

Seção III

Soros hiperimunes

Art. 103. Deve haver cuidado especial no controle de antígenos de origem biológica para assegurar sua qualidade, consistência e ausência de agentes adventícios.

Art. 104. A preparação de materiais utilizados para imunizar os animais (por exemplo, antígenos, carreadores de haptenos, adjuvantes, agentes estabilizantes), e o armazenamento de tal material imediatamente antes da imunização devem estar de acordo com procedimentos escritos.

Art. 105. Os programas de vacinação, sangria de teste e sangramento de coleta devem estar de acordo com aqueles aprovados no registro.

Art. 106. As condições de fabricação para a preparação de subfragmentos de anticorpos e quaisquer modificações adicionais devem estar de acordo com parâmetros validados e aprovados.

Parágrafo único. Quando tais enzimas forem constituídas por vários componentes, a sua consistência deve ser assegurada.

Seção IV

Vacinas

Art. 107. Sempre que forem utilizados ovos, deve ser assegurado o estado de saúde de todos os animais de origem utilizados na produção de ovos (independentemente de animais livres de organismos patogênicos específicos ou saudáveis).

Art. 108. A integridade dos recipientes usados para armazenar produtos intermediários e os tempos de espera devem ser validados.

Art. 109. Os recipientes contendo produtos inativados não devem ser abertos ou amostrados em áreas que contenham agentes biológicos vivos.

Art. 110. A sequência de adição de ingredientes ativos, adjuvantes e excipientes durante a formulação de um produto intermediário ou final deve estar em conformidade as especificações.

Art. 111. Quando organismos com um nível de segurança biológica superior (por exemplo, cepas de vacina pandêmica) necessitarem ser usados na fabricação ou em testes, devem ser estabelecidas providências de contenção adequadas.

Parágrafo único. A aprovação das providências de que trata o caput deste artigo deve ser obtida da(s) autoridade(s) nacional(is) responsável(is) e os documentos de aprovação devem ser disponibilizados para verificação.

Seção V

Produtos recombinantes

Art. 112. A condição do processo durante o crescimento celular, a expressão e a purificação da proteína devem ser mantidas dentro de parâmetros validados para assegurar um produto consistente, com uma faixa definida de impurezas dentro da capacidade do processo de reduzi-las a níveis aceitáveis.

§ 1º O tipo de célula utilizada na produção pode exigir incremento das medidas estabelecidas no caput deste artigo para garantir ausência de vírus.

§ 1º No caso de produção envolvendo múltiplas colheitas, o período de cultivo contínuo deve estar dentro dos limites especificados.

Art. 113. Os processos de purificação para se remover proteínas indesejadas das células hospedeiras, ácidos nucleicos, carboidratos, vírus e outras impurezas devem estar validados e garantir que estas impurezas estejam dentro dos limites.

Seção VI

Anticorpos monoclonais

Art. 114. Os anticorpos monoclonais podem ser fabricados a partir de hibridomas murinos, hibridomas humanos ou por tecnologia de DNA recombinante.

Art. 115. Devem ser garantidas medidas de controle apropriadas às diferentes células-fonte (incluindo as células alimentadoras, se utilizadas) e aos materiais usados para estabelecer o hibridoma/linhagem celular de forma a assegurar a segurança e a qualidade do produto.

§ 1º Deve ser verificado se as medidas de controle estão dentro dos limites aprovados, devendo ser dada ênfase especial quanto à ausência de vírus.

§ 2º Dados provenientes de produtos gerados pela mesma plataforma tecnológica de fabricação podem ser aceitáveis para demonstrar a adequação das medidas de controle de que trata o caput deste artigo.

Art. 116. Devem ser monitorados os critérios no final de um ciclo de produção e para o término antecipado do ciclo de produção, para que se certifique que estejam dentro dos limites aprovados.

Art. 117. As condições de fabricação para a preparação de subfragmentos de anticorpos (por exemplo, Fab, F(ab)2, scFv) e quaisquer outras modificações (por exemplo, a marcação radioativa, conjugação, ligação química) devem estar de acordo com parâmetros validados.

Seção VII

Produtos derivados de animais transgênicos

Art. 118. Um requisito maior é exigido para demonstrar a consistência de lote-a-lote dos produtos derivados de animais transgênicos, em todos os aspectos, uma vez que a consistência das matérias-primas de uma fonte transgênica provavelmente é mais problemática do que normalmente é o caso de fontes biotecnológicas não transgênicas.

Art. 119. Uma variedade de espécies pode ser utilizada para se produzir medicamentos biológicos, que podem ser expressos em fluidos corporais (por exemplo, leite) para a coleta e purificação.

Parágrafo único. Os animais devem ser identificados de forma clara e única, e devem ser implementadas medidas de backup no caso de perda do marcador primário.

Art. 120. As providências para alojamento e cuidado dos animais devem ser definidas de forma a minimizar a exposição dos animais a agentes patogênicos e zoonóticos.

§ 1º Devem ser definidas medidas adequadas para proteção do ambiente externo.

§ 2º Deve ser definido um programa de monitoramento da saúde com todos os resultados documentados, sendo que qualquer incidente deve ser investigado, devendo também seu impacto na manutenção do animal e nos lotes anteriores do produto ser avaliado.

§ 3º Devem ser tomados cuidados para assegurar que quaisquer produtos terapêuticos usados para tratar os animais não contaminem o produto.

Art. 121. A genealogia dos animais parentais em relação aos animais de produção deve ser documentada.

Parágrafo único. Como uma linhagem transgênica será derivada de um único animal fundador genético, não devem ser misturados materiais de diferentes linhagens transgênicas.

Art. 122. As condições sob as quais o produto é coletado devem estar de acordo com as condições do registro sanitário.

Parágrafo único. O cronograma de coleta e as condições em que os animais podem ser removidos da produção devem ser estabelecidos de acordo com procedimentos aprovados e limites de aceitação definidos.

Seção VIII

Produtos derivados de plantas transgênicas

Art. 123. Medidas adicionais, além daquelas estabelecidas no Capítulo III desta Instrução Normativa, podem ser necessárias para evitar a contaminação de bancos transgênicos mestre e de trabalho por materiais vegetais estranhos e agentes adventícios relevantes.

Parágrafo único. Deve ser monitorada a estabilidade do gene dentro do número de gerações definido.

Art. 124. As plantas devem ser clara e individualmente identificadas, sendo que a presença de características-chave da planta, incluindo o estado de saúde, em toda a cultura, deve ser verificada em intervalos definidos durante o período de cultivo, para assegurar a consistência do rendimento entre as culturas.

Art. 125. Sempre que possível, devem ser definidas medidas de segurança para a proteção das culturas, de modo a minimizar a exposição à contaminação por agentes microbiológicos e a contaminação cruzada com outras plantas.

Art. 126. Devem ser adotadas medidas para impedir que materiais como pesticidas e fertilizantes contaminem o produto.

Art. 127. Deve ser estabelecido um programa de monitoramento e todos os resultados devem ser documentados, bem como qualquer incidente deve ser investigado, avaliando seu impacto na continuidade da cultura no programa de produção.

Art. 128. As condições em que as plantas podem ser removidas da produção devem ser definidas em procedimento.

§1º Devem ser definidos os limites de aceitação para materiais (por exemplo, proteínas hospedeiras) que possam interferir no processo de purificação.

§2º Deve-se verificar se os resultados estão dentro dos limites aprovados.

Art. 129. Devem ser documentadas as condições ambientais (como temperatura, chuva) que podem afetar os atributos de qualidade e o rendimento da proteína recombinante, desde o momento do plantio, passando pelo cultivo, até a colheita e armazenamento intermediário dos materiais colhidos.

Parágrafo único. Princípios de documentos como Guias de Boas Práticas Agrícolas e de Coleta para Matérias-Primas a partir de ervas devem ser levados em consideração.

CAPÍTULO V

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 130. O descumprimento das disposições contidas nesta Instrução Normativa constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº. 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 131. Fica revogada a Instrução Normativa-IN nº 36, de 21 de agosto de 2019.

Art. 132. Esta Instrução Normativa entra em vigor em 2 de maio de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

ANEXO

Guia ilustrativo para atividades de fabricação dentro do escopo desta Instrução Normativa

Tipo e fonte de material	Exemplo de produto	Aplicação das BPF às etapas de fabricação apresentadas em cinza			
		Coleta de plantas, órgãos, material animal ou fluido	Corte, mistura e/ou processamento inicial	Isolamento e purificação	Formulação, envase
1. Fontes animais ou vegetais: não transgênicas	Heparinas, insulina, enzimas, proteínas, extrato alergênico, soros imunológicos	Coleta de plantas, órgãos, material animal ou fluido	Corte, mistura e/ou processamento inicial	Isolamento e purificação	Formulação, envase
2. Virus ou bactéria / fermentação / cultura celular	Vacinas virais ou bacterianas; enzimas, proteínas	Estabelecimento e manutenção de BCM, BCT, LIVO, LVT	Cultura celular e/ou fermentação	Inativação quando aplicável, isolamento e purificação	Formulação, envase
3. Fermentação biotecnológica / cultura celular	Produtos recombinantes, anticorpos monoclonais, alérgenos, vacinas	Estabelecimento e manutenção de MCB e WCB, MSL, WSL	Cultura celular e/ou fermentação	Isolamento, purificação e modificação	Formulação, envase
4. Fontes animais: transgênicas	Proteínas Recombinantes	Banco transgênico de itens mestres e em operação	Coleta, corte, mistura e/ou processamento inicial	Isolamento, purificação e modificação	Formulação, envase
5. Fontes vegetais: transgênicas	Proteínas recombinantes, vacinas, alérgenos	Banco transgênico de itens mestres e em operação	Cultivo, colheita	Extração inicial, isolamento, purificação, modificação	Formulação, envase
6. Fontes humanas	Enzimas derivadas da urina, hormônios	Coleta de fluido	Mistura e/ou processamento inicial	Isolamento e purificação	Formulação, envase
7. Fontes humanas e/ou animais	Produtos derivados de células e tecidos	Doação, aquisição e teste de tecidos/células iniciais	Processamento inicial, isolamento e purificação	Isolamento celular, cultura, purificação, combinação com componentes não- celulares	Formulação, combinação, envase

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 128, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Radiofármacos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, inciso III, e 15, incisos III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 187, inciso VII e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em Reunião Extraordinária - RExtra nº 6, realizada em 30 de março de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Instrução Normativa possui o objetivo de adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Radiofármacos do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos radiofármacos em adição às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Seção II

Abrangência

Art. 2º Esta Instrução Normativa se aplica aos fabricantes dos seguintes tipos de produtos:

- I - radiofármacos;
- II - radiofármacos emissores de pósitrons (PET);
- III - precursores radioativos para produção de radiofármacos; e
- IV - geradores de radionuclídeos.

§ 1º Os radiofármacos utilizados em ensaios clínicos são abrangidos por esta Instrução Normativa.

§ 2º A exigência dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) aos diferentes estágios de fabricação de um medicamento radiofármaco, incluindo a obtenção dos radionuclídeos, está descrita no Anexo desta Instrução Normativa.

§ 3º A avaliação de critérios das Diretrizes Gerais de Boas Práticas ou da presente Instrução Normativa deve observar a particularidade da produção em pequena escala dos medicamentos radiofármacos, garantindo que requisitos voltados à fabricação em grande escala sejam cobrados, quando da evidente redução de risco por sua utilização.



Art. 3º A preparação de medicamentos radiofármacos utilizando geradores e componentes não radioativos para marcação com um componente radioativo registrado não é abrangida pela presente Instrução Normativa.

Parágrafo único. A preparação a que se refere o caput deste artigo deve atender, a partir da entrada em vigor desta Instrução Normativa, à Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, ou outra que vier a lhe suceder.

Seção III Definições

Art. 4º Para efeito desta Instrução Normativa são adotadas as seguintes definições:

I - preparação: manipulação e radiomarcagem de componentes não radioativos para marcação com um componente radioativo com radionuclídeos eluídos de geradores ou precursores radioativos; e

II - células quentes (hot cells): estações de trabalho blindadas à radiação para produção e manuseio de materiais radioativos, não sendo necessariamente projetadas como isoladores.

Parágrafo único. Os componentes não radioativos para marcação com um componente radioativo, geradores e precursores, de que trata o inciso I, devem possuir registro junto à autoridade competente.

CAPÍTULO II DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 5º O manuseio e a fabricação de medicamentos radiofármacos são potencialmente perigosos.

Parágrafo único. O nível de risco depende, em particular, dos tipos de radiação, da energia da radiação e da meia-vida dos isótopos radioativos.

Art. 6º Deve ser dada especial atenção à prevenção da contaminação cruzada, à retenção de contaminantes radionuclídicos e à eliminação de resíduos.

Art. 7º Devido à meia-vida curta de seus radionuclídeos, alguns medicamentos radiofármacos podem ser liberados antes da conclusão de todos os testes de controle de qualidade.

Parágrafo único. Na situação a que se refere o caput deste artigo, a descrição exata e detalhada de todo o processo de liberação, incluindo as responsabilidades do pessoal envolvido e a avaliação contínua da efetividade do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica é essencial.

Art. 8º O fabricante do medicamento radiofármaco final deve descrever e justificar as etapas de fabricação da substância ativa e do medicamento, além de determinar a aplicabilidade das diretrizes gerais de boas práticas para medicamentos e/ou as diretrizes de boas práticas para insumos farmacêuticos ativos para as etapas de fabricação envolvidas.

Art. 9º A preparação de medicamentos radiofármacos requer a adesão às regulamentações específicas de radioproteção estabelecidas pela autoridade nacional competente.

Art. 10. Os medicamentos radiofármacos a serem administrados por via parenteral devem obedecer aos requisitos de esterilidade aplicáveis aos demais medicamentos parenterais e, sempre que pertinente, às condições assépticas de trabalho para a fabricação de medicamentos estéreis abrangidas pelas Diretrizes de Boas Práticas específicas a medicamentos estéreis.

Art. 11. As especificações e os procedimentos de ensaio de controle de qualidade para os medicamentos radiofármacos mais utilizados são detalhados nas Farmacopeias reconhecidas pela Anvisa ou no registro sanitário.

Art. 12. Os medicamentos radiofármacos destinados a ensaios clínicos devem ser elaborados em conformidade com as Diretrizes de Boas Práticas específicas a medicamentos experimentais.

CAPÍTULO III DISPOSIÇÕES ESPECÍFICAS

Seção I

Garantia da qualidade

Art. 13. A garantia da qualidade é ainda mais importante na fabricação de medicamentos radiofármacos devido às suas características particulares, baixos volumes e, em algumas circunstâncias, à necessidade de administrar o produto antes que os testes de liberação estejam concluídos.

Art. 14. Assim como os demais medicamentos, os radiofármacos devem estar protegidos contra contaminação microbiológica e contaminação cruzada.

Art. 15. O ambiente e os operadores devem ser protegidos contra a radiação.

Art. 16. Os dados de monitoramento das instalações e processos devem ser rigorosamente registrados e avaliados como parte do processo de liberação.

Art. 17. Os princípios de qualificação e validação definidos nas Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, devem ser aplicados à fabricação de medicamentos radiofármacos.

Parágrafo único. A abordagem de gerenciamento de risco deve ser usada para se determinar a extensão das ações de qualificação e validação, as quais se refere o caput deste artigo, focando-se em uma combinação das necessidades de Boas Práticas de Fabricação e radioproteção.

Seção II

Pessoal

Art. 18. Todas as operações de fabricação devem ser realizadas sob a responsabilidade de pessoal com conhecimento adicional em radioproteção.

Art. 19. O pessoal envolvido na produção, controle analítico e liberação de medicamentos radiofármacos deve ser adequadamente treinado em aspectos específicos do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica de medicamentos radiofármacos.

Art. 20. O responsável técnico deve ter a responsabilidade geral pela liberação dos produtos.

Art. 21. Todo o pessoal envolvido com atividades em áreas onde produtos radioativos são fabricados, incluindo os envolvidos com limpeza e manutenção, deve receber treinamento adicional adaptado a esta classe de produtos.

Art. 22. Quando as instalações de fabricação forem compartilhadas com instituições de pesquisa, o pessoal de pesquisa deve ser adequadamente treinado em regulamentações de BPF.

Parágrafo único. A unidade de qualidade deve revisar e aprovar as atividades de pesquisa para garantir que elas não representem qualquer risco para a fabricação de medicamentos radiofármacos.

Seção III

Instalações e equipamentos

Subseção I

Aspectos gerais das instalações e equipamentos

Art. 23. Os produtos radioativos devem ser fabricados em áreas com controle ambiental e de radioproteção.

Art. 24. Todas as etapas de fabricação devem ocorrer em instalações dotadas de autocontenção e dedicadas para medicamentos radiofármacos.

Art. 25. Medidas devem ser estabelecidas e implementadas para prevenir a contaminação a partir de pessoal, materiais, radionuclídeos, dentre outras fontes.

Art. 26. Equipamentos fechados ou isolados devem ser usados sempre que apropriado.

Art. 27. Precauções para minimizar o risco de contaminação devem ser adotadas para os locais em que um equipamento é utilizado aberto ou precisa ser aberto.

Art. 28. A avaliação de risco deve demonstrar que o nível de limpeza ambiental proposto é adequado para o tipo de produto que está sendo fabricado.

Art. 29. O acesso às áreas de fabricação deve ser feito por área de paramentação, a qual deve ser restrita ao pessoal autorizado.

Art. 30. As estações de trabalho e seu ambiente devem ser monitorados com relação à radioatividade, qualidade microbiológica e particulada, conforme estabelecido durante a qualificação de desempenho (QD).

Art. 31. Programas preventivos de manutenção, calibração e qualificação devem ser operados para garantir que todas as instalações e equipamentos utilizados na fabricação de medicamentos radiofármacos sejam adequados e qualificados.

Parágrafo único. As atividades descritas no caput deste artigo devem ser realizadas por pessoal competente e registros devem ser mantidos.

Art. 32. Devem ser tomadas precauções para se evitar a contaminação radioativa dentro das instalações.

Art. 33. Devem existir controles apropriados para detectar qualquer contaminação radioativa, seja diretamente por meio do uso de detectores de radiação ou indiretamente por meio de métodos de amostragem de limpeza.

Art. 34. O equipamento deve ser construído de modo que as superfícies que entram em contato com o produto não sejam reativas, aditivas ou absorptivas, de modo a alterar a qualidade do medicamento radiofármaco.

Art. 35. A recirculação do ar extraído de onde os produtos radioativos são manuseados deve ser evitada, a menos que justificada.

Art. 36. As saídas de ar devem ser projetadas para minimizar a contaminação ambiental por partículas impregnadas com radionuclídeos e gases radioativos.

Art. 37. Medidas apropriadas devem ser tomadas para proteger as áreas controladas de contaminação por partículas e microrganismos.

Art. 38. A fim de conter partículas impregnadas com radionuclídeos, pode ser necessário que a pressão do ar seja menor em comparação com as áreas adjacentes, quando os produtos estão expostos.

§ 1º Mesmo neste caso, ainda é necessário proteger o produto da contaminação ambiental.

§ 2º A proteção de que trata o § 1º deste artigo pode ser alcançada, por exemplo, usando tecnologia de barreira ou antecâmaras com pressão negativa em relação a todas as áreas circundantes.

Subseção II

Instalações e equipamentos para medicamentos estéreis

Art. 39. Os medicamentos radiofármacos estéreis podem ser divididos entre aqueles fabricados assepticamente e os que são esterilizados terminalmente.

Parágrafo único. A instalação deve manter o nível apropriado de limpeza ambiental de acordo com o tipo de medicamento estéril fabricado.

Art. 40. Para a fabricação de produtos estéreis em locais de trabalho onde os produtos ou recipientes podem estar expostos ao ambiente, os requisitos de limpeza devem atender aqueles descritos nas Diretrizes de Boas Práticas específicas a medicamentos estéreis.

Art. 41. Para a fabricação de medicamentos radiofármacos, uma avaliação de risco pode ser aplicada para se determinar as diferenças de pressão apropriadas, a direção do fluxo de ar e a qualidade do ar.

Art. 42. No caso do uso de sistemas fechados e automatizados (síntese química, purificação, filtração estéril on-line), um ambiente de classe C, usualmente denominado como célula quente, é adequado.

Parágrafo único. As células quentes de que trata o caput deste artigo devem atender a um alto grau de limpeza do ar, com insuflamento de ar filtrado, quando fechadas.

Art. 43. Atividades assépticas devem ser realizadas em área de grau A.

Art. 44. Antes do início da fabricação, a montagem de equipamentos e consumíveis esterilizados, tais como tubos, filtros esterilizados e frascos estéreis fechados e selados em um sistema fechado, deve ser realizada sob condições assépticas.

Seção IV

Documentação

Art. 45. Todos os documentos relacionados à fabricação de medicamentos radiofármacos devem ser preparados, revisados, aprovados e distribuídos de acordo com procedimentos escritos.

Art. 46. As especificações devem estar estabelecidas e documentadas para matérias-primas, materiais de rotulagem e embalagem, intermediários críticos e o medicamento radiofármaco acabado.

Art. 47. Especificações devem estar em vigor para quaisquer outros itens críticos usados no processo de fabricação, como auxiliares de processo, juntas, kits para filtração esterilizante, que possam ter um impacto crítico na qualidade.

Art. 48. Critérios de aceitação devem ser estabelecidos para o medicamento radiofármaco, incluindo especificações para a liberação e prazo de validade, tais como impureza radioquímica do isótopo, concentração radioativa, pureza radionuclídica e atividade específica.

Art. 49. Registros de uso, limpeza, higienização, esterilização e manutenção de equipamentos importantes devem mostrar o nome do produto e o número do lote, quando apropriado.

Parágrafo único. Tais registros devem incluir a data, hora e assinatura das pessoas envolvidas nessas atividades.

Art. 50. Os registros devem ser mantidos por, pelo menos, três anos, a menos que outro período seja definido em legislação específica.

Seção V

Fabricação

Art. 51. A fabricação de diferentes produtos radioativos na mesma área de trabalho, ou seja, célula quente ou unidade de fluxo unidirecional, ao mesmo tempo, deve ser evitada a fim de minimizar o risco de contaminação cruzada ou mistura.

Art. 52. Deve-se dar especial atenção à validação, incluindo a validação de sistemas informatizados, que devem ser realizadas de acordo com as Diretrizes de Boas Práticas específicas à validação de sistemas informatizados.

Parágrafo único. Novos processos de fabricação devem ser validados prospectivamente.

Art. 53. Os parâmetros críticos devem ser identificados antes ou durante a validação.

Parágrafo único. Para uma operação reprodutível, as faixas necessárias aos parâmetros a que se refere o caput deste artigo devem estar definidas.

Art. 54. O teste de integridade dos filtros esterilizantes deve ser realizado para produtos com envase asséptico.

Parágrafo único. O teste de que trata o caput deste artigo deve levar em consideração a necessidade de proteção contra a radiação e a manutenção da esterilidade do filtro.

Art. 55. Devido à exposição à radiação, aceita-se que a maior parte da rotulagem primária seja feita antes da fabricação.

Parágrafo único. No que se refere à rotulagem de que trata o caput deste artigo, os frascos vazios, fechados e estéreis podem ser rotulados com informações parciais antes do enchimento, desde que este procedimento não comprometa a esterilidade ou impeça o controle visual do frasco preenchido.

Seção VI

Controle de qualidade

Art. 56. Alguns medicamentos radiofármacos podem ter que ser distribuídos e utilizados com base em uma avaliação da documentação do lote, antes da conclusão de todos os testes químicos e microbiológicos.

Art. 57. A liberação do medicamento radiofármaco pode ser realizada em dois ou mais estágios, antes e após o teste analítico completo:

I - avaliação, por uma pessoa designada, dos registros de fabricação do lote, que devem contemplar as condições de produção e os testes analíticos realizados até o momento, antes de permitir o transporte do medicamento radiofármaco em quarentena para o destinatário final; e

II - avaliação dos dados analíticos finais, garantindo que todos os desvios dos procedimentos normais sejam documentados, justificados e apropriadamente liberados antes da certificação documentada pela Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

Parágrafo único. Quando certos resultados de testes não forem disponibilizados antes do uso do produto, a Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica deve liberar condicionalmente o produto antes de ser usado e deve, posteriormente, liberar o produto definitivamente depois que todos os resultados do teste forem obtidos.

Art. 58. A maior parte dos medicamentos radiofármacos destina-se a ser utilizada num curto espaço de tempo e o período de validade em relação à meia-vida radioativa deve ser claramente estabelecido.



Art. 59. Medicamentos radiofármacos associados a radionúcleos com meias-vidas longas devem ser testados a fim de mostrar que atendem a todos os critérios de aceitação pertinentes, antes da liberação e certificação pela Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

§ 1º Antes que o teste a que se refere o caput deste artigo seja realizado, as amostras podem ser armazenadas para permitir o decaimento suficiente da radioatividade.

§ 2º Todos os testes a que se refere o caput deste artigo, incluindo o de esterilidade, devem ser realizados assim que possível.

Art. 60. Deve ser estabelecido um procedimento operacional detalhando a avaliação dos dados analíticos e de produção a serem considerados antes da expedição do lote.

Art. 61. Os medicamentos que não cumprirem os critérios de aceitação devem ser rejeitados.

Art. 62. Se o material for reprocessado, procedimentos pré-estabelecidos devem ser seguidos e o produto acabado deve atender aos critérios de aceitação antes da liberação.

Art. 63. Os medicamentos devolvidos não devem ser reprocessados.

Art. 64. Os medicamentos devolvidos devem ser armazenados como resíduos radioativos.

Art. 65. Um procedimento deve descrever as medidas a serem tomadas pela Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, no caso que resultados de testes fora de especificação forem obtidos após a expedição e antes do vencimento.

§ 1º Os casos de que trata o caput deste artigo devem ser investigados de modo a incluírem as ações corretivas e preventivas relevantes, tomadas para prevenir eventos futuros e esse processo deve ser documentado.

§ 2º A informação deve ser dada aos responsáveis clínicos dos locais onde o medicamento será utilizado, se necessário.

§ 3º Para viabilizar esta informação, um sistema de rastreabilidade deve estar disponível para os medicamentos radiofármacos.

Art. 66. Um sistema para a verificação da qualidade das matérias-primas deve estar operacional.

§ 1º As matérias-primas, os materiais de embalagem e demais componentes críticos ao processo devem ser adquiridos de fornecedores aprovados.

§ 2º A aprovação do fornecedor deve incluir uma avaliação que forneça a garantia adequada de que o material atende consistentemente às especificações.

Seção VII

Amostras de referência e retenção

Art. 67. No caso dos medicamentos radiofármacos, amostras suficientes do granel de cada lote de produto formulado devem ser retidas por, pelo menos, seis meses após o prazo de validade do produto acabado, a menos que outro prazo seja justificado por meio do gerenciamento de riscos.

Art. 68. Amostras de matérias-primas, exceto gases, solventes ou água usada no processo de fabricação, devem ser retidas por, pelo menos, dois anos após a liberação do produto.

Parágrafo único. O período de que trata o caput deste artigo pode ser reduzido se o período de estabilidade do material retido, conforme indicado na especificação relevante, for mais curto.

Art. 69. Podem ser definidas outras condições, mediante acordo com a autoridade sanitária competente, para a amostragem e retenção de matérias-primas e radiofármacos, fabricados individualmente ou em pequenas quantidades, ou quando a sua armazenagem puder vir a suscitar problemas especiais.

Seção VIII

Distribuição

Art. 70. A distribuição do produto acabado sob condições controladas, antes que todos os resultados apropriados dos testes sejam disponibilizados, é aceitável para medicamentos radiofármacos, desde que estes não sejam administrados pelos destinatários até que os resultados satisfatórios do teste tenham sido recebidos e avaliados por uma pessoa designada.

CAPÍTULO IV

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 71. O descumprimento das disposições contidas nesta Instrução Normativa constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº. 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 72. Fica revogada a Instrução Normativa-IN nº 37, de 21 de agosto de 2019.

Art. 73. Esta Instrução Normativa entra em vigor em 2 de maio de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

ANEXO

Exigência dos requisitos de boas práticas de fabricação em razão do tipo de fabricação de medicamentos radiofármacos

Tipo de Fabricação	Requisitos de BPF não aplicáveis*	Diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos, diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de insumos farmacêuticos ativos e diretrizes de boas práticas específicas relevantes.			
Radiofármacos Radiofármacos PET Precursores radioativos	Produção de Reatores/Ciclotrons	Síntese química	Etapas de purificação	Processamento, formulação e dispensação	Esterilização asséptica ou terminal
Geradores de radionúcleos	Produção de Reatores/Ciclotrons	Processamento			

* O sistema alvo e de transferência do ciclotron para o módulo de síntese pode ser considerado como o primeiro passo da fabricação da substância ativa.

INSTRUÇÃO NORMATIVA IN Nº 129, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Gases Substâncias Ativas e Gases Medicinais.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das competências que lhe conferem os artigos 7º, inciso III, e 15, incisos III e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 187, inciso VII e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em Reunião Extraordinária - RExtra nº 6, realizada em 30 de março de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Instrução Normativa possui o objetivo de adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Gases Substâncias Ativas (GSA) e Gases Medicinais do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de GSA e Gases Medicinais, em adição às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Seção II

Abrangência

Art. 2º Esta Instrução Normativa se aplica às empresas que realizam as operações envolvidas, direta ou indiretamente, na fabricação de GSA e Gases Medicinais, incluindo-se o envase (enchimento).

Parágrafo único. A fabricação e o manuseio de Gases Medicinais em serviços de saúde para uso próprio não estão abrangidos por esta Instrução Normativa.

Seção III

Definições

Art. 3º Para efeito desta Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

I - caminhão-tanque: veículo contendo um recipiente de grande porte isolado termicamente para o transporte de gases liquefeitos ou criogênicos;

II - chicote: dispositivo destinado à interligação de cilindros ao manifold (mesmo que serpentinas ou mangueiras flexíveis);

III - cilindro: recipiente normalmente cilíndrico, adequado para gás comprimido, liquefeito ou dissolvido, equipado com válvula para regular a saída espontânea de gás à pressão atmosférica e à temperatura ambiente, cuja capacidade medida em volume de água não exceda 150 litros;

IV - envasadora: empresa de gases medicinais que promova o envase (enchimento) de recipientes como cilindros e tanques criogênicos móveis, nos quais os produtos se encontram prontos para uso;

V - estação de envase (enchimento): estrutura que permite que um ou mais recipientes de gás sejam esvaziados ou cheios ao mesmo tempo, desde que conectados a um mesmo manifold;

VI - evacuação: remoção do gás residual de um recipiente/sistema meio utilizando um sistema a vácuo, a uma pressão menor que 101,3 KPa;

VII - feixe de cilindros: conjunto de cilindros que estão acoplados e interligados por um manifold, transportados e utilizados como uma unidade, também conhecido como bateria de cilindros;

VIII - gás: qualquer substância, ou mistura de substâncias que e01 completamente gasosa a 101,3 Pa e acima de 20°C, ou que tenha pressão de vapor superior a 300 Pa a mais de 50°C;

IX - gás comprimido: gás que, quando embalado sob pressão, é totalmente gasoso em todas as temperaturas acima de -50°C ou que exerça no recipiente uma pressão absoluta maior ou igual a 280 KPa a 20°C;

X - gás criogênico: gás que se liquefaz na pressão absoluta de 101,3 Pa e a temperaturas abaixo de -150°C;

XI - gás excipiente: gás que, adicionado à mistura gasosa, não produz efeito farmacológico;

XII - gás liquefeito: gás que, quando embalado para transporte, é parcialmente líquido (ou sólido) a uma temperatura acima de -50°C;

XIII - gás medicinal: gás destinado a tratar ou prevenir doenças em humanos, ou administrados a humanos para fins de diagnóstico médico ou para restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas;

XIV - gás substância ativa (GSA): qualquer gás destinado a ser substância ativa para um medicamento;

XV - impureza residual teórica máxima: impureza gasosa proveniente de um possível refluxo que permanece após o pré-tratamento dos cilindros antes do envase;

XVI - manifold: equipamento ou dispositivo concebido para permitir que um ou mais recipientes de gás sejam esvaziados ou cheios ao mesmo tempo, podendo ser entendido também como tubo de distribuição;

XVII - purga: remoção do gás residual de um recipiente/sistema por evacuação ou ventilação, seguido da injeção do gás objeto do enchimento a 101,3 KPa;

XVIII - recipiente: tanque criogênico, tanque, caminhão-tanque, cilindro, bateria de cilindro ou qualquer outro tipo de embalagem que esteja em contato direto com o gás;

XIX - separação de ar: ato de separar os gases constituintes do ar atmosférico, por meio da destilação fracionada em temperaturas criogênicas;

XX - sistema: recipiente ou componentes que tenham contato direto com gases;

XXI - tanque criogênico doméstico: recipiente móvel com isolamento térmico destinado à armazenagem de gases medicinais na forma líquida criogênica e dispensação do gás no domicílio do paciente;

XXII - tanque criogênico fixo: recipiente imóvel com isolamento térmico destinado a00 armazenagem de gases liquefeitos ou criogênicos;

XXIII - tanque criogênico móvel: recipiente móvel com isolamento térmico destinado a00 armazenagem de gases liquefeitos ou criogênicos, não incluindo caminhão tanque;

XXIV - teste de pressão hidrostática: teste realizado para certificar que os recipientes sejam capazes de suportar as pressões para as quais foram projetados;

XXV - válvula: dispositivo para abrir e fechar recipientes;

XXVI - válvula de retenção: válvula que permite a passagem do gás, ou vácuo, em apenas um sentido, também conhecida como válvula antirretorno ou unidirecional;

XXVII - válvula de retenção de pressão mínima: válvula equipada com sistema de retenção que mantém pressão predefinida (entre 300 a 500 KPa acima da pressão atmosférica) para prevenir contaminação durante o uso; e

XXVIII - vent: remoção do gás residual de um recipiente/sistema até 101,3 KPa, abrindo o recipiente/sistema para a atmosfera.

§ 1º No que se refere ao inciso XIII do caput deste artigo, o GSA é considerado gás medicinal, quando armazenado e pronto para uso.

§ 2º No que se refere ao inciso XIV do caput deste artigo, nos casos excepcionais nos processos contínuos, em que o armazenamento/condicionamento intermediário do GSA (entre a produção do próprio GSA e a produção do medicamento) é impossível ou não ocorre, o próprio GSA, já acondicionado e pronto para uso, é considerado gás medicinal.

§ 3º No que se refere ao inciso XV do caput deste artigo, o cálculo de impurezas residuais teóricas máximas e01 relevante somente para gases comprimidos e tem como pressuposto que estes gases se comportem como gases perfeitos.

CAPÍTULO II

FABRICAÇÃO DE GÁS SUBSTÂNCIA ATIVA

Art. 4º Os GSA produzidos por síntese química ou obtidos de fontes naturais, seguidos de etapas de purificação, se necessário, devem atender aos requerimentos dispostos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 69, de 08 de dezembro de 2014, ou outra que vier a lhe suceder.

§ 1º Os requisitos relativos aos materiais de partida (Capítulo VII - Do Controle de Materiais, da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 69, de 08 de dezembro de 2014, ou outra que vier a lhe suceder) não se aplicam para produção de GSA quando do uso do método de separação do ar.

§ 2º Quando do emprego do método de separação de ar, o fabricante deve garantir que a qualidade do ar ambiente seja adequada ao processo estabelecido, e que as alterações na qualidade do ar ambiente não afetam a qualidade do GSA.

§ 3º Os requisitos relativos aos estudos de estabilidade de acompanhamento, os quais são utilizados para confirmar as condições de armazenagem e prazo de validade ou data de reteste, não se aplicam quando os estudos de estabilidade iniciais foram baseados em dados bibliográficos.

§ 4º Os requisitos relativos às amostras de retenção não se aplicam aos GSA, salvo disposição em contrário.

Art. 5º A produção de GSA por processo contínuo (por exemplo, separação do ar) deve ter a qualidade continuamente monitorada.

Parágrafo único. Os resultados do monitoramento referenciado no caput deste artigo devem ser extraídos e ter avaliação de tendências realizada.

Art. 6º A produção e transferência de GSA a granel devem obedecer aos mesmos requisitos para os gases medicinais, conforme disposto na Subseção I, Seção IV, Capítulo III, desta Instrução Normativa.

Art. 7º O enchimento de cilindros e tanques criogênicos móveis por GSA deve obedecer aos mesmos requisitos para os gases medicinais, conforme disposto na Subseção II, Seção IV, Capítulo III, desta Instrução Normativa.

