



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) (21) **PI 0604099-3 A**



(22) Data de Depósito: 24/07/2006  
(43) Data de Publicação: **11/03/2008**  
**(RPI 1940)**

**(51) Int. Cl.:**  
**A61K 41/00 (2008.01)**

**(54) Título: REVALIDAÇÃO E CONTROLE  
MICROBIOLÓGICO DE LOTES DE FITOTERÁPICOS  
POR IRRADIAÇÃO GAMA**

**(71) Depositante(s):** Universidade Federal de Pernambuco  
(BR/PE)

**(72) Inventor(es):** Ralph Santos Oliveira, Waldeciro Colaço

**(57) Resumo:** REVALIDAÇÃO E CONTROLE MICROBIOLÓGICO DE LOTES DE FITOTERÁPICOS POR IRRADIAÇÃO GAMA Compreendida por uma técnica de diminuição podendo chegar a eliminação total de microorganismos de produtos fitoterápicos, sólidos (pó de planta, planta seca, extrato de planta) e líquidos (solução tintura e extratos líquidos e semi-líquidos), essa técnica consiste em submeter produtos fitoterápicos, em estado inicial de processamento ou após a expiração do prazo de validade, à irradiação gama, por tempo e dose, de acordo com a quantidade e característica do produto. A técnica, doravante chamada de "Ralph-Gama", submete o material a ser tratado, como extrato da planta, o pó da planta, tintura, solução ou extrato líquido, a radiação gama, fazendo-se irradiação por Co-60 em irradiador-Gama. A irradiação gama será processada em câmara de ionização, ou irradiador industrial, dependendo da quantidade de material a ser irradiada. Será realizada em sala adequada (estruturalmente blindada de acordo com legislação específica e em vigor) a 1 m de distância da fonte, para garantir homogeneidade e eficácia no resultado da irradiação. Essa técnica devido a sua abrangência e capacidade pode ser utilizada com diferentes doses e fontes, para atender diferentes necessidades dos usuários desse tipo de técnica.

34

## “REVALIDAÇÃO E CONTROLE MICROBIOLÓGICO DE LOTES DE FITOTERÁPICOS POR IRRADIAÇÃO GAMA”

A presente invenção refere-se a uma técnica de reprocessamento  
5 (revalidação) de lotes de fitoterápicos com prazo de validade vencido assim  
como o controle de qualidade microbiológico de lotes de fitoterápicos, com  
índices superiores aos permitidos por lei, através da utilização da radiação  
gama.

Os medicamentos, em especial, os fitoterápicos (de origem  
10 vegetal) sofrem grande contaminação microbiológica devido a sua origem  
assim como ao seu excessivo manuseio e má condições de conservação.  
Tal contaminação é responsável pelo baixo valor do prazo de validade  
assim como pela perda das propriedades farmacológicas devido aos  
produtos do metabolismo microbiológico gerado no meio devido à  
15 contaminação, que em reação aos compostos fitoquímicos do fitoterápico,  
alteram este último e fazem com que o medicamento fitoterápico perca  
eficácia. Os setores industriais, principalmente a indústria de fitoterápicos,  
são demandantes de técnicas e processos que favorecem a diminuição da  
carga microbiológica na matriz fitoterápica, assim como no produto  
20 acabado (o medicamento pronto) como por exemplo a filtração esterilizante

e o uso de conservantes. Estes, entretanto, são caros e apresentam desvantagens significativas, como por exemplo a impossibilidade do uso da filtração esterilizante em soluções com grande viscosidade ou de grande volume, ou ainda o uso de conservantes em soluções de grande volume 5 devido a quantidade utilizada ser muito alta. No tocante aos fitoterápicos na forma sólida, não há sequer técnica desenvolvida, sendo o único processo utilizado o calor, mas este é danoso à planta, principalmente por interferir diretamente nas propriedades farmacológicas de seus princípios ativos.

É do conhecimento, a técnica da filtração esterilizante e o uso 10 dos conservantes, entretanto, estes são caros e apresentam desvantagens significativas, como por exemplo: a filtração esterilizante não pode ser utilizada em soluções com média ou grande viscosidade, pois a malha do filtro impossibilita a passagem do líquido e desta forma impede a filtração, além disso, soluções fitoterápicas de grande volume também demandam 15 muita quantidade de película filtrante, devido ao rápido entupimento desta, encarecendo ainda mais o processo; o uso de conservantes em soluções de grande volume, devido a quantidade utilizada ser muito grande, se torna impraticável. No tocante aos fitoterápicos na forma sólida, não há sequer técnica desenvolvida, sendo o único processo utilizado o calor, mas este é

danoso à planta, principalmente por interferir diretamente nas propriedades farmacológicas de seus princípios ativos.

O uso do calor, que para poder atingir valores para a esterilização ou diminuição da carga microbiana, deve ser superior a 80°C

5 pode ser utilizado em fitoterápicos líquidos, mas assim como nos sólidos acaba por degradar os constituintes químicos responsáveis pelo efeito farmacológico. A técnica de esterilização por óxido de etileno seria uma alternativa ao uso do calor, do conservante e da filtração esterilizante, mas devido a grande quantidade de produtos orgânicos existentes nos produtos

10 de origem vegetal se torna impraticável, pois a quantidade de produtos e sub-produtos da reação com o óxido de etileno, potencialmente danosos a saúde, é muito grande. Há ainda a utilização da radiação ultravioleta, que em muitos casos pode ser um excelente esterilizante, mas devido a sua baixa penetrabilidade, principalmente em material sólido e líquidos de alta

15 viscosidade, não pode ser aplicada de forma ubiquitária em todas as formas de fitoterápicos.

A técnica de esterilização por radiação gama é amplamente difundida na indústria alimentícia, principalmente de frutas e carnes, onde regulamentos nacionais e internacionais preconizam seu uso assim como a

20 disseminação da técnica, como a Normativa CEE 178/2002, da comunidade

européia. Entretanto no Brasil seu uso continua restrito e não totalmente disseminado. No tocante a esterilização assim como redução da carga microbiana de produtos a base de fitoterápicos assim como de fitoterápicos não há, até o momento, nenhum relato de uso de irradiação gama com esse 5 propósito. Desta forma, no processo apresentado, a técnica da irradiação gama permite a utilização em todo o tipo de matriz fitoterápica (sólida ou líquida), em qualquer quantidade sem prejuízos aos constituintes fitoquímicos da planta, para a redução assim como eliminação total de microorganismos, servindo inclusive para a revalidação de lotes de 10 fitoterápicos fora das especificações de controle microbiológico.

A presente invenção tem como objetivo notadamente evitar os inconvenientes da filtração e do uso de conservantes assim como da utilização do calor como forma de controle microbiológico ou de reprocessamento (revalidação) de fitoterápicos (sólidos ou líquidos). Assim 15 como suplantar o uso dessas técnicas em detrimento da radiação gama. Não obstante, esta técnica tem como objetivo a reutilização de produtos fitoterápicos expirados (com prazo de validade vencido) após o reprocessamento e consequente volta ao estado inicial de qualidade microbiológica através da submissão a radiação gama (revalidação).

A técnica consiste em submeter produtos fitoterápicos em condições fora das especificações de controle microbiológico, ou seja, com carga microbiana superior ao permitido e produtos fitoterápicos com o prazo de validade vencido (expirado), em todas as suas formas a irradiação 5 gama, sob várias doses e tempo de exposição, de acordo com a quantidade de material a ser tratado.

A irradiação pode ocorrer de duas formas principais: em baixa escala ou escala laboratorial, onde pequenas quantidades do produto a ser irradiado são dispostos em frascos apropriados de acordo com a 10 característica do material (líquidos ou sólidos) e então submetidos em câmara de ionização a uma taxa de dose compatível com sua quantidade, por tempo determinado, de acordo com a dose, ou até a eliminação ou diminuição da carga microbiana de acordo com as especificações do material tratado.

15 Em escala industrial o material, agora em grande volume ou quantidade é irradiado em irradiador industrial, normalmente com bastões de cobalto 60 a 1m de distância. A irradiação irá ocorrer até atingir a dose necessária a esterilização ou diminuição da carga microbiana a condições compatíveis com o produto.

Esta técnica serve tanto para a diminuição da carga microbiana assim como para a esterilização de produtos a base de fitoterápicos sob todas as suas formas farmacêuticas. Assim como serve também para o reprocessamento de lotes de fitoterápicos (revalidação) cujo prazo de validade tenha expirado e que os níveis microbiológicos tenham atingido 5 níveis superiores aos permitidos, sendo este último uma das principais causas de expiração de prazo de validade de produtos a base de fitoterápicos assim como produtos fitoterápicos.

## REIVINDICAÇÃO

1) "REVALIDAÇÃO E CONTROLE MICROBIOLÓGICO DE LOTES DE FITOTERÁPICOS POR IRRADIAÇÃO GAMA" é uma técnica de diminuição podendo chegar a eliminação total de microorganismos de produtos fitoterápicos, sólidos (pó de planta, planta seca, extrato de planta) e líquidos (solução, tintura e extratos líquidos e semi-líquidos), sob todas as formas farmacêuticas existentes, tais como: cápsulas, comprimidos, saches, emplastros, gotas, aerosol, gel, pomada, pó, espíritos, soluções, emulsões, entre outros, através da submissão dos produtos fitoterápicos, que podem ser utilizadas para o controle microbiológico assim como para a revalidação de produtos fitoterápicos, em estado inicial ou após a expiração do prazo de validade, por submissão à irradiação gama, por tempo e dose, de acordo com a quantidade e característica do produto.

15 Ela pode ser aplicada em diversas escalas, mas principalmente em escala laboratorial ou pequena escala, quando se trabalhar com pequenas quantidades de produtos a serem irradiados quer seja para a redução ou diminuição da carga microbiana (controle microbiológico) quer seja para o reprocessamento de um produto fora do prazo de validade (revalidação). Neste caso, dose costuma ser baixa, variando de 0,0001 Gy e não devendo ultrapassar os 10 KGy, normalmente. Uma outra opção é se trabalhar em uma escala industrial neste caso a quantidade de produto a ser tratada, quer seja para a redução ou diminuição da carga microbiana

ultrapassar os 10 KGy, normalmente. Uma outra opção é se trabalhar em uma escala industrial neste caso a quantidade de produto a ser tratada, quer seja para a redução ou diminuição da carga microbiana (controle microbiológico) quer seja para o reprocessamento de um produto fora do prazo de validade (revalidação) é maior e a dose, e consequentemente o tempo de exposição também será maior. Neste caso o valor da dose é variável e vai depender da quantidade de produto submetido à irradiação, mas normalmente varia de 10,001 KGy e não deve ultrapassar a dose de 10.000 KGy.

## RESUMO

“REVALIDAÇÃO E CONTROLE MICROBIOLÓGICO DE LOTES DE  
FITOTERÁPICOS POR IRRADIAÇÃO GAMA”

5 Compreendida por uma técnica de diminuição podendo chegar a eliminação total de microorganismos de produtos fitoterápicos, sólidos (pó de planta, planta seca, extrato de planta) e líquidos (solução tintura e extratos líquidos e semi-líquidos), essa técnica consiste em submeter produtos fitoterápicos, em estado inicial de processamento ou após a 10 expiração do prazo de validade, à irradiação gama, por tempo e dose, de acordo com a quantidade e característica do produto. A técnica, doravante chamada de “Ralph-Gama”, submete o material a ser tratado, como extrato da planta, o pó da planta, tintura, solução ou extrato líquido, a radiação gama, fazendo-se irradiação por Co-60 em irradiador-Gama. A irradiação 15 gama será processada em câmara de ionização, ou irradiador industrial, dependendo da quantidade de material a ser irradiada. Será realizada em sala adequada (estruturalmente blindada de acordo com legislação específica e em vigor) a 1m de distância da fonte, para garantir homogeneidade e eficácia no resultado da irradiação. Essa técnica devido a 20 sua abrangência e capacidade pode ser utilizada com diferentes doses e

fontes, para atender diferentes necessidades dos usuários desse tipo de técnica.