



AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
SEGUNDA DIRETORIA
GERÊNCIA-GERAL DE ALIMENTOS
GERÊNCIA DE AVALIAÇÃO DE RISCOS E EFICÁCIA

PARECER Nº 0314753/24-2

Parecer Público de aprovação da segurança do Extrato de Tagetes erecta para uso em suplementos alimentares destinados a indivíduos acima de 19 anos, exceto gestantes e lactantes.

Este parecer baseou-se na documentação técnico-científica apresentada por Amway do Brasil Ltda /CNPJ: 58473398/0001-63 para a petição de avaliação de segurança de uso do Extrato da Flor de Tagetes erecta, marca Lutemax 2020®, para uso em suplementos alimentares destinado a indivíduos acima de 19 anos de idade, exceto gestantes e lactantes segundo as diretrizes da RDC nº 839, 14 de dezembro, de 2023.

Código e Assunto de Petição: 4109

Número do Processo: 25351.310973/2022-19

Número do Expediente: 4570054/22-6

1. Sumário das informações para identificação e caracterização do novo alimento ou novo ingrediente

A requerente informa que o Extrato da Flor de Tagetes erecta, marca Lutemax 2020® é obtido após a extração das flores de Tagetes erecta com hexano, saponificação para obtenção dos cristais de xantofilas, lavagem, filtração e subsequente purificação.

Para este ingrediente foram aprovadas as especificações do fabricante OmniActive Health Technologies Ltd.

Foram apresentados certificados de análise para 5 lotes do Lutemax 2020® comprovando que atende a especificação.

As informações fornecidas sobre a especificação e o processo de produção não levantam preocupações de segurança.

2. Síntese da avaliação de risco

O requerente solicitou o uso do ingrediente como fonte de luteína e zeaxantina indicadas para indivíduos a partir de 19 anos de idade, exceto gestante e lactantes, para suplementar no máximo 20 mg de luteína e 3 mg de zeaxantina por dia, quantidades essas já autorizadas na Instrução Normativa 28/18.

Os pesquisadores Ravikrishnan et al (2011) realizaram estudos toxicológicos com o ingrediente específico objeto desta petição – o Lutemax 2020. Além do ensaio de mutagenicidade, os autores realizaram estudo de toxicidade aguda e subcrônica deste. No estudo subcrônico, um grupo de ratos Wistar (composto por 10 indivíduos por sexo e grupo) recebeu doses do novo ingrediente via gavagem, sendo administradas quantidades de 0, 4.0, 40 ou 400 mg por quilograma de peso corporal por dia, ao longo de um período de 90 dias. Em comparação com o grupo controle, a administração do Extrato da flor de Tagetes erecta, comercializado como Lutemax™ 2020, não apresentou quaisquer alterações clinicamente relevantes em termos de sinais clínicos, exames oftalmológicos, pesos corporais, ganho de peso, consumo alimentar ou peso dos órgãos. Além disso, não foram observados efeitos toxicológicos de importância nos parâmetros de análise de urina, hematologia ou bioquímica, tanto ao final do estudo quanto durante o período de recuperação. A avaliação necropsópica ao final do estudo não revelou descobertas macroscópicas ou histopatológicas relacionadas à administração do novo ingrediente pela OmniActive Health Technologies Ltd. Conforme antecipado, os resultados do estudo concordam com os achados de Ravikrishnan et al. (2011), que estabeleceram que a dose sem efeito adverso observado (NOAEL) para o Extrato da flor de Tagetes erecta, na forma do Lutemax™ 2020, correspondeu à dose máxima testada de 400 mg/kg/ pc.c.por dia.

Os pesquisadores Ravikrishnan et al (2011) realizaram estudos de segurança com o Lutemax 2020®, incluindo ensaio de mutagenicidade com Salmonella typhimurium e não encontraram qualquer risco ou sinal de genotoxicidade que pudessem ser associados ao uso do concentrado de xantofilas.

O requerente também citou o estudo de Wang et al (2006), com doses mais altas do extrato de tagetes erecta para realizar o teste de Ames padrão com as concentrações de 334, 668 e 1335 µg/placa, na presença e na ausência de ativação metabólica (mistura S9). Não houve sinais de mutagenicidade nas doses testadas. Nesse estudo, foram examinados os efeitos mutagênicos e antimutagênicos usando o teste padrão de Ames. A clastogenicidade e a anticlastogenicidade da luteína foram avaliadas por meio de um teste de aberrações cromossômicas em células de ovário de hamster chinês (CHO). A conclusão desse estudo é de que a luteína apresentou resultados negativos em ambos os testes, sugerindo que é potencialmente segura para ser utilizada em suplementos alimentares em doses elevadas. Os efeitos protetores da luteína contra mutações e danos cromossômicos induzidos por mutagênicos e compostos clastogênicos neste estudo também sugerem que a luteína não é apenas segura, mas pode potencialmente ajudar a reduzir os riscos de doenças crônicas em seres humanos.

Ensaio de genotoxicidade conforme diretriz OECD 471 – mutação reversa foi realizado com um extrato de tagetes erecta utilizando Salmonella typhimurium TA1535, TA 1537, TA100 e TA98, bem como Escherichia coli WP2urvA (EFSA/FEEDAP, 2019). Na mesma avaliação do EFSA foi realizado o teste de micronúcleo feito in vitro com culturas de linfócitos periféricos humanos, na ausência e presença de ativação metabólica (mistura S9), de acordo com as diretrizes OECD 487, que conclui que o extrato de Tagetes erecta é seguro.

3. Síntese da Avaliação de eficácia

Não se aplica.

4. Conclusão da Anvisa

Os dados e a evidência científica apresentados não sugerem preocupações quanto à segurança do Extrato de Tagetes Erecta marca Lutemax 2020® nas condições e nos níveis de uso propostos. Dessa forma, considerando a documentação técnica apresentada, conclui-se que o processo especificado atende aos dispositivos legais da RDC 839/23.

4.1. Condições de aprovação:

- Nome do novo alimento ou novo ingrediente: Extrato da Flor de Tagetes erecta
- Fonte de obtenção: extração das flores de Tagetes erecta com hexano, saponificação para obtenção dos cristais de xantofilas, lavagem, filtração e subsequente purificação.
- Fabricante: OmniActive Health Technologies Ltd
- Especificação aprovada para o ingrediente: especificação própria do fabricante – Quadro 1
- Finalidade de uso: fonte de zeaxantina e luteína
- População alvo: Adultos acima de 19 anos. Exceto gestantes e lactantes.
- Condições de uso: uso oral em suplemento alimentar
- Os alimentos adicionados do Extrato de Tagetes erecta devem cumprir aos requisitos sanitários necessários para sua regularização, em atendimento ao art. 10 da Resolução RDC nº 839 de 14

de dezembro de 2023.

Os alimentos adicionados do EXTRATO DA FLOR DE TAGETES ERECTA devem cumprir aos requisitos sanitários necessários para sua regularização, em atendimento ao art. 10 da Resolução RDC nº 839 de 14 de dezembro de 2023.

Os novos alimentos e novos ingredientes aprovados para uso em produtos sob competência do Ministério da Agricultura e Pecuária devem atender aos requisitos sanitários necessários para sua regularização estabelecidos nas normas deste órgão.

A requerente deve atender a legislação aplicável no que se refere aos limites de contaminantes, padrões microbiológicos, aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia e requisitos específicos do regulamento técnico da(s) categoria(s) do(s) produto(s). Os ingredientes com finalidade exclusivamente industrial podem utilizar aditivos e coadjuvantes previstos no respectivo regulamento técnico correspondente ao produto final, nos limites e funções autorizados no regulamento.

A ANVISA pode rever este parecer frente a novas evidências que sugeriram que o Extrato da flor de Tagetes erecta representa um risco significativo para uso como alimento ou ingrediente alimentar.

A aprovação para uso do ingrediente na categoria de suplemento alimentar está condicionada à atualização da lista positiva da Instrução Normativa 28/18 conforme Art. 9º da RDC 839/2023.

5. Referências

- BENDICH A. 1988. The safety of β -carotene. *Nutrition and Cancer* 11: 207-214.
- BLESSO CN, ANDERSEN CJ, BOLLING BW, et al. 2013. Egg intake improves carotenoid status by increasing plasma HDL cholesterol in adults with metabolic syndrome. *Food Funct* 4(2): 213-221.
- BREITHAUPT DE, BAMEDI A. 2001. Carotenoid esters in vegetables and fruits: a screening with emphasis on beta-cryptoxanthin esters. *J Agric Food Chem* 49(4): 2064-2070.
- BREITHAUPT DE, SCHLATTERER J. 2005. Lutein and zeaxanthin in new dietary supplements — analysis and quantification. *Eur Food Res Technol* 220: 648-652.
- CALVO MM. 2005. Lutein: a valuable ingredient of fruit and vegetables. *Crit Rev Food Sci Nutr* 45(7-8): 671-696.
- CANFIELD LM, CLANDININ MT, DAVIES DP, et al. 2003. Multinational study of major breast milk carotenoids of healthy mothers. *Eur J Nutr* 42: 133-141.
- CAPEDE R, GEPANAYAO CP, CALIMON N, et al. 2010. Lutein-fortified infant formula fed to healthy term infants: evaluation of growth effects and safety. *Nutr J* 9: 22. doi: 10.1186/1475-2891-9-22.
- [CDC] US CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1998. National Health and Nutrition Examination Survey III: 1988-94 (NHANES III). US Centers for Disease Control and Prevention, Division of Health Examination Statistics, National Center for Health Statistics (NCHS). Hyattsville, MD. (citado por OMNIACTIVE HEALTH TECHNOLOGIES LTD., 2011).
- CHEW EY, CLEMONS TE, SANGIOVANNI JP, et al. 2013. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 309(19): 2005-2015. doi: 10.1001/jama.2013.4997. Erratum in: *JAMA* 2013; 310(2): 208.
- CONNOLLY EE, BEATTY S, LOUGHMAN J, et al. 2011. Supplementation with all three macular carotenoids: response, stability, and safety. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52(12): 9207-9217. doi: 10.1167/iov.11-8025.
- CRAFT NE, HAITEMA TB, GARNETT KM, et al. 2004. Carotenoid, tocopherol, and retinol concentrations in elderly human brain. *J Nutr Health Aging* 8: 156-162.
- DI MASCIO P, KAISER S, SIES H. 1989. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 275: 532-538.
- [EFSA] EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. 2008. Safety, bioavailability and suitability of lutein for the

particular nutritional use by infants and young children. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. European Food Safety Authority. EFSA J 823: 1-24.

— [EFSA] EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. EFSA PANEL ON FOOD ADDITIVES AND NUTRIENT SOURCES ADDED TO FOOD (ANS). 2011. Scientific Opinion on the re-evaluation of lutein (E 161b) as a food additive. EFSA J 9(5): 2144. [25 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2011.2144.

— [EFSA] EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. EFSA PANEL ON DIETETIC PRODUCTS, NUTRITION AND ALLERGIES (NDA). 2012. Statement on the safety of synthetic zeaxanthin as an ingredient in food supplements. EFSA J 10(10): 2891. [14 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2891.

— [EFSA/FEEDAP] EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. EFSA PANEL ON ADDITIVES AND PRODUCTS OR SUBSTANCES USED IN ANIMAL FEED. 2019. Scientific Opinion on the safety and efficacy of lutein and lutein/zeaxanthin extracts from *Tagetes erecta* for poultry for fattening and laying (except turkeys). EFSA J 17(5): 5698. [29 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2019.5698.

— FURR HC, CLARK RM. 1997. Intestinal absorption and tissue distribution of carotenoids. J Nutr Biochem 8: 364-377.

— GOULINET S, CHAPMAN MJ. 1997. Plasma LDL and HDL subspecies are heterogeneous in particle content of tocopherols and oxygenated and hydrocarbon carotenoids. Relevance to oxidative resistance and atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 17: 786-796.

— HAMMOND BR, FLETCHER LM, ROOS F, et al. 2014. A double-blind, placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on photostress recovery, glare disability, and chromatic contrast. Investigative Ophthalmology & Visual Sci 55(12): 8583-8589. doi:10.1167/iovs.14-15573.

— HANDELMAN GJ, NIGHTINGALE ZD, LICHTENSTEIN AH, et al. 1999. Lutein and zeaxanthin concentrations in plasma after dietary supplementation with egg yolk. Am J Clin Nutr 70: 247-251.

— HARIKUMAR KB, NIMITA CV, PREETHI KC, et al. 2008. Toxicity profile of lutein and lutein ester isolated from marigold flowers (*Tagetes erecta*). Int J Toxicol 27(1): 1-9. doi: 10.1080/10915810701876265.

— [IBGE] INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO. 2011. Tabela 1.1 - Consumo alimentar médio per capita e percentual de consumo fora do domicílio em relação ao total consumido, por sexo, segundo os alimentos - Brasil - período 2008-2009. In: Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. pp. 45-46.

— [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. 2000. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. The National Academies Press. Washington, DC. doi.org/10.17226/9810.

— KHACHIK F, BEECHER GR, SMITH CJJ. 1995. Lutein, lycopene, and their oxidative metabolites in chemoprevention of cancer. J Cell Biochem Suppl 22: 236-246.

— KHACHIK F, BEECHER GR, WHITTAKER NF. 1986. Separation, identification, and quantification of the major carotenoid and chlorophyll constituents in the extracts of several green vegetables by liquid chromatography. J Agric Food Chem 34: 603-616.

— KHACHIK F, LONDON E, DE MOURA FF, et al. 2006. Chronic ingestion of (3R,3'R,6'R)-lutein and (3R,3'R)-zeaxanthin in the female rhesus macaque. Invest Ophthalmol Vis Sci 47(12): 5476-5486. doi: 10.1167/iovs.06-0194.

KON IY, GMOSHINSKAYA MV, SAFRONOVA AI, et al. 2014. Growth and Tolerance Assessment of a Luteinfortified Infant Formula. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 17(2): 104-111. doi: 10.5223/pghn.2014.17.2.104.

— KOROBELNIK JF, ROUGIER MB, DELYFER MN, et al. 2017. Effect of Dietary Supplementation With Lutein, Zeaxanthin, and ω -3 on Macular Pigment: A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmology 135(11): 1259-1266. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.3398.

— KOSTIC D, WHITE WS, OLSON JA. 1995. Intestinal absorption, serum clearance, and interactions between lutein and β -carotene when administered to human adults in separate or combined oral doses. Am J Clin Nutr 62: 604-610.

- KRINSKY NI, JOHNSON EJ. 2005. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Aspects Med* 26(6): 459-516.
- LEO MA, AHMED S, ALEYNIK SI, et al. 1995. Carotenoids and tocopherols in various hepatobiliary conditions. *J Hepatol* 23: 550-556.
- MADHAVAN J, CHANDRASEKHARAN S, PRIYA MK, et al. 2018. Modulatory Effect of Carotenoid Supplement Constituting Lutein and Zeaxanthin (10:1) on Anti-oxidant Enzymes and Macular Pigments Level in Rats. *Pharmacogn Mag* 14(54): 268-274.
- McCUSKER MM, DURRANI K, PAYETTE J, et al. 2016. An eye on nutrition: The roles of vitamins, essential fatty acids, and antioxidants in age-related macular degeneration, dry eye syndrome, and cataract. *Clin Dermatol* 34: 276-285.
- MILLER NJ, SAMPSON J, CANDEIAS LP, et al. 1996. Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS Lett* 384: 240-242.
- MOELLER SM, JACQUES PF, BLUMBERG JB. 2000. The potential role of dietary xanthophylls in cataract and age-related macular degeneration. *J Am Coll Nutr* 19: 5228-5273.
- NIDHI B, BASKARAN V. 2013. Acute and subacute toxicity assessment of lutein in lutein-deficient mice. *J Food Sci* 78(10): T1636-T1642. doi: 10.1111/1750-3841.12256.
- OBANA A, GOHTO Y, NAKAZAWA R, et al. 2020. Effect of an antioxidant supplement containing high dose lutein and zeaxanthin on macular pigment and skin carotenoid levels. *Sci Rep* 10: 10262. doi.org/10.1038/s41598-020-66962-2.
- OMAYE ST, KRINSKY NI, KAGAN VE, et al. 1997. Beta-carotene: friend or foe? *Fundam Appl Toxicol* 40(2): 163-174.
- OMNIACTIVE HEALTH TECHNOLOGIES LTD. 2011. GRAS Notice GRN 385. 80 p.
- PÉREZ-GÁLVEZ A, MARTIN HD, SIES H, et al. 2003. Incorporation of carotenoids from paprika oleoresin into human chylomicrons. *Br J Nutr* 89(6): 787-793.
- PERRY A, RASMUSSEN H, JOHNSON EJ. 2009. Xanthophyll (lutein, zeaxanthin) content in fruits, vegetables, and corn and egg products. *J Food Comp Anal* 22: 9-15.
- RANARD KM, JEON S, MOHN ES, et al. 2017. Dietary guidance for lutein: consideration or intake recommendations is scientifically supported. *Eur J Nutr* 56: 37-42.
- RANGANATHAN A, HINDUPUR R, VALLIKANNAN B. 2016. Biocompatible lutein-polymer-lipid nanocapsules: Acute and subacute toxicity and bioavailability in mice. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 69: 1318-1327. doi: 10.1016/j.msec.2016.08.029.
- RAVIKRISHNAN R, RUSIA S, ILAMURUGAN G, et al. 2011. Safety assessment of lutein and zeaxanthin (Lutemax 2020): subchronic toxicity and mutagenicity studies. *Food Chem Toxicol* 49(11): 2841-2848. doi: 10.1016/j.fct.2011.08.011.
- RICE-EVANS CA, SAMPSON J, BRAMLEY PM, et al. 1997. Why do we expect carotenoids to be antioxidants in vivo? *Free Radical Res* 26: 381-398.
- ROBERTS RL, GREEN J, LEWIS B. 2009. Lutein and zeaxanthin in eye and skin health. *Clinics in Dermatology* 27:195-201.
- ROSENTHAL JM, KIM J, DE MONASTERIO F, et al. 2006. Dose-ranging study of lutein supplementation in persons aged 60 years or older. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47(12): 5227-5233. doi: 10.1167/iovs.05-1513. Erratum in: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(1): 17.
- RUBIN LP, CHAN GM, BARRETT-REIS BM, et al. 2012. Effect of carotenoid supplementation on plasma carotenoids, inflammation and visual development in preterm infants. *J Perinatol* 32(6): 418-424.
- SAJILATA MG, SINGHAL RS, KAMAT MY. 2008. The carotenoid pigment zeaxanthin - A review.

Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety 7: 29-50.

- SHAO A, HATHCOCK JN. 2006. Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene. *Regul Toxicol*

Pharmacol 45(3): 289-298.

— SIES H, STAHL W. 2003. Non-nutritive bioactive constituents of plants: lycopene, lutein and zeaxanthin. *Int J Vitam Nutr Res* 73: 95-100.

— THURNHAM DI, NORTHROP-CLEWES CA, PARACHA PI, et al. 1997. The possible significance of parallel changes in plasma lutein and retinol in Pakistani infants during the summer season. *Br J Nutr* 78: 775-784.

— ULBRICHT C. 2015. An evidence-based systematic review of lutein by the natural standard research collaboration. *J Diet Suppl* 12(4): 383-480.

— VAN HET HOF KH, BROUWER IA, WEST CE, et al. 1999. Bioavailability of lutein from vegetables is 5 times higher than that of beta-carotene. *Am J Clin Nutr* 70: 261-268.

— VISHWANATHAN R, SCHALCH W, JOHNSON EJ. 2016. Macular pigment carotenoids in the retina and occipital cortex are related in humans. *NutrNeurosci* 19: 95-101.

WANG M, TSAO R, ZHANG S, et al. 2006. Antioxidant activity, mutagenicity/anti-mutagenicity, and clastogenicity/anti-clastogenicity of lutein from marigold flowers. *Food Chem Toxicol* 44(9): 1522-1529. doi: 10.1016/j.fct.2006.04.005.

— [WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2019. World report on vision. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

— [WHO/JECFA] WORLD HEALTH ORGANIZATION/JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES. 2005. Evaluation of certain food additives: sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations (WHO technical report series; nº 928).

— [WHO/JECFA] WORLD HEALTH ORGANIZATION/JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES. 2014. Evaluation of certain food additives: seventy-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations (WHO technical report series; nº 990).

— [WHO/JECFA] WORLD HEALTH ORGANIZATION/JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES. 2016. Evaluation of certain food additives: eighty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations (WHO technical report series; nº 1000).

— [WHO/JECFA] WORLD HEALTH ORGANIZATION/JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES. 2019. Evaluation of certain food additives: eighty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations (WHO technical report series; nº 1014).

— YEMELYANOV AY, KATZ NB, BERNSTEIN PS. 2001. Ligand-binding characterization of xanthophylls carotenoids to solubilized membrane proteins derived from human retina. *Experim Eye Res* 72: 381-392.

Documento assinado eletronicamente por **VIVIANE MEGA DE ANDRADE ZALFA**, **Técnico**, em **29/05/2024**, às **10:22:32**, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm

Documento assinado eletronicamente por **LIGIA LINDNER SCHREINER**, **Conforme despacho: De acordo com o parecer técnico, Gestor**, em **29/05/2024**, às **16:24:26**, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm