao registro e comercialização de um produto, além de complexo precisa ser criteriosamente planejado e conhecido desde os primeiros experimentos. Este talvez seja o principal desafio para o desenvolvimento de produtos fitoterápicos, considerando-se o rico acervo de publicações científicas e o reduzido número de produtos disponíveis no mercado. Dessa forma, é de suma importância a divulgação e harmonização entre os diversos atores deste

cenário: pesquisadores, patrocinadores e órgãos reguladores, entre outros.

Referências

- BRASIL, RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Regulamenta Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. **Diário oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 9 out.2007.
- BRASIL, RDC nº 87, de 21 de novembro de 2008. Regulamenta Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. **Diário oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 24 nov.2008.
- BRASIL, Portaria nº 22, de 30 de outubro de 1967. Estabelece as normas para o emprego de preparações fitoterápicas. **Diário oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 16 nov.1967.
- BRASIL, Portaria nº 6, de 31 de janeiro de 1995. Institui e normatiza o regulamento de produtos fitoterápicos junto à Secretaria de Vigilância Sanitária. **Diário oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 01 fev.1995.
- BRASIL, RDC nº 17, de 24 de fevereiro de 2000. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. **Diário oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 25 fev.2000.
- BRASIL, RDC nº 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 18 mar.2004.
- BRASIL, RDC nº 14, de 30 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 30 mar.2010a.
- BRASIL, RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Regulamenta o registro de Medicamentos Fitoterápicos (MF) e o registro e a notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF). **Diário oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 14 mai. 2014a.
- BRASIL, IN nº 02, de 13 de maio de 2014. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado” **Diário oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 14 mai. 2014b.
- BRASIL. Resolução RDC nº 17 de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 19 abr. 2010b.
- BRASIL, Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos

os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos e dá outras providências. **Diário oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 24 set. 1976.

Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 03 mar. 2015.

BRASIL. Resolução RDC nº 13 de 14 de março de 2013. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 15 mar. 2013.

Recebido em: 18/06/2016

Aceito em: 14/02/2016

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico**. Brasília, DF, jun. 2014c.

BRASIL. Resolução RE nº 899 de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 02 jun. 2003.

BRASIL. Resolução RE nº 37 de 6 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das Farmacopéias estrangeiras. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 01 ago. 2009a.

BRASIL. Resolução RDC nº 38, de 18 de junho de 2014. Dispõe sobre a realização de petições pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos e dá outras providências. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 20 jun. 2014d.

BRASIL. Resolução RE nº 01 de 29 de julho de 2005. Autoriza, ad referendum, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 01 ago. 2005.

BRASIL. Resolução RDC nº 47 de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 19 jan. 2010c.

BRASIL. Resolução RDC nº 71 de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 23 dez. 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Farmacopéia Brasileira**. 4ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1988.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos**. Brasília, DF, 31 jan. 2013 – Versão 2

BRASIL. Resolução RDC 9 de 20 de fevereiro de 2015.