

# AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

## MINUTA

### INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN N° [Nº], DE [DIA] DE [MÊS POR EXTENSO] DE [ANO]

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Insumos Farmacêuticos Ativos Gasosos e Gases Medicinais.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III e IV, da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, VI, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 255, de 10 de dezembro de 2018, em reunião realizada em XX de XXXX de 201X, resolve:

## CAPÍTULO I

### DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

#### Seção I

##### Objetivo

Art. 1º. Esta Instrução Normativa possui o objetivo de adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos Gasosos (IFAG) e Gases Medicinais do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica, PIC/S, como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos de Insumos Farmacêuticos Ativos Gasosos (IFAG) 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 IFAG e Gases Medicinais.

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

#### 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 coletor. Mesmo que serpentinas ou mangueiras flexíveis;
- III. cilindro: Recipiente normalmente cilíndrico adequado para gás comprimido, liquefeito ou dissolvido, equipado com válvula para regular o fluxo espontâneo de gás à pressão atmosférica e à temperatura ambiente, cuja capacidade medida em volume de água que não exceda 150 litros;
- IV. coletor: tubo destinado a conectar os cilindros ao sistema de suprimento por meio de chicotes para conduzir o gás ao bloco central;

- V. evacuação: remoção do gás residual de um recipiente/sistema meio utilizando um sistema a vácuo, a uma pressão menor que 101,3 kPa;
- VI. feixe de cilindros: conjunto de cilindros, que estão acoplados e interligados por um coletor, transportados e utilizados como uma unidade. Também conhecido como bateria de cilindros;
- VII. gás comprimido: gás que, quando embalado sob pressão, é totalmente gasoso em todas as temperaturas acima de  $-50^{\circ}\text{C}$  ou que exerça no recipiente uma pressão absoluta maior ou igual a 280 kPa a  $20^{\circ}\text{C}$ ;
- VIII. gás criogênico: gás que se liquefaz na pressão absoluta de 101,3 kPa e a temperaturas abaixo de  $-150^{\circ}\text{C}$ ;
- IX. gás liquefeito: gás que, quando embalado para transporte, é parcialmente líquido (ou sólido) a uma temperatura acima de  $-50^{\circ}\text{C}$ ;
- X. 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. É considerado gás medicinal o IFAG quando armazenado e pronto para uso;
- XI. gás: qualquer substância, ou mistura de substâncias, que é completamente gasosa a 101,3 kPa e acima de  $20^{\circ}\text{C}$  ou que tenha uma pressão de vapor superior a 300 kPa a mais de  $50^{\circ}\text{C}$ ;
- XII. impureza residual teórica máxima: impureza gasosa proveniente de um possível refluxo que permanece após o pré-tratamento dos cilindros antes do envase. O cálculo de impurezas residuais teóricas máximas é relevante somente para gases comprimidos e tem como pressuposto que estes gases se comportem como gases perfeitos;
- XIII. Insumo Farmacêutico Ativo Gasoso (IFAG): insumo gasoso destinado a ser uma substância ativa para um gás medicinal. IFAGs fabricados em processos contínuos que estão armazenados e prontos para uso são considerados gases medicinais;
- XIV. 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;
- XV. recipiente: receptáculo sob pressão que armazene gases;
- XVI. respiradouro: remoção do gás residual de um recipiente/sistema até 101,3 kPa, abrindo o recipiente/sistema para a atmosfera;
- XVII. separação de ar: ato de separar do ar atmosférico seus gases constituintes, por meio da destilação fracionada em temperaturas criogênicas;
- XVIII. sistema: recipiente ou componentes que tenham contato direto com gases;
- XIX. tanque criogênico doméstico: tanque criogênico móvel com oxigênio líquido para dispensar oxigênio gasoso no domicílio do paciente;
- XX. tanque criogênico fixo: recipiente imóvel com isolamento térmico destinado à armazenagem de gases liquefeitos ou criogênicos;
- XXI. tanque criogênico móvel: recipiente móvel com isolamento térmico destinado à armazenagem de gases liquefeitos ou criogênicos. Não inclui caminhão tanque;
- XXII. teste de pressão hidrostática: teste realizado para certificar que os recipientes sejam capazes de suportar as pressões para as quais foram projetadas;
- XXIII. Válvula de retenção de pressão mínima: válvula equipada com sistema de retenção que mantém pressão pré-definida (entre 300 a 500 kPa acima da pressão atmosférica) para prevenir contaminação durante o uso.
- XXIV. Válvula de retenção: válvula que permite a passagem do gás ou vácuo em apenas um sentido, também conhecida como válvula antirretorno ou unidirecional;
- XXV. Válvula: dispositivo para regular o fluxo de gases, ou vácuo, nos recipientes;

## **DA FABRICAÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS GASOSOS**

Art. 4º. Os IFAGs produzidos por síntese química ou obtidos de fontes naturais, seguidos de etapas de purificação, se necessário, devem atender aos requerimentos dispostos na RDC 69, de 08 de dezembro de 2014, e suas atualizações.

§1º. Os requisitos relativos aos materiais de partida não se aplicam para produção de IFAGs quando do uso do método de separação do ar.

§2º. A qualidade do ar ambiente deve ser adequada ao processo estabelecido e alterações na qualidade não devem afetar a qualidade do IFAG.

§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 IFAGs, salvo disposição em contrário.

Art. 5º. A produção de IFAGs por processo contínuo (ex: separação do ar) deve ter a qualidade continuamente monitorada.

Parágrafo único: Os resultados do monitoramento referenciado em caput devem ser extraídos e ter avaliação de tendências realizada.

Art. 6º. A produção e transferência de IFAGs a granel devem obedecer aos mesmos requisitos para os gases medicinais, conforme disposto na subseção I, seção V, capítulo III.

Art. 7º. O enchimento cilindros e tanques criogênicos móveis por IFAGs deve obedecer aos mesmos requisitos para os gases medicinais conforme disposto na subseção II, seção V, capítulo III.

### **CAPÍTULO III**

#### **DA FABRICAÇÃO DE GASES MEDICINAIS**

Art. 8º. A fabricação de gases medicinais, ainda que realizada em sistemas fechados, deve adotar medidas para prevenir riscos de contaminação (ou contaminação cruzada com outros gases), especialmente devido à reutilização de recipientes.

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

#### **Seção I**

##### **Do 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 produtos, e estar cientes 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**

##### **Das Instalações e Equipamentos**

##### **Subseção I**

##### **Das 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.

Art. 13. Parágrafo único: O compartilhamento das atividades descritas no caput será permitido desde que toda a produção cumpra as especificações e requerimentos de BPF gases medicinais.

Art. 14. 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;

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

§2º. O método utilizado para alcançar os diferentes níveis de separação/segregação deverá 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. 15. 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. 16. 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. 17. 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**

### **Dos Equipamentos**

Art. 18. Os equipamentos devem ser projetados para garantir o carregamento do gás correto no recipiente correto.

Art. 19. 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 coletores devem ser providos de conexões de enchimento que correspondam unicamente à válvula do gás ou à mistura de gases correspondente, de forma que somente os recipientes corretos possam ser conectados em uma dada estação de enchimento.

Art. 20. 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 à do gás medicinal e sejam mantidos os mesmos padrões de Boas Práticas de Fabricação 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 IFAG; e

III. realizar os devidos testes analíticos.

Art. 21. Um mesmo sistema de abastecimento de coletores 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. 22. O sistema de abastecimento de coletores 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 coletores dedicados a gases medicinais com 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 à do gás medicinal;

III. ambos estejam sob os mesmos padrões de Boas Práticas de Fabricação;

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

Parágrafo único. Após as operações descritas em caput 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 IFAG; e

IV. realizar os devidos testes analíticos.

#### **Seção IV**

##### **Da Documentação**

Art. 24. Devem ser incluídos nos dossiês 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: Os seguintes dados devem constar do dossiê de fabricação dos gases medicinais:

V. nome do produto;

VI. número do lote;

VII. data e hora das operações de enchimento;

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

IX. lote(es) do(s) IFAG(s) utilizado(s) para a operação de enchimento;

X. equipamentos utilizados (por exemplo, coletor de enchimento);

XI. identificação (número de sério), quantidade e capacidade em volume de água dos cilindros ou tanques criogênicos móveis antes e depois do enchimento;

XII. operações prévias ao enchimento realizadas;

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

XIV. resultados das devidas verificações para garantir que os recipientes foram enchidos;

XV. amostragem do rótulo/código do lote;

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

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

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

XIX. declaração do responsável técnico quanto ao conteúdo do dossiê de fabricação, contendo data e assinatura.

Art. 25. Os gases fornecidos para tanques de hospitais devem ter seus registros de lotes mantidos.

Parágrafo único: Os seguintes dados devem constar dos 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 IFAG, se aplicável;

VII. detalhes pertinentes sobre a operação de enchimento;

VIII. especificação do IFAG 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 do responsável técnico quanto ao conteúdo do registro do lote, contendo data e assinatura.

## **Seção V**

### **Da Produção**

#### **Subseção I**

##### **Das Transferências e Fornecimento de Gás Criogênico e Liquefeito**

Art. 26. 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. 27. 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. 28. Descargas de gases em tanques já contendo gases de mesma qualidade podem ser realizados, desde que uma amostra seja testada para garantir que a manutenção da qualidade.

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

§2º. O preenchimento de tanque mantidos em posse dos consumidores deve obedecer a disposições específicas da seção VI, capítulo III, desta IN.

#### **Subseção II**

## **Enchimento e Rotulagem de Cilindros e Tanques Criogênicos Móveis**

Art. 29. Antes de serem liberados para enchimento, os IFAGs 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 artigo 5º, controles em processo adequados devem ser implementados para assegurar que o gás esteja em conformidade com as especificações técnicas.

Art. 30. Os cilindros, tanques criogênicos móveis, válvulas, matérias primas e rótulos devem estar em conformidade com as especificações técnicas e requisitos do registro sanitário.

§1º. A equipamentos referenciados em caput 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 garantir obter 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. 31. Cilindros, tanques criogênicos móveis e válvulas devem ser verificadas antes da primeira utilização na produção e mantidos adequadamente.

Parágrafo único: Nos casos em que os dispositivos médicos passaram por um procedimento de avaliação de conformidade técnica, a manutenção deve abordar as instruções do fabricante do dispositivo médico.

Art. 32. 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 potável.

Art. 33. Cilindros devem ser submetidos à inspeção visual interna antes da instalação da válvula, para garantir que não estejam contaminados com água ou outros contaminantes, 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 deverá ser mantida fechada para evitar que qualquer contaminação entre no cilindro.

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

Art. 34. 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. 35. Deve haver um sistema para garantir a rastreabilidade de cilindros, tanques criogênicos móveis e válvulas.

Parágrafo único: Deve haver procedimento escrito para definição de lote para as operações de enchimento.

Art. 36. As seguintes operações de controle devem realizadas antes do enchimento:

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

- a. no caso de cilindro equipado com válvula de retenção de pressão mínima, quando não houver sinal indicando que há pressão residual positiva, o funcionamento correto da válvula deverá ser verificado e, se a válvula não estiver funcionando adequadamente, o cilindro deverá estar enviado para manutenção;
  - 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. 37. Deve haver procedimento escrito para definição de lote para as operações de enchimento.

Art. 38. 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 em caput 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. 39. Deve haver procedimentos de controle adequadas para assegurar que cada cilindro/tanque criogênico móvel tenha sido devidamente preenchido.

Art. 40. Cada cilindro cheio deverá ser testado para identificação de vazamentos, usando um método apropriado, antes de instalar selo ou dispositivo de segurança.

§1º. O método 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. 41. Após o enchimento, as válvulas dos cilindros devem ser cobertas com equipamentos para proteger as saídas contra contaminação.

Art. 42. Cilindros e tanques criogênicos móveis devem ser equipados com selos ou dispositivos que evidenciem violação.

Art. 43. 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 podem estar em uma etiqueta adicional.

Art. 44. No caso de gases medicinais produzidos pela mistura de dois ou mais gases diferentes, em linha antes do envase ou diretamente nos cilindros.

Parágrafo único. 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 VI**

### **Do Controle de Qualidade**

Art. 45. Cada lote de gás medicinal (cilindros, tanques criogênicos móveis, tanques hospitalares) deve ser testado em conformidade com as especificações técnicas e os requisitos do registro sanitário.

Art. 46. 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 coletor 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 coletor;

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 coletor, o gás de cada cilindro deverá ser testado para teor e identidade de cada gás componente. Para os excipientes, se houver, o teste de identidade poderá ser realizado em um cilindro por ciclo de enchimento do coletor (ou por ciclo de envase contínuo, no caso de cilindros envasados, um de cada vez). Menos cilindros podem ser testados no caso de um sistema de envasamento automatizado e validado;

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;

V. Os gases pré-misturados 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 in técnica.

§2º. A adoção de procedimentos de amostragem e testes alternativos devem ter de garantia de qualidade nível equivalente aos dispostos em caput, devem ser justificados e aprovados.

Art. 47. 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. 48. Os recipientes criogênicos mantidos em posse dos consumidores (tanques hospitalares ou tanques criogênicos domésticos), recarregados a partir de carros-tanque dedicados, não precisam ser amostradas 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. 49. As amostras de referência ou retenção não são exigidas, salvo se requeridas por outros instrumentos.

Art. 50. Estudos de estabilidade de acompanhamento são exigidos caso os estudos de estabilidade iniciais tenham sido substituídos por dados bibliográficos.

## **Seção VII**

## Do Armazenamento, Liberação e Transporte

Art. 51. Cilindros de gás enchidos e recipientes criogênicos domésticos devem ser protegidos durante o transporte para que sejam entregues aos consumidores em um estado limpo e compatível com o ambiente em que serão utilizados.

### CAPÍTULO IV

#### DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 52. 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. 53. Esta Instrução Normativa entra em vigor 45 dias após a data de sua publicação.

DIRETOR PRESIDENTE



Documento assinado eletronicamente por **Ronaldo Lucio Ponciano Gomes, Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária**, em 08/05/2019, às 18:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015  
[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0580704** e o código CRC **C5E0B326**.