

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 130, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Fitoterápicos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, inciso III, e 15, incisos III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 187, inciso VII e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em Reunião Extraordinária - RExtra nº 6, realizada em 30 de março de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Instrução Normativa possui o objetivo de adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Fitoterápicos do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica, (PIC/S), como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de fitoterápicos em adição às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Seção II

Abrangência

Art. 2º Esta Instrução Normativa se aplica às empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de fitoterápicos, incluindo os medicamentos experimentais.

Edição nº 80.2022 | São Paulo, 31 de março de 2022

Art. 3º Esta Instrução Normativa também se aplica a todas as matérias-primas vegetais, que compreendem a planta medicinal, a droga vegetal ou o derivado vegetal.

Seção III

Definições

Art. 4º Para efeito desta Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

I - derivado vegetal: produto da extração da planta medicinal fresca ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros;

II - droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada;

III - fitoterápico: produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal;

IV - insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV): matéria-prima ativa vegetal, ou seja, droga ou derivado vegetal, utilizada no processo de fabricação de um fitoterápico;

V - marcador: substância ou classe de substâncias (ex.: alcaloides, flavonoides, ácidos graxos, etc.) utilizada como referência no controle da qualidade da matéria-prima vegetal e do fitoterápico, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico;

VI - matéria-prima vegetal: compreende a planta medicinal, a droga vegetal ou o derivado vegetal; e

VII - planta medicinal: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos.

Parágrafo único. O marcador de que trata o inciso V do caput deste artigo pode ser do tipo ativo, quando relacionado com a atividade terapêutica do fitocomplexo, ou analítico, quando não demonstrada, até o momento, sua relação com a atividade terapêutica do fitocomplexo.

CAPÍTULO II

DISPOSIÇÕES GERAIS

Seção I

Introdução

Art. 5º Devido à sua natureza complexa e variável, o controle das matérias-primas vegetais, a estocagem e o processamento devem assumir uma particular importância na fabricação de fitoterápicos.

Art. 6º As matérias-primas vegetais utilizadas na fabricação de um produto fitoterápico podem ser plantas medicinais, drogas vegetais ou derivados vegetais.

§ 1º A droga vegetal deve ser de qualidade compatível com seu uso, e dados de suporte a esta devem ser providos ao fabricante da preparação ou do medicamento fitoterápico.

§ 2º A garantia da qualidade consistente da droga vegetal deve perpassar pela aquisição de informações de sua produção agrícola.

§ 3º As disposições de Boas Práticas Agrícolas e colheita devem ser seguidas.

Seção II

Aplicabilidade

Art. 7º A aplicabilidade das Boas Práticas de Fabricação ao fitoterápico e suas matérias-primas vegetais depende da fase do processamento.

Art. 8º A depender da fase do processamento, podem ser aplicadas a regulamentação da atividade agrícola, as Boas Práticas de Fabricação de insumos farmacêuticos ativos ou as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos.

Art. 9º A aplicabilidade de cada regulamentação de acordo com a fase do processamento deve observar o disposto no Anexo desta Instrução Normativa.

CAPÍTULO III

DISPOSIÇÕES ESPECÍFICAS

Seção I

Instalações

Subseção I

Áreas de armazenamento

Art. 10. As drogas vegetais devem ser armazenadas em áreas separadas.

Art. 11. As áreas de armazenamento devem ser dotadas de proteção contra a entrada de insetos ou outros animais, especialmente roedores.

Art. 12. Devem ser tomadas medidas efetivas para impedir a propagação de quaisquer desses animais e micro-organismos trazidos com a matéria-prima vegetal, para evitar a fermentação ou crescimento de bolor, e para evitar a contaminação cruzada.

Art. 13. As matérias-primas vegetais em quarentena devem ser armazenadas em área separada das matérias-primas vegetais aprovadas.

Art. 14. A área de armazenamento deve ser bem arejada e os recipientes devem estar posicionados de forma a permitir a livre circulação de ar.

Art. 15. Uma atenção especial deve ser dada à limpeza e boa manutenção das áreas de armazenamento, especialmente quando da geração de partículas e pó.

Art. 16. Devem ser fornecidas e monitoradas as adequadas condições de armazenamento das drogas vegetais e preparações vegetais, tais como condições especiais de umidade, temperatura ou proteção à luz.

Subseção II

Áreas de fabricação

Art. 17. Diretrizes específicas devem ser providas durante as operações de amostragem, pesagem, mistura e tratamento das drogas vegetais e preparações vegetais, sempre que for gerado pó, buscando facilitar a limpeza e evitar a contaminação cruzada, como a extração de pós ou o uso de instalações dedicadas.

Subseção III

Equipamentos

Art. 18. Os equipamentos, materiais filtrantes, entre outros, utilizados no processo de fabricação devem ser compatíveis com o solvente de extração utilizado, a fim de evitar qualquer liberação ou absorção indesejável de substâncias que possam afetar o produto.

Seção II

Documentação

Subseção I

Especificações para matérias-primas vegetais

Art. 19. Os fabricantes de fitoterápicos devem garantir que utilizam apenas matérias-primas vegetais fabricadas em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação e com o registro do produto.

Art. 20. Deve ser disponibilizada documentação completa sobre as auditorias dos fornecedores de matérias-primas de origem vegetais conduzidas por, ou em nome do, fabricante do medicamento fitoterápico.

Parágrafo único. Auditorias para o insumo farmacêutico ativo vegetal são fundamentais para a qualidade das matérias-primas vegetais.

Art. 21. O fabricante deve verificar, quando apropriado, se os fornecedores da matéria-prima estão em conformidade com as regulamentações agrícolas pertinentes e, caso contrário, aplicar controles apropriados de acordo com o Gerenciamento de Riscos à Qualidade.

Art. 22. Para o atendimento das diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação previstas na regulamentação específica, a documentação referente às matérias-primas vegetais deve incluir:

I - nomenclatura botânica oficial (gênero, espécie, subespécie/variedade e autor) e outras informações relevantes, como o cultivar e o quimiotipo, devem ser fornecidas;

II - detalhes da origem da planta (país ou região de origem e, quando aplicável, cultivo, época da colheita, procedimentos de coleta, possíveis pesticidas utilizados, possível contaminação radioativa, entre outros);

III - parte(s) da planta utilizada(s);

IV - o sistema de secagem, se utilizada uma planta seca;

V - descrição da droga vegetal com base em exame visual macroscópico e microscópico;

VI - testes de identificação adequados incluindo, quando apropriado, testes de identificação para constituintes com atividade terapêutica conhecida, ou marcadores, e testes específicos quando uma droga vegetal é passível de ser adulterada/substituída, devendo estar disponível exemplar autêntico de referência, para fins de identificação;

VII - determinação de água para droga vegetal, obtido de acordo com a Farmacopeia relevante;

VIII - teor dos constituintes com atividade terapêutica conhecida ou, quando apropriado, dos marcadores;

IX - métodos adequados para determinar eventual contaminação e limites de pesticidas aceitos de acordo com os métodos pertinentes da Farmacopeia ou, na ausência destes, com um método adequadamente validado, salvo justificativa em contrário e quando aplicável;

X - testes para determinar contaminação fúngica e/ou microbiana, incluindo aflatoxinas, outras micotoxinas, infestações de pragas e seus limites de aceitação, quando aplicável;

XI - testes para metais pesados e para possíveis contaminantes e adulterantes, quando aplicável;

XII - pesquisa de matérias estranhas, quando aplicável; e

XIII - qualquer outro teste adicional de acordo com a monografia geral ou monografias específicas da Farmacopeia para a o material de partida de origem vegetal, quando aplicável.

Art. 23. Qualquer tratamento usado para reduzir a contaminação fúngica, microbiana ou outra infestação deve ser documentado.

Parágrafo único. Especificações e procedimentos incluindo detalhes do processo, testes e limites de resíduos devem estar disponíveis.

Subseção II

Instruções de fabricação

Art. 24. As instruções de fabricação devem descrever as diferentes operações realizadas na droga vegetal, tais como limpeza, secagem, trituração e peneiração, incluindo os tempos e temperaturas de secagem, e os métodos usados para controlar o tamanho de corte ou tamanho de partícula.

Art. 25. Deve haver instruções escritas e registros que assegurem que cada recipiente de droga vegetal foi cuidadosamente examinado para detectar qualquer adulteração/substituição ou presença de corpos estranhos, como pedaços de metal ou vidro, partes de animais ou excrementos, pedras, areia, entre outros, além de sinais de deterioração e decomposição.

Art. 26. As instruções de fabricação devem descrever a tamisação de segurança ou outros métodos de remoção de materiais estranhos e procedimentos apropriados para limpeza/seleção do material vegetal antes do

seu armazenamento como droga vegetal aprovada ou antes do início da fabricação.

Art. 27. Para a fabricação de derivados vegetais, as instruções devem incluir detalhes do solvente, tempo e temperaturas de extração, detalhes de quaisquer etapas de concentração e métodos usados.

Seção III

Controle de qualidade e amostragem

Art. 28. Considerando que as matérias-primas vegetais são de natureza heterogênea, a amostragem deve ser realizada por pessoa devidamente capacitada e com procedimento adequado, no qual cada lote deve ser identificado por sua própria documentação.

Art. 29. Uma amostra de referência da matéria-prima vegetal deve ser mantida, especialmente nos casos em que a droga vegetal não é descrita em Farmacopeia.

Parágrafo único. São necessárias amostras não moídas da matéria-prima vegetal quando utilizada em pó no processo de fabricação subsequente.

Art. 30. O pessoal do Controle de Qualidade deve possuir conhecimento e experiência específicos em matérias-primas vegetais e fitoterápicos para poder realizar testes de identificação e serem capazes de reconhecer adulteração, presença de crescimento fúngico, infestações ou falta de uniformidade no material bruto.

Art. 31. A identidade e a qualidade das matérias-primas vegetais, preparações vegetais e fitoterápicos devem ser determinadas em conformidade com as diretrizes nacionais ou internacionais em vigor sobre qualidade e especificações dos fitoterápicos e, se for caso, com as monografias de farmacopeias específicas.

CAPÍTULO IV

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 32. O descumprimento das disposições contidas nesta Instrução Normativa constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº. 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 33. Fica revogada a Instrução Normativa-IN nº 37, de 21 de agosto de 2019.

Art. 34. Esta Instrução Normativa entra em vigor em 2 de maio de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

ANEXO

Aplicação das boas práticas à fabricação de fitoterápicos

Atividade	Boas Práticas Agrícolas e de Colheita	BPF de insumos Farmacêuticos Ativos ¹	Diretrizes Gerais de BPF de medicamentos ¹
Cultivo, coleta e colheita de plantas, algas, fungos e líquens e coleta de exsudatos.			
Corte e secagem de plantas, algas, fungos, líquens e exsudatos*			
Extração por prensagem a frio de plantas e destilação**			
Moagem, processamento de exsudados, extração de plantas, fracionamento, purificação, concentração ou fermentação de substâncias à base de plantas.			
Processamento adicional em uma forma farmacêutica, incluindo a embalagem como medicamento.			

Notas explicativas

¹A classificação de BPF do material vegetal depende do seu uso pretendido pelo detentor da autorização de fabricação. O material pode ser classificado como substância ativa, intermediária ou produto acabado. É responsabilidade do fabricante do fitoterápico garantir que seja aplicada a classificação apropriada de BPF.

*Os fabricantes devem assegurar que estas etapas sejam executadas de acordo com o registro. Para aquelas etapas iniciais que ocorrem no campo, como justificado no registro, as normas nacionais ou internacionais de regulamentação da atividade agrícola são aplicáveis. As BPF são aplicáveis a etapas adicionais de corte e secagem.

**Com relação à extração por prensagem a frio de plantas e destilação, se for necessário que essas atividades sejam parte integrante da colheita para se manter a qualidade do produto dentro das especificações aprovadas, é aceitável que elas sejam realizadas em campo, desde que o cultivo esteja em conformidade com os padrões nacionais ou internacionais de regulamentação da atividade agrícola. Estas circunstâncias devem ser consideradas excepcionais e justificadas na documentação pertinente de registro. Para atividades realizadas no campo, a documentação, o controle e a validação apropriados de acordo com os princípios das BPF devem ser assegurados. As autoridades reguladoras poderão realizar inspeções de BPF dessas atividades, a fim de avaliar a conformidade.