

PRODUTOS FITOTERÁPICOS: UMA PERSPECTIVA DE NEGÓCIO PARA A INDÚSTRIA, UM CAMPO POUCO EXPLORADO PELOS FARMACÊUTICOS

Juceni Pereira de Lima David^{1*}; Jorge Antonio Pítton Nascimento¹; Jorge Mauricio David²

1. Docentes do Departamento do Medicamento, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia.

2. Docente do Departamento de Química Orgânica do Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, CEP 40810-270, Salvador, Bahia.

Autor responsável E-mail: juceni@ufba.br

Para abordar o tema fitoterápicos, é apropriado falar, também, de plantas medicinais e todo o potencial farmacêutico agregado a estas, haja vista que muitos fármacos da atualidade são derivados, direta ou indiretamente, de substâncias produzidas por plantas superiores. Ainda se deve mencionar que o conhecimento das plantas fez parte dos primeiros estudos do homem, visto que este necessitava coletar raízes, caules, folhas e frutos destinados à caça, à alimentação e à cura de seus males (GOTTLIEB & KAPLAN, 1993).

O primeiro estudo sistemático de plantas medicinais foi realizado, cerca de 2.700 AC, durante o Império Shennung. Entre as 365 drogas mencionadas no Inventário de Shennung, encontram-se espécies, tais como *Ephedra*, *Ricinus communis* além do ópio de *Papaver somniferum*. Espécies estas que fornecem respectivamente efedrina, óleo de rícino e morfina, princípios ativos conhecidos e utilizados até os dias atuais para os mesmos propósitos (BALICK, 1997; DAVID & DAVID, 2002).

O termo planta medicinal foi oficialmente reconhecido, durante a 31ª Assembléia da OMS, sendo então definido como “aquela que administrada ao homem ou animais, por qualquer via ou sob qualquer forma, exerce alguma espécie de ação farmacológica”. Baseado na definição anterior e, considerando a finalidade da sua utilização e a forma de uso das plantas medicinais, estas podem ser classificadas como aquelas destinadas: 1- à obtenção de substâncias puras; 2- à produção de fitoterápicos; 3- à utilização na medicina caseira DAVID & DAVID, 2002).

Recentemente, apesar de várias drogas clássicas derivadas de plantas terem perdido muito espaço para os fármacos de origem sintética, outras têm aparecido e recebido atenção especial e prestígio terapêutico. Um indício do renascimento de fármacos derivados de fontes vegetais é a grande quantidade e progresso da pesquisa clínica, especialmente no campo dos agentes anticancerígenos, onde podem ser citados taxol, podofilotoxina e camptotecina, bem como dos antimaláricos, como por exemplo a artemisinina. Por fim isto evidencia que fármacos derivados de plantas e

fitoterápicos têm o mesmo valor fármaco-econômico DE SMETT, 1997).

De acordo com a OMS, atualmente, 80% da humanidade dependem da medicina tradicional para tratamento de doenças. Isto corresponde a aproximadamente 5 bilhões de pessoas e, ainda de acordo com a OMS, 85% desta medicina tradicional envolvem o uso de extratos vegetais (FARNSWORTH, 1988).

Para se ter uma idéia da potencialidade dos produtos naturais, dentre os 520 novos fármacos aprovados, no período de 1983-94, pelo FDA ou outra entidade comparável de outros países, 196 vieram direta ou indiretamente de fonte natural (CRAGG, et al., 1997). É evidente que a maior parte dos fármacos de origem natural aprovados pelo FDA são obtidos de microorganismos, por processos de fermentação. No entanto, alguns novos antivirais e anticancerígenos são derivados de produtos isolados de plantas.

Entre os exemplos de fármacos obtidos a partir de fontes vegetais, destacam-se alguns utilizados, até o presente, e de usos relativamente dispersos pelos diferentes continentes, como, por exemplo: a aspirina, a codeína, a digitoxina e o eugenol. Além destes, pode-se ainda destacar a podofilotoxina, isolada de *Podophyllum peltatum*, que possui dois derivados semi-sintéticos: o etoposide, empregado no tratamento de câncer de testículo e certos tipos de câncer de pulmão, e o teniposide, que tem emprego no tratamento leucemia linfoblástica aguda, linfoma não-Hodgkin e neuroblastoma. Também, é digno de nota o psolare, uma cumarina isolada de *Psorelea corylifolia*, que tem emprego no vitiligo, doença que até bem pouco tempo não tinha cura (KINGHORN & BALADRIN, 1993; KINGHORN, 1996).

Mas talvez a descoberta de fármacos de fonte vegetal mais significativa seja a dos alcalóides da vinca, vincristina e vimblastina. Estes alcalóides são utilizados em todo o mundo. Sendo a vincristina usada no tratamento de câncer de pele e condições não cancerosas. Enquanto que a vimblastina é usada nos casos de câncer de mama, testículo, pele e linfoma.

Até o momento, foram isolados cerca de 80 alcalóides

des desta espécie e os dois princípios ativos ocorrem em concentrações muito baixas. Isto torna necessário cerca de 250 Kg de talos floridos para a obtenção de uma dose de 500 mg (TYLER, 1999). Após a descoberta destes alcalóides, a busca de novos fármacos a partir de fonte natural foi intensificada. Não somente pela ânsia de se encontrar novos fármacos para a cura das mais variadas doenças. Mas talvez, pelo valor agregado destes fármacos.

Alguns valores comerciais de fármacos de origem natural são apresentados, a seguir. Pode-se observar que enquanto a codeína custa 650 dólares por kilo. Espantosamente os alcalóides da vinca chegam a 20 mil dólares o grama.

Tabela 1. Valores comerciais de alguns fármacos de origem natural

FÁRMACO	U\$
Codeína	650/kg
Morfina	1250/kg
Ésteres fórbico	2000/g
Alcalóides da vinca	5000/g
	20000/g
Taxol	1250/ampola

Não é de se estranhar que os países desenvolvidos são os que mais trabalham com substâncias bioativas. O levantamento realizado para conhecer os países que mais submetem amostras ao National Cancer Institute, mostrou que os EUA vêm em primeiro lugar, seguido pelo Japão e pelos países europeus.

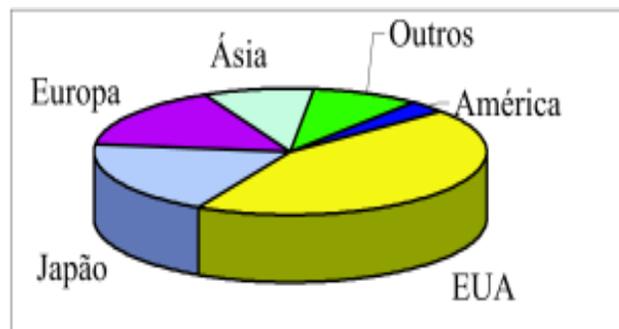


Figura 1. Países e continentes que submetem amostras de produtos naturais ao NCI

Contrária e surpreendentemente, a porcentagem da distribuição geográfica das florestas tropicais é inversamente proporcional à apresentada anteriormente sobre os países que mais isolam e testam substâncias ativas. Como é de conhecimento geral as florestas tropicais são tidas como se não a maior, mas como grande fonte de biodiversidade.

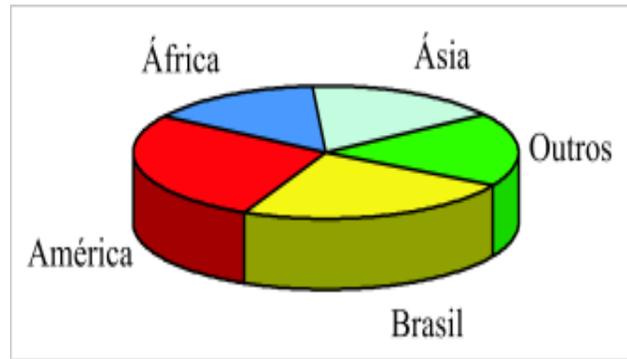


Figura 2. Distribuição geográfica das florestas tropicais

Hoje em dia, são conhecidas 119 substâncias que são extraídas de cerca de 90 espécies vegetais. Entretanto, existem aproximadamente 250000 espécies vegetais. De antemão pode-se considerar que poucas espécies foram exploradas do ponto de vista econômico. Sabe-se que o custo de desenvolvimento de um novo fármaco é de aproximadamente 550 milhões de dólares. Sendo que a indústria farmacêutica emprega 94 milhões e a sociedade arca com a maior parte (MENDELSON & BALICK, 1995).

Mendelsohn e Balick partiram dos dados disponíveis sobre desenvolvimento de novos fármacos e produziram um trabalho fantástico, em que, através de uma visão econômica, estimaram que existem 375 novos fármacos para serem descobertos nas florestas tropicais.

Os autores chegaram a este número, primeiro, considerando que a metade daquelas 250 mil espécies, ou seja, 125 mil ocorrem nas florestas tropicais. Depois foi considerado que cada espécie pode fornecer pelo menos três partes para estudo (raízes, caules/folhas e frutos) e, que cada uma destas partes pode fornecer pelo menos dois tipos de extratos (um apolar e um polar).

Este cálculo resulta então na possibilidade da existência de 750 mil extratos. Continuando o raciocínio, os pesquisadores chegaram ao número espantoso de 375 milhões de testes individuais a serem realizados em plantas das florestas tropicais. Isto considerando o status atual de doenças e de testes biológicos conhecidos que são de cerca de 500 tipos. Se estatisticamente sabe-se que somente um num total de 1 milhão de testes levam à produção de um novo fármaco, pode-se estimar, como os autores fizeram, que as florestas tropicais abrigam cerca de 375 novos fármacos.

Na realidade, aproximadamente 12% destes fármacos já foram descobertos, restando de fato 328 novos fármacos a serem descobertos. A (+)-tubocurarina representa um exemplo daqueles 12 fármacos que já foram descobertos a partir das florestas tropicais. Embora este número pode ser aumentado, visto que existem autores que chegam a estimar que as florestas abrigam 600 mil espécies e não somente aquelas 250 mil usadas inicialmente para o cálculo. Ainda se pode esquecer que existem outras fontes naturais, tais como os organismos marinhos, das quais os fármacos podem ser obtidos. O valor social agregado destes fárma-

cos em potencial a serem descobertos a partir das florestas tropicais é de cerca de 147 bilhões de dólares (328 x 449 milhões).

Pode-se observar que, nos primeiros dez anos, os custos de produção de um novo fármaco estão todos vin-

culados à pesquisa e desenvolvimento e não se vislumbra nada de lucro, o lucro é negativo. Esta situação só começa a mudar, a partir do 11º ano, quando o custo em P&D cai e é desviado para custo de produção e vendas. Chegando a ser zero após o 19/20 ano e a partir deste ponto tudo é lucro.

Tabela 2. Custos anuais e lucros associados à produção de fármacos

Ano	Custo em P&D	Custo em produção	Vendas	Valor líquido	Valor acumulativo
1-10	15.5	0	0	-15.5	-125.0
11	3.1	13.4	20	3.5	-122.9
13	3.1	46.7	75	25.2	-92.6
15	3.1	64.9	105	37.0	-59.6
17	3.1	80.0	130	46.9	-20.1
19	3.1	92.2	150	54.7	22.0
21	0	74.0	120	46.0	59.5
23	0	61.9	100	38.1	85.6
25	0	50.0	80	30.0	104.6
27	0	34.6	55	20.4	117.0
29	0	16.4	25	8.6	122.6

A pesquisa de novos agentes farmacologicamente ativos obtidos de fontes naturais por fermentações e extratos vegetais tem contribuído para a descoberta de novas substâncias bioativas de utilidade nos tratamentos diversas doenças humanas. Cerca de 60% dos agentes antitumorais e anti-infecciosos que são comercializados atualmente ou que estão em fase clínica final é derivada de produtos naturais.

Entre estes, destaca-se o (+)-Calanolideo A que tem mostrado ser um agente afetivo contra o vírus HIV-1, inclusive aquele resistente ao AZT ou outros nucleosídeos inibidores da Transcriptase Reversa. Além disso, esta cumarina presente em *Callophylum teysmannii* (Gutiferae) apresenta efeito sinérgico em combinação com os inibidores desta enzima (Transcriptase Reversa) que são utilizados no tratamento convencional da AIDS. Esta substância atualmente encontra-se na fase clínica de desenvolvimento, num consórcio entre uma estatal Malasiana e a companhia farmacêutica americana MedChem (SHU, 1998).

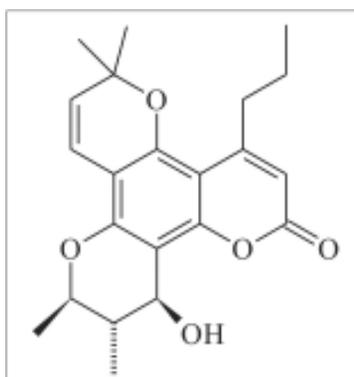


Figura 3. Calanolideo A

Forskolina, um diterpeno encontrado na planta indiana *Coleus forskolii*, demonstrou inicialmente atividade na diminuição da pressão sanguínea e apresentou propriedades cardioativas. No entanto, o derivado semissintético, solúvel em água, Colforsina dapronato, mostrou-se mais promissor. Este derivado possui efeitos reversíveis nos Sistema Nervoso Autônomo, Sistema Respiratório e Sistema Circulatório. Testes clínicos indicam que esta substância tem efeitos hemodinâmicos benéficos em pacientes com doenças cardíacas e no tratamento da asma (SHU, 1998).

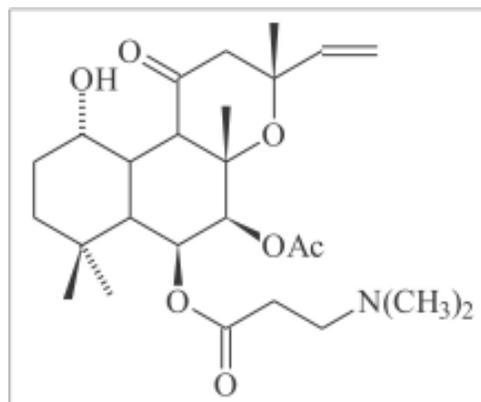


Figura 4. Derivado da Forskolina - Colforsina dapronato

Gomisina-A isolada de *Schisandra chinensis* é um outro exemplo de substância de origem natural que vem sendo testada clinicamente com o objetivo de desenvolver novos fármacos. Esta lignana apresenta ação hepatoprotetora. Outro hepatoprotetor é o derivado do produto natural silibina, denominado Idb-1016. A silibina é o flavanolignói-

de encontrado nos frutos de *Silybum marianum*. Este derivado, é um complexo formado pela silibina e fosfatidiliolina e encontra-se na fase III de desenvolvimento clínico como anti-hepatotóxico por uma companhia italiana (SHU, 1998).

Entretanto, a padronização de fitoterápicos mostra ser um ponto complexo, visto que, na maioria destes, a atividade é devida a uma mistura de constituintes e alguns deles ainda não identificados. *Matricaria recutita* L. (camomila)

é um dos exemplos que podem ser encontrados, cuja atividade anti-inflamatória é devida a presença de terpenóides (camazuleno, α -bisabolol) e flavonas (apigenina) (SCHULZ & TYLER, 1998).

Atualmente, a padronização de fitoterápicos é realizada em base a concentração de um p. a. único ou através de uma substância marcadora presente em um extrato

concentrado. No caso da padronização, através de uma substância marcadora, assume-se que se a mesma está presente numa quantidade apropriada também todos os demais componentes necessários estão igualmente representados, assegurando-se, com isto, uma atividade uniforme.

Outro método capaz de assegurar a uniformidade de ação de um fitoterápico, no qual a atividade pode ser devida a vários constituintes, é determinar a atividade de um extrato deste, através de métodos farmacológicos e clínicos e, após preparar um perfil químico qualitativo e quantitativo dos constituintes mais significantes. Assim, espera-se que outros extratos com o mesmo perfil tenham atividades fisiológicas idênticas (TYLER, 1999).

A esta metodologia dá-se o nome de fitoequivalência. Embora tais produtos, em vez de realmente fitoequivalentes, sejam, de fato, farmacologicamente ou terapeuticamente equivalentes. Este termo está bem estabelecido na literatura e continua sendo utilizado. Acredita-se que a evolução racional da fitoterapia fará com que produtos fitoequivalentes dominem o mercado, em detrimento de outros que não observem a fitoequivalência.

A seguir, encontra-se reunida cerca de 82 exemplos de plantas medicinais utilizadas na preparação de fitoterápicos, de atuação no sistema respiratório e gastrointestinal, no trato urinário, para indicações ginecológicas, pele e tecido conjuntivo, imunomoduladores. Observa-se que foram excluídos daqui aquelas plantas medicinais destinadas à produção de fitoterápicos de ação no SNC, como Gingko, kava-kava, hiperico etc (SCHULZ & TYLER, 1998). Mas não se pode esquecer o imenso potencial que apresentam as plantas nativas do Brasil para a produção de fitoterápicos e das quais se conhece quase nada.

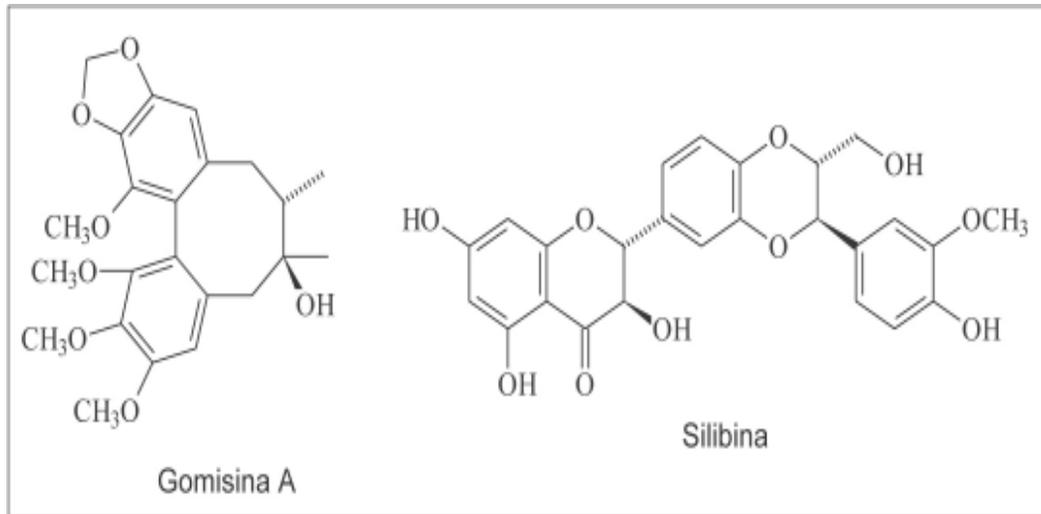


Figura 5. Exemplos de fármacos hepatoprotetores

O registro de medicamento fitoterápico foi recentemente estabelecido pela Resolução – RDC nº 17 de 24 de fevereiro de 2000, sendo este definido como: “Medicamento farmacêutico obtido por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente matérias primas vegetais, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais”.

Para a maioria dos fitoterápicos, os ingredientes específicos (p. a.) que determinam a atividade farmacológica do produto é desconhecida. Neste caso, a droga bruta (planta seca) ou o extrato total derivado desta podem ser considerado o componente ativo. Assim sendo os fitoterápicos em alguns casos são misturas complexas de substâncias que geralmente não exercem uma ação forte e imediata e cujos efeitos podem ser classificados como perceptíveis à imperceptíveis, ao longo do tempo.

A tendência observada para a fitoterapia é que esta, assim como no passado, desempenhará um papel cada vez mais importante na assistência à saúde da população. Desta forma, não se pode negar a importância da avaliação dos efeitos terapêuticos de cada um destes fitoterápicos, através de estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebos, envolvendo um número significativo de pessoas. Além do estabelecimento da atividade por meio de testes clínicos, outro aspecto relevante é a padronização desta atividade, de modo assegurar uma quantidade uniforme desta em cada dose (CALIXTO, 2000).

Tabela 3. Plantas medicinais utilizadas na preparação de fitoterápicos

SISTEMA RESPIRATÓRIO	ALÍVIO DO RESFRIADO (CHÁS)		<i>Salix alba, Sambucus nigra, Tilia platyphyllos, Filipendula ulmaria (Spiraea ulmaria)</i>
	ALÍVIO DA TOSSE	SUBSTÂNCIAS MUCILAGINOSAS EM CHÁS ANTITUSSÍGENOS	<i>Althea officinalis, Cetraria ericetorum, Verbascum densiflorum e V. phlomoides, Malva sylvestris, Malva neglecta, Plantago lanceolata</i>
		ÓLEOS ESSENCIAIS	<i>Pimpinella anisum, Eucalyptus spp, Foeniculum vulgare var. vulgare, Mentha piperita, Thymus vulgaris, Myroxylon balsamum.</i>
		EFEDRA	<i>Ephedra sinica, E. equisetina, E. intermedia</i>
EXPECTORANTE	SAPONINAS	<i>Hedera helix, Primula veris, Primula elatior, Quillaja saponaria, Polygala senega</i>	
	ÓLEOS ESSENCIAIS	<i>Pinus excelsa, Pinus silvestris, P. palustris, Abies spp, Melaleuca spp, Cymbopogon winterianus, Cymbopogon nardus</i>	
SISTEMA GASTROINTESTINAL	ANOREXIA E DISPEPSIA	COLAGOGOS	<i>Cynara scolymus L., Peumus boldus, Chelidonium majus</i>
		TÔNICOS	<i>Zingiber officinale, Gentiana lutea</i>
		CARMINATIVOS	<i>Mentha piperita, Carum carvi, Foeniculum vulgare, Pimpinella anisum</i>
		ENZIMAS DIGESTIVAS	<i>Carica papaya, Ananas comusus</i>
	GASTRITE E ÚLCERA		<i>Chamomilla recutita ou Matricaria recutita, Glycyrrhiza glabra</i>
	DIARRÉIA AGUDA	TANINOS	<i>Camellia sinensis, Quercus robur</i>
		OUTROS	<i>Papaver somniferum (Ópio), Ceratonia siliqua</i>
	CONSTIPAÇÃO	AGENTES DE VOLUME	<i>Linum usitatissimum, Algas do gênero Gelidium, Gracilaria, Gelidiella e Pterocladia (Agar), Sterculia tomentosa e S. wrens</i>
ANTRANÓIDES		<i>Rheum spp, Cassia angustifolia, Aloe spp</i>	
TRATO URINÁRIO	DOENÇAS INFLAMATÓRIAS	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	
	HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA	<i>Serenoa repens, Urtica dioica, Cucurbita pepo, Prunus africana</i>	
INDICAÇÕES GINECOLÓGICAS	DISTÚRBIOS MENTRUAIS: TPM, DISMENORRÉIA E NERVOSISMO ASSOCIADO À MENOPAUSA	<i>Vitex agnus-castus, Cimicifuga racemosa</i>	
PELE E TECIDOS CONJUNTIVOS	INFLAMAÇÃO E INJÚRIA NA PELE		<i>Matricaria recutita, Hamamelis virginiana, Calendula officinalis, Echinacea purpurea, Solanum dulcamara, Oenothera biennis, Centella asiatica</i>
	REMOÇÃO DE CONDILOMATA ACUMINATA		<i>Podophyllum peltatum</i>
	PÓS-TRAUMÁTICO		<i>Arnica montana, Symphytum officinale</i>
AGENTES QUE AUMENTAM RESISTÊNCIA ÀS DOENÇAS	ADAPTOGENO		<i>Panax ginseng, Eleutherococcus senticosus</i>
	IMUNOESTIMULANTE		<i>Echinaceae pallida, Viscum album, Quillaja saponaria</i>

De acordo com o *Information Resouces Inc.* hoje em dia, os dez fitoterápicos mais vendidos são: Ginseng, Alho, *Ginkgo biloba*, Echinacea, Erva-de-São-João, *Serenoa repens*, *Hidrastris canadensis*/echinaceae, Extrato de semente de *Vitex*, *Hidrastris canadensis*, *Oenothera biennis*.

A Business Communication Company (BCC) uma firma de pesquisa de mercado da Norwalk, Conn. estimou o mercado global para venda de drogas derivadas de plantas, em 1997, em US\$ 22,6 bilhões. Isto excetuando aquelas consideradas cosmeceúticas e nutracêuticas. Cerca da metade destas vendas vem de substâncias puras e a outra metade dos fitoterápicos. A BCC estima que este mercado de drogas derivadas de plantas vai caminhar numa Taxa de Crescimento Médio Anual (TCMA) de 6,3 %, para alcançar cerca de US\$ 34,7 bilhões até 2004.

Esta firma BCC divide o mercado de drogas derivadas de plantas em quatro categorias principais: terpenos, glicosídeos; alcalóides e miscelânea de substâncias. Terpenos, incluindo taxóides e esteróides, são esperados mostrar o maior aumento nas vendas com uma TCMA de 10,1 % para alcançar \$ 15,0 bilhões em vendas globais em 2004, a partir de um nível de \$ 7,7 bilhões em 1997. Glicosídeos são a segunda categoria de drogas derivadas de plantas e incluem flavonóides, saponinas, antraglicosídeos e digitálicos.

Em 1997, a venda global de drogas relacionadas a glicosídeos era de \$ 7,3 bilhões. Estes são projetados para aumentar numa TCMA de 4,8 % alcançando \$ 9,6 bilhões em 2004. Alcalóides que incluem beladonas, camptotecinas, opiáceos, rauwolfias e vincas tem a menor parte do mercado de drogas derivadas de plantas com vendas em

1997 de \$ 3,6 bilhões e uma TCMA de 2,4 % devendo alcançar \$ 4,14 bilhões em 2004. A última categoria inclui miscelânea de substâncias para as quais o p. a. não é bem caracterizado e ainda substâncias que são reproduzidas por síntese total. Nela encontram-se vitaminas derivadas de plantas, psoralen, efedrinas e salicilatos. Em 1997 as vendas globais eram de \$ 4,1 bilhões e é esperado o crescimento de 5 % ao ano para alcançar \$ 5,5 bilhões de vendas em 2004.

A seguir, encontram-se listados os valores alcançados pelas vendas das principais empresas mundiais, em abril de 1999. Estas vendas caem em três faixas: como a acima de 100 milhões, de 50 milhões e até 15 milhões de dólares.

Tabela 4. Vendas de suplementos botânicos em 1999

Companhia	U\$ milhões
1 Hauser	>100
2 Indena	>50
3 Henkel	30-50
4 Optipure (Chemco)	30-50
5 Flachsmann	30-50
6 Martin Bauer	30-50
7 Folexco/East Earth Herb	30-50
8 Botanicals Int. Powders	30-50
9 Schweizerhall	15-20
10 Euromed	15-20
11 Mafco	15-20
12 Triarco Industries	15-20
13 Sabinsa	15-20
14 MW International	10-15
15 AYSL	10-15
16 Quality Botanicals Int.	10-15
17 SKW Trostberg	10-15
18 PureWorld (Madis)	10-15
19 Technical Sourcing Int.	10-15
20 Arkopharma	10-15
21 Starwest Botanicals	10-15
22 Amway/Trout Lake Farm	10-15

Fonte: Nutrition Business Journal and Health Business Partners

A se considerar todas as etapas envolvidas na produção de fitoterápicos abaixo listadas e fármacos derivados de plantas e tudo que foi abordado anteriormente, espera-se que avanços nos processos biotecnológicos, especialmente métodos de cultivo de células e tecidos de plantas e, produção de espécies transgênicas, aliados à modelagem molecular de substâncias desempenham um papel cada vez mais significativo nos processos de produção de fitoterápicos e novos fármacos. Estas novas tecnologias aumentarão a utilização das plantas como fontes de recursos valiosos ou substâncias valiosas para a espécie humana. Espe-

ra-se que novos fármacos e fitoterápicos possam ser desenvolvidos a partir de espécies nativas, se houver o compromisso de programas institucionais e empresas, com a aplicação dos recursos necessários e a atuação da variedade de especialistas requerida.

Tabela 5. Etapas na produção de fitoterápicos

1	Seleção do material vegetal
2	Limpeza e avaliação física do material
3	Controle qualitativo e quantitativo
4	Extração e identificação do p.a
5	Extração do material com p.a, esterilização e concentração do extrato
6	Preparação do extrato seco
7	Controle físico, químico e microbiológico
8	Determinação quantitativa dos p.a
9	Aferição do extrato por meio de ajustes quantitativos do p.a
10	Preparação das formulações farmacêuticas
11	Controle físico, químico e microbiológico do produto final

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALICK, M. J., COX, P. A. *Plants, People, and Culture: The science of ethnobotany*. New York: Scientific American Library, 1997. 228 p.
- CALIXTO, J.B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz. J. Med. Biol. Res.* v.33, p.179-189, 2000.
- CRAGG, G. M., NEWMAN, D.J., SNADER, K.M. Natural products in drug discovery and development. *J. Nat. Prod.* v.60, p.52-60, 1997.
- DAVID, J. P., DAVID, J. M., *Planta Medicinalis. Fármacos Derivados de Plantas*. In: SILVA, P., *Farmacologia*, 6ª Ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 134-145.
- DE SMET, P. A. G. M. The role of plant-derived drugs and herbal medicines in healthcare. *Drugs* v.54, p.801-840, 1997.
- FARNSWORTH, N.R. Screening plants for new medicines. In: WILSON, E.O. *Biodiversity*. Washington: American Chemical Society, 1988, p. 83-97.
- GOTTLIEB, O. R., KAPLAN, M. A. Das plantas medicinais aos fármacos naturais. *Ciência Hoje* v.15, p.51-54, 1993.
- KINGHORN, A. D., BALANDRIN, M. Human medicinal agents from plants. Washington: American Chemical Society, 1993. p.356.
- KINGHORN, A. D., SEO, E.-K. Plants as sources of drugs. In: FULLER, G., MCKEON, T. A., BILLS, D. D. *Agricultural materials as renewable resources: Nonfood and industrial applications*. Washington: American Chemical Society, 1996, p. 179-193.
- MENDELSON, R., BALICK, M. J. The value of undiscovered pharmaceuticals in tropical forests. *Econ. Bot.* v.49, p. 223-228, 1995.
- SCHULZ, V., HÄNSEL, R., TYLER, V. E. *Rational Phytotherapy: A physicians' guide to herbal medicine*. Berlin: Springer, 1998. p. 306.
- SHU, Y.-Z. Recent natural products based drug development: A pharmaceutical industry perspective. *J. Nat. Prod.* v.61, p. 1053-1071, 1998.
- TYLER, V.E. Phytomedicines: Back to the future. *J. Nat. Prod.* v.62, p. 1589-1592, 1999.