

Estudo de Estabilidade de Acompanhamento do Fitoterápico Sanativo

Kalline Silva Brito¹, Romildo Alves Paes Barreto², Magaly Andreza Marques de Lyra³

¹ Faculdade Maurício de Nassau – Recife – PE – Brasil

² Laboratório Pernambucano Ltda (Laperli) – Recife – PE – Brasil.

² Faculdade Estácio do Recife (FIR) – Recife – PE – Brasil.

maglyra@yahoo.com.br

Abstract. *Monitoring stability study is of paramount importance for providing information on the product subjected to 30 ° C +/- 2 ° C temperature and humidity conditions on 75% + / - 5% in a given time interval from manufacturing to termination of validity required by the legislation, making it possible to assess the quality, safety and efficacy. The study aims to assess the stability of herbal sanative, consisting of the combination of four extracts fluids, they Piptadenia colubrine (angico), o Schinus terebenthifolius (aroeira), Physalis angulate (camapu ou balãozinho) e Cereus peruvianus (mandacaru). This was an observational study of the content of assets, the organoleptic characteristics data were: appearance, odor, flavor and color; Physico-chemical: pH, density and average volume; microbiological bacteria, fungi and yeasts of the product in question in the assessment of long term stability. It was held at the frequency of 0, 12, 24 months for the period specific follow-up study. Optimizing the growing progress on the acceptability and use of herbal medicines as well as the sanative. It was found that there was no quality deviation, remaining stable within the established parameters. Based on these tests highlighted the need that stability study be careful to determine the qualification and quantification of herbal sanative.*

Resumo. *O estudo de estabilidade de acompanhamento é de suma importância por fornecer informações sobre o produto submetido a condições de temperatura de 30°C +/- 2°C e umidade relativa de 75% +/- 5% em determinado intervalo de tempo desde a fabricação até o término da validade exigido pela legislação, sendo possível avaliar a qualidade, segurança e eficácia. O objetivo deste trabalho foi avaliar a estabilidade do fitoterápico Sanativo, constituído pela associação de quatro extratos fluidos, sendo eles o Piptadenia colubrina (angico), o Schinus terebenthifolius (aroeira), Physalis angulata (camapu ou balãozinho) e Cereus peruvianus (mandacaru). Foi realizado um estudo observacional do teor dos ativos, dos dados das características organolépticas que foram: aspecto, odor, sabor e cor; físico-química: pH, densidade e volume médio; microbiológicas de bactérias, fungos e leveduras do produto em questão na avaliação da estabilidade de longa duração. Foi realizado na frequência de 0, 12, 24 meses para o período em estudo específico de acompanhamento. Otimizando o crescente progresso quanto à aceitabilidade e uso dos fitoterápicos, bem como o Sanativo.*



Verificou-se que não houve desvio de qualidade, permanecendo estável dentro dos parâmetros estabelecidos. Com base nesses testes evidenciou a necessidade desse estudo de estabilidade ser criterioso para determinar a qualificação e quantificação do fitoterápico Sanativo.

1. Introdução

O uso adequado dos medicamentos fitoterápicos traz numerosos aspectos positivos e satisfatórios à saúde, entre eles: menor incidência nos efeitos colaterais, baixo custo, importância na aproximação do meio científico com o popular [Bosse 2014], além de segurança de uso, garantia de qualidade e eficácia comprovada [Gonçalves 2013]. Diante disto, a fitoterapia consiste em uma forma de tratamento tradicional, podendo ser utilizado com finalidade curativa, preventiva ou paliativa num processo patológico [Bettega 2011].

No entanto, no Brasil, ainda há uma carência quanto a ações e estudos que forneçam contribuição e incentivo para a efetivação do uso de fitoterápicos e, resultando numa certa resistência pela desinformação dos seus benefícios [Silvello 2010]. É necessário maior divulgação e investimentos de ensino e pesquisa que enriqueça os conhecimentos dos profissionais de saúde quanto a esta possibilidade terapêutica [Bruning 2012]. Com intuito de aumentar as alternativas de tratamento, ressaltando que esta prática não visa substituir medicamentos já patenteados [Klein 2010].

Ainda assim, de acordo com o Instituto Brasileiro de Plantas Mediciniais (IBPM), o mercado de medicamentos fitoterápicos movimenta até 500 milhões de dólares por ano, somente no Brasil. Dados recentes estimam que o crescimento representa em torno de 10% do mercado farmacêutico do fitoterápicos o que indica que nos últimos anos acompanhou o crescimento da indústria farmacêutica. As licitações com fitoterápicos, feita no setor Público de saúde, também têm aumentado, indicando uma perspectiva melhor [Abifisa 2015].

Os fitoterápicos precisam ser acompanhados de forma efetiva e controlados para garantir a qualidade do produto, através principalmente do monitoramento da sua estabilidade que é o método de avaliar o produto durante o prazo de validade. As características de um produto variam com o tempo sobre influência de uma variedade de fatores. Portanto, o estudo de estabilidade está diretamente relacionado com os fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros fatores relacionados ao próprio produto, tais como propriedades físicas e químicas de seus princípios ativo [Anvisa 2005]. O Sanativo consta como um dos mais tradicionais fitoterápicos existentes no mercado, e consumidos principalmente, na região do Nordeste do Brasil, desde 1888 [Azoubel e Ribeiro 2013]. É constituído de extratos hidroalcoólicos e o seu efeito terapêutico está relacionado às propriedades farmacológicas apresentadas pelas espécies que compõe sua fórmula. Logo, entende-se que o Sanativo possui ação antiinflamatória, analgésica e antiulcerogênica. Apresenta uma significativa propriedade cicatrizante em epitélios lesionados e um baixo grau de toxicidade pré-clínica [Bezerra 2012]. Contudo, a sua utilização deve ser monitoradas para não apresentar um potencial tóxico embora sejam de origem natural, exclusivo de matérias-primas ativas vegetais [Fontenele 2013].

Assim como nos demais fitoterápicos, no Sanativo também são realizados testes de estabilidade para fins de prever, determinar ou acompanhar o seu prazo de validade,



além de executar as estabilidades de acompanhamento. Sendo estudados a estabilidade acelerada, longa duração e acompanhamento. Esses testes são considerados um fator decisivo para garantir a qualidade de um medicamento e conseqüentemente sua eficácia no tratamento. O estudo de estabilidade de acompanhamento é realizado para confirmar e monitorar se o medicamento mantém as suas características físicas, químicas e microbiológicas, dentro do prazo de validade que foi determinado a partir dos estudos de longa duração [Anvisa 2013].

As análises do estudo de estabilidade de acompanhamento são realizadas periodicamente a cada 12 meses, e deverão ser realizados todos os testes de acordo com as especificações do produto no período de validade. Este prazo de validade é confirmado após a apresentação do de longa duração. Este relatório deve ser disponibilizado no momento da inspeção, seja para amostra de um lote/ano ou para um de lote/dois anos. Para o caso de um lote/dois anos, uma parte dele será usada em uma bateria de testes iniciais no tempo 0 e a outra na segunda bateria 12 meses depois [Anvisa 2005].

O estudo de estabilidade do Sanativo torna-se relevante em virtude da existência em sua composição de quatro extratos vegetais de plantas nativas da flora nordestina, sendo que essas plantas apresentam um controle da matéria-prima, o estudo de estabilidade de acompanhamento, bem como o da matéria-prima final. Os estudos de estabilidades em fitoterápicos também apresentam a mesma confiabilidade do que os medicamentos alopáticos. Desta forma, é necessário realizar o controle de qualidade de estabilidade no prazo dentro de 24 meses.

Os estudos de estabilidade e de acompanhamento são uns dos fatores decisivos para aceitação e a permanência desse produto no mercado, desta forma para que eles assumam seu importante papel social na promoção da saúde da população, bem como a busca da segurança farmacológica, evitando assim efeitos potenciais do mau uso e na adequação do prazo de validade.

No entanto, não se pode obter nenhum descrédito quando se falam de produtos naturais produzidos sob os rigores da indústria farmacêutica, com as devidas boas práticas de fabricação e controle. Desta forma o objetivo desse estudo foi avaliar o estudo de estabilidade de acompanhamento do fitoterápico Sanativo.

2. Material e Métodos

O presente trabalho consiste num estudo descritivo com abordagem quantitativa e qualitativa, onde foi avaliada a estabilidade do Elixir Sanativo spray 30 ml, onde foram realizados através de procedimentos padrões específicos contendo todas as especificações do produto acabado, utilizando-se de resultados de análises dos testes para o controle de qualidade do fitoterápico, na análise em três etapas, assim possibilitando a comprovação dos resultados. A pesquisa foi desenvolvida em um laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco. Os dados foram coletados no período transversal de fevereiro de 2014 a fevereiro de 2015.

A pesquisa foi realizada por meio de compilação de resultados do controle de qualidade do produto acabado para o relatório de estabilidade, elaborado com um plano de estudo de estabilidade de acompanhamento, onde se define número de amostras a testar, data de início do estudo, datas de análises equivalentes à frequência de 0, 12, 24 meses, e definição dos testes a serem analisados tais como: características



organolépticas (aspecto, odor, sabor e cor), físico-químicas (pH, densidade e volume médio); microbiológicas (bactérias, fungos e leveduras) e teor dos ativos, determinados a partir dos quatro extratos fluidos que compõe o Sanativo, foram doseados e expressos na forma de taninos, este derivado do extrato *Piptadenia colubrina* (angico) e do *Schinus terebenthifolius* (aroeira), que possui ação hemostática e cicatrizante, usadas em processos inflamatórios e infecção bacteriana; fitoesteróis, derivado do *Physalis angulata* (camapu ou balãozinho), empregada por sua atividade balsâmica e analgésica; polissacarídeos, derivados do *Cereus peruvianus*, (mandacaru) serve para assepsia das regiões.

Inicialmente são realizados os testes de identificação das espécies pertencentes à droga vegetal. Na Tabela 1 abaixo são expressos a metodologia dos reagentes e o método utilizado, o de cromatografia de camada delgada (CCD), utilizados para realização dos testes.

Tabela 1. Metodologia dos ativos, reagentes e método usados para realização dos testes de estabilidade do fitoterápico Sanativo.

Plantas	Reagentes	Padrão Primário	Técnica	Identificação
Aroeira	Reagente de Folin Dennis	Ácido gálico	CCD	Borrifados nas placas gel de sílica e visualizados à luz natural
Angico	Reagente de Folin Dennis	Ácido gálico	CCD	Borrifados nas placas gel de sílica e visualizados à luz natural
Camapú	Específico	Beta-sitosterol	CCD	Observados na luz UV 254 nm
Mandacaru	Específico	Glicose	CCD	Identificação dos açúcares e observados à luz natural em chapa aquecida

Todos os dados dos ativos coletados nas etapas de análise física, química e microbiológica serão transferidos para uma planilha de Estabilidade embasada no Guia de Estabilidade de Medicamentos RE nº1/2005 que conterà como principal determinante da referida estabilidade, o estudo matemático das degradações do teor dos ativos que compõe o Sanativo, para analisar a sua variação. O produto é considerado estável, se os teores dos ativos não decaírem mais de 10% em relação ao teor inicial da data de fabricação, e se for mantida todas as demais características estabelecidas. O método analítico para determinação do teor dos ativos deve ser informado na planilha supracitada. No caso do Sanativo, todos os ativos foram doseados pelo método farmacopeico através da técnica, espectrofotométrica, devidamente validado conforme RE 899/2003.

Os dados obtidos dos certificados de análises emitidos pelo controle de qualidade foram digitados e tabelados por meio do programa Excel® 2010. Os resultados foram analisados por meio de estatística descritiva (frequência e percentual).



3. Resultados e Discussões

Todos os resultados foram transcritos dos laudos analíticos emitidos pelo Controle de Qualidade, que são fundamentais para se verificar o atendimento aos parâmetros de aceitação de qualidade. Os dados que constam no relatório de controle de qualidade provêm de informações pela avaliação de inúmeras propriedades quanto às características da matéria-prima e do produto acabado. Assim como determina a RDC nº 26/2014, diz que o relatório predito é um documento que expressa todos os resultados do plano de estudo de estabilidade, contendo critérios de aceitação, as provas, característica do lote em estudo, condições do estudo, métodos analíticos e material de acondicionamento [Anvisa 2010a]. Ressaltando que a segurança e eficácia do medicamento estão relacionadas com o controle de qualidade [Anvisa 2010b].

As informações sobre os dados gerais do produto, tais como, nome do produto, tipo de embalagem que é executada a análise do produto, a embalagem primária impermeável à umidade que é quem realmente interfere na estabilidade, lote estudado, aparência do produto e data de início do estudo, condições de armazenamento que se encontra que são indicativos preliminares para iniciar o referido estudo, pois, conforme a RDC Nº18/ 2014 que determina que a área ou sala de armazenamento deve ser mantida limpa, seca e em condições de temperatura e umidade compatíveis com os produtos armazenados, as quais devem ser definidas, monitoradas e registradas [Anvisa, 2010c].

Nesse estudo, o produto Sanativo deve ser armazenado nas condições normais de temperatura ambiente, que é de 15° a 30°C, por esse motivo é que o estudo de longa duração é realizado à temperatura de 30°C+/-2°C.

As condições de armazenamento do Elixir Sanativo em estudo se enquadra conforme prescrito na RDC nº45, 2010, onde se estabelece condições de armazenamento para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de 30°C, onde os estudos devem ser realizados a 30°C, onde os estudos devem ser realizados a 30°C +/- 2°C/ 75% UR +/- 5% UR [Anvisa 2010d].

Os resultados obtidos nas análises de doseamento do teor dos seus três ativos nas amostras analisadas em comparação às especificações padronizadas estão descritos na Tabela 2. O método analítico utilizado, enfoca as variações percentuais do teor em relação a data de fabricação para verificar a degradação ou perda de ativo, analisando-se a estabilidade química que estão sendo apresentadas na forma de porcentagem dos ativos. O cálculo da variação de teor é feita da seguinte maneira, onde, variação de teor: $(\text{Teor inicial} - \text{teor final}) \times 100 / \text{Teor inicial}$.



Tabela 2. Valores obtidos na determinação do teor do Sanativo spray 30 ml, a partir de especificações padrões até o 24º mês e respectivos valores de degradação. Utilizado o método espectrofotométrico

Doseamento dos ativos:	Especificação	Inicial	12º mês	24º mês
Nome do ativo: tanino	57,6 a 70,4 mg/ml	66,117 mg/ml	63,250 mg/ml	61,430 mg/ml
Variação percentual do teor em relação à data de fabricação (decaimento)	Máx. 10%	inicial	2,87%	5,66%
Nome do ativo: Fitosteróis	30,6 a 37,4 ug/ml	34,142 ug/ml	33,480 ug/ml	32,480 ug/ml
Variação percentual do teor em relação à data de fabricação (decaimento)	Máx. 10%	inicial	1,94%	4,96%
Nome do ativo: Polissacarídeos	1,314 a 1,606 mg/ml	1,557 mg/ml	1,500 mg/ml	1,460 mg/ml
Variação percentual do teor em relação à data de fabricação (decaimento)	Máx. 10%	inicial	3,66%	6,28%

Observou-se que no teor dos ativos houve decaimento não significativo até o fim da análise. Pois, permanece dentro das especificações de cada um, realizado através do método espectrofotométrico, que demonstrou ser adequado para o estudo de estabilidade, pois o método analítico dos ativos já se encontra validado e cumpre os requisitos preconizados pela literatura oficial, principalmente, de acordo com a RE 899/2003 [Anvisa 2003], podendo ser empregado para análise do fitoterápico Sanativo. Houve variação no percentual para mais a partir da data de fabricação, ainda permanecendo dentro dos valores predeterminados. Observou-se através dos resultados que o decaimento dos teores de ativos foram inferiores a 10%, demonstrando que o produto atende aos regulamentos sanitários de estabilidade. Os medicamentos sempre irão apresentar decaimento de teor. Porém, os compêndios farmacopeicos, geralmente, estabelecem limites de no máximo 10% na degradação do ativo para que o medicamento ainda seja considerado, não vencido.

Os perfis da estabilidade das amostras em estudo, por meio da análise das características organolépticas, tais como: aspecto, cor, odor, sabor; características



físicas, como a densidade e volume médio; e químicas, como pH e identificação dos ativos, esta descrito na Tabela 3.

Tabela 3: Avaliação das características organolépticas e físico químicas no teste de estabilidade de acompanhamento das amostras em estudo.

Aspecto físico-químico e organolépticos	Especificações	Início	12º mês	24º mês
Aspecto/descrição	Líquido pardo	Líquido pardo	Líquido pardo	Líquido pardo
Volume médio	30 a 31, 5	31,29	31,10	31,19
Cor	Pardo	Pardo	Pardo	Pardo
Odor	Característico	Característico	Característico	Característico
Sabor	Adstringente/ amargo	Adstringente/ amargo	Adstringente/ amargo	Adstringente/ amargo
pH	4,00 a 6,00	5,50	5,40	5,65
Densidade	0,88 a 0,935 g/ml	0,918	0,920	0,920

E todos são atributos essenciais que auxiliam na avaliação de acompanhamento das especificações preditas. Com base nesses parâmetros e de posse dos resultados contido na tabela verifica-se que o aspecto se manteve pardo desde a fabricação, o volume médio apresentou-se equivalente ao esperado, sabor e odor permaneceu constante, o pH variou de 5,50 a 5,65 permanecendo ácido e dentro da especificidade, a densidade houve apenas uma variação de 0,002 durante os 24 meses, ainda assim, permanecendo dentro dos parâmetros descritos, esses dados confirmam que não houve alteração da qualidade.

Quando um determinado produto não sofre alterações significativas nas suas características organolépticas e físicas, já temos indícios de medicamento estável. Além do teor dos ativos, uma das análises de suma importância, é a identificação dos ativos do produto acabado, e que no nosso caso, é realizada por cromatografia de camada delgada para caracterização dos taninos hidrolisáveis e catéquicos da aroeira e do angico, assim como, dos fitosteróis do camapu e dos açúcares do mandacaru. Uma vez que o comprometimento da qualidade do produto fitoterápico traz danos de natureza grave aos que os utilizarem, é relevante o atendimento aos critérios específicos do produto [Souza e Maciel 2010].

Nos aspectos microbiológicos que estão dentro do limite de carga microbiana aceitável. Por meio do teste, a contagem de bactérias e fungos, demonstrou a presença de Unidades Formadoras de Colônias (UFC) nas amostras do Sanativo nas três diluições como descrito na Tabela 4.

Tabela 4. Avaliação da contagem microbiológica por profundidade no teste de estabilidade de acompanhamento das amostras em estudo.

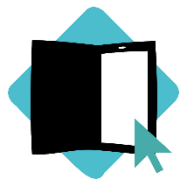
Aspectos microbiológicos	Especificações	Início	12° mês	24° mês
Bactérias totais	Máx. 500 UFC/g(ml)	70	60	40
Fungos/leveduras totais	Máx. 200UFC/g(ml)	20	15	15
Ausência de patógenos				
<i>Scherichia coli</i> -	Ausência	Ausência	Ausência	Ausência
<i>Staphylococcus aureus</i> -	Ausência	Ausência	Ausência	Ausência
<i>Pseudomonas aeruginosas</i> -	Ausência	Ausência	Ausência	Ausência
<i>Salmonella sp</i>	Ausência	Ausência	Ausência	Ausência

Baseados nos resultados apresentados na tabela 4, o produto sanativo no período de 24 meses apresentou decaimento da carga microbiana, para bactérias de 30 g(ml) até o fim da análise, para fungos e leveduras de 5 g(ml), sendo que a partir da segunda diluição permaneceu constante, para tanto é possível verificar que os valores não foram considerados preocupantes, por apresentarem níveis significativamente menores dentro dos valores permitidos. Assim como é estipulado pela Farmacopeia Brasileira 2010, que o limite de contaminação é de até 200UFC/ml para fungos e 500UFC/ml para bactérias [Anvisa 2010e].

Assim como nas matérias primas de uso para a fabricação, os produtos farmacêuticos não estéreis também devem ser ausentes os seguintes microrganismos *Salmonella sp*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, de acordo com a Farmacopeia Brasileira. E, no entanto, os resultados obtidos permitiram constatar que não há presença dos referidos patógenos que podem provocar danos à saúde do consumidor. Visto que, no Brasil, a Resolução RDC nº 26, de 16 de março de 2014, estabelece que a pesquisa de contaminantes microbiológicos em fitoterápicos deve estar de acordo com especificações da farmacopeia brasileira [Anvisa 2010a].

Diante disto, os resultados de bactérias totais e fungos atendem aos critérios de aceitação definidos na própria tabela, pois os aspectos microbiológicos estão dentro do limite de carga microbiana aceitável. Comprova-se que o sanativo apresenta propriedades antimicrobianas, pois houve inibição de crescimento. Uma vez que a contaminação de medicamentos é extremamente indesejável porque pode promover a deterioração do produto [Pinto et al. 2010]. Não só o produto pode sofrer deterioração, mas também pode prejudicar a saúde do paciente pelo uso de produto com a presença de patógenos. É muito importante que o produto não apresente a presença de patógenos, visto que o San é utilizado em aplicações de feridas para cicatrização e por alguns dentistas para reduzir sangramento nas extrações dentinárias. O próprio Sanativo já apresenta características inibitórias de crescimento microbioano para algumas cepas específicas. O controle microbiológico de um produto acabado é imprescindível para caracterização da estabilidade efetiva do medicamento.

Monitorar a estabilidade dos medicamentos é um dos métodos mais eficazes para avaliação, previsão e prevenção de problemas relacionados à qualidade do produto



durante o prazo de validade previsto. A segurança e a eficácia também podem ser avaliadas, através do monitoramento da redução do teor dos ativos de uma determinada formulação, que podem afetar na atividade terapêutica ou toxicidade decorrentes dos produtos de degradação.

O estudo de acompanhamento de estabilidade do produto Sanativo é realizado para verificar se mantém suas características, químicas e microbiológicas em câmaras climáticas qualificadas termicamente que proporcionam um controle de temperatura e umidade em seu interior para produtos que apresentam em suas condições de armazenamento a temperatura de 15 a 30°C. Uma vez que deve ser realizado criteriosamente a fim de monitorar e detectar quaisquer perdas, durante o prazo de validade de um ano, obtendo-se, desde que se mantenham em local adequado, suas propriedades e contribuindo assim para a saúde da população [Souza et al. 2011].

As amostras do Sanativo foram analisadas nos tempos 0 (fabricação), 12 meses e 24 meses após. Foram analisadas as características organolépticas, físicas e químicas do produto, e verificou-se que o produto atendeu às especificações do produto acabado conforme se segue: Não houve alterações significativas quanto ao aspecto, sabor, odor e cor; o pH e a densidade tiveram pouca variação; não houve crescimento bacteriano durante o prazo de validade, e o mais importante de todos, os teores dos ativos tiveram pouca degradação na faixa de 5 a 6%. Demonstra-se a importância dos parâmetros dessa avaliação a partir da realização dos testes de qualidade a fim de garantir, a partir desses resultados que o produto se mantém em condições adequadas de uso [Vieira 2010].

4. Conclusão

Conclui-se que o produto Sanativo foi estável durante o prazo de validade de 24 meses, mantendo suas características físico-químicas e microbiológicas, com degradação inferior a 10% dos seus ativos, conforme preconizados pelos órgãos reguladores para estudos de estabilidade de acompanhamento.

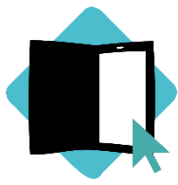
Diante disso, o fitoterápico se apresentou com mesmo rigor de qualidade que os medicamentos sintéticos, uma vez que ambos passam por todos os testes de estabilidade equivalentes.

Referências

- ABIFISA (2016) “Associação Brasileira das empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e Promoção da Saúde”, <http://www.abifisa.org.br>, Agosto.
- Anvisa (2005) “Resolução nº 1, de 29 de julho de 2005 - Guia para a realização de estudos de estabilidade”, Diário Oficial da União 01 ago 2005; Seção 1.
- Anvisa (2003) “Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003 - Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”, Diário Oficial da União, Seção 1.
- Anvisa (2010c) “Instrução normativa Nº 4, DE 18 DE JUNHO DE 2014 - Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico”, Diário Oficial da União.
- Anvisa (2010a) “Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26, de 13 de maio de 2014 - Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos”, Diário Oficial da União.



- Anvisa (2010b) “Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26, de 13 de maio de 2014 – Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos”, Diário Oficial da União.
- Anvisa (2010) “Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 45, de 09 de ago de 2012. Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos”, Diário Oficial da União.
- Anvisa (2015) “Consolidado de normas da COFID (versão v)”, Brasília: Anvisa.
- Anvisa (2010d) “Farmacopeia Brasileira. 5º edição”, Brasília: Anvisa;
- Azoubel, MCF. e Ribeiro NCR (2013) “Efeito local do uso de SchinusTerebinthifolius e associações (Sanativo) no pós-operatório de exodontias de molares inferiores”, Rev Bahiana Odonto jan-jun; 4(1): 4.
- Bettega, PVC., Czlusniak, GR., Piva, R., Namba, EL., Ribas, CR., Grégio, AMT. et al. (2011) “Fitoterapia: dos canteiros ao balcão da farmácia”, Arch Oral Res. 7(1): 96.
- Bezerra, BP (2012) “Desenvolvimento e validação de método analítico para determinação de teor de ácido gálico e catequina no fitoterápico Sanativo por cromatografia líquida de alta eficiência”, Natal, Dissertação [Mestrado em ciências farmacêuticas] – Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- Bosse TS. (2014) “Fitoterápicos no SUS. Criciúma”, Monografia [Especialização em farmacologia] – Universidade do Extremo Sul Catarinense.
- Bruning, MCR., Mosegui, GBG. e Viana, CMM. (2012) “Atualização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu - Paraná: a visão dos profissionais de saúde”, Ciênc. Saúde coletiva, 17(10): 2683.
- Filho, UFL., Souza, CVC., Santos, TC., Cabral, LM. (2011) “Proposta de diretrizes sanitárias para avaliação do prazo de validade de saneantes com ação antimicrobiana de uso na assistência à saúde”, Rev. Direito Sanitário, 12(2): 53-55.
- Fontenele, RP., Sousa, DMP., Carvalho, ALM. e Oliveira, FA. (2013) “Fitoterapia na Atenção Básica: olhares dos gestores e profissionais da Estratégia Saúde da família de Teresina (PI), Brasil”, Ciênc. Saúde Coletiva, 18(8): 5-6.
- Gonçalves, NMT., Vila, MMDC., Gerenutti, M. e Chaves, DAS. (2013) “Política de saúde para a fitoterapia no Brasil”, Rev Cubana Plant Med; 18(4): 4.
- Klein, T., Longhini, R., Bruschi, ML. e Melo, JCP. (2010) “Fitoterápicos: um mercado promissor”, Rev Ciênc Farm Básica Apl, 30(3): 245-246.
- Pinto, TJA., Kaneko, TM. e Ohara, MT. (2010) “Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos correlatos e cosméticos”, 3. ed. São Paulo (SP): Ateneu.
- Silvello, CLC. (2010) “Uso de plantas medicinais e de fitoterápicos no SUS: uma revisão bibliográfica”, Porto Alegre. Monografia [Graduação em Enfermagem] – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Souza, FS. e Maciel, CCS. (2010) “Produtos fitoterápicos e a necessidade de um controle de qualidade microbiológico”, Rev. Eletrônica Ciênc., jul-dez; 3(2): 23-24.



Vieira, DCM. (2010) “Análise químico-farmacêutica es estudo de estabilidade de cefuroxima sódica injetável”, Araraquara. Tese [Doutorado em ciências farmacêuticas] -Faculdade de Ciências Farmacêuticas (UNESP)