

Guia de Especificações de Ingredientes Alimentares

Guia nº 37/2020 – versão 1



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

2020

Guia de Especificações de Ingredientes Alimentares

VIGENTE A PARTIR DE 23/09/2020

Início do período de contribuições: 23/09/2020

Fim do período de contribuições: 22/09/2021

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.¹

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/71912?lang=pt-BR>.

As contribuições² recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão do documento. Independentemente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

¹[Portaria nº 1.741, de 12 de dezembro de 2018](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

²A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.

Copyright©2020. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. A reprodução parcial ou total deste documento por qualquer meio é totalmente livre, desde que citada adequadamente a fonte. A reprodução para qualquer finalidade comercial está proibida.

SUMÁRIO

1.	ESCOPO	5
2.	INTRODUÇÃO	6
3.	BASE LEGAL.....	7
a.	Referências Reconhecidas	9
4.	PROCEDIMENTOS PARA O ESTABELECIMENTO DE ESPECIFICAÇÕES QUE NÃO ESTEJAM INCLUÍDAS EM REFERÊNCIAS RECONHECIDAS PELA ANVISA.....	12
5.	MONOGRAFIAS DE ESPECIFICAÇÕES	14
6.	PROCESSO DE OBTENÇÃO	15
7.	PARÂMETROS-CHAVE E PARÂMETROS ANALÍTICOS.....	17
8.	PADRÕES PARA A IDENTIFICAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE INGREDIENTES ESPECÍFICOS.....	18
a.	Substâncias isoladas e misturas simples.....	18
b.	Misturas complexas e ingredientes inteiros.....	18
c.	Ingredientes isolados ou produzidos a partir de microrganismos, fungos ou algas, exceto probióticos e enzimas	19
d.	Ingredientes constituídos, isolados ou produzidos a partir de materiais minerais	19
e.	Ingredientes específicos	20
f.	Polímeros.....	20
g.	Aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia.....	20
h.	Ingredientes derivados de vegetais.....	21
i.	Extratos Vegetais	22
•	Métodos para identificação de ingredientes derivados de vegetais	24
•	Cromatografia	24
○	<i>Perfil cromatográfico</i>	24
○	<i>Desenvolvimento de perfil cromatográfico</i>	25
○	<i>Interpretação do Cromatograma do Perfil</i>	26
j.	Nano-materiais	27
9.	CONTAMINANTES	28
a.	Contaminantes microbiológicos.....	28
b.	Contaminantes inorgânicos	28

c.	Micotoxinas (ex.: aflatoxinas, fumonisinas, etc)	29
d.	Outros contaminantes	29
10.	OUTROS PARÂMETROS	31
a.	Matérias estranhas	31
b.	Resíduos de solventes	31
c.	Estabilidade oxidativa em óleos	31
11.	ANEXOS	32
	ANEXO I – MODELO DE MONOGRAFIA DE ESPECIFICAÇÕES GERAL PARA INGREDIENTES ALIMENTARES SOB O ESCOPO DESTE DOCUMENTO	32
	ANEXO II – PARÂMETROS COMPLEMENTARES PARA MONOGRAFIAS DE ESPECIFICAÇÕES DE INGREDIENTES ESPECÍFICOS	33
12.	GLOSSÁRIO	40
13.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

1. ESCOPO

Este documento apresenta recomendações quanto ao estabelecimento de especificações de novos ingredientes, aditivos alimentares, inclusive aditivos aromatizantes de extratos vegetais, coadjuvantes de tecnologia (exceto enzimas), compostos fonte de nutrientes, de substâncias bioativas e constituintes de alimentos em geral que não possuem especificações em referências reconhecidas pela Agência ou que possuem especificações diferentes daquelas constantes nestas referências.

Com intuito de simplificar a redação, para efeito deste documento, será adotado o termo “ingredientes alimentares” ou, simplesmente, “ingredientes” para representar este conjunto de elementos supracitados que requerem estabelecimento de especificações para fins de avaliação de segurança e ou eficácia.

2. INTRODUÇÃO

Especificações são padrões técnicos estabelecidos e se referem a um conjunto de requisitos documentados a serem atendidos por um material, projeto, produto ou serviço.

Especificar, no âmbito de aplicação dos ingredientes alimentares, é o ato de descrever as características, qualitativa e/ou quantitativamente, estabelecer a variabilidade aceitável, requisitos de pureza, entre outros parâmetros, com vistas a permitir a padronização e identificação inequívoca destes produtos.

Para a elaboração deste documento foram utilizados como referências o documento [“Quality of Natural Health Products Guide”](#), publicado pelo *Health Canada*; o documento [“Guideline for the Admission of Dietary Supplement Ingredients to the USP–NF Monograph Development Process”](#), publicado pela *United States Pharmacopeia (USP)*; o documento [“Guidance on equivalence of herbal extracts in Complementary Medicines”](#), publicado pela *Therapeutic Goods Administration - Austrália*; o documento [“Guidance document for WHO monographers and reviewers evaluating food additives”](#), publicado pelo *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)*; o [REGULAMENTO DE EXECUÇÃO \(UE\) 2017/2470 DA COMISSÃO](#), de 20 de dezembro de 2017, que estabelece a lista da União de novos alimentos em conformidade com o Regulamento (UE) 2015/2283 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a novos alimentos; os documentos [“Guidance on safety evaluation of sources of nutrients and bioavailability of nutrient from the sources”](#), [“Guidance on the preparation and presentation of an application for authorisation of a novel food in the context of Regulation \(EU\) 2015/2283”](#) e [“Administrative guidance on the submission of applications for authorisation of a novel food pursuant to Article 10 of Regulation \(EU\) 2015/2283”](#), publicados pela *European Food Safety Authority (EFSA)* e os Guias de Avaliação de Segurança e Eficácia já publicados pela Anvisa.

Os princípios básicos descritos neste documento são aplicáveis aos ingredientes alimentares, no âmbito de competência da Anvisa, e não isentam o setor do cumprimento de regras estabelecidas por outros entes reguladores, como o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

3. BASE LEGAL

Os alimentos e ingredientes comercializados no Brasil devem atender aos requisitos estabelecidos em Lei, nos regulamentos técnicos editados pela Anvisa ou por outros agentes públicos reguladores.

O [Decreto-Lei n. 986, de 21 de outubro de 1969](#), que institui normas básicas sobre alimentos, estabelece, no Capítulo V, diretrizes a serem observadas nos Padrões de Identidade e Qualidade por tipo ou espécie de alimento.

O art. 48 do mesmo Decreto-Lei determina que somente poderão ser expostos à venda, alimentos, matérias-primas alimentares, alimentos *in natura*, aditivos para alimentos, materiais, artigos e utensílios destinados a entrar em contato com alimentos que obedeçam, na sua composição, às especificações do respectivo padrão de identidade e qualidade, quando se tratar de alimento padronizado ou àquelas que tenham sido declaradas no momento do respectivo registro, quando se tratar de alimento de fantasia ou artificial, ou ainda não padronizado.

Decreto-Lei n. 986, de 1969:

Art 28. Será aprovado para cada tipo ou espécie de alimento um padrão de identidade e qualidade dispondo sobre:

I - Denominação, definição e composição, compreendendo a descrição do alimento, citando o nome científico quando houver e os requisitos que permitam fixar um critério de qualidade;

II - Requisitos de higiene, compreendendo medidas sanitárias concretas e demais disposições necessárias à obtenção de um alimento puro, comestível e de qualidade comercial;

III - Aditivos intencionais que podem ser empregados, abrangendo a finalidade do emprego e o limite de adição;

IV - Requisitos aplicáveis a peso e medida;

V - Requisitos relativos à rotulagem e apresentação do produto;

VI - Métodos de colheita de amostra, ensaio e análise do alimento;

§ 1º - Os requisitos de higiene abrangerão também o padrão microbiológico do alimento e o limite residual de pesticidas e contaminantes tolerados.

§ 2º Os padrões de identidade e qualidade poderão ser revistos pelo órgão competente do Ministério da Saúde, por iniciativa própria ou a requerimento da parte interessada, devidamente fundamentado.

§ 3º Poderão ser aprovados subpadrões de identidade e qualidade devendo os alimentos por ele abrangidos serem embalados e rotulados de forma a distingui-los do alimento padronizado correspondente.

(...)

Art 48. Somente poderão ser expostos à venda, alimentos, matérias-primas alimentares, alimentos *in natura*, aditivos para alimentos, materiais, artigos e utensílios destinados a entrar em contato com alimentos matérias-primas alimentares e alimentos *in natura*, que:

(...)

IV - Obedeçam, na sua composição, às especificações do respectivo padrão de identidade e qualidade, quando se tratar de alimento padronizado ou àquelas que tenham sido declaradas no momento do respectivo registro, quando se tratar de alimento de fantasia ou artificial, ou ainda não padronizado.

A [Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n. 11, de 16 de fevereiro de 2012](#), que dispõe sobre o funcionamento de laboratórios analíticos que realizam análises em produtos sujeitos à Vigilância Sanitária e dá outras providências, estabelece a definição sobre validação no inciso XXVII do art. 4º, e determinações sobre métodos e procedimentos analíticos, no Capítulo III, Seção III. Os dispositivos contidos nesta seção estabelecem que os métodos analíticos utilizados para análise de produtos sujeitos à Vigilância Sanitária podem ser prescritos ou validados conforme regulamento técnico oficial, descritos em compêndios oficiais, descritos em compêndios de aceitação nacional ou internacional, validados por estudos colaborativos ou desenvolvidos ou modificados pelo próprio laboratório.

No entanto, ressaltamos a obrigatoriedade da validação de métodos analíticos quando os métodos forem desenvolvidos ou modificados pelo próprio laboratório (art. 33, inciso V e § 2º).

Resolução-RDC n. 11, de 2012

Art. 4º Para efeito deste Regulamento Técnico, são adotadas as seguintes definições:

(...)

XXVII - validação: comprovação, através de fornecimento de evidência objetiva de que os requisitos para uma aplicação ou uso específicos pretendidos foram atendidos;

(...)

CAPÍTULO III

DOS REQUISITOS TÉCNICOS

(...)

Seção III

Dos métodos e procedimentos analíticos

Art. 32. O laboratório deve utilizar procedimentos apropriados de amostragem, manuseio, transporte, armazenamento, preparação e descarte de amostras, assim como de análise, tratamento dos dados e emissão de resultados em todas as análises.

Art. 33. O método analítico empregado deve satisfazer pelo menos um dos seguintes critérios, conforme regulamentação específica:

- I - métodos prescritos ou validados conforme regulamento técnico oficial;
- II - métodos descritos em compêndios oficiais;
- III - métodos descritos em compêndios de aceitação nacional ou internacional;
- IV - métodos validados por estudos colaborativos; e
- V - métodos desenvolvidos ou modificados pelo próprio laboratório

§ 1º Os métodos provenientes de regulamentos técnicos oficiais, compêndios e os métodos validados por estudos colaborativos devem ser verificados nas condições do laboratório.

§ 2º Os métodos desenvolvidos ou modificados pelo próprio laboratório devem ser validados para demonstrar a adequação ao seu propósito.

Art. 34. Alterações em métodos de ensaio devem ser documentadas, tecnicamente justificadas, validadas e autorizadas por pessoal designado.

a. Referências Reconhecidas

A Anvisa reconheceu por meio da [Resolução - RDC n. 37, de 06 de julho de 2009](#), as monografias oficiais, última edição, dos seguintes compêndios internacionais:

- I - Farmacopeia Alemã;
- II - Farmacopeia Americana;
- III - Farmacopeia Argentina;
- IV - Farmacopeia Britânica;
- V - Farmacopeia Europeia;
- VI - Farmacopeia Francesa;
- VII - Farmacopeia Internacional (OMS);
- VIII - Farmacopeia Japonesa;
- IX - Farmacopeia Mexicana;
- X - Farmacopeia Portuguesa.

Para algumas categorias de alimento ou ingrediente, estas referências são listadas nos regulamentos técnicos específicos destes alimentos ou ingredientes.

No caso dos suplementos alimentares, por exemplo, o art. 8º da [Resolução - RDC n. 243, de 26 de julho de 2018](#), define as referências para especificações de ingredientes fontes de nutrientes, substâncias bioativas e enzimas para constituintes utilizados na composição de suplementos alimentares.

Para aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia em geral, a [Portaria SVS/MS n. 540, de 27 de outubro de 1997](#), estabelece como referências para especificações o Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) e o Food Chemicals Codex (FCC). Especificamente para aditivos e coadjuvantes de tecnologia para suplementos alimentares, a [Resolução - RDC n. 239, de 26 de julho de 2018](#), admite adicionalmente as especificações da Autoridade Europeia para Segurança de

Alimentos (EFSA) e, para a categoria de vinhos, a [Resolução - RDC n. 123, de 04 de novembro de 2016](#), reconhece adicionalmente as especificações do Codex Enológico Internacional da Organização Internacional da Vinha e do Vinho (OIV).

Já para os aditivos aromatizantes, o item 5.1.2 da [Resolução - RDC n. 2, de 15 de janeiro de 2007](#), estabelece as referências que podem ser seguidas para os requisitos de identidade e pureza destas substâncias.

Resolução - RDC n. 243, de 2018:

(...)

Art. 8º Os ingredientes fontes de nutrientes, substâncias bioativas e enzimas de que trata o art. 4º desta Resolução devem atender integralmente às especificações de identidade, pureza e composição estabelecidas em, pelo menos, uma das seguintes referências:

I - Farmacopeia Brasileira;

II - Farmacopeias oficialmente reconhecidas, conforme Resolução - RDC nº 37, de 6 de julho de 2009, que trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras, e suas atualizações;

III - Código Alimentar (Codex Alimentarius);

IV - Comitê Conjunto de Especialistas da FAO/OMS sobre Aditivos Alimentares (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives - JECFA);

V - Código de Produtos Químicos Alimentares (Food Chemicals Codex - FCC);

VI - Compêndio de Suplementos Alimentares da USP (USP Dietary Supplement Compendium - DSC); ou

VII - Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (European Food Safety Authority - EFSA).

Parágrafo único. Excetuam-se do disposto no caput os ingredientes cujas especificações sejam aprovadas pela Anvisa.

(...)

Resolução - RDC n. 2, de 2007:

(...)

5.1.2 Bibliografia reconhecida: os aromatizantes autorizados e as substâncias permitidas que se utilizem em sua elaboração devem responder, pelo menos, aos requisitos de identidade e pureza e às demais especificações que se determinem em relação aos alimentos em geral e ou aromatizantes em particular, sendo reconhecidas como fontes bibliográficas:

CAS - "Chemical Abstracts Service", American Chemical Society, Washington, D.C.

EFSA - European Food Safety Authority

FAO/WHO Codex Alimentarius Standards

Farmacopeia Nacional dos Estados Partes

FCC - "Food Chemical Codex", National Academy Press, Washington, D.C.

FEMA - Flavor and Extract Manufacturers Association of America Expert Panel, Washington D.C.

FENAROLI. "Handbook of Flavor Ingredients", CRC Publishing Co., Boca Raton, FL.

IOFI - International Organization of the Flavor Industry, "Code of Practice of the Flavor Industry"

JECFA. Summary of Evaluations Performed by Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

Steffen Arctander. "Perfume and Flavor Chemicals", 1994, Allured Publishing. Co, USA

Steffen Arctander. "Perfume and Flavor Materials Natural Origin", 1994, Allured Publishing. Co, USA

The Merck Index

TNO - Nutrition and Food Research Institute, The Netherlands, Volatile Compounds in Food Qualitative and Quantitative - Data.

USA Code of Federal Regulation - CFR/ Food and Drug Administration – FDA

(...)

4. PROCEDIMENTOS PARA O ESTABELECIMENTO DE ESPECIFICAÇÕES QUE NÃO ESTEJAM INCLUÍDAS EM REFERÊNCIAS RECONHECIDAS PELA ANVISA

Para os ingredientes alimentares definidos no escopo deste documento, eventualmente pode ser necessário definir e validar especificações, tendo em vista a necessidade de demonstração do cumprimento dos requisitos normativos em petições específicas de avaliação de segurança e eficácia e de inclusão de ingredientes em listas positivas do marco regulatório vigente. Estas especificações poderão ser publicadas oportunamente pela Anvisa, exceto se contiverem informações de resultados de testes ou outros dados não divulgados, considerados sigilosos perante a legislação brasileira.

Os estudos científicos publicados na literatura, que demonstram a segurança e/ou eficácia de ingredientes alimentares, devem ser compatíveis com o ingrediente alimentar que se deseja comercializar. Eventualmente, estes estudos identificam nos ingredientes alimentares parâmetros-chave relacionados à segurança e/ou eficácia, os quais são parâmetros a serem selecionados para o monitoramento. Para tanto, é necessário, que haja um método analítico adequado para mensurá-los, podendo ser necessário o desenvolvimento e validação de método *in house*, na falta de adequação ou existência de método analítico com protocolo estabelecido e publicado em compêndios, estudos colaborativos, referências nacionais ou internacionais ou na legislação (por exemplo, Instituto Adolfo Lutz, *Association Of Analytical Communities*, *International Organization of Standardization*, *American Chemical Society*, Farmacopeias reconhecidas).

Para os métodos desenvolvidos *in house*, o relatório de validação do método analítico deve constar em anexo na petição de avaliação e/ou de inclusão de ingrediente alimentar para apreciação da Anvisa, a fim de demonstrar o atendimento ao § 2º, inciso V, Art. 33, da Resolução-RDC n. 11, de 2012. O relatório de validação deve demonstrar que o método analítico produz resultados confiáveis e é adequado à finalidade a que se destina, mediante critérios objetivos.

Os parâmetros a serem considerados para a validação dependem do ensaio a ser realizado. Para os ensaios quantitativos, por exemplo, recomenda-se que os relatórios de validação de métodos analíticos esclareçam os seguintes parâmetros: linearidade; seletividade/especificidade; exatidão; precisão; limite de quantificação, robustez; faixa ou intervalo de trabalho e incerteza da medição no limite de quantificação. As informações sobre análises de parâmetros-chave também devem incluir limites de detecção e limites de quantificação.

Ressalta-se que a existência de publicação de especificações de um determinado ingrediente alimentar em referências reconhecidas pela Anvisa ou publicada pela própria Agência não é suficiente para que este possa ser utilizado de maneira geral e indiscriminada. Isto porque as especificações são usadas para identificação, caracterização e quantificação do ingrediente, não significando, necessariamente, que este é seguro e/ou eficaz para consumo humano em quaisquer limites e condições. As condições de uso de ingredientes são definidas na conclusão da análise dos processos de Avaliação de Segurança e/ou Eficácia de Alimentos e serão divulgadas no portal da Anvisa, para conhecimento ou em forma de atualização de atos normativos.

Nos casos de ingredientes alimentares que possuem especificações publicadas pela própria Anvisa ou em referências reconhecidas, deve ser observada a integralidade do atendimento aos parâmetros qualitativos e quantitativos da monografia. Não é aceitável aplicar requisitos de diferentes referências, a menos que estas sejam harmonizadas ou haja uma justificativa adequada para a mistura de padrões.

O não atendimento de parte ou da integralidade dos parâmetros e/ou limites definidos ensejam análise da Anvisa e podem, inclusive, motivar a necessidade de nova avaliação de segurança e eficácia.

Recomenda-se que as especificações dos ingredientes alimentares sejam apresentadas em um formato modelado (monografia) de acordo com os formulários estabelecidos nos anexos deste Guia ou especificações recentes publicadas na Farmacopeia Brasileira ou outras referências reconhecidas. A depender das condições estabelecidas na conclusão da análise das petições de avaliação de segurança e/ou eficácia, pode ser necessário especificar parâmetros diferentes dos constantes nos modelos (Gerais e Específicos) dos anexos deste guia. Ademais, pode ser necessário especificar parâmetros analíticos específicos, a fim de garantir a padronização destes ingredientes.

Ressalta-se que os modelos de especificações dos Anexos deste documento não são prescritivos; possuem finalidade exemplificativa, cabendo ao desenvolvedor da monografia estabelecer quais os parâmetros mais relevantes para a identificação, caracterização e quantificação, com vistas ao monitoramento da qualidade do ingrediente alimentar, inclusive em relação aos aspectos toxicológicos e de eficácia.

A fim de assegurar que as especificações são representativas do ingrediente, recomenda-se que os certificados de análises que apoiam as especificações sejam obtidos de pelo menos 3 lotes independentes. O laboratório analítico que realiza análises em produtos sujeitos ao regime de vigilância sanitária deve cumprir com os requisitos das [Resoluções - RDC n. 11, de 16 de fevereiro de 2012](#) e [390, de 26 de maio de 2020](#).

5. MONOGRAFIAS DE ESPECIFICAÇÕES

Uma monografia de especificações consiste em uma lista de parâmetros, qualitativos ou quantitativos, sobre a composição, bem como propriedades físico-químicas, bioquímicas e caracterização microbiológica do ingrediente, com limites de tolerância, intervalos ou outros critérios apropriados para os parâmetros descritos, devendo conter ainda referências a procedimentos analíticos. Estabelece o conjunto de critérios aos quais um alimento ou ingrediente deve obedecer para ser considerado aceitável para o uso pretendido.

As monografias de especificações de ingredientes incluem a fórmula química, parâmetros sobre componentes nutricionais ou biologicamente ativos ou, quando desconhecidos, parâmetros analíticos selecionados, uma descrição física do ingrediente e uma descrição resumida e pública do processo de obtenção. As especificações também podem apresentar as concentrações dos principais grupos de constituintes presentes nos alimentos, incluindo, por exemplo, aminoácidos e proteínas, lipídios, carboidratos, íons inorgânicos, polifenóis, alcalóides, terpenos, alcenilbenzenos, lignina, saponinas, quitina, bem como as principais substâncias dessas classes. É fundamental que seja fornecida uma justificativa para os parâmetros selecionados.

Minimamente, a monografia inclui conteúdos e/ou limites para os parâmetros na identidade do produto; a pureza mínima; e limites aceitáveis para impurezas e produtos de degradação. É imprescindível que as especificações dos ingredientes relacionadas à segurança e/ou eficácia (parâmetros-chave) constem na monografia, caso identificados em estudos toxicológicos e/ou estudos relacionados à eficácia.

Níveis máximos de contaminantes, tais como microrganismos, micotoxinas, metais pesados, entre outros, devem ser incluídos, principalmente se, na ausência de requisitos legais na legislação, forem considerados prováveis.

Os parâmetros e informações supratranscritas são observados na maioria das monografias publicadas em referências reconhecidas. No entanto, a depender da natureza e processo de obtenção do ingrediente alimentar, pode ser necessário especificar parâmetros complementares, que serão abordados a partir da seção 8 deste guia.

6. PROCESSO DE OBTENÇÃO

A descrição do processo de produção deve ser detalhada o suficiente para fornecer as informações de base para avaliação da segurança do ingrediente, por meio da caracterização de possíveis perigos (item 2.6 da [Resolução n. 17, de 30 de abril de 1999](#)). Na avaliação de segurança e/ou eficácia de ingredientes alimentares, as informações fornecidas no dossiê são utilizadas para identificar potenciais impurezas, intermediários de reação, subprodutos ou contaminantes que possam representar risco e que, portanto, necessitam ser monitorados. Espera-se, portanto, um nível de detalhamento das informações sobre o processo de obtenção que permita uma avaliação conclusiva sobre o impacto das operações efetuadas na segurança e/ou eficácia do ingrediente.

Em todos os casos, uma descrição detalhada do processo contempla os seguintes aspectos, entre outros: (i) matérias-primas, substâncias iniciadoras e outros reagentes e solventes utilizados; (ii) limites operacionais e parâmetros-chave do processo de produção; (iii) medidas implementadas para controle de produção e garantia de qualidade (por exemplo, HACCP, BPF, ISO); e (iv) fluxograma de produção, incluindo verificações de controle de qualidade.

Informações adicionais sobre o processo de obtenção são recomendadas nos seguintes casos:

- Substâncias obtidas por sínteses químicas: (i) sequência de reação, reações indesejadas, etapas de purificação e preparação do produto a ser comercializado, que podem auxiliar na determinação de impurezas prováveis (incluindo nanopartículas) e sua influência na avaliação toxicológica; (ii) informação sobre substâncias que entram no processo de obtenção (ex.: identidade do(s) solvente(s) de extração, reagentes), condições de reação (ex.: temperatura, duração da reação, catalisador), precauções especiais (ex.: luz, temperatura), métodos de descontaminação/purificação química ou física (ex.: extração de solvente, cristalização);
- Substâncias derivadas de espécies vegetais: (i) informações sobre o(s) método(s) de obtenção (exemplo: tipo de extração, duração, temperatura, pressão); (ii) solvente empregado no processo (tipo, concentração e quantidade); (iii) razão matéria-prima/extrato vegetal; (iv) outros critérios de padronização;
- Para ingredientes derivados de fontes vegetais, animais ou microbiológicas, descrição detalhada do processo pelo qual a matéria-prima é convertida em uma preparação (ex.: extração ou outros procedimentos), bem como procedimentos de padronização; informações sobre o manejo das fontes, tais como: as condições de crescimento e colheita de espécies botânicas (ex.: selvagens ou cultivadas), práticas de cultivo, tempo de colheita em relação à estação e ao estágio do crescimento da espécie; as condições de reprodução, criação, alimentação e manejo de animais de criação ou caça; as condições de cultura para microrganismos e algas unicelulares (cianobactérias).
- Substâncias que são processadas ou quimicamente modificadas após a purificação do(s) ingrediente(s) são consideradas ingredientes diferentes do ingrediente original. Por exemplo, processos como fermentação, esterificação para diminuir a labilidade ácida, hidrólise para aumentar a solubilidade ou bioatividade, ou estabilização por conversão em uma forma de sal, resultam todos na produção de um ingrediente diferente.

Além da descrição detalhada do processo de fabricação, que será tratada de forma sigilosa, é importante que seja fornecida uma descrição abreviada e não confidencial do processo para que seja publicada.

Observa-se que em algumas monografias publicadas em referências, alguns aspectos do processo de obtenção são descritos na própria descrição física do ingrediente alimentar. Geralmente, esta prática é aceitável para processos mais simplificados de poucas etapas, como, por exemplo, ingredientes obtidos por simples trituração e secagem.

7. PARÂMETROS-CHAVE E PARÂMETROS ANALÍTICOS

Em alguns casos, o processo de elaboração de uma monografia pode envolver a identificação de substâncias específicas relacionadas ou não à segurança e/ou eficácia, também conhecidas como parâmetros-chave ou parâmetros analíticos. Estes parâmetros são constituintes quimicamente definidos ou grupos de constituintes que podem ser utilizados para controlar a consistência de lote para lote do ingrediente. Eles são definidos da seguinte forma:

- **Parâmetro-chave:** constituinte conhecido ou geralmente reconhecido ou grupo(s) de constituintes que estão associados a desfechos de interesse em saúde pública, visto que, acima ou abaixo de determinado limite, este(s) exerce(em) atividade terapêutica ou efeito toxicológico indesejável, não tolerados para ingredientes alimentares, ou são ineficazes para a(s) finalidade(s) a que se propõe(m).
- **Parâmetro analítico:** constituinte ou grupo(s) de constituintes que serve apenas para fins analíticos em relação à identidade do ingrediente e não contribui para a atividade de interesse em saúde, em relação a qual o produto é ajustado para obter uma composição reprodutível.

8. PADRÕES PARA A IDENTIFICAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE INGREDIENTES ESPECÍFICOS

Identificar um ingrediente é o ato de determinar ou comprovar a sua identidade. Para isto, é necessário caracterizá-lo, ou seja, determinar os parâmetros (características), quantitativos ou qualitativos, que o diferenciam dos demais. Para cada parâmetro quantitativo caracterizado, é necessário estabelecer uma variabilidade aceitável e um método analítico capaz de mensurá-lo.

A abordagem e a quantidade de ensaios necessários para a identificação, caracterização e quantificação de parâmetros dependem do tipo do ingrediente. Os ensaios empregados necessitam ser específicos o suficiente para distinguir o ingrediente. As técnicas de ensaio devem ser específicas para o ingrediente e baseadas em aspectos exclusivos destes.

A identificação também contempla a caracterização e a quantificação de impurezas ou subprodutos, resíduos e contaminantes. O tipo e o espectro de potenciais analitos alvo devem ser considerados à luz das fontes e do processo de produção. Por exemplo, para substâncias produzidas via fermentação microbiana, é recomendável que a presença de metabólitos microbianos indesejáveis, como as micotoxinas, seja investigada, se provável. Para substâncias isoladas por extração, recomenda-se a quantificação dos resíduos do(s) solvente(s) usado(s). Estes parâmetros podem ser fundamentais para a caracterização do perigo.

As Boas Práticas Agrícolas (BPA), quando aplicáveis, e as Boas Práticas de Fabricação (BPF) devem ser aplicadas à cadeia de fornecimento e de produção para garantir a padronização, a qualidade e a consistência de lote para lote.

a. Substâncias isoladas e misturas simples

Substâncias isoladas geralmente são identificadas pelo nome químico do ingrediente como um todo, ex.: o nome deve incluir o sal ou frações hidratadas e não apenas o nome da fração ativa. Em geral, são identificadas e caracterizadas com os parâmetros do Anexo II, Categoria 1.

Misturas simples são misturas cujos componentes podem ser totalmente caracterizados quimicamente. Para estes ingredientes, informações sobre as identidades e as proporções relativas de todos os componentes são necessárias para a caracterização. Em geral, são identificadas e caracterizadas com os parâmetros do Anexo II, Categoria 2.

b. Misturas complexas e ingredientes inteiros

Misturas complexas (ex.: extratos, hidrolisados de proteínas) e ingredientes inteiros (ex.: leite, carne, frutas, sementes) são definidos como aqueles em que todos os constituintes não podem ser totalmente caracterizados quimicamente e/ou identificados. Nestes casos, recomenda-se uma caracterização qualitativa e quantitativa dos principais constituintes.

Para ingredientes inteiros, recomenda-se que as análises sejam aproximadas, ou seja, cinzas, umidade, proteínas, gorduras, carboidratos. Com base nesses dados, um balanço de massa pode ser calculado (soma dos constituintes). A quantidade de componentes não identificados deve ser indicada e deve ser a mais baixa possível.

Parâmetros-chave e analíticos importantes para a caracterização e identificação do ingrediente devem constar na monografia, caso identificados em estudos da literatura.

Em geral, estes ingredientes são identificados e caracterizados com os parâmetros do Anexo II, Categoria 3 ou 4, a depender da natureza. Os ingredientes derivados de vegetais, ainda que possam ser enquadrados nesta categoria, possuem parâmetros específicos recomendáveis para a identificação e caracterização, os quais serão mais bem detalhados na seção 8.8 deste guia.

c. Ingredientes isolados ou produzidos a partir de microrganismos, fungos ou algas, exceto probióticos e enzimas

Caso o ingrediente seja produzido por fermentação microbiana, sugere-se a descrição detalhada do processo pelo qual a matéria-prima é convertida no ingrediente, informando o micro-organismo de produção e se esse é geneticamente modificado ou não.

Ingredientes isolados ou produzidos a partir de microrganismos são aqueles obtidos a partir do processo de conversão de carboidratos em álcool ou ácidos orgânicos, usando microrganismos como fungos, bactérias ou leveduras. Estes processos podem gerar substâncias tóxicas, tais como, histaminas, micotoxinas, toxinas bacterianas e /ou outros parâmetros-chave que devem ser caracterizados e constarem na monografia, se pertinente, conforme identificação de perigos relacionados ao microrganismo utilizado.

Para ingredientes à base de algas, pode ser utilizado o site "[Algaebase](#)", a fim de auxiliar na identificação e caracterização de ingredientes derivados deste tipo de organismo. Já para fungos, o "[Index fungorum](#)" é considerado uma referência para esta finalidade.

Em geral, estes ingredientes são identificados e caracterizados com os parâmetros do Anexo II, Categoria 6, a depender da natureza.

d. Ingredientes constituídos, isolados ou produzidos a partir de materiais minerais

Esta seção refere-se a constituintes minerais inorgânicos isolados de rochas e utilizados como ingredientes inorgânicos, ou sais, ou quelatos orgânicos.

A caracterização de compostos quelatos é uma questão relevante para a avaliação de constituintes ou compostos fonte de nutrientes, particularmente para minerais. Um complexo químico pode exibir uma associação reversível de moléculas, átomos ou íons através de ligações químicas fracas. No entanto, existem compostos quelatos que são bastante estáveis na medida em que estão ligados por ligações consideravelmente fortes. A caracterização dos complexos de coordenação é realizada com base em seus dados físicos, espectrais e analíticos.

Os resultados da análise elementar e dados espectrais dos ligantes não-complexados e seus complexos metálicos devem estar em boa concordância com suas estruturas, o que eventualmente prova a pureza de todas as substâncias. Recomenda-se demonstrar que não há junto com o composto quelato a presença significativa de material residual (não ligado) ou outras impurezas.

Em geral, são identificados e caracterizados com os parâmetros do Anexo II, Categoria 1.

e. Ingredientes específicos

Isolados e equivalentes sintéticos de materiais de origem natural (por exemplo, flavonóides como rutina e vitaminas) são identificados pela descrição física (ex.: cor, forma cristalina, ponto de fusão ou ponto de ebulição, rotação óptica, etc.) e por resultados de testes de identificação química apropriados, como a espectroscopia de infravermelho, por exemplo.

Os óleos e gorduras (de origem animal ou vegetal), por exemplo, podem ser caracterizados pela composição de ácidos graxos do óleo, acidez, quantidade de anisidina, índice de peróxidos, valor total de oxidação (Totox), tempos de retenção de pico específicos da cromatografia comparados com um padrão de referência e/ou quaisquer outros testes de identificação apropriados.

f. Polímeros

Polímeros são macromoléculas formadas a partir de unidades estruturais menores (os monômeros). Os monômeros são moléculas de baixa massa molecular os quais, a partir das reações de polimerização, geram a macromolécula polimérica. As unidades repetitivas, chamadas de mero, provêm da estrutura do monômero. O número de meros que podem se verificar na estrutura de uma macromolécula é chamado grau de polimerização. Em geral, os polímeros contêm os mesmos elementos nas mesmas proporções relativas que seus monômeros, mas em maior quantidade absoluta.

Em geral, os polímeros são identificados e caracterizados com os parâmetros do Anexo II, Categoria 7.

g. Aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia

Para se realizar a identificação e caracterização de aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia considera-se sempre os últimos modelos de especificações estabelecidos pelo JECFA (FAO-OMS) ou pelo FCC (Food Chemical Codex) para substâncias semelhantes (estrutura química, função, etc).

No entanto, atualmente, a Portaria n. 540, de 1997, que internaliza regulamentos harmonizados no âmbito do Mercosul, limita a aprovação de aditivos alimentares àqueles que possuem monografias de especificações publicadas pelo JECFA ou pelo FCC. Assim, a Agência fica impedida de autorizar aditivos alimentares que não possuem monografias publicadas pelo JECFA ou pelo FCC, ainda que a monografia pudesse eventualmente ser desenvolvida pelo interessado e aprovada. As exceções são os coadjuvantes de tecnologia e os aditivos com função aromatizante derivados de espécies botânicas regionais.

Além disso, regulamentos mais recentes, como o de aditivos para suplementos e o de aditivos para vinhos, listam outras referências além de JECFA e FCC que habilitam estas substâncias a serem autorizadas em listas positivas dos respectivos regulamentos técnicos específicos, caso aprovadas em petição de inclusão ou extensão de uso.

Considerando que tanto os aditivos como os coadjuvantes são ingredientes alimentares e que podem ter natureza e processos de obtenção bastante diversificados, não é possível estabelecer um modelo único a ser seguido, aplicável a todos os casos.

Observa-se que as monografias publicadas da maior parte das substâncias contêm informações do Anexo I (modelo geral) e do Anexo II - categoria 8. No entanto, é possível que outros modelos sejam mais adequados para determinados casos, como os extratos de espécies botânicas, admitindo-se inclusive a mescla de modelos.

É necessário que sejam fornecidas as justificativas para a definição do modelo adotado, sempre com vistas à caracterização que favoreça a identificação e a padronização, principalmente em relação aos parâmetros relacionados à segurança e à finalidade tecnológica (parâmetros-chave).

h. Ingredientes derivados de vegetais

Geralmente, parâmetros da Categoria 5, Anexo II, podem ser observados em monografias de ingredientes pertencentes a esta categoria.

Para ingredientes derivados de vegetais na forma bruta, a caracterização pode ser definida pelos métodos e controles usados para processar o ingrediente, ou seja, se a matéria-prima foi seca ou mantida fresca, se foi mantida inteira, cortada, triturada ou transformada em pó, qual parte da planta foi utilizada etc. Medidas adequadas de controle de qualidade implementadas em todas as etapas do processo de fabricação são necessárias para garantir a consistência entre diferentes lotes.

A caracterização fitoquímica de ingredientes derivados de vegetais, apesar de complexa, em alguns casos é imprescindível para o desenvolvimento das especificações, por exemplo, quando forem identificados na literatura parâmetros-chave referentes à espécie botânica. Ainda que não relacionados à segurança ou à eficácia, alguns parâmetros analíticos podem ser identificados como típicos em determinadas concentrações para determinadas espécies. Tais parâmetros podem constar na monografia como forma de garantir a identificação inequívoca da espécie e padronização do ingrediente.

Durante um determinado período, pode-se acompanhar diferentes lotes de produção de um ingrediente derivado de vegetal de maneira retrospectiva, a fim de se obter um perfil fitoquímico histórico, embora isso possa necessitar a avaliação de várias colheitas e ciclos de produção. Nos casos em que não seja possível estabelecer um perfil fitoquímico histórico consistente, pode ser necessário realizar a caracterização considerando ao menos 3 lotes independentes do ingrediente.

O perfil fitoquímico é baseado em certificados analíticos identificando devidamente os lotes do ingrediente analisado, bem como todos os compostos identificados, suas respectivas quantidades e unidades de medida, bem como os métodos analíticos empregados, referenciados e validados.

Os principais fatores que afetam o perfil fitoquímico de componentes de um ingrediente botânico são o tipo (espécie) e a parte da planta. Se um destes parâmetros for alterado, o resultado será um produto distinto. Espécies vegetais provenientes de diferentes épocas do ano, com diferentes graus de maturação ou de diferentes situações climáticas/geográficas podem fornecer diferentes quantidades de componentes fitoquímicos.

Para identificar inequivocamente as espécies botânicas, os fabricantes devem seguir as BPA. Princípios que devem ser seguidos pelos produtores e coletores de materiais vegetais para garantir a identificação e autenticação da planta estão incluídos em diferentes documentos. Recomendamos consultar, por exemplo, os documentos "[Boas Práticas Agrícolas para frutas e vegetais da FAO](#)" e as "[Diretrizes de Boas Práticas Agrícolas e de Colheita da Organização Mundial de Saúde](#)".

i. Extratos Vegetais

Para os ingredientes derivados de vegetais obtidos por extração existem fatores adicionais, como o processo, tipo de solvente e a relação matéria-prima / extrato vegetal nativo, que afetam o perfil fitoquímico dos componentes extraídos de espécies botânicas.

O tipo de processo de extração utilizado para fabricar um extrato vegetal, incluindo tamanho do lote, tempo, temperatura e pressão de extração, são fatores que influenciam o perfil fitoquímico do extrato vegetal.

O tipo, a concentração e a quantidade de solvente afetam o perfil fitoquímico do extrato vegetal. Uma mudança no tipo de solvente usado para fazer um extrato é atualmente considerada como uma prática que resulta em um produto distinto. No entanto, uma pequena variação na concentração de solvente pode ser considerada aceitável, sendo improvável que afete significativamente o perfil fitoquímico.

As faixas descritas no quadro abaixo são consideradas improváveis de afetar significativamente o perfil fitoquímico do extrato vegetal. Por exemplo, um extrato produzido a partir da concentração de 1% de solvente poderia ser equivalente ao extrato produzido com 0,5% a 1,5% do mesmo solvente, desde que mantidas as demais variáveis de produção (mesmo procedimento de extração, tempo, temperatura, pressão, espécie e parte da planta etc.).

Concentração do solvente	Variação aceitável
1%	0.5% - 1.5%
5%	2.5% - 7.5%
7.5%	3.75% - 11.25%
10%	5% - 15%
15%	7.5% - 22.5%
20%	10% - 30%
30%	20% - 40%
40%	30% - 50%
50%	40% - 60%

Quadro 1: concentração do solvente e respectivas variações aceitáveis.

Em alguns casos, a variação no peso seco de uma matéria-prima vegetal usada na preparação de extrato vegetal pode afetar o perfil fitoquímico do produto, bem como afetar a sua segurança e/ou eficácia. Portanto, é necessário informar a relação matéria-prima/extrato vegetal nativo alvo da avaliação de risco. Essa relação significa o quanto de extrato vegetal (sem considerar quaisquer outros ingredientes ou substâncias adicionadas) é formado a partir de determinada quantidade da matéria-prima. Por exemplo, uma proporção de 2:1 indica que são usados 2 kg da matéria-prima vegetal para a obtenção de 1L de extrato vegetal.

Diante do exposto, pode-se concluir que os diversos fatores acima mencionados podem afetar a padronização de extratos vegetais. O quadro 2 descreve a influência de alguns parâmetros na quantidade de extrato vegetal obtido e no perfil fitoquímico.

Parâmetro	Quantidade de extrato (proporção de extrato nativo)	Perfil fitoquímico dos componentes
1. Ingrediente botânico:		
tipo	+	+
parte da planta	+	+
teor de água	+	
grau de cominuição	#	
2. Solvente de extração		
tipo	+	+
concentração	+	+
quantidade	+ (maceração)	+ (maceração)
taxa de fluxo*		
3. Processo extração		
Tipo (maceração/percolação)	+	+
duração	#	#
temperatura	+	+
pressão	+	+
4. Equipamento		
altura de enchimento	+	
pressão estática **		
tamanho do lote (extrator, evaporador, secador)		

Quadro 2: fatores que afetam a quantidade e o perfil fitoquímico de extratos vegetais

Legenda

+ Este parâmetro impacta na quantidade de extrato ou no perfil fitoquímico

sem influência desde que a extração estável ou exaustiva seja alcançada

* a taxa de fluxo influencia a velocidade de extração quando é usada a percolação como método de fabricação

** a pressão estática influencia a velocidade de extração

O quadro 2 foi baseado em informações incluídas em *Gaedcke F., Steinhoff B e Blasius, H. Medicinal Herbal Medicinal Products: Scientific e Regulatory Base for Development, Quality Assurance and Marketing Authorization, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart 2003* e foi retirado do documento "[Guidance on equivalence of herbal extracts in Complementary Medicines](#)", publicado pela *Therapeutic Goods Administration - Austrália*.

Se não for possível estabelecer a equivalência de um extrato vegetal via controles de processo (como descrito acima), a análise de equivalência pode ser feita usando cromatogramas de perfil fitoquímico dos extratos vegetais.

A comparação de dois extratos para determinar o grau de similaridade ou diferença deve incluir uma avaliação quantitativa, bem como uma avaliação qualitativa dos perfis cromatográficos. Este tipo de comparação é útil para se determinar a equivalência entre o perfil fitoquímico do ingrediente da empresa com dados de estudos publicados na literatura.

• Métodos para identificação de ingredientes derivados de vegetais

Métodos macroscópicos/organolépticos: estes métodos envolvem a descrição de características morfológicas e anatômicas definidas de toda a planta ou parte da planta; desde ramificação de raízes, forma do caule, forma e disposição das folhas e organização das flores, frutos e sementes, até mesmo cor, cheiro, gosto, etc. Referências a guias de flora e campo e comparação a espécimes disponíveis em bancos de espécies botânicas podem ser utilizados. Essas características são determinadas em relação à matéria-prima, antes que a forma original do material seja modificada durante o processo de obtenção.

Métodos microscópicos: o uso de métodos de alta ampliação e luz especial ou de coloração pode ser utilizado para examinar as características estabelecidas para o ingrediente. Recomenda-se que os resultados sejam comparados com materiais de referência autenticados ou internos e/ou descrições técnicas autorizadas (ex.: Farmacopeia Europeia).

Identificação química: estes métodos incluem cromatografia, espectrometria, gravimetria, eletroforese capilar, impressão digital de DNA (*fingerprinting*), espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier ou espectroscopia de infravermelho próximo. Estudos genômicos, proteômicos e metabolômicos, combinados com técnicas estatísticas, como Análise de Componentes Principais, podem ser muito úteis para distinguir até mesmo pequenas diferenças, incluindo a origem da matéria-prima.

• Cromatografia

○ Perfil cromatográfico

Um cromatograma de perfil ou de "impressão digital" é um perfil cromatográfico de um ingrediente derivado de vegetal, uma preparação de um material à base de vegetais ou outra substância que pode ser comparada com uma amostra de referência ou padrão.

Quando um cromatograma de perfil é usado para determinar se uma determinada preparação à base de vegetais não é significativamente diferente de outra preparação, recomenda-se que o perfil seja exclusivo da substância e suficientemente abrangente para fornecer uma base para assegurar a identidade e consistência da substância com a qual está sendo comparada. Ao determinar se dois extratos ou preparações são 'essencialmente os mesmos', os cromatogramas de perfil são realizados no extrato nativo, sem a adição de outros ingredientes ou outras substâncias.

O cromatograma do perfil visa, inicialmente, refletir a possível variação que pode ocorrer para uma substância. Portanto, é importante assegurar que os cromatogramas do perfil representem, na medida do possível, a maior variação possível da variabilidade da substância. Isso pode envolver uma investigação dos perfis de substâncias de diferentes fontes, e de vegetais, possivelmente colhidos em estações diferentes. Isso é mais relevante se houver preocupações de que a segurança ou a qualidade possam ser comprometidas pela fonte da substância. Nos casos em que a literatura indica que o potencial de substituição ou adulteração é possível, as condições e técnicas usadas para desenvolver o cromatograma de perfil também devem permitir a detecção de adulterantes e diferenciação de substitutos.

Ao desenvolver um cromatograma de perfil para determinar se duas preparações à base de vegetais são 'essencialmente as mesmas', os peticionantes precisam considerar substâncias que não serão determinadas como parte do perfil. O cromatograma de perfil deve incluir todos os grupos de componentes relevantes, principalmente aqueles que são considerados responsáveis pelo risco ou benefício do ingrediente (parâmetro-chave). Se conhecido, e quando praticável, um cromatograma de perfil deve ser acompanhado de informações sobre quaisquer constituintes da substância que não são perfilados. A não elaboração do perfil destes outros constituintes deve ser justificada com base no fato destes não terem qualquer efeito sobre a identidade do ingrediente botânico.

○ *Desenvolvimento de perfil cromatográfico*

Nenhuma técnica única pode ser recomendada para o desenvolvimento de um cromatograma de perfil. O primeiro passo a ser realizado é uma pesquisa bibliográfica exaustiva para garantir que as condições do cromatograma do perfil ainda não tenham sido desenvolvidas por outros pesquisadores.

Outro elemento importante é a determinação da técnica mais apropriada a ser utilizada, considerando a natureza dos constituintes principais ou significativos da substância. No caso dos óleos voláteis em uma substância, por exemplo, a cromatografia gasosa (GC) seria mais adequada do que a cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), enquanto a cromatografia em camada fina (TLC) poderia ser mais apropriada do que a HPLC para determinar açúcares em uma substância.

Ao desenvolver um cromatograma de perfil, pode ser necessário experimentar as diferentes técnicas cromatográficas usando diferentes solventes (incluindo solventes de extração) ou condições de eluição, diferentes fases estacionárias e diferentes técnicas de detecção ou derivatização. As técnicas e condições usadas para desenvolver um cromatograma de perfil devem ser otimizadas para produzir a quantidade máxima de informações. Além disso, os peticionantes podem combinar técnicas para obter perfis mais detalhados de uma substância. Em geral, as técnicas e procedimentos devem ser:

- objetivos e reprodutíveis;
- sob medida para se adequar às características dos componentes que são o alvo das determinações;
- eletivos o suficiente para separar os componentes que, tanto quanto se sabe, são característicos da substância;
- suficientemente gerais para traçar o maior número de componentes possível;
- robustos o suficiente para garantir que componentes lábeis ou instáveis sejam identificados, especialmente quando se trata de estabilidade de uma substância; e
- otimizados para produzir cromatogramas de perfil de alta qualidade.

○ *Interpretação do Cromatograma do Perfil*

A interpretação dos cromatogramas de perfil envolve:

- desenvolver especificações do cromatograma do perfil utilizando cromatogramas de ingredientes botânicos de qualidade aceitável;
- comparar e contrastar o tamanho, a forma e a distribuição de picos ou pontos relevantes na amostra e nos cromatogramas padrão ou de referência;
- avaliar essas diferenças e semelhanças com as especificações do cromatograma de perfil para determinar a conformidade com a especificação.

Antes que qualquer amostra de uma substância possa ser comparada com um material padrão, as especificações com as quais as amostras futuras precisarão estar de acordo devem ser determinadas. Para cromatogramas de perfil, essa abordagem envolve a determinação dos picos/pontos-chave ou indicativos e o desenvolvimento de tolerâncias que podem ser usadas para avaliar amostras da substância. Este processo pode precisar ser realizado em vários comprimentos de onda diferentes para garantir que tenham sido identificados todos os componentes ou grupos de componentes relevantes que possam ser usados para estabelecer a equivalência de preparação.

Para desenvolver estas tolerâncias, pode ser necessário examinar cromatogramas de perfil:

- de material degradado ou de baixa qualidade contendo a substância, uma vez que isso fornecerá uma indicação das variações de pico ou manchas associadas a uma substância abaixo do padrão;
- da substância adicionada de adulterantes ou substitutos conhecidos, uma vez que isto fornecerá uma indicação da especificidade do método.

Os picos/pontos chave ou indicativos são aqueles que estão associados à degradação da substância e/ou à presença de adulterantes ou substitutos. Ao selecioná-los, não é apropriado focar inicialmente em um tipo de constituinte (ex.: flavonóides). Melhores resultados podem ser obtidos ao trabalhar do geral para o específico, em vez de se concentrar em constituintes específicos no início.

O tamanho, a forma e a distribuição dos resultados podem ser utilizados para determinar as especificações do cromatograma do perfil. Também podem ser consideradas as proporções de certos resultados e não apenas os resultados individuais para os constituintes. As proporções podem, às vezes, representar melhores indicadores de qualidade, porque permitem que os controles sejam determinados para mais de um constituinte e podem ser particularmente úteis quando mais de uma substância é associada ao risco e/ou eficácia.

A extensão permitida de variações nos cromatogramas de perfil precisará ser determinada caso a caso. Isso ocorre porque pequenas variações podem ser importantes, particularmente se a

variação estiver associada à presença de uma ou mais substâncias tóxicas ou à eficácia do produto. Por outro lado, alterações brutas podem, às vezes, ter um significado limitado.

Como ponto de partida, é importante considerar as especificações que limitam:

- quaisquer alterações nos resultados dos componentes que sejam superiores a +/- 10%, no caso de constituintes relacionados à segurança e/ou à eficácia;
- quaisquer alterações nos resultados dos componentes que sejam superiores a +/- 20%, no caso dos demais componentes.

Pode-se adotar limites mais amplos de especificação, desde que justificados. Grandes variações nas especificações do cromatograma de perfil não devem ser usadas como um meio de legitimar ingredientes de baixa qualidade. As especificações devem ser suficientemente amplas para permitir variações normais nos constituintes da substância.

Faz-se necessário notar quaisquer semelhanças e diferenças entre os cromatogramas obtidos da amostra e da amostra de referência, particularmente para os componentes identificados nas especificações. Similaridade em áreas importantes, assim como diferenças, devem ser registradas, particularmente quando houver ciência de que um pico ou mancha está associado a um constituinte de significado toxicológico (segurança) ou à eficácia. Diferenças nos resultados, que excedem os critérios de +/- 10% ou +/- 20% discutidos anteriormente, necessitam ser exploradas e a aceitação de tais amostras em um produto acabado requer justificativa.

j. Nano-materiais

Alguns ingredientes pertencentes às categorias 1 a 3, 7 e 8 do Anexo II podem conter características de nano-materiais. Nestes casos, parâmetros adicionais são necessários para a adequada caracterização do ingrediente (Categoria 9). Entende-se por nano-material o material intencionalmente produzido com uma ou mais dimensões da ordem de 100 nanômetros (nm) ou menos, ou composto por partes funcionais distintas, internamente ou à superfície, muitas das quais têm uma ou mais dimensões da ordem de 100 nm ou menos, incluindo estruturas, aglomerados ou agregados que, conquanto possam ter uma dimensão superior a 100 nm, conservam propriedades características da nano-escala, que incluem as propriedades: a) relacionadas com a grande área de superfície específica dos materiais considerados; ou b) físico-químicas específicas que divergem da não-nano-forma do mesmo material.

9. CONTAMINANTES

As monografias de especificações de ingredientes incluem os métodos e os limites de tolerância para os contaminantes microbiológicos e químicos, principalmente quando não definidos em legislação.

Os contaminantes mais prováveis de estarem presentes em quantidades significativas no ingrediente são caracterizados, estabelecendo-se limites e métodos analíticos validados para quantificá-los, sempre levando em consideração as Boas Práticas de Fabricação - BPF e as Boas Práticas Agrícolas - BPA. Para isso, é fundamental considerar informações e conhecimentos sobre a fonte do ingrediente, o processo de obtenção, dados da literatura, de regulamentos técnicos internacionais, farmacopeias etc.

Em espécies botânicas, por exemplo, características de determinadas culturas e do solo da região de origem podem favorecer a presença de determinados metais pesados em quantidades relevantes, o que justificaria o controle e conseqüentemente a presença deste parâmetro na monografia.

a. Contaminantes microbiológicos

A [Resolução - RDC n. 331, de 23 de dezembro de 2019](#), que dispõe sobre os padrões microbiológicos de alimentos, estabelece que para os ingredientes destinados exclusivamente ao uso industrial, incluindo os aditivos alimentares, não se aplicam os padrões microbiológicos estabelecidos na [Instrução Normativa n. 60, de 23 de dezembro de 2019](#), devendo ser observados os padrões microbiológicos estabelecidos em suas especificações.

As especificações para o monitoramento de contaminantes microbiológicos devem ser fixadas para o ingrediente pronto para uso e os métodos analíticos utilizados devem ser referenciados. As especificações de um ingrediente devem ser definidas de forma que não sejam ultrapassados os limites microbiológicos estabelecidos na IN n. 60/2019 para o alimento/produto acabado.

As monografias geralmente estabelecem os seguintes parâmetros microbiológicos, a depender do ingrediente:

- Contagem total de microrganismos mesófilos aeróbios;
- Contagem de bolores e leveduras;
- *Salmonella spp.*;
- *Escherichia coli*;
- *Staphylococcus aureus*; e
- *Pseudomonas aeruginosa*.

No entanto, cabe ao desenvolvedor da monografia a caracterização e a quantificação dos prováveis contaminantes microbiológicos, conforme descrito anteriormente.

Procedimentos rotineiros para a redução da carga microbiana não devem ser usados como substitutos das BPF ou para garantir que o ingrediente atenda às especificações.

b. Contaminantes inorgânicos

Os contaminantes inorgânicos incluem catalisadores e contaminantes ambientais que podem estar presentes em matérias-primas ou em ingredientes acabados. Essas impurezas podem ocorrer naturalmente, ser adicionadas intencionalmente como parte do processo de fabricação ou serem introduzidas inadvertidamente (por exemplo, através de interações com o equipamento de processamento). Os contaminantes inorgânicos podem ser testados individualmente ou como metais pesados totais expressos como chumbo no estágio final de elaboração do ingrediente. O teste deve ser feito de acordo com os métodos de teste aceitáveis da monografia do ingrediente, farmacopêicos, ou quaisquer outros métodos internacionalmente aceitos para elementos individuais.

Os limites de contaminantes inorgânicos tolerados em alimentos e ingredientes estão estabelecidos na [Resolução - RDC n. 42, de 29 de agosto de 2013](#), que internaliza o Regulamento Técnico MERCOSUL sobre Limites Máximos de Contaminantes Inorgânicos em Alimentos. Esta Resolução - RDC estabelece a previsão de que cada Estado Parte poderá estabelecer limites máximos quando não tenha sido acordado um limite MERCOSUL, com base na análise de risco para a situação específica e na avaliação de dados científicos.

Portanto, sempre que for provável a presença de contaminantes inorgânicos em quantidades consideráveis em ingredientes não listados na Resolução - RDC n. 42, de 2013 ou contaminantes para os quais não foram estabelecidos limites, ainda que o ingrediente esteja listado no referido regulamento, é necessário fixar limites que deverão ser monitorados com métodos analíticos referenciados.

A Resolução - RDC n. 42, de 2013 estabelece também, como critério geral, que os níveis de contaminantes inorgânicos nos alimentos deverão ser os mais baixos possíveis, devendo prevenir-se a contaminação do alimento na fonte, aplicar a tecnologia mais apropriada na produção, manipulação, armazenamento, processamento e envase, de forma a evitar que um alimento contaminado seja comercializado ou consumido.

c. Micotoxinas (ex.: aflatoxinas, fumonisinas, etc)

A [Resolução - RDC n. 7, de 18 de fevereiro de 2011](#), é a norma vigente que dispõe sobre limites máximos tolerados (LMT) para micotoxinas em alimentos. Portanto, para os ingredientes que são derivados dos alimentos listados no referido regulamento, é necessário o monitoramento das micotoxinas listadas nos Anexos, devendo constar como parâmetro na monografia de especificação.

A necessidade de testes com micotoxinas depende de a contaminação fúngica ser considerada provável no alimento. Neste sentido, para micotoxinas prováveis, porém não listadas na Resolução - RDC n. 7, de 2011, é necessária a fixação de limites que deverão ser monitorados com métodos analíticos referenciados.

O teor de aflatoxina, por exemplo, deve ser um parâmetro da monografia em ingredientes à base de ginseng e amendoim, nos quais a sua presença é provável.

d. Outros contaminantes

As etapas de processamento ou purificação podem introduzir impurezas orgânicas ou inorgânicas no ingrediente, tais como compostos intermediários, outros isômeros, compostos racêmicos, reagentes, catalisadores e produtos de degradação, etc. Recomenda-se que todas as impurezas conhecidas presentes na matéria-prima em níveis significativos sejam listadas nas especificações técnicas da matéria-prima com seus testes e limites de tolerância associados.

Caso o perfil de impureza de um ingrediente isolado ou sintético for alterado devido a uma mudança no material de origem ou no processo de fabricação, recomenda-se que as especificações revisadas com os novos limites de tolerância para as impurezas sejam submetidas a nova avaliação.

10. OUTROS PARÂMETROS

As seções subsequentes trazem alguns exemplos de parâmetros cujo monitoramento pode ser importante, a depender da natureza, fonte e processo de obtenção do ingrediente.

a. Matérias estranhas

Estes parâmetros possuem o objetivo de possibilitar a avaliação da presença de matérias estranhas macroscópicas e microscópicas, como o vidro, a areia e resíduos de insetos ou de roedores, indicativas de riscos à saúde humana e/ou as indicativas de falhas na aplicação das boas práticas na cadeia produtiva de alimentos e ingredientes. O teste deve ser feito de acordo com métodos de referência validados e com base na [Resolução - RDC n. 14, de 28 de março de 2014](#), que dispõe sobre matérias estranhas macroscópicas e microscópicas em alimentos e bebidas, seus limites de tolerância e dá outras providências.

b. Resíduos de solventes

Os limites de tolerância para resíduos de solvente devem estar em conformidade com os limites estabelecidos em Regulamento Técnico Específico a ser publicado pela Anvisa. Na ausência deste, para fins de avaliação de solventes em ingredientes, são aceitas as diretrizes da [Diretiva 2009/32/CE](#).

As metodologias utilizadas para análise de resíduos de solventes devem estar referenciadas em farmacopeias reconhecidas pela Anvisa. Geralmente utilizam-se técnicas de cromatografia gasosa (GC) e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) para estas análises.

c. Estabilidade oxidativa em óleos

O teste de estabilidade oxidativa é aplicável a todos os óleos que possuem alto grau de insaturação para garantir a estabilidade. As análises devem ser feitas de acordo com os métodos analíticos validados de organizações padronizadoras de métodos, tais como AOAC, AOCS, ISO, NMKL e/ou farmacopeias reconhecidas para os valores de acidez e peróxidos, conforme a [Resolução - RDC n. 270, de 22 de setembro de 2005](#), que estabelece o Regulamento Técnico para Óleos Vegetais, Gorduras Vegetais e Creme Vegetal, item 5. O Item 5.3 desta Resolução ainda estabelece que a identidade de óleos vegetais, incluindo azeites de oliva, e de gorduras vegetais deve atender aos requisitos de composição estabelecidos em normas do Codex Alimentarius - FAO/OMS. Neste sentido, os padrões do Codex Committee on Fats and Oils – CCFO devem ser acessados na página do Codex Alimentarius, com vistas à verificação dos requisitos de identidade pertinentes a cada tipo de óleo. O atendimento destes requisitos deverá ser refletido na monografia de especificações do ingrediente.

11.ANEXOS

ANEXO I – MODELO DE MONOGRAFIA DE ESPECIFICAÇÕES GERAL PARA INGREDIENTES ALIMENTARES SOB O ESCOPO DESTES DOCUMENTOS

PARÂMETRO DE TESTE	LIMITES DE TOLERÂNCIA
Identidade	
Descrição física do ingrediente	Cor, Forma, outros limites de tolerância, conforme apropriado.
Fórmula estrutural	Aplicável para substâncias isoladas, misturas simples, polímeros, alguns aditivos e coadjuvantes
Descrição do Processo de obtenção	Descrição abreviada e pública do processo de obtenção do ingrediente
Parâmetros-chave	Conforme apropriado para identificar o ingrediente e garantir a segurança e/ou eficácia
Parâmetros analíticos	Conforme apropriado para identificar e caracterizar o ingrediente
Contaminantes microbiológicos	
Exemplos: Aer. meso. viáveis/mL L. monocytogenes/25g C. sulfito redutor a 46°C <i>Salmonella sp / 25g</i> <i>Coliformes a 45°C / g</i> <i>Estaf.coag.positiva / g</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>B. cereus</i>	Limites dos mais prováveis, a depender do tipo de ingrediente, processo de obtenção, fonte etc. São estabelecidos pelo desenvolvedor na monografia, considerando as BPF.
Contaminantes inorgânicos	
Arsênio	RDC n. 42/2013 ou atualização
Chumbo	RDC n. 42/2013 ou atualização
Cádmio	RDC n. 42/2013 ou atualização
Mercúrio	RDC n. 42/2013 ou atualização
Estanho	RDC n. 42/2013 ou atualização
Outros contaminantes inorgânicos	Prováveis de estarem presentes, considerando conhecimentos sobre o produto, processo, características do solo, dados da literatura etc.
Micotoxinas	
Aflatoxina, Ocratoxina A, etc.	RDC n. 7/2011 ou atualização
Outros contaminantes	
Impurezas incidentais (especificar)	Limites estabelecidos em referências reconhecidas (farmacopêicas ou não), se disponíveis
Impurezas decorrentes do processo (especificar)	Limites estabelecidos em referências reconhecidas (farmacopeicas ou não), se disponíveis
Impurezas específicas do ingrediente (especificar)	Limites estabelecidos em referências reconhecidas (farmacopêicas ou não), se disponíveis
Substâncias relacionadas (especificar)	Limites estabelecidos em referências reconhecidas (farmacopêicas ou não), se disponíveis
Produtos de degradação (especificar)	Limites estabelecidos em referências reconhecidas (farmacopêicas ou não), se disponíveis
Outros Parâmetros	

Micotoxinas (ex.: aflatoxinas, Ocratoxina A)	RDC n. 7/2011 ou atualização
Matérias estranhas	RDC n. 14/2014 ou atualização
Resíduos de Solventes	Diretiva 2009/32/CE ou legislação da Anvisa
Estabilidade oxidativa em óleos: acidez, índice de peróxidos e Totox	RDC n. 270/2005 e padrões Codex Alimentarius
Perfil de ácidos graxos para óleos e gorduras de origem animal ou vegetal	Codex Alimentarius ou outras referências reconhecidas
Perfil fitoquímico no caso de ingredientes botânicos, preparações botânicas, extrato nativo e extratos	Obrigatório se identificados parâmetros-chave na literatura
Perfil aminoacídico para alguns ingredientes relacionados a dietas para fins especiais	Referências reconhecidas
Rotação ótica para constituintes fontes de nutrientes	Codex Alimentarius ou outras referências reconhecidas
Conteúdo de cinzas	Limites estabelecidos em referências reconhecidas (farmacopêicas ou não), se disponíveis
Grau de pureza	Limites estabelecidos em referências reconhecidas (farmacopêicas ou não), se disponíveis
Outros indicadores de qualidade: a_w , pH, conteúdo de água, se aplicáveis	Limites estabelecidos em referências reconhecidas (farmacopêicas ou não), se disponíveis

ANEXO II – PARÂMETROS COMPLEMENTARES PARA MONOGRAFIAS DE ESPECIFICAÇÕES DE INGREDIENTES ESPECÍFICOS

CATEGORIA 1	Substâncias isoladas, quimicamente caracterizadas; Fontes constituídas, isoladas ou obtidas a partir de matérias de origem mineral inorgânica
	Nome químico (inequívoco) e nome químico de acordo com as regras de nomenclatura da IUPAC
	Material de origem, parte utilizada
	Número CAS (se houver) e outros números de identificação, conforme disponíveis em fontes científicas estabelecidas
	Sinônimos, nomes comerciais e abreviaturas
	Fórmula molecular e estrutural
	Peso Molecular (ou peso atômico para elementos) (g / mol, Da)
	Tamanho, forma e distribuição das partículas, se aplicável
	Testes de identidade, tais como dados espectroscópicos (impressão) como IR, UV-VIS, RMN ou espectros de EM ou outros dados
	Descrição das propriedades físicas e químicas: aparência, ponto de fusão, ponto de ebulição, gravidade específica, estereoquímica (se houver)
	Solubilidade (referência, por exemplo, método geral JECFA para solubilidade (JECFA, 2006)) em água e outros solventes comuns

	Influência do pH na solubilidade; constante(s) de ionização
	Relação de partição octanol-para-água (KOW)
	Valor mínimo de pureza
	Densidade e/ou viscosidade para preparações líquidas
	Outros dados que o requerente considere podem ser úteis para apoiar a identidade da substância
CATEGORIA	Misturas de substâncias simples, caracterizadas quimicamente
2	
	Nome químico, quando apropriado, de acordo com as regras de nomenclatura da IUPAC
	Material de origem, parte utilizada
	Composição química: identidade dos componentes da mistura, conforme requerido na categoria 1
	Número CAS (se houver), e outros números de identificação, conforme disponíveis em fontes científicas estabelecidas.
	Sinônimos, nomes comerciais, abreviaturas
	Proporção de cada componente na mistura
	Fórmulas moleculares e estruturais de cada componente na mistura
	Peso molecular (ou peso atômico para elementos) (g / mol, Da) de cada componente na mistura
	Testes de identidade, tais como dados espectroscópicos e cromatográficos (impressão de espectros / cromatogramas) que permitam a identificação dos componentes da mistura
	Descrição das propriedades físicas e químicas: aparência, estereoquímica, de cada componente (a menos que não seja aplicável)
	Solubilidade (referência, por exemplo, método geral JECFA para solubilidade (JECFA, 2006)) em água e outros solventes comuns
	Tamanho de partícula, forma e distribuição, se aplicável
	Valor mínimo de pureza
	Densidade e/ou viscosidade para preparações líquidas
	Outros dados que o requerente considere podem ser úteis para apoiar a identidade da mistura de substâncias simples

CATEGORIA 3 **Misturas complexas e ingredientes inteiros não derivados de fontes botânicas, possivelmente não totalmente caracterizados quimicamente**

Materiais iniciais ou materiais de origem

Espécie, no caso de origem animal

Nome químico, quando apropriado, de acordo com as regras de nomenclatura da IUPAC de cada componente

Número CAS (se houver) e outros números de identificação, conforme disponíveis nas fontes científicas estabelecidas de cada componente. Uma mistura também deve ser identificada com o (s) número (s) de identificação apropriado (s), se disponível, de fontes científicas estabelecidas

Sinônimos, nomes comerciais, abreviaturas

Descrição química, o nível dos componentes principais na medida em que estes são conhecidos e o nível de componentes não identificados

Descrição das propriedades físicas e químicas

Solubilidade (referência, por exemplo, método geral JECFA para solubilidade (JECFA, 2006)) em água e outros solventes comuns

Tamanho de partícula, forma e distribuição, se aplicável

Parâmetros-chave, se identificados na literatura

CATEGORIA 4 **Fontes constituídas, isoladas ou produzidas a partir de animais e suas partes**

Nome científico (latim) (família zoológica, gênero, espécie, subespécie, raça, se aplicável)

Material de origem, parte utilizada

Sinônimos que podem ser usados de forma intercambiável com o nome científico

Nomes comuns (se um nome comum ou trivial for usado extensivamente, ele deve ser vinculado ao nome científico e parte usada)

Parte utilizada

Origem geográfica (continente, país, região)

Parâmetros-chave, se identificados na literatura

CATEGORIA 5 Ingredientes derivados de vegetais

5

Nome científico (latim) (família botânica, gênero, espécie, subespécie, variedade com nome do autor, quimiotipo, se aplicável)

Sinônimos (nome botânico) que podem ser usados de forma intercambiável com o nome científico preferido

Nomes comuns (se um nome trivial ou comum for usado extensivamente na monografia, ele deve ser vinculado ao nome científico e à parte usada)

Parte usada (por exemplo, raiz, folha, semente)

Forma de apresentação (ex.: forma líquida)

Caracterização sensorial (cor, sabor, aparência etc.)

Caracterização físico-química (densidade, pH, grau Brix etc.)

Parâmetros-chave (se identificados na literatura) e parâmetros analíticos

Impurezas ou contaminantes (matérias estranhas, metais pesados, resíduos de solventes, contaminantes microbiológicos etc.)

Processo de obtenção resumido e público

Solvente (tipo, concentração)

Razão matéria-prima/extrato vegetal nativo

CATEGORIA 6 Ingredientes isolados ou produzidos a partir de

6**microrganismos, fungos ou algas, exceto probióticos e enzimas**

Fonte biológica (informação taxonômica sobre família, gênero, espécie, subespécie, variedade)

Órgão, tecido ou parte do organismo de origem

Informação sobre a identidade das células

Células ou substrato de tecido usado como um novo alimento

Tipo de cultura

Resistência antimicrobiana e outros fatores patogênicos

Para algas e fungos, verificação da identidade de acordo com padrões internacionalmente reconhecidos

Para bactérias e leveduras (organismos unicelulares), verificação das espécies e identidade da cepa; caracterização de bactérias e leveduras.
Parâmetros-chave e analíticos

Se disponível, deposição em uma coleção de cultura oficialmente reconhecida com número de acesso

Caso utilizado OGM para a produção do ingrediente, método utilizado para confirmar ausência de DNA recombinante do organismo no ingrediente

CATEGORIA Polímeros

7

Nome químico (ou seja, nome trivial inequívoco) e nome químico de acordo com a IUPAC

Material de origem, parte utilizada

Número CAS e outros números de identificação, conforme disponíveis em fontes científicas estabelecidas

Sinônimos, nomes comerciais, abreviaturas

Fórmula química e estrutural

Peso molecular (ou peso atômico para elementos) (g/mol, Da) ou número médio de peso molecular e peso molecular médio (se possível)

Fórmula estrutural de monômeros e materiais de partida, outros reagentes envolvidos na polimerização

Grau de substituição, percentagens de grupos substituídos (quando apropriado)

Descrição das propriedades físicas e químicas

Solubilidade (referência, por exemplo, método geral JECFA para solubilidade (JECFA, 2006)) em água e outros solventes comuns

Tamanho, forma e distribuição das partículas, se aplicável

Outros parâmetros considerados pertinentes para a identificação

CATEGORIA Aditivos Alimentares e Coadjuvantes de Tecnologia

8

Nome comum e nome comercial

Nome científico ou químico

Identificação do INS (se aplicável)

IDA ou outro valor de segurança estabelecido

Especificações de natureza química:

- Fórmula química;
- Peso Molecular;
- CAS (número de registro na Chemical Abstracts Service);
- Estrutura molecular
- Ensaio

Descrição (coloração, odor, forma etc)

Definição e breve descrição do processo de obtenção

Caracterização (pureza, impurezas, contaminantes inorgânicos, microbiológicos, marcadores analíticos, ensaios para identificação entre outros testes considerados importantes para a caracterização da substância)

Métodos para identificação e quantificação da substância no alimento

CATEGORIA Nano-materiais

9

Além das informações enumeradas nas categoriais 1 a 3, 7 e 8 (somente se o ingrediente for considerado nano-material)

Composição química, identidade: informações sobre a composição química, incluindo pureza, natureza de quaisquer impurezas, revestimentos ou metades de superfície, materiais de encapsulação, produtos químicos de processamento, agentes dispersantes e / ou outros formuladores (por exemplo, estabilizantes)

Tamanho de partícula (primário / secundário): informações sobre tamanho de partícula primário, faixa de tamanho e distribuição de tamanho de número (indicando variação de lote a lote, se houver). A mesma informação é necessária para partículas secundárias (por exemplo, aglomerados e agregados), se presentes.

Forma física e morfologia: a informação deve indicar se o nano-material está presente em forma cristalina ou amorfa, em forma de tubo, em forma de bastonete, e se está na forma de partículas livres ou em um estado aglomerado / agregado, bem como se a preparação está na forma de um pó, solução, suspensão ou dispersão

Concentração de partículas e massa: informações sobre concentração em termos de número de partículas e massa de partículas por volume quando em dispersão e por massa quando em pó seco
Superfície específica: informações sobre a área de superfície específica do nano-material (essenciais para pós-secos)
Química de superfície: informações sobre a superfície nano-material, incluindo quaisquer modificações químicas / bioquímicas que possam modificar a reatividade da superfície, ou adicionar uma nova funcionalidade
Carga superficial: informações sobre o potencial zeta do Nano-material
Potencial redox
Propriedades de solubilidade e partição: informações sobre a solubilidade do nano-material em solventes relevantes e sua partição entre a fase aquosa e a fase orgânica (por exemplo, como log KOW, se apropriado)
pH: essencial para dispersões líquidas (por exemplo, suspensões aquosas)
Viscosidade: informação sobre a viscosidade de dispersões líquidas
Densidade e densidade de vazamento: informações sobre densidade / porosidade de nano-material não formulado e densidade de vazamento (essencial para materiais granulares)
Dustiness: informações sobre a poeira dos produtos em pó, como especiarias, cremes e sopa em pó
Reatividade química, atividade catalítica: informações sobre reatividade química relevante ou atividade catalítica do nano-material e de qualquer revestimento de superfície do nano-material
Atividade fotocatalítica: informações sobre a atividade fotocatalítica de materiais relevantes utilizados em embalagens de alimentos, tintas de revestimento e impressão e reações internas

12. GLOSSÁRIO

Adulterantes: neste guia, o termo "adulterante" é utilizado especificamente para designar uma substância não declarada, isto é, substâncias de interesse em saúde ou substâncias com valor econômico mais baixo adicionadas para aumentar o peso ou diminuir o custo.

Alga: membro do reino biológico Protista, consistindo de eucariontes multicelulares, unicelulares, coloniais ou relativamente simples que possuem uma parede celular contendo celulose ou sílica, que geralmente produzem energia pela fotossíntese usando clorofilas e pigmentos acessórios (alguns também podem ser heterotróficos em condições adequadas), que são essencialmente aquáticos e que não possuem embriões multicelulares dependentes.

Aminoácido: uma molécula orgânica contendo grupos amino e carboxílicos ligados ao mesmo átomo de carbono. Os aminoácidos são blocos de proteínas (constituintes principais) encontrados em uma planta ou material vegetal, uma alga, uma bactéria, um fungo ou um material animal não humano.

Composto fitoquímico: Elemento químico, não nutriente, de origem vegetal, encontrado em frutas, verduras, leguminosas, grãos e outros tecidos vegetais, e que apresenta atividade biológica.

Ensaio: um método para determinar a presença ou quantidade de um componente.

Extrato: preparação de consistência líquida, sólida ou intermediária, obtida a partir de material vegetal. O material utilizado na preparação de extratos pode sofrer tratamento preliminar, tais como, inativação de enzimas e moagem. O extrato é preparado por percolação, maceração ou outro método adequado e validado, utilizando como solvente álcool etílico, água ou outro solvente adequado. Após a extração, materiais indesejáveis podem ser eliminados.

Extrato vegetal nativo: material que consiste apenas em componentes presentes na planta original ou formados durante o processo de extração, excluindo quaisquer veículos ou outras substâncias adicionadas. Este termo pode se referir a extratos líquidos ou semissólidos a partir dos quais o solvente adicionado foi removido, ou pode se referir a um extrato seco ou a porção de um extrato acabado que é constituído apenas de componentes da planta. Em suma, os extratos nativos consistem unicamente em matéria vegetal extraível, enquanto os extratos ou contêm outras substâncias como os veículos, os aditivos alimentares ou solventes de extração residuais. Ao determinar se dois extratos similares são de fato equivalentes, os extratos nativos devem ser usados para a comparação.

Fungo: um membro do reino biológico Fungi, consistindo principalmente de eucariontes multicelulares complexos com uma parede celular, geralmente compostos principalmente de quitina. Os fungos são heterotróficos que absorvem nutrientes de seus arredores após a decomposição do material orgânico. Eles se reproduzem por esporos unicelulares produzidos sexualmente e/ou assexuadamente.

Ingrediente botânico: planta ou parte de uma planta (definida pelo seu nome científico botânico de acordo com o sistema de nomenclatura binomial e pela parte da planta), seja ela inteira, fragmentada, cortada ou moída e não processada (fresca ou seca).

Isolado: constituinte purificado de uma estrutura molecular definida, obtida a partir de uma planta ou outro material vegetal, uma alga, uma bactéria, um fungo ou um material animal não humano.

kg pc / dia: abreviação de quilograma de peso corporal por dia. Os limites de tolerância neste documento são frequentemente definidos com base em dados toxicológicos que indicam uma exposição diária aceitável com base no peso corporal.

Lote: um lote é uma quantidade definida de uma matéria-prima ou produto acabado produzido sob a mesma série de condições consistentes.

Nome químico: o nome inequívoco de uma substância química citada na União Internacional de Nomenclatura em Química Pura e Aplicada ou outra literatura científica.

Nome comum: para qualquer alimento ou ingrediente, o nome pelo qual é comumente conhecido e é designado em uma referência científica ou técnica.

Perfil Fitoquímico: análise que determina a composição dos fitoquímicos presentes no extrato.

Preparação à base de vegetais: qualquer preparação de um ingrediente botânico, que envolva qualquer processamento adicional da erva em seu estado bruto, para além da secagem, fragmentação, corte ou trituração.

Proporção de extrato nativo: razão entre a massa do ingrediente botânico e a massa da preparação de ervas nativa resultante (= extrato nativo).

13.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTSCHUL, S.F.; GISH, W.; MILLER, W.; MYERS, E.W. & LIPMAN, D.J. (1990): Basic local alignment search tool. J. Mol. Biol. 215 (3): 403-410.

ANVISA, [Guia para Comprovação da Segurança de Alimentos e Ingredientes](#), fornece orientações gerais aos fabricantes de alimentos e de ingredientes alimentares que requeiram comprovação da segurança de uso.

ANVISA, [Guia de Procedimentos para Pedidos de Inclusão e Extensão de Uso de Aditivos Alimentares e Coadjuvantes de Tecnologia de Fabricação na Legislação Brasileira](#): fornece instruções claras e objetivas sobre como submeter à Anvisa pedidos de inclusão ou extensão de uso de aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia na legislação brasileira, bem como informar os documentos exigidos. Padroniza o processo de avaliação de pedidos de inclusão ou extensão de uso de aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia de fabricação na legislação brasileira.

ANVISA, Resolução n. 17, de 30 de abril de 1999, estabelece as DIRETRIZES BÁSICAS PARA AVALIAÇÃO DE RISCO E SEGURANÇA DOS ALIMENTOS.

ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 12, de 02 de janeiro de 2001, dispõe sobre o regulamento técnico sobre aditivos aromatizantes.

ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 21, de 26 de janeiro de 2001, aprova o Regulamento Técnico para Irradiação de Alimentos, constante do Anexo desta Resolução.

ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 270, de 22 de setembro de 2005, estabelece o Regulamento Técnico para Óleos Vegetais, Gorduras Vegetais e Creme Vegetal.

ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 2, de 15 de janeiro de 2007, dispõe sobre os padrões microbiológicos para alimentos.

ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 37, de 6 de julho de 2009, trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras.

ANVISA, Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n. 7, de 18 de fevereiro de 2011, dispõe sobre limites máximos tolerados (LMT) para micotoxinas em alimentos.

ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 54, de 12 de novembro de 2012, dispõe sobre o Regulamento Técnico sobre Informação Nutricional Complementar.

ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 42, de 29 de agosto de 2013, dispõe sobre o Regulamento Técnico MERCOSUL sobre Limites Máximos de Contaminantes Inorgânicos em Alimentos.

ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 14, de 28 de março de 2014, dispõe sobre matérias estranhas macroscópicas e microscópicas em alimentos e bebidas, seus limites de tolerância e dá outras providências.

ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 123, de 4 novembro de 2016, dispõe sobre os aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em vinhos.

ANVISA, Instrução Normativa - IN n. 15, de 13 de abril de 2017, dispõe sobre os procedimentos para avaliação de aditivos aromatizantes provenientes de espécies botânicas regionais, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 2, de 15 de janeiro de 2007, que aprova o regulamento técnico sobre aditivos aromatizantes.

ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 166, de 24 de julho de 2017, dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.

ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 239, de 26 de julho de 2018., estabelece os aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em suplementos alimentares.

ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 243, de 26 de julho de 2018, define as referências para especificações de ingredientes fontes de nutrientes, substâncias bioativas e enzimas para constituintes utilizados na composição de suplementos alimentares.

BAENA, R. C. Muito além dos nutrientes: o papel dos fitoquímicos nos alimentos integrais. Diagn Tratamento. 2015;20(1):17-21

BRASIL, Decreto-Lei n. 986, de 21 de outubro de 1969, institui normas básicas sobre alimentos.

European Food Safety Authority - EFSA, [Guidance on safety evaluation of sources of nutrients and bioavailability of nutrient from the sources](#), EFSA Journal 2018;16(6):5294.

Gaedcke F., Steinhoff B e Blasius, H. Medicinal Herbal Medicinal Products: Scientific e Regulatory Base for Development, Quality Assurance and Marketing Authorization, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart 2003.

HEALTH CANADÁ, [Quality of Natural Health Products Guide](#), Natural and Non-Prescription Health Products Directorate; 2015; Canadá.

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA); [Guidance document for WHO monographers and reviewers evaluating food additives](#), 2016, Geneva.

KRAUT, J. (1977): Serine proteases: structures and mechanism of catalysis, Annu Rev Biochem 46: 331-358.

OLLIS, D.L. et al. (1992): The alpha/beta hydrolase fold, Protein Eng. 5(3): 197-211.

Organização Mundial de Saúde – OMS, [Diretrizes de Boas Práticas Agrícolas e de Coleta da Organização Mundial de Saúde](#), 2003, Geneva.

NEEDELMAN, S.B. & WUNSCH, C.D. (1970), A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins. J. Mol. Biol. 48: 443-453.

PEARSON, W.R. & LIPMAN, D.J. (1988): Improved tools for biological sequence comparison. Proc. Nat. Acad. Sci. 85: 2444-2448

RAWLING, N.D. et al (1993): Evolutionary families of peptidases, Biochem. J. 290: 205-218.

Secretaria de Vigilância Sanitária - SVS/MS, Portaria n. 540, de 27 de outubro de 1997, aprova o Regulamento Técnico: Aditivos Alimentares - definições, classificação e emprego.

SMITH, T.F. & WATERMAN, M.S. (1981): Identification of common molecular subsequences. J. Mol. Biol. 147, 195-197.

Therapeutic Goods Administration, [Guidance on equivalence of herbal extracts in Complementary Medicines](#), 2011, Austrália.

United States Pharmacopeia - USP, [Guideline for the Admission of Dietary Supplement Ingredients to the USP–NF Monograph Development Process](#), 2017, EUA.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília – DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br