

Parágrafo único. As normas de que trata o caput desse artigo definirão requisitos relativos a:

....." (NR)

Art. 4º A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 18, de 19 de novembro de 1999, passa a vigorar acrescida dos seguintes dispositivos:

"Art. 5º-A O palmito em conserva deve ser submetido a processos de acidificação e tratamento térmico suficientes para destruir as células vegetativas de microrganismos de relevância para a saúde pública e de outros microrganismos capazes de se reproduzir nas condições de armazenamento, distribuição e comercialização dos produtos.

§1º As empresas processadoras de palmito em conserva devem validar o processo de produção para cada tipo de embalagem utilizada, a fim de atender ao disposto no caput desse artigo.

§2º A validação de que trata o §1º desse artigo deve conter, no mínimo, os registros dos parâmetros de processamento e das análises físico-químicas e microbiológicas utilizadas.

§3º A documentação referente à validação da eficácia do processo de produção deve estar sempre disponível para consulta pela autoridade sanitária." (ND)

"Art. 11-A. Os fabricantes de palmito em conserva devem efetuar as seguintes análises após o período de quarentena do lote com base em amostragem definida:

- I - análises críticas do ponto de vista de segurança do alimento:
- avaliação da integridade hermética de recipientes, por meio de métodos respaldados na literatura específica;
  - avaliação da resistência da termosoldagem à tração, no caso de embalagens flexíveis, por meio de métodos respaldados na literatura específica;
  - medição do vácuo dos recipientes de vidro e metálicos, por meio de métodos respaldados na literatura específica; e
  - pH medido através de potenciômetro no homogeneizado de todo o conteúdo do recipiente.

II - análises de controle de qualidade do produto final, conforme metodologia consagrada:

- avaliação sensorial do aspecto, cor, sabor, odor e textura;
- espaço-livre;
- peso bruto;
- peso líquido; e
- peso drenado.

Parágrafo único Para fins de atendimento ao disposto no caput desse artigo:

I - considera-se quarentena o período mínimo de 14 (quatorze) dias, contados a partir do dia seguinte à pasteurização do produto, destinado à verificação de problemas e anormalidades, por meio de testes de qualidade;

II - a amostragem deve ser realizada de acordo com o documento Standard for Certain Canned Vegetables - CODEX STAN 297-2009 e suas atualizações; e

III - para a análise de pH, não se aplica o limite de aceitação." (ND)

Art. 5º A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 43, de 19 de setembro de 2011, passa a vigorar acrescida do seguinte dispositivo:

"Art. 22-A. As fórmulas infantis para lactentes podem ser adicionadas de:

I - fosfato de diamido e fosfato de diamido acetilado, com limite máximo de 0,5 gramas por 100 mililitros, sozinhos ou em combinação, no caso de fórmulas infantis à base de soja; e

II - fosfato de diamido fosfatado e hidroxipropilamido, com limite máximo de 2,5 gramas por 100 mililitros, sozinhos ou em combinação, no caso de fórmulas infantis à base de proteínas hidrolisadas." (ND)

Art. 6º A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 44, de 19 de setembro de 2011, passa a vigorar acrescida do seguinte dispositivo:

"Art. 22-A. As fórmulas infantis de seguimento podem ser adicionadas de:

I - fosfato de diamido e fosfato de diamido acetilado, com limite máximo de 0,5 gramas por 100 mililitros, sozinhos ou em combinação, no caso de fórmulas infantis de seguimento à base de soja; e

II - fosfato de diamido fosfatado, hidroxipropilamido, diamido fosfatado e adipato de diamido acetilado, com limite máximo de 2,5 gramas por 100 mililitros, sozinhos ou em combinação, no caso de fórmulas infantis de seguimento à base de proteínas hidrolisadas." (ND)

Art. 7º A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 45, de 19 de setembro de 2011, passa a vigorar acrescida do seguinte dispositivo:

"Art. 22-A. As fórmulas infantis destinadas a necessidades dietoterápicas podem ser adicionadas de:

I - fosfato de diamido e fosfato de diamido acetilado, com limite máximo de 0,5 gramas por 100 mililitros, sozinhos ou em combinação, no caso de fórmulas infantis de seguimento à base de soja; e

II - fosfato de diamido fosfatado e hidroxipropilamido, com limite máximo de 2,5 gramas por 100 mililitros, sozinhos ou em combinação, no caso de fórmulas infantis à base de proteínas hidrolisadas ou aminoácidos;

III - diamido fosfatado e adipato de diamido acetilado, com limite máximo de 2,5 gramas por 100 mililitros, sozinhos ou em combinação, no caso de fórmulas infantis de seguimento à base de proteínas hidrolisadas ou aminoácidos;" (ND)

Art. 8º Revogam-se as seguintes disposições:

I - os arts. 35, 36, 37, 40, 44 e 46 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 429, de 8 de outubro de 2020, publicada no DOU nº 195, de 9 de outubro de 2020, Seção 1, pág. 106;

II - os arts. 24, 25 e 30 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 460, de 21 de dezembro de 2020, publicada no DOU nº 245, de 23 de dezembro de 2020, Seção 1, pág. 128;

III - o art. 17 e o parágrafo único do art. 21 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 481, de 15 de março de 2021, publicada no DOU nº 51, de 17 de março de 2021, Seção 1, pág. 249; e

IV - a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 391, de 26 de maio de 2020, publicada no DOU nº 101, de 28 de maio de 2020.

Art. 9º Esta Resolução entra em vigor no dia 9 de outubro de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES  
Diretor-Presidente

#### RESOLUÇÃO - RDC Nº 730, DE 1º DE JULHO DE 2022

Dispõe sobre a avaliação do risco à saúde humana de medicamentos veterinários, os limites máximos de resíduos (LMR) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal e os métodos de análise para fins de avaliação da conformidade.

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 172, IV, aliado ao art. 187, VI do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve, ad referendum, adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e determinar a sua publicação.

#### CAPÍTULO I

##### DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre a avaliação do risco à saúde humana de medicamentos veterinários, os limites máximos de resíduos (LMR) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal e os métodos de análise para fins de avaliação da conformidade.

Art. 2º Para fins desta Resolução, aplicam-se as seguintes definições:

I - avaliação da exposição: etapa do processo de avaliação de risco que estima a ingestão aguda ou crônica de resíduos de medicamentos veterinários oriundos do consumo de alimentos de origem animal pela população ou grupo populacional;

II - avaliação de risco: processo fundamentado em evidências científicas que avalia a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos à saúde humana e a gravidade de tais efeitos como consequência do uso de medicamentos veterinários em animais

produtores de alimentos, envolvendo as etapas de identificação e caracterização do perigo, avaliação da exposição e caracterização do risco;

III - dose de referência aguda (DRfA): quantidade estimada de resíduos de medicamentos veterinários, expressa em miligramas ou microgramas da substância por quilograma de peso corpóreo, que pode ser ingerida num período de 24 (vinte e quatro) horas sem risco apreciável à saúde humana;

IV - ingestão diária aceitável (IDA): quantidade estimada de resíduos de medicamentos veterinários, expressa em miligramas ou microgramas da substância por quilograma de peso corpóreo, que pode ser ingerida diariamente ao longo da vida sem risco apreciável à saúde humana;

V - ingestão diária estimada (IDE): estimativa de ingestão de resíduos de medicamentos veterinários, a partir da mediana de concentração nos estudos de depleção corrigida pelos resíduos marcadores ou pelos resíduos totais para os alimentos a serem considerados na avaliação de exposição, sendo expressa em miligramas ou microgramas de resíduo por pessoa por dia;

VI - ingestão diária máxima teórica (IDMT): estimativa da ingestão de resíduos de medicamentos veterinários, a partir do LMR, para os alimentos a serem considerados na avaliação de exposição, sendo expressa em miligramas ou microgramas de resíduo por pessoa por dia;

VII - insumo farmacêutico ativo (IFA): componente farmacologicamente ativo do medicamento veterinário;

VIII - insumo farmacêutico de uso dual (IFA dual): componente farmacologicamente ativo usado tanto em medicamentos veterinários quanto em agrotóxicos;

IX - limite máximo de resíduo (LMR): concentração máxima de resíduo de medicamento veterinário, expresso em miligramas ou microgramas por litro ou quilograma, legalmente permitida em alimentos de origem animal;

X - medicamento veterinário: produto que se aplica ou administra a qualquer animal destinado à produção de alimentos, para fins terapêuticos, profiláticos ou de diagnósticos, ou para modificar as funções fisiológicas ou de comportamento;

XI - método de análise validado: método de análise que possui comprovação, através do fornecimento de evidência objetiva, de que os requisitos para aplicação ou uso específicos pretendidos foram atendidos;

XII - período de carência: intervalo de tempo entre a última administração do medicamento veterinário e a coleta de tecidos comestíveis ou produtos do animal tratado que garante que a quantidade de resíduos de medicamentos veterinários no alimento seja igual ou inferior ao seu LMR;

XIII - resíduos de medicamentos veterinários: IFA e seus metabólitos que estão presentes em qualquer porção comestível do produto de origem animal;

XIV - resíduos ligados: resíduos de medicamentos veterinários ligados de forma covalente a macromoléculas celulares solúveis ou insolúveis que não são extraíveis por processos exaustivos de extração, desnaturação ou solubilização;

XV - resíduos marcadores: resíduos de medicamentos veterinários cuja concentração diminui em proporção conhecida à concentração de resíduos totais em qualquer porção comestível do alimento de origem animal; e

XVI - resíduos totais: soma de todos os IFA e seus metabólitos que permanecem no produto de origem animal após a administração do medicamento veterinário, determinado a partir de estudos empregando os IFA radiomarcados.

#### CAPÍTULO II

##### REQUISITOS PARA AVALIAÇÃO DE RISCO DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS

Art. 3º A avaliação de risco de medicamentos veterinários deve ser solicitada pelo interessado, mediante protocolo de petição específica, para os seguintes casos:

I - medicamentos veterinários contendo em sua formulação IFA sem LMR publicado pela Anvisa;

II - inclusão de novas espécies animais e ou matrizes para IFA com LMR já publicado pela Anvisa; ou

III - alteração dos LMR já publicados pela Anvisa para determinada espécie animal.

Art. 4º A petição específica de avaliação de risco de medicamentos veterinários deve conter relatório técnico-científico com as seguintes informações:

I - identificação do medicamento veterinário e dos seus IFA;

II - estudos de farmacocinética;

III - estudos toxicológicos;

IV - estudos microbiológicos, no caso de IFA e seus metabólitos com ação antimicrobiana;

V - estudos de depleção dos resíduos marcadores; e

VI - identificação se o IFA é de uso dual.

§1º O relatório técnico-científico deve conter os estudos para os metabólitos dos IFA que sejam relevantes à saúde humana.

§2º Os estudos devem ser conduzidos e relatados de acordo com protocolos atualizados descritos nas séries da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) ou nas orientações publicadas nos Guias da Conferência Internacional de Harmonização dos Medicamentos Veterinários (VICH) e seguirem os princípios de Boas Práticas de Laboratório (BPL).

§3º Situações que requerem adaptação ou um novo protocolo de estudo devem ser justificadas e conter descrição dos procedimentos utilizados.

§4º Estudos antigos nos quais os princípios de BPL não foram adotados podem ser aceitos, desde que constatada sua qualidade científica e a adequação do desenho para avaliação dos IFA e seus metabólitos.

§5º A apresentação dos estudos de que tratam os incisos III e IV pode ser dispensada para os IFA e seus metabólitos que possuem avaliação de risco publicada e IDA estabelecida pelo Codex Alimentarius.

§6º A apresentação dos estudos de que trata o inciso V pode ser dispensada para os IFA e seus metabólitos que possuem LMR estabelecido pelo Codex Alimentarius.

§7º A avaliação de risco publicada por autoridades estrangeiras que tenham similaridade de requisitos regulatórios com o Brasil pode subsidiar a avaliação de risco peticionada.

Art. 5º Para identificação do medicamento veterinário e dos seus IFA, devem ser apresentadas as seguintes informações:

I - denominação comum internacional - DCI (International Non-proprietary Name - INN);

II - nomenclatura IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada);

III - sinônimos;

IV - número CAS (Chemical Abstract Service);

V - fórmula estrutural;

VI - fórmula molecular;

VII - massa molar;

VIII - propriedades físico-químicas:

a) aparência;

b) pureza;

c) composição qualitativa e quantitativa das impurezas;

d) ponto de fusão;

e) solubilidade em água e solventes orgânicos, expressa em gramas por litro, com indicação da temperatura, logKow ou logP;

f) pH;

g) rotação óptica;

h) comprimento de onda de máxima absorção na região do ultravioleta; e

i) estabilidade.

IX - classificação terapêutica, formulação e indicações de uso, incluindo dose, via de administração e período de carência recomendado do medicamento; e

X - dados do registro do medicamento veterinário no Brasil e em outros países, incluindo condições de uso, dose e período de carência.

Art. 6º Os estudos de farmacocinética devem contemplar o comportamento farmacocinético dos IFA em animais de laboratório e na espécie-alvo produtora de alimento, incluindo dados de absorção, distribuição e eliminação, tempo de meia-vida no plasma e tecidos, e vias metabólicas.



Parágrafo único. Para as espécies-alvo, os estudos devem utilizar os IFA radiomarcados no medicamento veterinário.

Art. 7º Os estudos de metabolismo com animais produtores de alimentos devem permitir a definição dos resíduos marcadores, da razão de resíduos marcadores para resíduos totais e do tecido comestível selecionado para monitorar os resíduos marcadores na espécie-alvo.

Parágrafo único. Os resíduos marcadores devem possuir um método de análise validado para quantificar sua concentração no produto de origem animal.

Art. 8º Os estudos toxicológicos devem incluir os ensaios de:

- I - genotoxicidade;
- II - toxicidade aguda;
- III - toxicidade de doses repetidas;
- IV - toxicidade sobre a reprodução (multigeração);
- V - toxicidade sobre o desenvolvimento; e
- VI - toxicidade crônica ou carcinogenicidade.

§ 1º Estudos adicionais de neurotoxicidade, imunotoxicidade, alergenicidade ou disfunção endócrina podem ser exigidos para identificação de efeitos específicos relacionados à estrutura, classe e modo de ação dos IFA ou seus metabólitos.

§ 2º A ausência de qualquer um dos estudos listados no caput desse artigo deve ser tecnicamente justificada.

Art. 9º Os estudos microbiológicos devem avaliar:

I - potenciais efeitos sobre a barreira de colonização do trato intestinal humano; e

II - o aumento da resistência em bactérias residentes no cólon humano.

Art. 10. Os estudos de depleção de resíduos devem ser realizados nos seguintes tecidos:

- I - músculo;
- II - gordura;
- III - fígado;
- IV - rim; e
- V - leite, ovos e mel, quando aplicável.

§1º No caso de peixes, o disposto no inciso I inclui a pele em proporções naturais.

§2º No caso de aves e suínos, o disposto no inciso II inclui a pele em proporções naturais.

§3º Os estudos de depleção de resíduos devem ser realizados na espécie-alvo e incluir informações sobre os resíduos totais, resíduos livres e resíduos ligados nos diferentes tecidos.

§4º Os estudos de depleção de resíduos devem ser realizados com as formulações disponíveis, nas vias de administração e nas espécies-alvo, utilizando a dose e a duração de tratamento máximos recomendados.

§5º Para formulações injetáveis intramusculares ou subcutâneas contendo IFA com preocupação em relação à DRfA, devem ser incluídos os dados de depleção de resíduos no sítio da injeção.

§6º Os estudos de depleção de resíduos em aquicultura devem conter os dados da temperatura da água em todos os dias do ensaio.

§7º Os estudos de depleção de resíduos não podem ser realizados por período inferior ao período de carência proposto pelo interessado para justificar o LMR sugerido.

§8º Os estudos de depleção de resíduos devem conter os dados brutos.

§9º Deve ser apresentada a descrição detalhada do método de análise e os parâmetros de validação do método para a determinação dos resíduos nos tecidos, ovos, leite ou mel.

§10. Além dos parâmetros de desempenho, deve ser informada a eficiência de extração ou recuperação.

#### CAPÍTULO III

INGESTÃO DIÁRIA ACEITÁVEL (IDA), DOSE DE REFERÊNCIA AGUDA (DRfA) E LIMITE MÁXIMO DE RESÍDUOS (LMR)

Art. 11. A IDA e a DRfA são definidas com base nos resultados dos estudos toxicológicos.

§ 1º Para IFA e seus metabólitos com ação antimicrobiana, a IDA e a DRfA são definidas com base nos resultados dos estudos toxicológicos e microbiológicos, adotando-se o menor valor encontrado nestes estudos.

§ 2º Não é definida IDA para IFA e seus metabólitos quando a avaliação de risco indicar mutagenicidade, carcinogenicidade, teratogenicidade ou efeitos adversos na reprodução ou desenvolvimento.

Art. 12. O LMR é definido com base nos resultados dos estudos de depleção.

§1º O LMR não recomendado é adotado quando, com base na informação científica disponível, conclui-se que não há um nível seguro de resíduos que represente um risco aceitável à saúde humana.

§2º Não é necessário definir LMR para situações com ampla margem de segurança, quando o IFA e seus metabólitos:

- I - não possuírem significância toxicológica;
- II - forem reconhecidos como seguros;
- III - forem fracamente absorvidos ou biodisponíveis;
- IV - forem rapidamente metabolizados ou eliminados;
- V - forem componentes presentes na alimentação humana;
- VI - representarem uma pequena fração da produção endógena do organismo; e
- VII - tiverem presença improvável nos alimentos de origem animal ou apresentarem resíduos cuja exposição represente risco improvável à população.

Art. 13. A IDA, a DRfA, quando aplicável, e o LMR para insumos farmacêuticos ativos (IFA) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal estão definidos no Anexo I da Instrução Normativa - IN nº 162, de 1º de julho de 2022.

§1º Os IFA e seus metabólitos com LMR não necessário constam no Anexo II da Instrução Normativa - IN nº 162, de 2022.

§2º Os IFA com LMR não recomendado constam no Anexo III da Instrução Normativa - IN nº 162, de 2022.

#### CAPÍTULO IV

AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO RISCO

Art. 14. A avaliação da exposição crônica aos resíduos de medicamentos veterinários é realizada por meio da IDMT.

§ 1º Quando a estimativa de IDMT ultrapassar a IDA, a avaliação da exposição deve ser refinada utilizando-se o cálculo da IDE ou por meio de abordagem similar internacionalmente aceita.

§ 2º Em caso de IFA dual, a avaliação da exposição crônica deve considerar conjuntamente o emprego do medicamento veterinário e do agrotóxico.

Art. 15. Para o cálculo de exposição, é adotado:

I - o consumo diário médio per capita do alimento, para exposição crônica; e  
II - o consumo máximo possível do alimento em um período de 24 horas, para exposição aguda.

Art. 16. Quando os dados de concentração de resíduos encontrados nos estudos de depleção estiverem abaixo do limite de quantificação do método de análise, devem ser considerados o limite de quantificação do método dividido por dois.

Art. 17. Para os resíduos de medicamentos veterinários que possuem dose de referência aguda (DRfA) especificada, deve ser estimada a exposição alimentar aguda no período de 24 horas.

Art. 18. Quando o LMR ou a concentração elevada de resíduos obtida a partir de estudos de depleção variarem nas diferentes espécies animais, para a maior porção consumida, deve ser considerado o maior LMR definido ou a maior concentração de resíduos obtida.

Art. 19. Para caracterização do risco, a IDA e a DRfA devem ser comparadas com as estimativas de exposição.

§ 1º Quando a estimativa de exposição for menor ou igual à IDA e à DRfA, o LMR será adotado pela Anvisa.

§ 2º Quando a estimativa de exposição for maior do que a IDA ou a DRfA, serão adotados os seguintes procedimentos:

- I - refinamento da avaliação de exposição;
- II - restrição de uso para algumas espécies animais; ou
- III - revisão do período de carência e/ou das boas práticas veterinárias.

Art. 20. Emergências que envolvam risco à saúde animal são consideradas prioritárias para a avaliação de risco de medicamentos veterinários e o estabelecimento da IDA, da DRfA, quando aplicável, e do LMR.

Art. 21. O risco à saúde humana devido ao emprego de medicamentos veterinários em animais pode ser reavaliado a qualquer tempo e, sempre que justificado, a IDA, a DRfA, quando aplicável, e o LMR podem ser alterados ou excluídos.

#### CAPÍTULO V

AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE

Art. 22. Os produtos de origem animal devem observar os LMR estabelecidos nos Anexos I e II da Instrução Normativa - IN nº 162, de 2022.

Parágrafo único. Não podem ser detectados nos alimentos de origem animal resíduos de IFA ou seus metabólitos que:

I - não constem nos Anexos I ou II da Instrução Normativa - IN nº 162, de 2022; ou  
II - possuam LMR não recomendado, conforme Anexo III da Instrução Normativa - IN nº 162, de 2022.

Art. 23. Os laboratórios que executam a determinação de resíduos de produtos de uso veterinário em alimentos devem utilizar metodologia analítica validada.

§ 1º Os métodos provenientes de regulamentos técnicos, compêndios oficiais, compêndios de aceitação internacional e métodos validados por estudos colaborativos devem ser verificados nas condições do laboratório.

§ 2º Os métodos desenvolvidos ou modificados pelo próprio laboratório devem ser validados para demonstrar a adequação ao seu propósito conforme critérios de desempenho definidos nas Diretrizes do Codex Alimentarius sobre o Planejamento e a Implementação de Programas Nacionais Regulatórios para Garantir a Segurança Alimentar Referente ao Uso de Produtos de Uso Veterinário em Animais Produtores de Alimentos (CAC/GL 71-2009), suas atualizações ou outra referência internacionalmente aceita.

#### CAPÍTULO VI

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 24. Para medicamentos veterinários registrados no país até 26 de dezembro de 2019 e que contenham em sua formulação IFA sem LMR definido na Instrução Normativa - IN nº 162, de 2022, o interessado deve apresentar, no prazo de 5 (cinco) anos a partir da referida data, documentação que subsidie o estabelecimento de IDA e LMR.

§ 1º Esse período pode ser prorrogado uma vez, por um prazo máximo de 2 (dois) anos, se for demonstrado que tal prorrogação é necessária para a conclusão dos estudos científicos em curso.

§ 2º Para a situação prevista no caput desse artigo, a matriz analisada pode conter no máximo 10 (dez) microgramas por quilo.

Art. 25. Para IFA presentes em medicamentos veterinários registrados no país até 26 de dezembro de 2019, com longo histórico de uso e sem evidências de efeitos adversos em humanos, para os quais não existam LMR definidos no Codex Alimentarius, será adotado um LMR de 10 (dez) microgramas por quilo, a partir de uma análise caso a caso.

Art. 26. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução 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. 27. Fica revogada a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 328, de 19 de dezembro de 2019, publicada no Diário Oficial da União nº 249, de 26 de dezembro de 2019, Seção 1, pág. 82.

Art. 28. Esta Resolução entra em vigor em 1º de setembro de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor-Presidente

#### INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 158, DE 1º DE JULHO DE 2022

Dispõe sobre a produção de lotes-piloto de medicamentos.

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 172, IV, aliado ao art. 187, VII do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve, ad referendum, adotar a seguinte Instrução Normativa e determinar a sua publicação.

Art. 1º Esta Instrução Normativa dispõe sobre a produção de lotes-piloto de medicamentos para fins de registro e modificações pós-registro de medicamentos.

Art. 2º Define-se como lote-piloto um lote de produto farmacêutico produzido por um processo representativo e reprodutivo de um lote de produção em escala industrial.

Parágrafo único. O lote-piloto deve buscar reproduzir ao máximo as condições técnicas, operacionais e de processos de fabricação do lote industrial proposto, e assegurar um alto nível de segurança para que o produto e o processo sejam reproduzidos em escala industrial.

Art. 3º Para a produção de lotes-piloto podem ser usados equipamentos industriais, sendo admissível a existência de planta piloto contendo equipamentos com capacidade reduzida e de mesmo princípio de funcionamento ao utilizado na produção do lote industrial.

Art. 4º Os lotes-piloto devem ser fabricados conforme as Boas Práticas de Fabricação.

Art. 5º Para efeitos de controle sanitário da produção de lotes-piloto, a empresa deve manter registrada documentação contendo as seguintes informações:

- I - data prevista do início de fabricação;
- II - medicamento que será fabricado na escala piloto e sua forma farmacêutica;
- III - número do lote-piloto;
- IV - tamanho do(s) lote(s)-piloto a ser(em) fabricado(s);
- V - tamanhos mínimo e máximo dos lotes industriais a serem produzidos;
- VI - descrição de todas as etapas do processo de produção com a descrição dos equipamentos utilizados, constando a capacidade máxima nominal de produção de cada um deles; e
- VII - metodologia de controle em processo e do controle de qualidade do produto acabado.

Art. 6º Para a produção dos lotes-piloto para fins de petições de registro, a empresa solicitante deve fabricar pelo menos três lotes do medicamento com quantidade equivalente a, no mínimo, 10% do lote industrial previsto ou a capacidade mínima do equipamento industrial.

Art. 7º Para a produção dos lotes-piloto para fins de petições pós-registro, a empresa solicitante deve fabricar lote(s) do medicamento conforme legislação específica vigente, com quantidade equivalente a, no mínimo, 10% do lote industrial previsto ou a capacidade mínima do equipamento industrial.

Art. 8º No caso de sólidos, deve ser considerada a quantidade mínima de 100.000 unidades farmacotécnicas ou 10% do lote industrial, a que for maior.

Parágrafo único. Lotes de sólidos menores que 100.000 unidades farmacotécnicas podem ser apresentados para fins de registro e pós-registro, desde que seu tamanho corresponda ao do lote industrial pretendido.

Art. 9º Para mudanças de tamanho de lote, a empresa deve seguir a norma específica de alterações pós-registro.

Art. 10. Não são permitidos lotes-piloto com quantitativos diferentes dos lotes industriais nas seguintes condições:

- I - medicamentos específicos, cuja concentração do princípio ativo esteja na ordem de dosagem abaixo de 0,99 miligramas por unidade posológica; e

