



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 36, de 12 de junho de 2009.

D.O.U de 23/06/09

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o inciso IV do art. 11 e o art. 35 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso V e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 4 de junho de 2009,

adota a seguinte Consulta Pública e eu, Diretor Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução-RDC que dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de Drogas Vegetais Sujeitas a Notificação, em anexo.


Art. 2º Informar que a proposta de resolução estará disponível, na íntegra, durante o período de consulta no endereço eletrônico www.anvisa.gov.br e que as sugestões deverão ser encaminhadas por escrito para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, SIA, Trecho 5, Área Especial 57 Cidade: Brasília - DF CEP: 71.205-050 ou Fax: (061)3462-5730 ou e-mail: cp36.2009@anvisa.gov.br.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º a Agência Nacional de Vigilância Sanitária articular-se-á com os Órgãos e Entidades envolvidos, visando à consolidação do texto final.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO A

Formulário para envio de contribuições em Consulta Pública

 Agência Nacional de Vigilância Sanitária	FORMULÁRIO PARA ENVIO DE CONTRIBUIÇÕES EM CONSULTA PÚBLICA
---	---

Apresentação e orientações


Este Formulário possui a finalidade de enviar contribuições da sociedade para subsidiar a tomada de decisão sobre uma Consulta Pública elaborada pela Anvisa.

Por favor, para o preenchimento do Formulário observe as instruções abaixo:

- Após o preenchimento, este Formulário poderá ser enviado para a Anvisa por e-mail, fax ou correio, nos endereços indicados na Consulta Pública.
- Preencha todos os campos deste Formulário e envie seus comentários durante o período em que a Consulta Pública estiver aberta ao recebimento de contribuições.
- As contribuições recebidas fora do prazo, ou que não forem enviadas neste Formulário, não serão consideradas na elaboração do texto final do regulamento.
- A insuficiência ou imprecisão das informações prestadas neste Formulário poderá prejudicar a sua utilização pela Anvisa.
- As contribuições recebidas pela Anvisa serão publicadas e permanecerão à disposição de toda a sociedade no sítio eletrônico da Anvisa na internet.

- Esse processo contribuirá para a transparência e participação da sociedade e auxiliará a Anvisa na elaboração do texto final do regulamento proposto.

Muito obrigado pela sua participação!

 Agência Nacional de Vigilância Sanitária	FORMULÁRIO PARA ENVIO DE CONTRIBUIÇÕES EM CONSULTA PÚBLICA
---	---

Consulta Pública: nº _____ / ano _____

I. Identificação do participante

Nome Completo:		
Endereço:		
Cidade:		UF:
Telefone: ()	Fax: ()	E-mail:

1. Por favor, aponte abaixo qual o seu segmento. (Marque apenas uma opção)

- Consumidor (pessoa física)
- Associação ou entidade de defesa e proteção do consumidor
- Profissional de saúde (pessoa física)
- Entidade de classe ou categoria profissional de saúde
- Empresário ou proprietário de estabelecimento empresarial
- Associação ou entidade representativa do setor regulado
- Academia ou instituição de ensino e pesquisa
- Órgão ou entidade do Governo (Federal, Estadual ou Municipal)
- Outro. Especifique:

2. Como você tomou conhecimento desta Consulta Pública? (Pode marcar mais de uma resposta)

- Diário Oficial da União
- Site da Anvisa
- Ofício ou carta da Anvisa
- Outros sites
- Televisão
- Rádio
- Jornais e revistas
- Associação, entidade de classe ou instituição representativa de categoria ou setor da sociedade civil
- Amigos, colegas ou profissionais de trabalho
- Outro. Especifique:

3. De uma forma geral, qual sua opinião sobre a proposta em discussão? (Marque apenas uma opção)

- Fortemente favorável
- Favorável
- Parcialmente favorável
- Parcialmente desfavorável
- Desfavorável
- Fortemente desfavorável

II. Contribuições para a Consulta Pública

Texto atual publicado (quando houver)	Proposta (inclusão, exclusão ou nova redação)
--	--

Justificativa:	

Texto atual publicado (quando houver)	Proposta (inclusão, exclusão ou nova redação)
Justificativa:	

Texto atual publicado (quando houver)	Proposta (inclusão, exclusão ou nova redação)
Justificativa:	

Texto atual publicado (quando houver)	Proposta (inclusão, exclusão ou nova redação)
Justificativa:	

Apêndice I Roteiro de instruções para Consulta Pública

- 1- A participação no procedimento de consulta pública far-se-á mediante identificação dos interessados e utilização de formulário próprio.
- 2 - O formulário para envio de contribuições estará disponível no site da Anvisa no endereço www.anvisa.gov.br e poderá ser retirado na sede da Agência em Brasília ou ser obtido por fax mediante solicitação do interessado junto ao setor responsável pela consulta pública, conforme indicado no respectivo ato de convocação.
- 3- Serão recebidas as contribuições entregues pessoalmente na sede da Agência em Brasília ou enviadas por e-mail, fax ou carta, conforme orientações disponibilizadas no ato de convocação da consulta pública.
- 4- Todas as contribuições recebidas serão examinadas pela Anvisa e permanecerão à disposição do público no site da Agência no endereço www.anvisa.gov.br.
- 5- Não serão consideradas as contribuições enviadas fora do prazo estabelecido, as contribuições sem identificação ou as contribuições não contidas no formulário correspondente.
- 6- Ao término do prazo da consulta e após deliberação da Diretoria Colegiada será disponibilizado relatório contendo a análise das contribuições e justificativa do posicionamento institucional.

ANEXO

Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Fabricação de Drogas Vegetais Sujeitas a Notificação

1. GLOSSÁRIO:

Para os efeitos deste Regulamento, são adotadas as seguintes definições:

Amostra de referência

Amostra de matérias-primas e de produtos terminados conservados pelo fabricante, devidamente identificada, por um período definido após a data de vencimento do produto terminado. A quantidade de amostra deve ter pelo menos o dobro das unidades requeridas para efetuar todas as análises previstas em compêndios oficiais;

Área:

Espaço físico delimitado, onde são realizadas operações sobre condições ambientais específicas

Autorização de Funcionamento de Empresa

Autorização expedida pelo órgão sanitário competente necessária ao funcionamento de todos os estabelecimentos que exercem atividade de fabricação de drogas vegetais;

Boas práticas de fabricação de drogas vegetais sujeitas a notificação

Conjunto de medidas que visam assegurar que as plantas medicinais ou suas partes sejam consistentemente produzidas e controladas, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido.

Calibração

O conjunto de operações que estabelece, em condições específicas, a relação entre valores indicados por um instrumento ou sistema para medição, registro e controle, ou os valores representados por uma medida de material, bem como os valores conhecidos correspondentes de um padrão de referência. Devem ser estabelecidos limites de aceitação para os resultados de medição.

Certificação

Verificação, mediante inspeção sanitária, do cumprimento integral das Boas Práticas de Fabricação em determinada linha de produção em funcionamento.

Certificado de Boas Práticas de Fabricação

Documento legal emitido pela Autoridade Sanitária competente, atestando que determinada linha de produção da empresa cumpre com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação.

Contaminação

A introdução não desejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha, em matéria-prima, produto intermediário e/ou produto terminado durante as etapas de amostragem, produção, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte.

Contaminação cruzada

Contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado com outra matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado, durante o processo de produção.

Controle de qualidade

Conjunto de operações com o objetivo de verificar a conformidade com as especificações estabelecidas.

Controle de qualidade químico da droga vegetal

Conjunto de operações que permitem qualificar e/ou quantificar os constituintes químicos ativos ou não (marcadores) da matéria-prima e contaminantes.

Controle de qualidade microbiológico: conjunto de operações que permitem qualificar e quantificar o nível de contaminação microbiológica presente em todas as etapas do processamento até o produto acabado.

Controle em processo

Verificações realizadas durante a produção de forma a monitorar e, se necessário, ajustar o processo para garantir que o produto está conforme suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos também pode ser considerado como parte do controle em processo.

Decocção:

Preparação em que as substâncias são extraídas por fervura em água potável por um determinado período de tempo. Método indicado para partes de drogas vegetais com consistência rígida, tais como cascas, raízes, rizomas, caules e sementes;

Desvio de qualidade

Afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo.

Droga vegetal

Planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta, estabilização e/ou secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.

Embalagem:

Todas as operações, incluindo o envase e a rotulagem, pelas quais o produto a granel deve passar a fim de tornar-se produto terminado.

Embalagem primária

Acondicionamento que está em contato direto com o produto e que pode se constituir em recipiente, envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, destinado a envasar ou manter, cobrir ou empacotar matérias primas, produtos semi-elaborados ou produtos acabados;

Especificação

Documento descrevendo em detalhes os requisitos a que devem atender a droga vegetal ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação. As especificações servem como base da avaliação da qualidade.

Fabricação

Todas as operações que incluem a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados.

Fabricante

Detentor da Autorização de Funcionamento para fabricação de drogas vegetais sujeitas a notificação, expedida pelo órgão competente do Ministério da Saúde, conforme previsto na legislação sanitária vigente.

Folheto informativo:

Documento que acompanha o produto, cuja finalidade é orientar o usuário acerca da correta utilização da droga vegetal notificada, nos termos deste regulamento, não podendo apresentar designações, símbolos, figuras, desenhos, imagens, slogans e quaisquer argumentos de cunho publicitário;

Fórmula-mestra/Fórmula-padrão

Documento ou grupo de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem com as suas quantidades, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias para a produção de determinada quantidade de produto terminado. Além disso, fornece instruções sobre o processamento, inclusive sobre os controles em processo

Garantia da qualidade

É um conceito amplo que cobre todos os assuntos que podem influenciar de forma individual ou coletivamente a qualidade de um produto. Trata-se da totalidade das providências tomadas com o objetivo de garantir que a droga vegetal notificada esteja dentro dos padrões de qualidade exigidos, para que possa ser utilizado para os fins propostos. Portanto, a Garantia da Qualidade incorpora as BPF e outros fatores, incluindo o projeto e o desenvolvimento de um produto, que não estão contemplados na finalidade deste regulamento.

Inalação

Administração de produto pela inspiração de vapores http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/?!sisScript=../cgi-bin/decsserver/decsserver.xis&previous_page=homepage&task=exact_term&interface_language=p&search_language=p&search_exp=Anestésicos pelo trato respiratório;

Infusão

Preparação que consiste em verter água fervente sobre a planta e, em seguida, tampar ou abafar por um período de tempo determinado. Método indicado para materiais vegetais de consistência menos rígida tais como folhas, flores, inflorescências e frutos;

Instalação

Espaço físico delimitado acrescido das máquinas, aparelhos, equipamentos e sistemas auxiliares utilizados para executar os processos

Lote

Quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto terminado fabricado em um único processo ou série de processos, cuja característica essencial é a homogeneidade e qualidade dentro dos limites especificados. Na fabricação contínua, o lote corresponde a uma fração definida da produção. Algumas vezes é necessário dividir o lote em sub-lotes que posteriormente serão misturados para formar um lote homogêneo final.

Maceração

Preparação que resulta na retirada parcial ou total das substâncias presentes nas drogas vegetais, por meio do esgotamento da planta medicinal com água, à temperatura ambiente, por um período de tempo determinado. Esse método é indicado para drogas vegetais que possuam substâncias que se degradam com o aquecimento

Material de embalagem

Qualquer material, empregado no processo de embalagem de determinado produto farmacêutico.

Matéria-prima vegetal

Planta medicinal fresca, droga vegetal ou derivado de droga vegetal

Moagem

Operação que tem por objetivo diminuir o tamanho das partículas da droga vegetal, tornando-a adequada para a etapa seguinte do processo

Nomenclatura botânica: espécie**Notificação**

Prévia comunicação à autoridade sanitária federal, referente à fabricação, importação e distribuição de drogas vegetais sujeito a notificação.

Número de lote: Combinação definida de números e/ ou letras que identifica de forma única um lote em seus rótulos, documentação de lote, certificados de análise correspondentes, entre outros.

Ordem de produção de droga vegetal sujeita a notificação

Documento de referência para a produção de um lote de produto, que contempla as informações da formula-mestra/fórmula-padrão.

Pessoa Autorizada

Profissional habilitado, designado pela empresa, responsável pela liberação dos lotes de produtos terminados para sua distribuição e venda.

Planta medicinal

É uma espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos.

Plano Mestre de Validação (PMV)

O Plano Mestre de Validação é um documento de nível geral que estabelece um plano de validação para o projeto como um todo, resume a filosofia geral e a abordagem do fabricante com intuito de estabelecer um desempenho adequado. Ele provê informação sobre o programa de trabalho de validação do fabricante, define detalhes e cronograma para o trabalho a ser realizado, incluindo a definição de responsabilidades para a implementação do plano.

Prazo de Validade

Data limite para a utilização da droga vegetal notificada definida na norma para notificação de drogas vegetais ou pelo fabricante, com base nos seus respectivos testes de estabilidade, mantidas as condições de armazenamento e transporte estabelecidas pelo mesmo.

Procedimento Operacional Padrão (POP)

Procedimento escrito autorizado fornecendo instruções para realizar operações não necessariamente específicas a um dado produto ou material, mas de natureza geral (por exemplo, operação, manutenção e limpeza de equipamentos; validação; limpeza de instalações e controle ambiental; amostragem e inspeção. Certos procedimentos podem ser usados para suplementar a documentação mestre de produção de lote de um produto específico.

Produção

Todas as operações envolvidas no preparo de determinado droga vegetal notificada, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto terminado.

Produto a granel

Qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem..

Produto intermediário

Produto parcialmente processado que deve passar por mais etapas de fabricação antes de se tornar um produto a granel.

Produto terminado

Produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final.

Produto devolvido: Produto terminado, comercializado e expedido, devolvido ao fabricante.

Protocolo de Validação (PV)

Documento que descreve as atividades a serem realizadas na validação, incluindo os critérios de aceitação para a aprovação de um processo produtivo ou parte deste para uso em rotina.

Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO)

Promoção e preservação da saúde do conjunto dos trabalhadores. É a parte integrante do conjunto mais amplo de iniciativas da empresa no campo da saúde dos trabalhadores. Deverá considerar as questões incidentes sobre o indivíduo e a coletividade de trabalhadores, privilegiando o instrumental clínico-epidemiológico na abordagem da relação entre sua saúde e o trabalho. Deverá ter caráter de prevenção, rastreamento e diagnóstico precoce dos agravos à saúde relacionados ao trabalho, inclusive de natureza sub-clínica, além da constatação da existência de casos de doenças profissionais ou danos irreversíveis à saúde dos trabalhadores.

Qualificação

Conjunto de ações realizadas para atestar e documentar que quaisquer instalações, sistemas e equipamentos estão propriamente instalados, e/ou funcionam corretamente e levam aos resultados esperados. A qualificação é freqüentemente uma parte da validação (o estágio inicial), mas as etapas individuais de qualificação não constituem, sozinhas, uma validação de processo.

Quarentena

Situação de matérias-primas, materiais de embalagem, intermediários ou produtos a granel ou terminados isolados fisicamente ou por outros meios eficazes, enquanto se espera uma decisão sobre sua liberação, rejeição ou reprocessamento.

Reanálise

Análise realizada em droga vegetal, previamente analisada e aprovada, para confirmar a manutenção das especificações estabelecidas pelo fabricante, dentro do seu prazo de validade.

Reconciliação

Procedimento que tem como objetivo fazer uma comparação nas diferentes etapas de produção de um lote de produto, entre a quantidade real de produção e a quantidade teórica estabelecida.

Recuperação:

Incorporação total ou parcial de lotes anteriores, de qualidade comprovada, a outro lote, em uma etapa definida da produção.

Registro de lote:

Conjunto de documentos relacionados à fabricação de um determinado lote de produto terminado. Tais documentos descrevem os procedimentos de produção e registram todas as operações relacionadas à qualidade do lote.

Relatório de Validação (RV)

Documento no qual os registros, resultados e avaliação de um programa de validação são consolidados e sumarizados. Pode também conter propostas para a melhoria dos processos e/ou equipamentos.

Reprocesso: retrabalho de todo ou de parte de um lote de produto fora de um ou mais parâmetros de qualidade estabelecidos, a partir de uma etapa definida de produção, de forma que sua qualidade possa tornar-se aceitável através de uma ou mais operações adicionais. O reprocessamento deve ser previamente autorizado e realizado de acordo com procedimentos aprovados.

Responsável Técnico

A pessoa reconhecida pela autoridade regulatória nacional como tendo a responsabilidade de garantir que cada lote de produto terminado tenha sido fabricado, testado e aprovado para liberação em consonância com as leis e normas em vigor no país.

Revalidação

Repetição da validação de um processo (ou parte deste) aprovado para assegurar que este continua cumprindo com os requisitos estabelecidos

Validação

Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

Validação concorrente

Validação realizada durante a rotina de produção de produtos destinados para venda.

Validação de limpeza

Evidência documentada que demonstre que os procedimentos de limpeza removem resíduos a níveis pré-determinados de aceitação, levando em consideração fatores tais como tamanho do lote, dose, toxicologia e tamanho do equipamento.

Validação de processo

Evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que um processo específico produzirá um produto de forma consistente, que cumpra com as especificações pré-definidas e características de qualidade.

Validação prospectiva

Validação realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto, com base em uma análise de risco do processo produtivo, o qual é detalhado em passos individuais; estes, por sua vez são avaliados com base na experiência passada para determinar se os mesmos podem ocasionar situações críticas.

Validação retrospectiva

Envolve a avaliação da experiência passada de produção, sob a condição de que a composição, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados.

Verificação

A aplicação de métodos, procedimentos, testes e outras avaliações, além do monitoramento, para determinar o cumprimento com os princípios de BPF.

Sala

Ambiente envolto por paredes em todo seu perímetro e com porta(s);

Sanitização

A fabricação de droga vegetal notificada exige um alto nível de sanitização e higiene que deve ser observado em todos os seus procedimentos. As atividades de sanitização e higiene devem abranger pessoal, instalações, equipamentos e aparelhos, materiais de produção e recipientes, produtos para limpeza e desinfecção e qualquer outro aspecto que possa constituir fonte de contaminação para o produto. As fontes potenciais de contaminação devem ser eliminadas através de um amplo programa de sanitização e higiene.

Vestiário

Área para guarda de pertences pessoais, troca e colocação de uniformes.

2. CONSIDERAÇÕES GERAIS

As drogas vegetais sujeitas a notificação somente devem ser produzidas por fabricantes licenciados, detentores de Autorização de Funcionamento para fabricar, importar e distribuir droga vegetal sujeita a notificação que tenham suas atividades regularmente inspecionadas pelas Autoridades Sanitárias competentes. Este regulamento delinea os procedimentos e as práticas que o fabricante deve aplicar para assegurar que as instalações, métodos, processos, e sistemas de controles usados para a fabricação de droga vegetal notificada sejam adequados de modo a garantir qualidade, permitindo seu uso seguro.

Os requisitos dessa norma referem-se ao Regulamento Técnico que dispõe sobre notificação de drogas vegetais, em vigor.

O fabricante é responsável pela qualidade das drogas vegetais sujeitas a notificação por ele fabricadas, assegurando que os produtos são adequados aos fins aos quais se destinam e cumprem com os requisitos estabelecidos em sua notificação.

O cumprimento destas diretrizes de BPF é responsabilidade da administração superior da empresa e exige a participação e o compromisso dos funcionários nos diversos departamentos e em todos os níveis da organização, das empresas fornecedoras e dos distribuidores. Para que o objetivo de qualidade seja atingido de forma confiável, deve haver um sistema de Garantia da Qualidade totalmente estruturado e corretamente implementado, que incorpore as BPF. Esse sistema deve estar totalmente documentado e ter sua efetividade monitorada. Todas as partes do sistema de Garantia da Qualidade devem estar constituídas por pessoal competente e habilitado, além de possuir espaço, equipamentos e instalações suficientes e adequadas.

As operações de produção e controle devem estar claramente especificadas por escrito e as exigências de BPF cumpridas.

As drogas vegetais sujeitas a notificação não devem ser liberadas antes que as pessoas autorizadas tenham certificado que cada lote foi produzido e controlado de acordo com os requisitos da notificação.

Devem ser fornecidas instruções e tomadas as providências necessárias para garantir que as drogas vegetais sujeitas a notificação sejam armazenadas, distribuídas e subseqüentemente manuseadas, de forma que a qualidade do produto seja mantida por todo o prazo de validade.

3. Boas Práticas de Fabricação para Drogas Vegetais Sujeitas a Notificação.

3.1 Boas Práticas de Fabricação é a parte da Garantia da Qualidade que assegura que as drogas vegetais sujeitas a Notificação são consistentemente produzidas e controladas, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pela notificação. O cumprimento das BPF está dirigido primeiramente à diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados através da realização de ensaios nos produtos terminados. Os riscos são constituídos essencialmente por: contaminação-cruzada, contaminação por partículas e troca ou mistura de droga vegetal. As BPF determinam que:

- (a) todos os processos de fabricação devem ser claramente definidos e sistematicamente revisados em função da experiência adquirida. Além disso, devem mostrar ser capazes de fabricar droga vegetal sujeito a notificação, dentro dos padrões de qualidade exigidos, atendendo às respectivas especificações;
- (b) sejam realizadas as qualificações e validações necessárias;
- (c) sejam fornecidos todos os recursos necessários, incluindo:
 - (i) pessoal qualificado e devidamente treinado;
 - (ii) instalações e espaço adequados;
 - (iii) equipamentos e serviços adequados;
 - (iv) materiais, recipientes e rótulos apropriados;
 - (v) procedimentos e instruções aprovados;
 - (vi) armazenamento e transporte adequados;
 - (vii) instalações, equipamentos e pessoal qualificado para controle em processo;
- (d) as instruções e os procedimentos devem ser escritos em linguagem clara, inequívoca e serem aplicáveis de forma específica às instalações utilizadas;
- (e) os operadores devem ser treinados para desempenharem corretamente os procedimentos;
- (f) devem ser feitos registros (manualmente e/ou através de instrumentos de registro) durante a produção para demonstrar que todas as etapas constantes nos procedimentos e instruções foram seguidas e que

- a quantidade e a qualidade do produto obtido estão em conformidade com o esperado. Quaisquer desvios significativos devem ser registrados e investigados;
- (g) os registros referentes à fabricação e distribuição, que possibilitam o rastreamento completo de um lote, sejam arquivados de maneira organizada e de fácil acesso;
 - (h) o armazenamento adequado e a distribuição dos produtos devem minimizar qualquer risco à sua qualidade;
 - (i) esteja implantado um sistema capaz de recolher qualquer lote, após sua venda ou fornecimento;

4. Sanitização e Higiene

4.1 A produção de droga vegetal sujeita a notificação exige um alto nível de sanitização e higiene que deve ser observado em todos os procedimentos de fabricação. As atividades de sanitização e higiene devem abranger pessoal, instalações, equipamentos e aparelhos, materiais de produção e recipientes, produtos para limpeza e desinfecção e qualquer outro aspecto que possa constituir fonte de contaminação para o produto. As fontes potenciais de contaminação devem ser eliminadas através de um amplo programa de sanitização e higiene.

5. Qualificação e Validação

5.1 Em consonância com as BPF, a empresa deve identificar quais os trabalhos de qualificação e validação são necessários para comprovar que todos os aspectos críticos de operação sejam controlados.

5.2 Os elementos chave de um programa de qualificação e validação de uma empresa devem ser claramente definidos e documentados em um plano mestre de validação.

5.3 A qualificação e a validação devem estabelecer e comprovar que:

- (a) as instalações, utilidades, equipamentos e processos foram projetados em consonância com as exigências de BPF (qualificação de projeto, ou QP);
- (b) as instalações, utilidades e equipamentos foram construídos e instalados de acordo com as suas especificações de projeto (qualificação de instalação, ou QI);
- (c) as instalações, utilidades e equipamentos operam de acordo com suas especificações planejadas (qualificação de operação, ou QO);
- (d) um processo específico produzirá consistentemente um produto que atenda suas especificações e atributos de qualidade (validação de processo ou VP, também chamada de qualificação de desempenho, ou QD).

5.4 Qualquer aspecto da operação, incluindo mudanças significativas nas instalações, local, equipamentos ou processos, que possam afetar a qualidade do produto, direta ou indiretamente, deve ser qualificado e/ou validado.

5.5 A qualificação e a validação não devem ser consideradas exercícios únicos. Após a aprovação do relatório de qualificação e/ou validação deve haver um programa contínuo de monitoramento, o qual deve ser embasado em uma revisão periódica.

5.6 O compromisso da manutenção da situação de qualificação/validação deve estar descrito nos documentos relevantes da empresa, como o manual de qualidade ou plano mestre de validação.

5.7 A responsabilidade pela realização da validação deve ser claramente definida.

5.8 Os estudos de validação são uma parte essencial das BPF e devem ser conduzidos de acordo com protocolos pré-definidos e aprovados.

5.9 Deve ser preparado e arquivado um relatório contendo os resultados e conclusões.

5.10 Os processos e procedimentos devem ser estabelecidos com base nos resultados da validação realizada.

5.11 Devem ser validados também os procedimentos de limpeza, as metodologias analíticas e os sistemas computadorizados.

6. Reclamações/Recolhimento

6.1. Todas as reclamações e demais informações referentes à droga vegetal sujeito a notificação com possíveis desvios de qualidade, devem ser cuidadosamente investigadas e registradas de acordo com procedimentos escritos. Devem ser tomadas as ações corretivas.

6.2 Deve ser designada uma pessoa responsável pelo recebimento das reclamações e pelas medidas a serem adotadas.

6.3 Em caso de reclamação de possíveis desvios de qualidade de droga vegetal sujeito a notificação devem ser adotados procedimentos escritos que descrevam as ações a serem adotadas, incluindo a necessidade de realizar um provável recolhimento.

6.4 A empresa deve identificar se uma reclamação é procedente de falsificação e adotar as medidas pertinentes.

6.5 Todas as decisões e medidas tomadas como resultado de determinada reclamação devem ser registradas e citadas nos registros do lote correspondente.

6.6 Deve haver um sistema que retire imediata e efetivamente do mercado a droga vegetal sujeito a notificação que apresente desvios de qualidade ou que esteja sob suspeita.

6.7 Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados em áreas separadas e seguras, enquanto aguardam decisão sobre seu destino.

7. Contratos

7.1. O contrato de terceirização deverá atender as condições prevista na legislação vigente, e a aprovação final para a liberação do produto para comercialização, deve ser realizada pela pessoa autorizada do contratante.

8. Auto-inspeção e auditorias de qualidade

O objetivo da auto-inspeção é avaliar o cumprimento por parte do fabricante das BPF em todos os aspectos de produção e controle de qualidade. O programa de auto-inspeção deve ser planejado para detectar quaisquer eventualidades na implementação das BPF e para recomendar as ações corretivas necessárias. A equipe responsável pela auto-inspeção deve consistir de pessoal capaz de avaliar a implementação das BPF de forma objetiva. Todas as recomendações de ações corretivas devem ser implementadas. O procedimento de auto-inspeção deve ser documentado e deve haver um programa eficaz de acompanhamento. A frequência com que as auto-inspeções são conduzidas pode depender dos requerimentos da empresa, devendo ser preferencialmente realizadas pelo menos uma vez ao ano. A frequência deve estar estabelecida em procedimento.

9. Pessoal

9.1 Deve haver pessoal qualificado em quantidade suficiente para desempenhar todas as atividades, pelas quais o fabricante é responsável. Todas as responsabilidades individuais devem estar estabelecidas em procedimentos escritos e ser claramente compreendidas por todos os envolvidos.

9.2 O fabricante deve ter um número adequado de pessoal com as qualificações necessárias e experiência prática. As responsabilidades atribuídas a qualquer funcionário não devem ser tão extensas a ponto de apresentar riscos à qualidade do produto.

9.3 A empresa deve ter um organograma. Todos os funcionários em situações de responsabilidade devem ter suas atribuições específicas escritas e autoridade suficiente para desempenhá-las. Suas atribuições podem ser delegadas a substitutos designados, que tenham o nível de qualificação satisfatório. Não pode haver sobreposição nas responsabilidades do pessoal no que se refere à aplicação das BPF.

9.4 Todo o pessoal deve conhecer os princípios das BPF e receber treinamento inicial e contínuo, incluindo instruções de higiene de acordo com a necessidade. Todo o pessoal deve ser motivado a apoiar a empresa na manutenção dos padrões de qualidade.

9.5 Devem ser tomadas medidas para evitar que pessoas não autorizadas entrem nas áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade. O pessoal que não trabalha nessas áreas não deve usá-las como passagem para outras áreas.

9.6 O pessoal principal inclui os responsáveis por produção, garantia de qualidade, controle de qualidade e o Responsável Técnico. A responsabilidade pela produção e controle de qualidade deve ser independente. Pode ser necessário delegar algumas das funções, no entanto, a responsabilidade não pode ser delegada.

9.7 A liberação para comercialização de um lote de droga vegetal sujeita a notificação deve ser realizada pela garantia de qualidade ou por pessoa qualificada e designada para exercer a função.

11. Treinamento

11.1 O fabricante deve, mediante um programa escrito e definido, treinar as pessoas envolvidas nas áreas de produção, nos laboratórios de controle de qualidade, bem como todo pessoal cujas atividades possam interferir na qualidade do produto.

11.2 Além de treinamento básico sobre a teoria e prática de BPF de drogas vegetais sujeitas a notificação, o pessoal recém contratado deve também receber treinamento específico a sua posição de trabalho. Também deve ser dado treinamento contínuo e a sua efetividade prática deve ser avaliada periodicamente. Devem estar disponíveis programas aprovados de treinamento e devem ser mantidos os registros de treinamento.

11.3 O conceito de garantia de qualidade e todas as medidas que auxiliam seu entendimento e implementação devem ser totalmente discutidos durante as sessões de treinamento.

11.4 Visitantes ou pessoal não treinados, não devem adentrar as áreas de produção e controle de qualidade. Caso seja inevitável, devem receber previamente as informações relevantes, em particular sobre higiene pessoal, bem como a vestimenta de proteção apropriada, devendo ser acompanhadas por profissional designado.

12. Higiene pessoal

12.1 Todos os funcionários devem ser submetidos a exames de saúde para admissão e posteriormente a exames periódicos, necessários às atividades desempenhadas, de acordo com legislação específica em vigor.

12.2 Todo o pessoal encarregado do manuseio de matérias-primas vegetais e drogas vegetais sujeitas a Notificação deve ser treinado nas práticas de higiene pessoal. Todas as pessoas envolvidas nos processos de fabricação devem cumprir com as normas de higiene; particularmente, devem ser instruídas a lavarem suas mãos antes de entrarem nas áreas de produção. Para que isto seja obedecido, devem ser afixados sinais instrutivo.

12.3 As pessoas com suspeita ou confirmação de enfermidade ou lesão exposta que possa afetar de forma adversa a qualidade dos produtos, não podem manusear matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários e a granel ou produtos terminados até que sua condição de saúde não represente risco ao produto.

12.4 Todos os funcionários devem ser instruídos e incentivados a relatar a seu supervisor imediato quaisquer condições, relativas à produção, ao equipamento ou ao pessoal, que considerem que possam interferir adversamente nos produtos.

12.5 Deve ser evitado o contato direto entre as mãos do operador e as matérias-primas, os materiais de embalagem primária e os produtos intermediários ou a granel.

12.6 Para que seja assegurada a proteção do produto contra contaminação, os funcionários devem usar vestimentas limpas e apropriadas a cada área de produção.

12.7 Os uniformes devem ser fornecidos pelo fabricante conforme procedimentos escritos. A lavagem dos uniformes é de responsabilidade da empresa.

12.8 Para que seja assegurada a proteção dos funcionários, o fabricante deve disponibilizar Equipamento de Proteção Coletiva (EPC) e Equipamento de Proteção Individual (EPI) de acordo com as atividades desenvolvidas.

12.9 É proibido fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos pessoais nas áreas de produção, do laboratório de controle de qualidade e de armazenamento ou em quaisquer outras áreas em que tais ações possam influir adversamente na qualidade do produto.

13. Instalações

13.1 As instalações devem ser localizadas, planejadas, construídas, adaptadas e mantidas para se adequar às operações a serem realizadas.

13.2 Seu projeto deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer efeito adverso que possa afetar a qualidade dos produtos.

13.3 As instalações devem ser mantidas em bom estado de conservação, higiene e limpeza. Deve ser assegurado que as operações de manutenção e reparo não representem qualquer risco à qualidade dos produtos.

13.4 As instalações devem ser limpas e, quando aplicável, desinfetadas de acordo com procedimentos escritos detalhados. Devem ser mantidos registros das limpezas.

13.5 O fornecimento de energia elétrica, iluminação, ar condicionado (temperatura e umidade) e ventilação, devem ser apropriados, de modo a não afetar direta ou indiretamente as drogas vegetais sujeitas a notificação durante os processos de fabricação e armazenamento ou o funcionamento adequado dos equipamentos.

13.6 As instalações devem ser planejadas e equipadas de forma a oferecer a máxima proteção contra a entrada de insetos, pássaros ou outros animais. Deve haver um procedimento para controle de roedores e pestes.

13.7 As instalações devem ser planejadas para garantir o fluxo lógico de materiais e pessoal.

13.7 Áreas auxiliares:

13.7.1 As salas de descanso e refeitórios devem ser separados das áreas de fabricação e controle.

13.7.2 As instalações dos vestiários e sanitários devem ser facilmente acessíveis e apropriadas para o número de usuários. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas de produção ou armazenamento e devem estar sempre limpos e sanitizados.

13.7.3 As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas de produção, Controle da Qualidade e demais áreas. Caso as ferramentas e as peças de reposição sejam mantidas nas áreas de produção, essas devem estar em locais reservados e perfeitamente identificados para este fim. .

13.8 Áreas de armazenamento:

13.8.1 As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para possibilitar o estoque ordenado de várias categorias de materiais e produtos: matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e produtos terminados, em sua condição de quarentena, aprovado, reprovado, devolvido ou recolhido, com a segregação e separação apropriadas ou possuir sistema que permita a organização das diferentes categorias e condições.

13.8.2 As áreas de armazenamento devem ser projetadas ou adaptadas para assegurar as condições ideais de armazenamento. Devem ser limpas, secas, organizadas e mantidas dentro de limites aceitáveis de temperatura e umidade

13.8.3 As áreas de recebimento e expedição devem ser separadas e devem proteger os materiais e produtos das variações climáticas. Na impossibilidade de separação, procedimentos apropriados devem ser adotados para evitar misturas. As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas para permitir que os recipientes sejam limpos, se necessário, antes do armazenamento.

13.8.4 Os produtos em quarentena devem estar em área restrita e separada na área de armazenamento. Essa área deve ser claramente demarcada e o acesso às mesmas somente pode ser efetuado por pessoas autorizadas. Qualquer outro sistema que substitua a quarentena física deve oferecer níveis de segurança equivalentes.

13.8.5 O armazenamento de materiais ou produtos devolvidos, reprovados ou recolhidos deve ser efetuado em área segregada e identificada

13.8.6 O armazenamento de materiais impressos relacionados com as BPF deve ser efetuado de forma segura, com acesso restrito, evitando misturas e desvios; devem ser manuseado por pessoal designado, seguindo procedimentos definidos e escritos.

13.9 Área de Amostragem

13.9.1 Deve haver uma área separada para amostragem de matérias-primas. Caso a amostragem seja realizada na área de armazenamento, deve ser conduzida de forma a evitar contaminação ou contaminação cruzada.

13.10 Área de pesagem:

13.10.1 As salas ou áreas destinadas à pesagem das matérias-primas podem estar localizadas no almoxarifado ou na área de produção. As salas devem ser projetadas exclusivamente para esse fim, possuindo sistema de exaustão, quando aplicável, que evite a ocorrência de contaminação cruzada

13.11 Área de produção:

13.11.1 As instalações físicas devem estar dispostas, segundo o fluxo operacional contínuo, de forma a permitir que a produção corresponda à seqüência das operações de produção e aos níveis exigidos de limpeza.

13.11.2 As áreas de produção e de armazenamento durante o processo devem permitir o posicionamento lógico e ordenado dos equipamentos e dos materiais, de forma a minimizar o risco de mistura entre diferentes drogas vegetais e evitar a ocorrência de contaminação cruzada.

13.11.3 Nas áreas onde as matérias-primas, os materiais de embalagem primários, os produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente, as superfícies interiores (paredes, piso e teto) devem ser revestidas de material liso, impermeável lavável e resistente, livres de juntas e rachaduras, de fácil limpeza, permitindo a desinfecção.

13.11.4 As tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras instalações devem ser projetadas e instaladas de modo a facilitar a limpeza. Sempre que possível o acesso para manutenção deve estar localizado externamente as áreas de produção.

13.11.5 Os ralos devem ser de tamanho adequado, sifonados, para evitar os refluxos de líquidos ou gás e mantidos fechados. Sempre que possível, deve ser evitada a instalação de canaletes abertos. Se necessários, devem ser rasos para facilitar a limpeza e a desinfecção.

13.11.6 Na produção exige que se dê atenção particular às áreas onde se realiza o processamento das etapas que geram poeira, devendo ser providas de sistema de exaustão adequado, inclusive com coleta do produto de exaustão, não permitindo que o pó contamine o ar externo.

13.12 Área de controle de qualidade

13.12.1 Os laboratórios de controle de qualidade devem ser separados das áreas de produção.

13.12.2 Os laboratórios de controle de qualidade devem ser planejados para se adequar às operações a serem realizadas neles. Deve existir espaço suficiente para evitar misturas e contaminação cruzada. Deve haver espaço de armazenagem adequado para amostras, padrões de referência, solventes, reagentes e registros.

13.12.3 O projeto dos laboratórios deve considerar a adequabilidade dos materiais de construção, prevenção de vapores e ventilação.

13.12.4 Pode ser necessária a utilização de salas separadas para proteger determinados instrumentos de interferências elétricas, vibrações, contato excessivo com umidade e outros fatores externos.

14. Equipamentos

14.1 Os equipamentos devem ser projetados, construídos, adaptados, instalados, localizados e mantidos de forma a facilitar as operações a serem realizadas. O projeto e a localização dos equipamentos devem minimizar os riscos de erros e permitir limpeza e manutenção adequadas de maneira a evitar a contaminação cruzada, acúmulo de poeira e sujeira.

14.2 Todos os equipamentos utilizados devem ser previamente qualificados.

14.3 Todas as tubulações devem ser claramente identificadas, conforme legislação vigente, para indicar o conteúdo e, quando aplicável, a direção do fluxo.

14.4 As balanças e instrumentos de medida das áreas de produção e de controle de qualidade, devem ter a faixa de trabalho e a precisão requerida e serem periodicamente calibrados.

14.5 Os equipamentos de produção devem ser completamente limpos conforme os procedimentos validados.

14.6 As partes destes equipamentos em contato direto com o produto não devem ser reativas, aditivas ou absorptivas de forma a influir na qualidade do produto.

14.7 Todo equipamento em desuso ou com defeito deve ser retirado das áreas de produção e do controle de qualidade, se possível. Caso contrário, deve estar devidamente identificado, para evitar seu uso.

15. Materiais

15.1 Os materiais incluem matérias-primas, materiais de embalagem, gases, solventes, reagentes e materiais de rotulagem.

15.2 Nenhum material usado em operações tais como limpeza, lubrificação de equipamentos e controle de pragas deve entrar em contato direto com o produto. Estes materiais devem ser de qualidade apropriada a fim de minimizar os riscos à saúde.

15.3 Todas as matérias-primas e os produtos terminados devem ser postos em quarentena imediatamente após o recebimento ou produção, até que sejam liberados para uso ou distribuição.

15.4 Todas as matérias-primas e produtos terminados devem ser armazenados nas condições apropriadas estabelecidas pelo fabricante e de forma ordenada para permitir a segregação de lotes e rotação do estoque obedecendo a regra primeiro que expira, primeiro que sai.

15.5 A água usada na fabricação de drogas vegetais sujeitas a notificação deve ser adequada para o uso a que se pretende, sendo no mínimo de qualidade potável.

15.6 Matérias-primas

15.6.1 As matérias-primas devem ser adquiridas somente dos fornecedores qualificados e incluídos na lista de fornecedores da empresa, preferencialmente, direto do produtor. Todos os aspectos da produção e do controle das matérias-primas, o processo de aquisição, o manuseio, a rotulagem e as exigências referentes à embalagem, assim como os procedimentos de reclamação e reprovação, devem ser acordados entre o fabricante e os fornecedores.

15.6.2 Para cada entrega, os recipientes devem ser verificados no mínimo quanto a integridade da embalagem e do lacre, bem como quanto à correspondência entre o pedido, a nota de entrega e os rótulos dos fornecedores. Os recipientes devem ser limpos e rotulados com as informações necessárias. Quando rótulos adicionais forem anexados aos recipientes, as informações originais não devem se perder.

15.6.3 As avarias nos recipientes ou quaisquer outros problemas que possam afetar a qualidade da matéria-prima devem ser registrados e relatados ao departamento de controle de qualidade devendo ser investigados.

15.6.4 Se uma entrega de material contiver diferentes lotes, cada lote deve ser considerado separadamente para amostragem, análise e liberação.

15.6.5 As matérias-primas colocadas na área de armazenamento devem estar adequadamente identificadas. Os rótulos devem conter, pelo menos, as seguintes informações:

(a) nome da matéria-prima e o respectivo código interno de referência, quando aplicável;

(b) número do lote atribuído pelo produtor/fornecedor e o número dado pela empresa quando do recebimento;

- (c) situação da matéria-prima no armazenamento (em quarentena, em análise, aprovado, reprovado, devolvido, recolhido);
- (d) data da coleta/ fabricação, ou prazo de validade e quando aplicável.

15.6.6. É permitida a identificação por sistema eletrônico validado. Neste caso, não é necessário constar do rótulo todas as informações acima descritas.

15.6.7 Deve haver procedimentos ou medidas adequadas para assegurar a identidade do conteúdo de cada recipiente de matéria-prima. Os recipientes dos quais tenham sido retiradas amostras devem ser identificados.

15.6.8 Somente as matérias-primas liberadas pelo controle de qualidade e que estejam dentro dos respectivos prazos de validade devem ser utilizadas.

15.6.9 As matérias-primas devem ser fracionadas somente por funcionários designados, de acordo com procedimentos escritos. As matérias-primas devem ser cuidadosamente pesadas ou medidas, em recipientes limpos e corretamente identificados.

15.6.10 As matérias-primas fracionadas, assim como seus respectivos pesos ou volumes, devem ser conferidos por outro funcionário e a conferência registrada.

15.7 Material de embalagem

15.7.1 A aquisição, o manuseio e o controle de qualidade dos materiais de embalagem primários, secundários e de materiais impressos devem ser realizados da mesma forma que para as matérias-primas.

15.7.2 Os materiais de embalagem impressos devem ser armazenados em condições seguras de modo a excluir a possibilidade de acesso não autorizado. Rótulos fracionados e outros materiais impressos soltos devem ser armazenados e transportados em recipientes fechados e separados de forma a evitar misturas. Os materiais de embalagem devem ser enviados para produção apenas por pessoal designado, seguindo procedimento aprovado e documentado.

15.7.3 Cada lote de material impresso e de material de embalagem deve receber um número específico de referência ou marca de identificação.

15.7.4 Os materiais impressos, embalagens primárias ou secundárias, desatualizados e obsoletos devem ser destruídos e esse procedimento deve ser registrado.

15.7.5 Todos os materiais de embalagem a serem utilizados devem ser verificados no ato da entrega ao setor de embalagem em relação à quantidade, identidade e conformidade com as instruções de embalagem.

15.7.6 Os materiais de embalagem não devem interferir na qualidade da droga vegetal e devem assegurar proteção adequada contra influências externas e eventuais contaminações.

15.7.7 Deve haver procedimentos de reconciliação entre as quantidades de rótulos emitidos, usados e retornados. Os desvios devem ser investigados e registrados e as ações corretivas e preventivas implementadas

15.8 Produtos intermediários e a granel

15.8.1 Os produtos intermediários e os produtos a granel devem ser mantidos sob condições específicas determinadas para cada um deles.

15.8.2 Os produtos intermediários e os produtos a granel adquiridos de terceiros, devem ser manuseados no recebimento como matérias-primas.

15.9 Produtos acabados

15.9.1 Os produtos terminados devem ser mantidos em quarentena até sua liberação final. Os produtos aprovados devem ser armazenados de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante.

15.10 Materiais reprovados, recuperados e reprocessados

15.10.1 Os materiais e os produtos reprovados devem ser identificados como tal e armazenados separadamente, em áreas restritas. Podem ser devolvidos aos fornecedores ou destruídos. A ação adotada deve ser aprovada por Pessoa Autorizada e devidamente registrada.

15.10.3 A introdução na íntegra ou de parte de lotes anteriores, em conformidade com a qualidade exigida, em um lote do mesmo produto em uma etapa definida da fabricação deve ser autorizada previamente. Essa recuperação deve ser feita de acordo com um procedimento definido, após a avaliação dos riscos envolvidos, incluindo qualquer efeito possível sobre o prazo de validade. A recuperação deve ser registrada.

15.10.4 A necessidade de testes adicionais de qualquer produto terminado que tenha sido reprocessado ou em que tenha sido incorporado um produto recuperado, deve ser considerada pelo controle de qualidade.

15.11 Produtos recolhidos

15.11.1 Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados separadamente em uma área segura até que haja uma decisão sobre seu destino. Esta decisão deve ser feita o mais rápido possível, e atender a legislação específica.

15.12. Produtos devolvidos

15.12.1 Caso haja certeza de que sua qualidade continua satisfatória podem ser considerados para revenda, nova rotulagem, ou medidas alternativas, apenas depois de serem criticamente avaliados pelo controle de qualidade e garantia de qualidade, conforme procedimentos escritos. Devem ser considerados nessa avaliação, a natureza do produto, quaisquer condições especiais de armazenagem, sua condição e histórico, bem como o tempo decorrido desde que foi expedido. Em caso de dúvida sobre a qualidade do produto, não deve ser considerado adequado para nova expedição ou reutilização. Qualquer medida tomada deve ser registrada.

15.13 Reagentes e meios de cultura

15.13.1 Deve haver registros para o recebimento e a preparação de reagentes e meios de cultura.

15.13.2 Os reagentes preparados devem ser elaborados de acordo com procedimentos escritos e apropriadamente rotulados. O rótulo deve indicar a concentração, a data de preparo, o fator de padronização, o prazo de validade, a data em que se deve fazer nova padronização e as condições de armazenamento. O rótulo deve ser assinado e datado pela pessoa que preparou o reagente.

15.13.3 Devem ser feitos controles positivos, assim como os controles negativos, para que seja verificada a adequação dos meios de cultura. O tamanho do inóculo utilizado nos controles positivos deve ser apropriado à sensibilidade exigida.

15.14 Padrões de referência

15.14.1 Devem ser usados preferencialmente padrões de referência oficiais, sempre que existirem.

15.14.2 Os padrões de referência preparados pelo produtor devem ser caracterizados, testados, liberados e armazenados da mesma forma que os padrões oficiais. Devem ser mantidos sob a responsabilidade de uma pessoa designada em uma área segura.

15.14.3 Padrões secundários ou de trabalho devem ser testados e verificados em intervalos regulares para assegurar a padronização.

15.14.4 Os padrões de referência devem ser rotulados apropriadamente com no mínimo as seguintes informações:

- (a) nome do material;
- (b) número de lote e número de controle;
- (c) data da preparação;
- (d) data de validade;
- (e) potência (quando for o caso);
- (f) condições de armazenagem.

15.14.5 Todos os padrões de referência internos devem ser padronizados em relação a um padrão de referência oficial, quando disponíveis. Devem ser caracterizados inicialmente e em intervalos regulares.

15.14.6 Todos os padrões de referência devem ser armazenados e usados de forma que não afetem negativamente sua qualidade.

15.15 Materiais residuais

15.15.1 Devem ser tomadas providências quanto à guarda apropriada e segura dos materiais residuais a serem eliminados. As substâncias tóxicas e materiais inflamáveis devem ser guardados em locais de acesso restrito, conforme exigido pela legislação vigente.

15.15.2 O material residual não deve ser acumulado. Ele deve ser coletado em recipientes adequados, em local específico, devendo ser eliminado de forma segura e de acordo com as normas sanitária, a intervalos regulares e freqüentes.

15.15.3 Os efluentes e resíduos devem ser identificados e classificados segundo a sua natureza. Devem ser estabelecidos a destinação, os controles efetuados e o local de lançamento dos resíduos e efluentes tratados. Devem ser registrados os controles realizados e sua freqüência

15.16 Materiais diversos

15.16.1 Não deve ser permitido que os produtos raticidas, inseticidas, agentes fumigantes e materiais sanitizantes contaminem os equipamentos, as matérias-primas, os materiais de embalagem, os materiais em processo ou os produtos terminados.

16. Documentação

16.1 A documentação constitui parte essencial do sistema de Garantia da Qualidade e, deve estar relacionada com todos os aspectos das BPF. Tem como objetivo definir as especificações de todos os materiais e os métodos de fabricação e controle, a fim de assegurar que todo pessoal envolvido na fabricação saiba decidir o que fazer e quando fazê-lo. Além disso, tem a finalidade de garantir que a pessoa autorizada tenha todas as informações necessárias para decidir se libera ou não determinado lote de medicamento para venda, além de possibilitar um rastreamento que permita a investigação da história de qualquer lote sob suspeita de desvio de qualidade. Deve assegurar a disponibilidade dos dados necessários para validação, revisão e análise estatística.

16.1.1 Os documentos devem ser redigidos, revistos e distribuídos somente a pessoas designadas. Eles devem atender a todas as etapas de fabricação.

16.1.2 Os documentos devem ser aprovados, assinados e datados pela pessoa designada. Nenhum documento deve ser modificado sem autorização e aprovação prévias. Toda alteração efetuada em qualquer documento deve ser assinada e datada, possibilitando a leitura da informação original. Deve ser registrado o motivo da alteração.

16.1.3 O conteúdo dos documentos não pode ser ambíguo: o título, a natureza e o seu objetivo devem ser apresentados de forma clara, precisa e correta. Além disso, devem ser dispostos de forma ordenada e serem de fácil verificação. Os documentos reproduzidos devem ser legíveis e ter garantida a sua fidelidade em relação ao original.

16.1.4 Os documentos devem ser regularmente revistos e atualizados. Quando determinado documento for revisto, deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido da versão substituída. Os documentos obsoletos devem ser mantidos por um período específico de tempo definido em procedimento.

16.1.5 Quando os documentos exigirem a entrada de dados, estes devem ser claros, legíveis e indelévels. Deve ser deixado espaço suficiente para cada entrada de dados e não deve haver rasuras.

16.1.6 Deve ser mantido registro de todas as ações efetuadas ou terminadas, de tal forma que todas as atividades significativas referentes a fabricação possam ser rastreadas. Todos os registros devem ser retidos por, pelo menos, um ano após o vencimento do prazo de validade do produto terminado.

16.1.7 Os dados devem ser registrados de modo confiável, por meio manual, sistema de processamento eletrônico ou outros meios. Os procedimentos relativos ao sistema em uso devem estar disponíveis, assim como a exatidão dos dados registrados conferidos. Se o registro dos dados for feito por meio de processamento eletrônico, somente pessoas designadas podem modificar os dados arquivados nos computadores. Deve haver registro das alterações realizadas..

16.2 Rótulos

16.2.1 A identificação afixada nos recipientes, nos equipamentos, nas instalações e nos produtos deve ser clara, sem ambigüidade e em formato aprovado pela empresa, contendo os dados necessários, podendo ser utilizados além do texto, cores diferenciadas, indicando sua condição (exemplo: em quarentena, aprovado, reprovado, limpo).

16.2.2 Todos os produtos terminados devem ser identificados, conforme exigido pela legislação vigente, indicando ao menos as seguintes informações:

- (a) nomenclatura botânica;
- (b) quantidade
- (c) número de lote dado pelo fabricante;
- (d) data de validade de forma não codificada;
- (e) quaisquer condições de armazenagem ou precauções de manuseio especiais que possam ser necessárias;
- (f) instruções de uso, bem como avisos e precauções que possam ser necessários, de acordo com o disposto na Resolução sobre Notificação de Drogas Vegetais;
- (g) nome e endereço da empresa fabricante e/ou terceirista e/ou detentora da notificação e o Responsável Técnico do detentor da notificação.

16.2.3 Os rótulos dos padrões de referência e documentos que os acompanhem, devem indicar a concentração, a data de fabricação e prazo de validade, a data em que o lacre foi aberto e as condições de armazenamento e número de controle, quando necessário.

16.3 Especificações e procedimentos de ensaios de controle de qualidade

16.3.1 Os procedimentos dos ensaios de controle de qualidade descritos no documento devem ser validados considerando as instalações e os equipamentos disponíveis, antes de serem adotados rotineiramente.

16.3.2 Todas as especificações devem estar devidamente autorizadas e datadas, em relação aos ensaios de identificação, do teor, da pureza e da qualidade, das matérias-primas, dos materiais de embalagem e dos produtos terminados. Devem existir especificações relacionadas à água, aos solventes e aos reagentes (ácidos e bases) utilizados na produção.

16.3.3 Cada especificação deve ser aprovada, assinada e datada, bem como mantida pelo controle de qualidade, pela garantia de qualidade ou pelo centro de documentação.

16.3.4 Devem ser realizadas revisões periódicas das especificações para que sejam atualizadas conforme as novas edições da farmacopéia nacional, ou outros compêndios oficiais.

16.3.5 As farmacopéias, os padrões de referência, e outros materiais de referência necessários devem estar à disposição no laboratório de controle de qualidade.

16.4 Especificações para matérias-primas e materiais de embalagem

16.4.1 As especificações das matérias-primas devem possuir uma descrição, incluindo, no mínimo:

- (a) A nomenclatura popular escolhida dentre as relacionadas no Anexo I da RDC que dispõe sobre a notificação de drogas vegetais, seguida da nomenclatura botânica (espécie) e o código interno de referência;
- (b) referência se existir, da monografia farmacopéica;
- (c) requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação.
- (d) parte da planta utilizada
- (e) identificação do fornecedor e o produtor original dos materiais;
- (f) referência quanto a orientações sobre a amostragem, os testes de qualidade e utilizada nos procedimentos de controle;
- (g) condições de armazenamento e as precauções;
- (h) período máximo de armazenamento.

16.4.2 Os materiais de embalagem e materiais impressos devem atender às especificações, dando ênfase à compatibilidade dos mesmos com a droga vegetal notificada. O material deve ser examinado com relação à presença de defeitos e marcas de identificação corretas, bem como quanto às especificações requeridas.

16.5 Especificações para produtos intermediários e a granel

16.5.1 As especificações dos produtos intermediários e a granel devem estar disponíveis sempre que estes materiais forem adquiridos ou expedidos, ou se os dados sobre os produtos intermediários tiverem de ser utilizados na avaliação do produto final. As especificações devem ser compatíveis com as especificações relativas às matérias-primas ou aos produtos terminados.

16.6 Especificações para produtos terminados

16.6.1 As especificações para produtos terminados devem incluir:

- (a) nomenclatura botânica da droga vegetal;
- (b) fórmula ou referência à mesma;
- (c) forma farmacêutica e detalhes de embalagem;
- (d) referências utilizadas na amostragem e nos ensaios de controle;
- (e) requisitos qualitativos e quantitativos, com os respectivos limites de aceitação;
- (f) condições e precauções a serem tomadas no armazenamento, quando for o caso;
- (g) prazo de validade.

16.7 Fórmulas mestre/padrão

16.7.1 Deve existir uma fórmula mestre/padrão autorizada para cada produto e tamanho de lote a ser fabricado.

16.7.2 A fórmula mestre/padrão deve incluir:

- (a) o nomenclatura da droga vegetal com o código de referência relativo à sua especificação;
- (b) descrição da forma farmacêutica, concentração do produto e tamanho do lote;
- (c) lista de todas as matérias-primas a serem utilizadas (com suas respectivas DCB ou DCI); com a quantidade utilizada de cada uma, usando o nome genérico e referência que são exclusivos para cada material. (d) declaração do rendimento final esperado, com os limites aceitáveis, e dos rendimentos intermediários, quando for o caso;
- (e) indicação do local de processamento e dos equipamentos a serem utilizados;
- (f) os métodos (ou referência aos mesmos) a serem utilizados no preparo dos principais equipamentos, como limpeza (especialmente após mudança de produto), montagem, calibração e esterilização;
- (g) instruções detalhadas das etapas a serem seguidas na produção;
- (h) instruções relativas a quaisquer controles em processo com seus limites de aceitação;
- (i) exigências relativas ao acondicionamento dos produtos, inclusive sobre o recipiente, a rotulagem e quaisquer condições especiais de armazenamento;
- (j) quaisquer precauções especiais a serem observadas.

16.8 Instruções de embalagem

16.8.1 Deve haver instruções autorizadas quanto ao processo de embalagem, relativas a cada produto e ao tamanho e tipo de embalagem. Estas instruções devem incluir os seguintes dados:

- (a) nome do produto;
- (b) descrição de sua forma farmacêutica, sua concentração/quantidade e via de administração, quando for o caso;
- (c) tamanho da embalagem, expressa em termos numéricos, o peso ou volume do produto contido no recipiente final;
- (d) listagem completa de todo material de embalagem necessário para um tamanho de lote padrão, incluindo as quantidades, os tamanhos e os tipos, com o código ou número de referência relativo às especificações de cada material;
- (e) amostragem ou reprodução dos materiais utilizados no processo de embalagem, indicando o local onde tenham sido impressos ou gravados, o número do lote e sua data de vencimento;
- (f) precauções especiais devem ser observadas, como o exame cuidadoso dos equipamentos e da área onde se realizará a embalagem, a fim de garantir a ausência de materiais impressos de produtos anteriores nas linhas de embalagem;
- (g) descrição das operações de embalagem, e dos equipamentos a serem utilizados;
- (h) detalhes dos controles em processo, juntamente com as instruções para a amostragem e os limites de aceitação.

16.9 Registros do processamento de lotes

16.9.1 Deve ser mantido registro da produção de cada lote. Esses registros devem se basear na fórmula mestra/padrão aprovada e em uso. Os registros devem ser documentados de forma a evitar erros. Deve ser evitada a transcrição a partir de documentos aprovados.

16.9.2 Antes de iniciar um processo de produção, deve ser verificado se os equipamentos e o local de trabalho estão livres de produtos anteriormente produzidos, assim como os documentos e materiais necessários para o processo planejado. Além disso, deve ser verificado se os equipamentos estão limpos e adequados para uso. Tais verificações devem ser registradas.

16.9.3 Durante o processo de produção, todas as etapas desenvolvidas devem ser registradas, contemplando o tempo inicial e o final de execução de cada operação e, devidamente assinadas e datadas pelas pessoas responsáveis pela realização de cada etapa, ratificadas pelo supervisor da área. Os registros dos lotes de produção devem conter pelo menos as seguintes informações:

- (a) nome da droga vegetal;
- (b) número do lote que estiver sendo fabricado;
- (c) datas e horários do início e de término das principais etapas intermediárias de produção;
- (d) nome da pessoa responsável por cada etapa da produção;
- (e) identificação do(s) operador (es) das diferentes etapas de produção e, quando apropriado, da(s) pessoa(s) que verifica (m) cada uma dessas operações
- (f) número dos lotes e/ou o número de controle analítico e a quantidade de cada matéria-prima utilizada, incluindo o número de lote e a quantidade de qualquer material recuperado ou reprocessado que tenha sido adicionado;
- (g) qualquer operação ou evento observado na produção e, os principais equipamentos utilizados;
- (h) controles em processo realizados, a identificação da (s) pessoa (s) que os tenha (m) executado e os resultados obtidos;
- (i) quantidades obtidas de produto nas diferentes etapas da produção (rendimento), juntamente com os comentários ou explicações sobre qualquer desvio significativo do rendimento esperado;
- (j) observações sobre qualquer problema, incluindo detalhes como a autorização assinada para cada alteração ocorrida.

16.10 Registros de embalagem de lotes

16.10.1 Deve ser mantido um registro de embalagem de lote para cada lote processado, total ou parcialmente. Deve ser baseado nas partes relevantes das instruções de embalagem aprovadas e o método de preparação de tais registros deve ser planejado para evitar erros. Deve ser evitada a transcrição a partir de documentos aprovados.

16.10.2 Antes do início de qualquer operação de embalagem, devem ser feitas verificações de que os equipamentos e a estação de trabalho estão livres de produtos anteriores, documentos ou materiais não exigidos para as operações de embalagem planejadas, e que o equipamento está limpo e adequado para uso. Tais verificações devem ser registradas.

16.10.3 As seguintes informações devem ser registradas no momento em que cada ação ocorrer, e a data e a pessoa responsável devem ser claramente identificadas por assinatura ou senha eletrônica:

- (a) o nome da droga vegetal, o número do lote e a quantidade de produto a granel a ser embalado, bem como o número do lote e a quantidade planejada de produto terminado que será obtida, a quantidade realmente obtida e a reconciliação;
- (b) a(s) data(s) e o(s) horário(s) das operações de embalagem;
- (c) o nome da pessoa responsável pela realização da operação de embalagem;
- (d) a identificação dos operadores nas etapas principais;
- (e) verificações feitas quanto à identificação e à conformidade com as instruções para embalagem, incluindo os resultados dos controles em processo;
- (f) detalhes das operações de embalagem realizadas, incluindo referências aos equipamentos e às linhas de embalagem utilizadas e o registro de produtos devolvidos à área de armazenagem, sem que tenham sido embalados;
- (g) amostras dos materiais de embalagem impressos utilizados, incluindo amostras contendo a aprovação para a impressão, o número de lote, a data de fabricação, o prazo de validade e qualquer impressão adicional;
- (h) observações sobre quaisquer problemas, incluindo detalhes acerca de qualquer desvio das instruções fornecidas quanto ao processo de embalagem, com a autorização escrita da pessoa designada;
- (i) as quantidades de todos os materiais de embalagem impressos com o número de referência ou identificação, e dos produtos a granel entregues para serem embalados, utilizados, destruídos ou

devolvidos ao estoque e a quantidade obtida do produto, a fim de que possa ser feita uma reconciliação correta.

16.11 Procedimentos operacionais padrão (POPs) e registros

16.11.1 Os procedimentos operacionais padrão e os registros associados a possíveis ações adotadas, quando apropriado, relacionadas aos resultados obtidos devem estar disponíveis quanto a:

- (a) montagem e qualificação de equipamentos;
- (b) aparato analítico e calibração;
- (c) manutenção, limpeza e sanitização;
- (d) pessoal, incluindo qualificação, treinamento, uniformes e higiene;
- (e) monitoramento ambiental;
- (f) controle de pestes;
- (g) reclamações;
- (h) recolhimentos;
- (i) devoluções.

16.11.2 Deve haver procedimentos operacionais padrão e registros para o recebimento de matéria-prima e de materiais de embalagem primário e material impresso.

16.11.3 Os registros dos recebimentos devem incluir:

- (a) nome do material descrito na nota de entrega e nos recipientes;
- (b) denominação interna e/ou código do material;
- (c) a data do recebimento;
- (d) o nome do fornecedor e do nome do fabricante;
- (e) o lote ou número de referência do fabricante;
- (f) a quantidade total e o número de recipientes recebidos;
- (g) o número atribuído ao lote após o recebimento;
- (h) qualquer comentário relevante

16.11.4 Deve haver Procedimentos Operacionais Padrão para a identificação interna dos produtos armazenados em quarentena e liberados (matérias-primas, materiais de embalagem e outros materiais).

16.11.5 Os procedimentos operacionais padrão devem estar disponíveis para cada instrumento e equipamento (por exemplo, uso, calibração, limpeza, manutenção) e colocados próximos aos equipamentos.

16.11.6 Deve haver procedimentos operacionais padrão para amostragem e ser definido o setor responsável e as pessoas autorizadas pela coleta de amostras.

16.11.7 As instruções de amostragem devem incluir:

- (a) o método de amostragem e o plano de amostragem;
- (b) os equipamentos a serem utilizados;
- (c) quaisquer precauções a serem observadas para evitar contaminação do material ou qualquer deterioração em sua qualidade;
- (d) a(s) quantidade(s) da(s) amostra(s) a ser (em) coletada(s);
- (e) instruções para qualquer subdivisão necessária da amostra;
- (f) tipo de recipiente a ser utilizado no acondicionamento das amostras, rotulagem.

16.11.8 Deve haver um procedimento operacional padrão descrevendo os detalhes do sistema de numeração dos lotes, com o objetivo de assegurar que cada lote de produto intermediário, a granel ou terminado seja identificado com um número de lote específico.

16.11.9 Os Procedimentos Operacionais Padrão relativos a numeração de lotes que forem aplicados às etapas de embalagem devem estar relacionados uns aos outros.

16.11.10 O procedimento operacional padrão para numeração de lotes deve assegurar que os mesmos números de lotes não serão usados de forma repetida, o que também se aplica ao reprocessamento.

16.11.11 A atribuição de um número de lote deve ser imediatamente registrada. O registro deve incluir a data em que o referido número foi atribuído, identificação do produto e o tamanho do lote. Deve haver procedimentos escritos relativos aos ensaios de controle realizados nos materiais e nos produtos, nas diferentes etapas de fabricação, descrevendo os métodos e os equipamentos a serem utilizados. Os ensaios realizados devem ser registrados.

16.11.12 Os registros de análises devem incluir ao menos os seguintes dados:

- (a) o nome do material ou produto e, quando aplicável, a forma farmacêutica;
- (b) o número do lote e, quando apropriado, o fabricante e/ ou fornecedor;
- (c) referências às especificações relevantes e procedimentos de testes;
- (d) os resultados dos ensaios, incluindo observações e cálculos, bem como referência a quaisquer especificações (limites);
- (e) data(s) e número(s) de referência do ensaio;
- (f) identificação das pessoas que tenham realizado os ensaios;
- (g) identificação das pessoas que tenham conferido os ensaios e os cálculos;
- (h) declaração de aprovação ou reprovação (ou outra decisão), datada e assinada pela pessoa responsável.

16.11.13 Devem estar disponíveis procedimentos escritos quanto a aprovação ou reprovação de materiais e produtos e, particularmente, quanto à liberação para venda do produto terminado através da pessoa autorizada.

16.11.14 Devem ser mantidos registros da distribuição de cada lote de um produto de forma a facilitar o recolhimento do lote, se necessário.

16.11.15 Devem ser mantidos registros para equipamentos principais e críticos, tais como, de qualquer qualificação, calibração, manutenção, limpeza ou reparos, incluindo data e identificação das pessoas que realizaram essas operações.

16.11.16 O registro do uso dos equipamentos, assim como as áreas onde os produtos estiverem sendo processados deve ser feito em ordem cronológica.

16.11.17 Deve haver procedimentos escritos atribuindo responsabilidade pela limpeza e pela sanitização, e descrevendo em detalhes a frequência, métodos, equipamentos e materiais de limpeza a serem usados, bem como as instalações e os equipamentos a serem limpos.

17 – Boas práticas de produção

17.1 As operações de produção devem seguir Procedimentos Operacionais Padrão –POPs claramente definidos e aprovados, quando da Notificação da Droga Vegetal junto ao órgão sanitário competente, com o objetivo de obter produtos que estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos.

17.1.2 Todo o manuseio de materiais e produtos, tais como recebimento e limpeza, quarentena, amostragem, armazenagem, rotulagem, processamento, embalagem e distribuição, deve ser feito de acordo com procedimentos ou instruções escritos.

17.1.3 Quaisquer desvios das instruções ou dos procedimentos deve ser evitado. Caso ocorram desvios, os mesmos devem ser autorizados e aprovados por escrito por pessoa designada para tal pertencente à Garantia da Qualidade, com a participação do departamento de controle de qualidade, quando aplicável.

17.1.4 Devem ser realizadas verificações sobre rendimentos e reconciliação de quantidades conforme necessário, para assegurar que não haja discrepâncias fora dos limites aceitáveis.

17.1.5 As operações envolvendo drogas vegetais distintas não devem ser realizadas simultaneamente ou consecutivamente na mesma sala ou área, a menos que não haja risco de mistura ou contaminação cruzada.

17.1.6 Durante o processamento, todos os materiais, recipientes com granel, equipamentos e as salas e linhas de embalagem utilizadas devem ser identificadas com a indicação da droga vegetal ou material processado, e o número do lote. Esta indicação deve mencionar a etapa de produção. Quando aplicável, deve ser registrado também o nome do produto processado anteriormente.

17.1.7 O acesso às instalações de produção deve ser restrito ao pessoal autorizado.

17.1.8 Os produtos não farmacêuticos, não devem ser produzidos em áreas ou com equipamentos destinados à produção de drogas vegetais sujeitas a Notificação.

17.1.9 Os controles em processo são, na maioria das vezes, realizados na área de produção. Eles não devem representar qualquer risco à qualidade do produto, com a finalidade de minimizar os riscos de contaminação cruzada ou mistura.

17.1.10 Quando forem usados materiais e produtos em pó na produção, devem ser tomadas precauções especiais para evitar a geração e disseminação de pós. Devem ser tomadas providências para o controle apropriado do ar.

17.1.11 A contaminação de uma matéria-prima ou de um determinado produto por outro material ou produto deve ser evitada. O risco de contaminação cruzada acidental decorre da liberação descontrolada de pós, gases ou organismos provenientes dos materiais e produtos em processo, de resíduos nos equipamentos, da introdução de insetos, da roupa dos operadores e de sua pele, etc. O grau desse risco varia com o tipo de contaminante e do produto que foi contaminado.

17.1.12 A ocorrência de contaminação cruzada deve ser evitada através de técnicas apropriadas ou de medidas organizacionais, tais como:

- (a) - produção em campanha (separação por tempo), seguida por limpeza apropriada de acordo com um procedimento validado de limpeza;
- (b) - suprimento de ar e sistemas de exaustão;
- (c) - redução do risco de contaminação causado pela recirculação ou reentrada de ar não tratado ou tratado de forma insuficiente;
- (d) - uso de vestimentas de proteção onde os produtos ou materiais são manipulados;
- (e) - utilização de procedimentos validados de limpeza e de descontaminação;
- (f) - utilização de rótulos indicando o estado de limpeza nos equipamentos.

17.1.13 Deve ser verificada periodicamente a eficácia das medidas adotadas para prevenir a contaminação cruzada. Essa verificação deve ser feita em conformidade com Procedimentos Operacionais Padrão.

17.1.14 Antes que qualquer operação de produção seja iniciada, devem ser adotadas as providências necessárias para que as áreas de trabalho e os equipamentos estejam limpos e livres de qualquer matéria-prima, produtos, resíduos de produtos, rótulos ou documentos que não sejam necessários para a nova operação a ser iniciada.

17.1.15 Todos os controles em processo e controles ambientais devem ser realizados e registrados.

17.1.16 Devem ser instituídos meios para indicar falhas nos equipamentos ou utilidades. Os equipamentos com defeito devem ser retirados de uso até que sejam consertados. Após o uso, os equipamentos de produção devem ser limpos dentro do prazo determinado, de acordo com procedimentos detalhados. Os equipamentos limpos devem ser armazenados em local limpo e seco, em uma área separada, ou de forma a evitar contaminação.

17.1.17 Devem ser definidos os limites de tempo em que o equipamento pode permanecer antes de ser realizado o procedimento de limpeza e após a limpeza antes de novo uso. Estes limites de tempo devem ser baseados em dados de validação.

17.1.18 Os recipientes utilizados no envase devem ser limpos antes da operação. Deve-se ter o cuidado de evitar e de remover quaisquer contaminantes, tais como, fragmentos de vidro e partículas de metal.

17.1.19 Qualquer desvio significativo do rendimento esperado deve ser investigado e registrado.

17.1.20 Deve ser assegurado que os equipamentos utilizados para o transporte de produtos de uma área para outra estejam conectados de forma correta.

17.1.21 As tubulações utilizadas no transporte de água devem ser limpas e sanitizadas, segundo procedimentos escritos que determinem os limites da contaminação microbiana e as medidas a serem adotadas.

17.1.22 Os equipamentos e instrumentos utilizados nos procedimentos de medidas, pesagens, registros e controles devem ser submetidos a manutenção e a calibração a intervalos preestabelecidos e os registros de tais operações devem ser mantidos. Para assegurar um funcionamento satisfatório, os instrumentos devem ser verificados diariamente ou antes de serem utilizados para ensaios analíticos. As datas de calibração, manutenção e de quando devem ser feitas as futuras calibrações, devem estar claramente estabelecidas e registradas, preferivelmente em uma etiqueta anexada ao instrumento ou equipamento.

17.1.23 As operações de reparos e manutenção não devem apresentar qualquer risco à qualidade dos produtos.

17.2 Operações de embalagem:

17.2.1 Na programação das operações de embalagem deve ser dada atenção especial aos procedimentos que minimizam a ocorrência de risco de contaminação cruzada, de misturas ou de substituições. Produtos diferentes não devem ser embalados próximos uns dos outros, a menos que haja separação física ou um sistema alternativo que forneça garantia equivalente.

17.2.2 Antes de iniciar as operações de embalagem, devem ser tomadas medidas para assegurar que a área de trabalho, as linhas de embalagem, as máquinas de impressão e outros equipamentos estejam limpos e livres de quaisquer produtos, materiais ou documentos usados anteriormente e que não sejam necessários para a operação corrente. A liberação da linha deve ser realizada de acordo com procedimentos e lista de verificação. Tal verificação deve ser registrada.

17.2.3 O nome e o número de lote do produto em processo deve ser exibido em cada etapa de embalagem ou na linha de embalagem.

17.2.4 As etapas de envase e de fechamento devem ser imediatamente seguidas pela etapa de rotulagem. Se isto não for possível, devem ser aplicados procedimentos apropriados para assegurar que não ocorram misturas ou erros de rotulagem.

17.2.5 Deve ser verificado e registrado o correto desempenho das operações de impressão, feitas separadamente ou no decorrer do processo de embalagem. Deve ser dada maior atenção às impressões manuais, as quais devem ser conferidas em intervalos regulares.

17.2.6 A fim de se evitar mistura/troca deve ser tomado cuidado especial, quando forem utilizados rótulos avulsos ou quando forem feitas grandes quantidades de impressão fora da linha de embalagem, bem como quando forem adotadas operações de embalagem manual. A verificação na linha de todos os rótulos por meios eletrônicos pode ser útil para evitar misturas, mas devem ser feitas verificações para garantir que quaisquer leitores eletrônicos de códigos, contadores de rótulos ou aparelhos similares estão funcionando corretamente. Quando os rótulos são anexados manualmente, devem ser realizados controles em processo com mais frequência.

17.2.7 As informações impressas e gravadas em relevo nos materiais de embalagem devem ser nítidas e resistentes ao desgaste e adulteração.

17.2.8 A inspeção em linha do produto durante a embalagem deve incluir regularmente, pelo menos, as seguintes verificações:

- (a) aspecto geral das embalagens;
- (b) se as embalagens estão completas;
- (c) se estão sendo utilizados os produtos/drogas vegetais sujeitas a notificação e os materiais de embalagem corretos;
- (d) se as impressões realizadas estão corretas;

17.2.9 As amostras coletadas na linha de embalagem não devem ser devolvidas.

17.2.10 Os produtos envolvidos em quaisquer ocorrências durante o procedimento de embalagem, somente devem ser reintroduzidos ao mesmo, após serem submetidos à inspeção, investigação e aprovação por pessoa designada. Deve ser mantido registro detalhado dessa operação.

17.2.11 Qualquer discrepância, observada durante a reconciliação da quantidade do produto a granel, dos materiais de embalagem impressos e o número de unidades embaladas, deve ser investigada e justificada satisfatoriamente antes de ser liberado o lote do produto.

17.2.12 Após a conclusão de cada operação, todos os materiais de embalagem codificados com o número de lote que não forem utilizados devem ser destruídos, devendo o processo de destruição ser registrado. Para que os materiais impressos não codificados sejam devolvidos ao estoque, devem ser seguidos procedimentos escritos.

18 - Boas práticas de controle de qualidade:

18.1 O Controle de qualidade é responsável pelas atividades referentes à amostragem, às especificações e aos ensaios, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que garantam que os ensaios necessários e essenciais sejam executados e que os materiais/droga vegetal não sejam liberados para uso, nem as drogas vegetais sujeitas a Notificação sejam liberados para venda, até que sua qualidade tenha sido julgada satisfatória. O Controle de qualidade não deve resumir-se às operações laboratoriais, deve participar e ser envolvido em todas as decisões que possam estar relacionadas à qualidade do produto.

18.1.1 A independência do controle de qualidade em relação à produção é considerada fundamental.

18.1.2 Todo fabricante deve possuir um setor de controle de qualidade. Este deve ser independente de outros setores e estar sob a autoridade de uma pessoa com qualificação e experiência apropriada. Devem estar disponíveis recursos adequados para garantir que todas as providências de controle de qualidade sejam realizadas com eficácia e confiabilidade. As exigências básicas para o controle de qualidade são as seguintes:

(a) instalações adequadas, pessoal treinado e procedimentos aprovados devem estar disponíveis para amostragem, inspeção e testes de matérias-primas, materiais de embalagem e produtos intermediários, a granel e terminados. Quando necessário, devem existir procedimentos aprovados para o monitoramento ambiental;

(b) amostras de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados devem ser coletados de acordo com procedimentos e métodos aprovados e por pessoal qualificado do setor de controle de qualidade;

(c) devem ser realizadas qualificações e validações necessárias;

(d) devem ser feitos registros (manual ou por meio eletrônico) demonstrando que todos os procedimentos de amostragem, inspeção e testes foram de fato realizados e que quaisquer desvios foram devidamente registrados e investigados;

(e) a droga vegetal notificada deve possuir a composição qualitativa e/ou quantitativa de acordo com o descrito na notificação e devem estar em recipientes apropriados e devidamente rotulados.

(f) devem ser registrados os resultados de inspeção e testes realizados nos materiais e produtos intermediários, a granel e terminados; a avaliação do produto terminado deve incluir revisão e análise da documentação relevante da produção, assim como uma avaliação dos desvios dos procedimentos específicos;

(g) nenhum lote de produto deve ser liberado para venda ou distribuição antes da certificação por pessoa(s) autorizada(s), que esteja em consonância com as especificações constantes da notificação;

(h) devem ser retidas amostras suficientes de matérias-primas e drogas vegetais sujeitas a notificação para permitir uma análise futura do produto, se necessário; o produto retido deve ser mantido em sua embalagem final.

18.1.3 O controle de qualidade tem como outras atribuições estabelecer, validar e implementar todos os procedimentos de controle de qualidade, avaliar, manter e armazenar os padrões de referência, garantir a rotulagem correta dos recipientes de materiais e produtos, garantir que a estabilidade droga vegetal sujeito a notificação seja monitorada, participar da investigação de reclamações relativas à qualidade do produto e participar do monitoramento ambiental. Todas essas operações devem ser realizadas em consonância com procedimentos escritos e registrados.

18.1.4 A avaliação de drogas vegetais sujeitas a Notificação deve abranger todos os fatores relevantes, incluindo as condições de produção, os resultados de controle em processo, a documentação de fabricação (incluindo embalagem), cumprimento com as especificações para o produto terminado e uma análise da embalagem final.

18.1.5 O pessoal do controle de qualidade deve ter acesso às áreas de produção para amostragem e investigação, caso necessário.

18.2 Controle de Qualidade de drogas vegetais e produtos intermediários, granel e terminados

18.2.1 Todos os ensaios devem seguir as instruções estabelecidas pelos procedimentos escritos e aprovadas para cada material ou droga vegetal sujeita a notificação. O resultado deve ser verificado pelo controle de qualidade antes que os materiais ou produtos sejam liberados ou reprovados.

18.2.2 As amostras devem ser representativas do lote do material do qual foram retiradas, segundo procedimentos escritos e aprovados.

18.2.3 A amostragem deve ser realizada de forma a evitar a ocorrência de contaminação ou outros efeitos adversos sobre a qualidade do produto amostrado. Os recipientes amostrados devem ser identificados e cuidadosamente fechados após a amostragem.

18.2.4 Durante a amostragem deve ser tomado o cuidado de evitar contaminações ou misturas do material que está sendo amostrado. Todos os equipamentos utilizados no processo de amostragem que entrarem em contato com os materiais devem estar limpos.

18.2.5 Os equipamentos utilizados na amostragem devem estar limpos e, se necessário, esterilizados antes e após cada uso e guardados separadamente dos demais equipamentos laboratoriais.

18.2.6 Cada recipiente contendo amostra deve ser identificado e conter as seguintes informações:

- (a) o nome do material amostrado/droga vegetal sujeita a notificação;
- (b) o número do lote;
- (c) o número do recipiente amostrado;
- (d) o número da amostra;
- (e) a assinatura da pessoa que coletou a amostra; e
- (f) a data da amostragem.

18.2.7 Os resultados fora de especificação obtidos durante os testes de materiais ou produtos devem ser investigados de acordo com um procedimento aprovado. As investigações devem ser concluídas e as medidas corretivas adotadas. Devem ser mantidos os registros.

18.2.8 *Matérias-primas e materiais de embalagem*

Antes que as matérias-primas / droga vegetal e os materiais de embalagem sejam liberados para uso, o responsável pelo Controle de qualidade deve garantir que os mesmos sejam testados quanto à conformidade com as especificações de identificação, pureza e outros parâmetros de qualidade. Devem ser realizados ensaios de identificação nas amostras retiradas de cada recipiente de matéria-prima.

18.2.9 É permitido amostrar somente uma parte dos volumes quando um procedimento validado tenha sido estabelecido para garantir que nenhum volume de matéria-prima tenha sido incorretamente rotulado. A validação deve levar em consideração ao menos os seguintes aspectos:

- a) a natureza e a classificação do fabricante e do fornecedor e o seu grau de conformidade com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação;
- b) o sistema de garantia de qualidade do fabricante da matéria-prima;
- c) as condições sob as quais as matérias-primas são produzidas e controladas; e
- d) a natureza da matéria-prima e do medicamento no qual será utilizada.

18.2.10 Com tal sistema, é possível que um procedimento validado com vistas à isenção do teste de identificação em todos os recipientes de matérias-primas possa ser aceito nos seguintes casos:

- a) matérias-primas oriundas de uma planta mono produtora; ou
- b) matérias-primas adquiridas diretamente do fabricante, ou em recipientes lacradas no fabricante, no qual haja um histórico confiável e sejam realizadas auditorias regulares de qualidade no sistema de garantia de qualidade do fabricante ou por um órgão com acreditação oficial.

18.2.11 Este procedimento não se aplica para os casos de matérias-primas fornecidas por intermediários, tais como importadores/distribuidores/fracionadores;

18.2.12 A qualidade de um lote de matéria-prima deve ser avaliada através de testes em amostras representativas. As amostras retiradas para o teste de identificação podem ser utilizadas para este propósito. O número de amostras retiradas para o preparo de uma amostra representativa deve ser determinado estatisticamente e especificado em um plano de amostragem. O número de amostras individuais que podem ser misturadas para formar uma amostra composta também deve ser definido levando em consideração a natureza do material, o conhecimento do fornecedor e a homogeneidade da composição da amostra.

18.2.13 Cada lote de material de embalagem impresso deve ser examinado no ato do recebimento.

18.2.14 O fabricante pode aceitar o certificado de análise emitido pelo fornecedor, desde que a sua confiabilidade seja estabelecida através da validação periódica dos resultados apresentados e através de auditorias às suas instalações o que não exclui a necessidade da realização do teste de identidade. Os certificados emitidos pelo fornecedor devem ser originais e sua autenticidade assegurada. Devem conter as seguintes informações:

- (a) identificação do fornecedor, assinatura do funcionário responsável;
- (b) nome e número de lote do material testado;
- (c) descrição das especificações e dos métodos utilizados; e
- (d) descrição dos resultados dos ensaios e a data em que tenham sido realizados.

18.2.15 Controle em processo: Devem ser mantidos registros de controle em processo, os quais devem fazer parte do registro dos lotes.

18.2.16 Produtos terminados: Antes de serem liberados os lotes de droga vegetal notificada deve ser assegurada sua conformidade com as especificações estabelecidas.

18.2.17 Os produtos/droga vegetal sujeita a notificação que não atenderem às especificações estabelecidas, devem ser reprovados.

18.3 Revisão do registro do lote: Os registros de produção e de controle devem ser revisados. Se determinado lote não atender às especificações ou apresentar qualquer divergência deve ser investigado. Se necessário, a investigação deve ser estendida aos demais lotes do mesmo produto ou de outros produtos que possam ter vinculação com o desvio detectado. Deve haver registro da investigação, o qual deve conter a conclusão a que se chegou e as ações de acompanhamento necessárias.

18.3.1 As amostras retidas de cada lote de droga vegetal notificada devem ser mantidas por, pelo menos, 12 (doze) meses após a data de vencimento do seu prazo de validade. As drogas vegetais sujeitas a Notificação devem ser mantidas em suas embalagens finais e armazenadas sob as condições recomendadas. As amostras da droga vegetal devem ser retidas por, pelo menos, um ano após o vencimento dos prazos de validade dos produtos finais aos quais tenham dado origem. Amostras de outras matérias-primas (excipientes), exceto solventes, devem ser retidas pelo período mínimo de dois anos, se assim permitirem os respectivos estudos de estabilidade efetuados pelo fabricante da matéria-prima. As quantidades de amostras de materiais e produtos retidos devem ser suficientes para possibilitar que sejam realizadas, pelo menos, duas reanálises completas.

18.4 Estudos de estabilidade:

18.4.1 As drogas vegetais sujeitas a Notificação terão prazo de validade de até um ano, estando isento de testes de estabilidade desde que atendidas as condições de armazenamento preconizadas em legislação específica.

18.4.2 Poderá ser aceito um prazo de validade maior caso o fabricante apresente resultados de ensaios de estabilidade que garantam a manutenção das características da droga vegetal notificada no período proposto. Nesse caso, o Controle de qualidade avaliar a qualidade e a estabilidade das drogas vegetais sujeitas a Notificação e estabelecer datas e especificações da validade e condições de armazenamento

18.4.3 O controle de qualidade deve avaliar ainda, quando necessário, a estabilidade das matérias-primas, dos produtos intermediários e a granel.

18.4.4 O desenvolvimento e implementação de um programa escrito de estudo de estabilidade, deve incluir os seguintes elementos:

- (a) descrição completa da droga vegetal envolvido no estudo;
- (b) todos os parâmetros dos métodos e dos ensaios, que devem descrever os procedimentos dos ensaios de pureza e as características físicas, bem como as evidências documentadas de que os ensaios realizados são indicadores da estabilidade do produto;
- (c) previsão quanto a inclusão de um número suficiente de lotes;
- (d) cronograma de ensaio para cada droga vegetal;
- (e) instruções sobre condições especiais de armazenamento;
- (f) instruções quanto à retenção adequada de amostras; e
- (g) um resumo de todos os dados obtidos, incluindo a avaliação e as conclusões do estudo.

(h) a estabilidade da droga vegetal notificada deve ser determinada em sua embalagem final, antes da comercialização e deve ser repetidos após quaisquer mudanças significativas nos processos de produção, equipamentos, materiais de embalagem, etc.