

Art. 59. Medicamentos radiofármacos associados a radionuclídeos 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 radionuclídeos	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.



CAPÍTULO III  
FABRICAÇÃO DE GASES MEDICINAIS

Art. 8º Ainda que a fabricação de gases medicinais geralmente seja realizada em sistemas fechados, fato que já mitiga a possibilidade de contaminação (ou contaminação cruzada com outros gases), as empresas devem adotar medidas de controle em relação à reutilização de recipientes.

Art. 9º Os requisitos aplicáveis aos cilindros também se aplicam às baterias de cilindros, exceto quanto à cobertura do armazenamento e do transporte.

Seção I

Pessoal

Art. 10. Todo o pessoal envolvido na fabricação e distribuição dos gases medicinais deve receber treinamento adequado e especializado em termos de BPF aplicável a este tipo de produto, e estar ciente dos aspectos críticos e dos potenciais riscos para os pacientes desses produtos.

Art. 11. O pessoal das empresas terceirizadas, cujas atividades possam influenciar a qualidade dos gases medicinais, tais como encarregados da manutenção de cilindros e válvulas, deve ser adequadamente treinado.

Seção II

Instalações e equipamentos

Subseção I

Instalações

Art. 12. Os cilindros e tanques criogênicos móveis devem ser controlados, preparados, preenchidos e armazenados em áreas separadas daquelas destinadas a gases não medicinais, não sendo permitidas trocas de recipientes entre estas áreas.

Parágrafo único. O compartilhamento das atividades descritas no caput deste artigo será permitido desde que toda a produção cumpra as especificações e requerimentos de BPF de gases medicinais.

Art. 13. As instalações devem ter espaço suficiente para as operações de produção, controle e armazenagem, de forma que se evite o risco de contaminação (mixed up).

§ 1º As instalações devem ter:

I - separação e sinalização de áreas para diferentes gases; e

II - segregação claramente identificada nos vários estágios do processamento (exemplos de formas de identificação: "aguardando controle", "aguardando enchimento", "cheio", "quarentena", "aprovado/liberado", "rejeitado", "recolhido").

§ 2º O método utilizado para alcançar os diferentes níveis de separação/segregação deve ser adequado à natureza, extensão e complexidade de toda a operação, podendo-se utilizar marcação no solo, divisórias, barreiras, sinais, etiquetas, dentre outros para este fim.

Art. 14. Cilindros e tanques criogênicos domésticos vazios, após triagem ou manutenção, e cilindros e tanques criogênicos domésticos cheios devem ser armazenados sob cobertura e protegidos contra condições climáticas adversas.

Art. 15. Cilindros e tanques criogênicos móveis cheios devem ser armazenados de maneira a garantir que eles sejam entregues em estado limpo, compatível com o ambiente em que serão utilizados.

Art. 16. Condições de armazenamento específicas devem ser providenciadas conforme registro sanitário (por exemplo, para misturas gasosas em que a fase separação ocorre sob resfriamento).

Subseção II

Equipamentos

Art. 17. Os equipamentos devem ser projetados para garantir o carregamento do gás correto no recipiente correto.

Art. 18. Não deve haver conexões entre os dutos pelos quais circulam os diferentes gases.

§ 1º Caso o tipo de fabricação exija a necessidade de conexões diversas (por exemplo, fabricação de misturas de gases), os procedimentos de enchimento devem ser automatizados e validados, buscando reduzir o risco de contaminação cruzada entre os diferentes gases.

§ 2º Os manifolds devem ser providos de conexões de enchimento que correspondam unicamente a00 válvula do gás ou a00 mistura de gases correspondente, de forma que somente os recipientes corretos possam ser conectados em uma dada estação de enchimento.

Art. 19. Os tanques e caminhões-tanque devem ser dedicados a uma única e definida qualidade de gás.

§ 1º Gases medicinais podem ser armazenados ou transportados nos mesmos tanques, em outros recipientes utilizados para armazenagem intermediária, ou em caminhões-tanque dos gases não medicinais, quando o gás utilizado para fins não medicinais tenha a mesma qualidade ou qualidade superior a00 do gás medicinal, e sejam mantidos os mesmos padrões de BPF deste último.

§ 2º Nos casos descritos no § 1º deste artigo, deve-se:

I - realizar e documentar o gerenciamento de risco à qualidade;

II - ter procedimento descrevendo as medidas a serem tomadas quando um caminhão-tanque retornar à unidade produtora do GSA; e

III - realizar os devidos testes analíticos.

Art. 20. Um mesmo sistema de abastecimento de manifolds de gases medicinais e não medicinais só é aceitável se houver um método validado para prevenir o refluxo da linha de gás não medicinal para a linha de gás medicinal.

Art. 21. O sistema de abastecimento de manifolds deve ser dedicado a um único gás medicinal ou a uma dada mistura de gases medicinais.

§ 1º Excepcionalmente, o abastecimento de gases utilizados para outros fins médicos em manifolds dedicados a gases medicinais pode ser aceitável se:

I - justificado e realizado de maneira controlada;

II - o gás utilizado para outros fins médicos tenha a mesma qualidade ou qualidade superior a00 do gás medicinal;

III - ambos estejam sob os mesmos padrões de BPF;

IV - na linha de suprimento da área de enchimento do gás para outros usos médicos tenha válvula de retenção para evitar refluxo e possíveis contaminações; e

V - a etapa de enchimento deve ser feita em campanha.

§ 2º As válvulas referenciadas no inciso IV do § 1º deste artigo devem estar de acordo com os regramentos técnicos reconhecidos, e ter manutenção e verificação periódica, de acordo com as especificações do fornecedor.

Art. 22. Todas as operações de manutenção e reparo dos equipamentos, incluindo a limpeza e purga, devem ser registradas e não devem afetar negativamente a qualidade do gás medicinal.

Parágrafo único. Após as operações descritas no caput deste artigo a empresa deve:

I - ter procedimentos para descrever as medidas a serem tomadas em caso de violações da integridade do sistema;

II - evidenciar que o equipamento não sofreu qualquer contaminação que possa afetar negativamente a qualidade do gás medicinal antes de liberá-lo para uso;

III - ter procedimento descrevendo as medidas a serem tomadas em caso de um caminhão-tanque retornar à unidade produtora do GSA; e

IV - realizar os devidos testes analíticos.

Seção III

Documentação

Art. 23. Devem ser incluídos nos dossiês/registros de fabricação de cada lote de cilindros ou tanques criogênicos móveis dados que permitam sua rastreabilidade em aspectos significativos das operações de enchimento.

Parágrafo único. Conforme apropriado, os seguintes dados devem constar do dossiê/registro de fabricação de gases medicinais:

I - nome do produto;

II - número do lote;

III - data e hora das operações de enchimento;

IV - identificação da(s) pessoa(s) que realizou(aram) cada etapa significativa do processo (por exemplo, depuração de linha, recepção, preparação antes de encher, enchimento etc.);

V - lote(es) do(s) GSA utilizado(s) para a operação de enchimento;

VI - equipamentos utilizados (por exemplo, manifold de enchimento);

VII - quantidade de cilindros/tanques criogênicos móveis antes do enchimento, incluindo referências de suas identificações e capacidades hidráulicas individuais;

VIII - operações prévias ao enchimento realizadas;

IX - parâmetros-chave que são necessários para garantir o enchimento correto em condições padrão;

X - resultados das devidas verificações para garantir que os recipientes foram enchidos;

XI - amostragem do rótulo/código do lote;

XII - especificação do gás medicinal e resultados de testes de controle de qualidade, incluindo referência ao estado de calibração dos equipamentos utilizados;

XIII - quantidade de cilindros ou tanques criogênicos móveis rejeitados, com referências individuais de identificação e motivos de rejeição;

XIV - detalhes de quaisquer problemas ou eventos incomuns, e autorização assinada para qualquer desvio das instruções de enchimento; e

XV - declaração da Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica quanto ao conteúdo do dossiê/registro de fabricação, contendo data e assinatura.

Art. 24. Registros devem ser mantidos para cada lote de gás destinado/a ser entregue em hospitais.

Parágrafo único. Conforme apropriado, os seguintes dados devem constar dos dossiês/registros de lotes:

I - nome do produto;

II - número do lote;

III - identificação de referência do tanque e caminhão-tanque em que o lote é certificado;

IV - data e hora da operação de enchimento do tanque e caminhão-tanque;

V - identificação da(s) pessoa(s) que realizou(aram) o enchimento do tanque e caminhão-tanque;

VI - identificação de referência do tanque de fornecimento (caminhão-tanque) e da origem do GSA, se aplicável;

VII - detalhes pertinentes sobre a operação de enchimento;

VIII - especificação do GSA e resultados de testes de controle de qualidade, incluindo referência ao estado de calibração dos equipamentos utilizados;

IX - detalhes de quaisquer problemas ou eventos incomuns, e autorização assinada para qualquer desvio das instruções de enchimento; e

X - declaração da Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica quanto ao conteúdo do registro do lote, contendo data e assinatura.

Seção IV

Produção

Subseção I

Transferências e do fornecimento de gás criogênico e liquefeito

Art. 25. As transferências de gases liquefeitos ou criogênicos do armazenamento primário, incluindo os controles antes das transferências, devem ser realizados de acordo com procedimentos validados para evitar qualquer contaminação.

§ 1º As linhas de transferência devem ser equipadas com válvulas de retenção ou outras alternativas adequadas.

§ 2º Conexões flexíveis, mangueiras de acoplamento e conectores devem ser purgados com o gás apropriado antes do uso.

Art. 26. As mangueiras de transferência usadas para encher tanques e caminhões-tanque devem ser equipadas com conexões dedicadas por produto.

Parágrafo único. O uso de adaptadores permitindo a conexão de tanques e caminhões-tanque dedicados a gases diferentes deve ser adequadamente controlado.

Art. 27. Descargas de gases em tanques já contendo gases de mesma qualidade podem ser realizadas, desde que uma amostra seja testada para garantir a manutenção da qualidade.

§ 1º As amostras para o teste referido no caput deste artigo podem ser tomadas do gás a ser inserido no tanque ou do gás do tanque após a inserção.

§ 2º O abastecimento de tanques mantidos em posse dos consumidores deve obedecer a disposições específicas da Seção V do Capítulo III desta Instrução Normativa.

Subseção II

Enchimento e rotulagem de cilindros e tanques criogênicos móveis

Art. 28. Antes de serem liberados para enchimento, os GSA devem ser definidos como lote(s) e controlado(s) de acordo com as devidas especificações técnicas.

Parágrafo único. No caso de processos de fabricação contínuos, como descrito no art. 5º desta Instrução Normativa, controles em processo adequados devem ser implementados para assegurar que o gás esteja em conformidade com as especificações técnicas.

Art. 29. Os cilindros, tanques criogênicos móveis, válvulas, matérias primas e rótulos devem estar em conformidade com as especificações técnicas e/ou requisitos do registro sanitário.

§ 1º Os equipamentos referenciados no caput deste artigo devem ser dedicados a um único gás medicinal ou a uma determinada mistura de gases medicinais e devem dispor das conexões correspondentes.

§ 2º Os cilindros devem ser identificados por cores de acordo com os devidos padrões e ter, preferencialmente, válvulas de retenção de pressão mínima para garantir proteção adequada contra a contaminação.

§ 3º As conexões de saída das válvulas dos recipientes devem ser dotadas de componentes que permitam identificar possíveis violações até o momento de sua utilização.

Art. 30. Cilindros, tanques criogênicos móveis e válvulas devem ser verificados antes da primeira utilização na produção e mantidos adequadamente.

Parágrafo único. Nos casos em que os dispositivos médicos referenciados no caput deste artigo passaram por um procedimento de avaliação de conformidade técnica, a manutenção deve abordar as instruções do fabricante do dispositivo médico.

Art. 31. As verificações e operações de manutenção não podem afetar a qualidade e a segurança do gás medicinal.

Parágrafo único. A água utilizada para o teste de pressão hidrostática realizado nos cilindros deve ser minimamente de qualidade de água potável.

Art. 32. Para garantir que não estejam contaminados com água ou outros contaminantes, cilindros devem ser submetidos à inspeção visual interna antes da instalação da válvula, devendo ser realizada:

I - quando os cilindros forem novos e introduzidos em serviço de gás medicinal;

II - após qualquer teste de pressão hidrostática ou teste equivalente em que a válvula é removida; e

III - sempre que a válvula for substituída.

§ 1º Após o encaixe, a válvula deve ser mantida fechada para evitar que qualquer contaminante entre no cilindro.

§ 2º Se houver alguma dúvida sobre a condição interna do cilindro, a válvula deve ser removida e o cilindro deverá ser inspecionado internamente para garantir que não tenha sido contaminado.

Art. 33. As operações de manutenção e reparo de cilindros, tanques criogênicos móveis e válvulas são de responsabilidade do produtor do gás medicinal.

§ 1º Se houver terceirização, as operações somente podem ser executadas por terceirizados aprovados, e devem ser estabelecidos contratos, incluindo acordos técnicos.

§ 2º Os terceirizados devem ser auditados para garantir que os padrões apropriados sejam mantidos.

Art. 34. Deve haver um sistema para garantir a rastreabilidade de cilindros, tanques criogênicos móveis e válvulas.

Art. 35. As seguintes operações de controle devem ser realizadas antes do enchimento:



I - no caso de cilindros, verificação de acordo com o procedimento definido, para garantir que haja pressão residual positiva em cada cilindro:

a) no caso de cilindro equipado com válvula de retenção de pressão mínima, caso não haja indicativo de que há pressão residual positiva, a correta funcionalidade da válvula deve ser verificada e, caso a válvula não esteja funcionando apropriadamente, o cilindro deve ser enviado para manutenção; ou

b) no caso de cilindro não equipado com válvula de retenção de pressão mínima, quando não houver sinal indicando pressão residual positiva, para garantir que não esteja contaminado com água ou outros contaminantes, o cilindro deverá ser separado para medidas adicionais, tais como inspeção visual interna seguida de limpeza utilizando um método validado.

II - verificação para garantir que todos os rótulos de lotes anteriores tenham sido removidos;

III - verificação de que quaisquer rótulos danificados tenham sido removidos totalmente e substituídos;

IV - inspeção visual externa em cada cilindro, tanque criogênico móvel e válvula, a fim de identificar deformações, queimaduras de arco, detritos, outros danos, bem como contaminação com óleo ou graxa, podendo ser necessário a realização de limpeza;

V - verificação de cada válvula de conexão de saída do cilindro ou tanque criogênico móvel para determinar que seja o tipo apropriado para o gás específico envolvido;

VI - verificação da data do próximo teste a ser realizado nas válvulas (no caso de válvulas que precisam ser testadas periodicamente);

VII - verificação dos cilindros ou tanques criogênicos móveis para assegurar que todos os testes exigidos (por exemplo, teste de pressão hidrostática ou equivalente para cilindros) tenham sido realizados e ainda sejam válidos; e

VIII - verificação para determinar se cada recipiente está codificado por cores, conforme procedimentos estabelecidos nas especificações técnicas.

Art. 36. Deve haver procedimento escrito para definição de lote para as operações de enchimento.

Art. 37. Os cilindros e tanques criogênicos móveis devolvidos para reabastecimento devem ser preparados com cuidado, a fim de se minimizar os riscos de contaminação, de acordo com os procedimentos definidos no registro.

§ 1º Os procedimentos para cilindros referidos no caput deste artigo devem incluir operações validadas de evacuação e/ou purga.

§ 2º Para gases comprimidos, a taxa máxima de impureza residual teórica deve ser de 500 ppm v/v em pressão de enchimento de 20MPa a 15°C (taxas de impureza residual teórica máxima equivalentes devem ser determinadas para outras pressões de enchimento).

§ 3º Os tanques criogênicos móveis sem pressão residual devem ser preparados por meio de um método validado.

Art. 38. Deve haver procedimentos de controle adequados para assegurar que cada cilindro/tanque criogênico móvel tenha sido devidamente preenchido.

Art. 39. Cada cilindro cheio deve ser testado para identificação de vazamentos, por meio de método apropriado, antes da aposição do lacre termoencolhível.

§ 1º O método referido no caput deste artigo não pode introduzir ou promover a introdução de nenhum contaminante na saída da válvula.

§ 2º Quando da retirada de amostra para teste de qualidade após o enchimento, os testes de vazamento devem ser executados após esta coleta.

Art. 40. Após o enchimento, as válvulas devem ser equipadas com dispositivos que ofereçam proteção contra a contaminação e que sejam capazes de evidenciar possíveis violações.

Art. 41. Cilindros e tanques criogênicos móveis devem ser equipados com lacres termoencolhíveis ou dispositivos que evidenciem violação.

Art. 42. Os cilindros e tanques criogênicos móveis devem ser rotulados individualmente, de forma firme, segura e em lugar bem visível.

Parágrafo único. O número do lote, a data de enchimento e a data de validade devem estar dispostas segundo diretrizes de legislações (Sistema Global Harmonizado) e normas específicas vigentes de transporte.

Art. 43. No caso de gases medicinais produzidos pela mistura de dois ou mais gases diferentes (em linha antes do envase ou diretamente nos cilindros), o processo de mistura deve ser validado para garantir que os gases sejam devidamente misturados em cada cilindro e que a mistura seja homogênea.

#### Seção V

##### Controle de qualidade

Art. 44. Cada lote de gás medicinal (cilindros, tanques criogênicos móveis, caminhões tanques) deve ser testado em conformidade com as especificações técnicas de qualidade exigidas em compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa e com os requisitos do registro sanitário.

Art. 45. A menos que sejam exigidas disposições específicas no registro, o plano de amostragem e as análises devem atender aos seguintes requisitos:

I - no caso de um único gás medicinal a ser envasado por um manifold de múltiplos cilindros, o gás, de no mínimo um cilindro de cada ciclo de envase, deverá ser testado quanto à identidade e teor, sempre que os cilindros forem trocados no manifold;

II - no caso de um único gás medicinal colocado em cilindros, um de cada vez, o gás de, pelo menos, um cilindro de cada ciclo de envase contínuo deve ser testado quanto à identidade e teor (um exemplo de ciclo de enchimento contínuo é um turno de produção usando o mesmo pessoal, equipamentos e lote de gás a ser usado para envase);

III - no caso de um gás medicinal produzido pela mistura de dois ou mais gases em um cilindro do mesmo manifold, o gás de cada cilindro deverá ser testado para teor e identidade de cada gás componente; e para os excipientes, se houver, o teste de identidade pode ser realizado em um cilindro por ciclo de enchimento do manifold (ou por ciclo de envase contínuo, no caso de cilindros envasados, um de cada vez); e, no caso de um sistema de envasamento automatizado e validado, menos cilindros podem ser testados; e

IV - os gases pré-misturados devem seguir os mesmos princípios que os gases únicos, quando se realiza um teste contínuo em linha da mistura a ser envasada; e devem seguir o mesmo princípio que os gases medicinais produzidos pela mistura de gases nos cilindros, quando não há nenhum teste contínuo na linha da mistura a ser envasada.

§ 1º O teste do teor de água deve ser realizado, salvo por justificativa técnica.

§ 2º A adoção de procedimentos alternativos de amostragens e testes, que provejam, no mínimo, o mesmo nível de garantia da qualidade em relação ao disposto no caput e incisos deste artigo, devem ser justificados e aprovados.

Art. 46. Os testes finais em tanques criogênicos móveis devem incluir um teste para teor e identidade em cada recipiente, salvo disposições diferentes no registro sanitário.

Parágrafo único. Os testes por lotes só poderão ser realizados se tiver sido demonstrado que os atributos críticos do gás remanescente em cada recipiente antes do reabastecimento foram mantidos.

Art. 47. Para os recipientes criogênicos mantidos em posse dos consumidores (tanques hospitalares ou tanques criogênicos domésticos), recarregados a partir de carros-tanque dedicados, não é necessária a amostragem do conteúdo após o enchimento, desde que um certificado de análise do conteúdo do caminhão-tanque acompanhe a entrega.

Parágrafo único. A empresa de enchimento deve demonstrar que a qualidade do gás nos recipientes é mantida ao longo dos reabastecimentos sucessivos.

Art. 48. As amostras de referência ou retenção não são exigidas, salvo se requeridas por outros instrumentos.

Art. 49. Não são necessários estudos de estabilidade de acompanhamento, caso os estudos de estabilidade iniciais tenham sido substituídos por dados bibliográficos.

#### Seção VI

##### Armazenamento, da liberação e do transporte

Art. 50. Cilindros de gás envasados e recipientes criogênicos domésticos devem ser protegidos durante o transporte para que sejam entregues aos clientes em estado limpo e compatível com o ambiente em que serão utilizados.

#### CAPÍTULO IV

##### DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 51. 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. 52. O art. 34 passa a vigorar 12 (doze) meses após o reconhecimento pelo Ministério da Saúde de que não mais se configura a situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional declarada pela Portaria nº 188/GM/MS, de 3 de fevereiro de 2020.

Art. 53. Ficam revogadas:

I - Instrução Normativa-IN nº 38, de 21 de agosto de 2019; e

II - Instrução Normativa-IN nº 99, de 5 de agosto de 2021.

Art. 54. Esta Instrução Normativa entra em vigor em 2 de maio de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

#### INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 130, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Fitoterápicos.

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 Fitoterápicos do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica, (PIC/S), como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de fitoterápicos 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 na fabricação de fitoterápicos, incluindo os medicamentos experimentais.

Art. 3º Esta Instrução Normativa também se aplica a todas as matérias-primas vegetais, que compreendem a planta medicinal, a droga vegetal ou o derivado vegetal.

##### Seção III

##### Definições

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

I - derivado vegetal: produto da extração da planta medicinal fresca ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros;

II - droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada;

III - fitoterápico: produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal;

IV - insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV): matéria-prima ativa vegetal, ou seja, droga ou derivado vegetal, utilizada no processo de fabricação de um fitoterápico;

V - marcador: substância ou classe de substâncias (ex.: alcaloides, flavonoides, ácidos graxos, etc.) utilizada como referência no controle da qualidade da matéria-prima vegetal e do fitoterápico, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico;

VI - matéria-prima vegetal: compreende a planta medicinal, a droga vegetal ou o derivado vegetal; e

VII - planta medicinal: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos.

Parágrafo único. O marcador de que trata o inciso V do caput deste artigo pode ser do tipo ativo, quando relacionado com a atividade terapêutica do fitocomplexo, ou analítico, quando não demonstrada, até o momento, sua relação com a atividade terapêutica do fitocomplexo.

#### CAPÍTULO II

##### DISPOSIÇÕES GERAIS

##### Seção I

##### Introdução

Art. 5º Devido à sua natureza complexa e variável, o controle das matérias-primas vegetais, a estocagem e o processamento devem assumir uma particular importância na fabricação de fitoterápicos.

Art. 6º As matérias-primas vegetais utilizadas na fabricação de um produto fitoterápico podem ser plantas medicinais, drogas vegetais ou derivados vegetais.

§ 1º A droga vegetal deve ser de qualidade compatível com seu uso, e dados de suporte a esta devem ser providos ao fabricante da preparação ou do medicamento fitoterápico.

§ 2º A garantia da qualidade consistente da droga vegetal deve passar pela aquisição de informações de sua produção agrícola.

§ 3º As disposições de Boas Práticas Agrícolas e colheita devem ser seguidas.

##### Seção II

##### Aplicabilidade

Art. 7º A aplicabilidade das Boas Práticas de Fabricação ao fitoterápico e suas matérias-primas vegetais depende da fase do processamento.

Art. 8º A depender da fase do processamento, podem ser aplicadas a regulamentação da atividade agrícola, as Boas Práticas de Fabricação de insumos farmacêuticos ativos ou as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos.

Art. 9º A aplicabilidade de cada regulamentação de acordo com a fase do processamento deve observar o disposto no Anexo desta Instrução Normativa.

#### CAPÍTULO III

##### DISPOSIÇÕES ESPECÍFICAS

##### Seção I

##### Instalações

##### Subseção I

##### Áreas de armazenamento

Art. 10. As drogas vegetais devem ser armazenadas em áreas separadas.

Art. 11. As áreas de armazenamento devem ser dotadas de proteção contra a entrada de insetos ou outros animais, especialmente roedores.

Art. 12. Devem ser tomadas medidas efetivas para impedir a propagação de quaisquer desses animais e micro-organismos trazidos com a matéria-prima vegetal, para evitar a fermentação ou crescimento de bolor, e para evitar a contaminação cruzada.

Art. 13. As matérias-primas vegetais em quarentena devem ser armazenadas em área separada das matérias-primas vegetais aprovadas.

Art. 14. A área de armazenamento deve ser bem arejada e os recipientes devem estar posicionados de forma a permitir a livre circulação de ar.

