



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 35, DE 21 DE AGOSTO DE 2019

(Publicada no DOU nº 162, de 22 de agosto de 2019)

Dispõe sobre as Boas Práticas de
Fabricação complementares a
Medicamentos Estéreis

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 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 nº 255, de 10 de dezembro de 2018, em reunião realizada em 20 de agosto de 2019, resolve:

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Do objetivo

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

Seção II

Da abrangência

Art. 2º Esta Instrução Normativa se aplica às empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de medicamentos estéreis, incluindo os medicamentos experimentais.

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 3º A fabricação de medicamentos estéreis deve ser realizada em áreas limpas onde a entrada seja efetuada por antecâmaras para pessoal e/ou equipamentos e materiais.

Art. 4º As áreas limpas devem ser mantidas em um apropriado padrão de limpeza e receber ar que tenha passado por filtros de eficiência apropriada.

Art. 5º As várias operações de preparação de materiais, preparação do medicamento e envase devem ser realizadas em áreas separadas dentro das áreas limpas.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Parágrafo único. As operações de fabricação são divididas em duas categorias: primeiro, aquelas onde o produto passa por esterilização terminal e; segundo, aquelas que são conduzidas assepticamente em alguma ou em todas as etapas.

Art. 6º As áreas limpas para a fabricação de medicamentos estéreis são classificadas de acordo com as características exigidas do ambiente.

Parágrafo único. Cada operação de fabricação requer um nível de limpeza ambiental adequado no estado operacional, a fim de minimizar os riscos de contaminação do medicamento ou dos materiais que estão sendo trabalhados por material particulado ou microbiológico.

Art. 7º Para atender às condições “em operação”, as áreas limpas devem ser projetadas para atingir certos níveis especificados de limpeza do ar no estado “em repouso”.

§1º O estado “em repouso” é a condição em que a instalação está montada e em funcionamento, com todos os equipamentos de produção, mas sem pessoal presente.

§2º O estado “em operação” é a condição em que a instalação está funcionando em um modo de operação definido com um número especificado de funcionários trabalhando.

§3º Os estados “em operação” e “em repouso” devem estar definidos para cada sala limpa ou conjunto de salas limpas.

Art. 8º Na fabricação de medicamentos estéreis quatro graus de limpeza podem ser distinguidos:

I - Grau A: A zona para as operações de alto risco como, por exemplo, a zona de envase, onde estão os reservatórios de tampas, ampolas abertas e frascos-ampolas e onde são feitas conexões assépticas. Normalmente, essas condições são fornecidas por uma estação de trabalho com fluxo de ar unidirecional ou isolador. Os sistemas de fluxo de ar unidirecional devem fornecer uma velocidade de ar homogênea na faixa de 0,36 a 0,54 m/s (valor de referência) medida na posição de trabalho das estações de trabalho com fluxo de ar unidirecional abertas. A manutenção do padrão de fluxo de ar unidirecional deve ser demonstrada e validada. Um fluxo de ar unidirecional e com velocidades mais baixas pode ser usado em isoladores e caixas com luva;

II - Grau B: O ambiente circundante da área Grau A, ou seja, a zona que circunda as preparações e o envase assépticos;

III - Graus C e D: Áreas limpas para a realização de etapas menos críticas da fabricação de medicamentos estéreis.

CAPÍTULO III
DAS DISPOSIÇÕES ESPECÍFICAS



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Seção I

Da classificação das áreas limpas e dos equipamentos que fornecem ar limpo

Art. 9º As salas limpas e os equipamentos que fornecem ar limpo devem ser classificados de acordo com a versão vigente da norma ISO 14644-1 seguindo os métodos de ensaio da ISO 14644-3.

Parágrafo único. A classificação deve claramente distinguir-se do monitoramento ambiental das operações em processo.

Art. 10. A concentração máxima permitida de partículas no ar para cada grau é dada na tabela abaixo.

Grau	Número máximo permitido de partículas/m ³ igual ou maiores que o tamanho tabulado			
	Em repouso		Em funcionamento	
	0,5µm	5,0µm	0,5µm	5,0µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	não definido	não definido

Art. 11. Para fins de classificação em zonas Grau A, um volume mínimo de 1m³ deve ser amostrado por ponto de amostragem.

Art. 12. Para o Grau A, a classificação para partículas $\geq 0,5\mu\text{m}$ é ISO Classe 5 e para partículas $\geq 5,0\mu\text{m}$ é ISO M(20; 5µm); LSAPC, tanto em repouso como em operação.

Art. 13. Para o Grau B, a classificação para partículas no ar $\geq 0,5\mu\text{m}$ é ISO Classe 5 em repouso e ISO Classe 7 em operação, para partículas $\geq 5,0\mu\text{m}$ é ISO M(29; 5µm); LSAPC em repouso e ISO Classe 7 em operação.

Art. 14. Para o Grau C, a classificação de partículas no ar é ISO Classe 7 em repouso e ISO Classe 8 em operação, para ambos os tamanhos de partículas considerados no art. 10.

Art. 15. Para o Grau D, a classificação de partículas no ar é ISO Classe 8 em repouso, para ambos os tamanhos de partículas considerados no art. 10.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 16. Para fins de classificação, as normas que determinam os métodos e procedimento de ensaios são a ISO 14644-1-2015 (contagem de partículas) e ISO 14644-3 FDIS – 2019 para todos os demais ensaios pertinentes.

Art. 17. Os contadores de partículas portáteis com comprimento curto da tubulação de amostragem devem ser usados para fins de classificação devido à taxa relativamente mais alta de precipitação de partículas $\geq 5.0\mu\text{m}$ em sistemas remotos com longos comprimentos de tubulação de amostragem.

Parágrafo único. Amostradores isocinéticos de ar devem ser usados para as áreas limpas com fluxo de ar unidirecional.

Art. 18. A classificação “Em operação” pode ser demonstrada durante as operações de fabricação, operações simuladas ou durante as simulações de processo asséptico, visto que o pior cenário é requerido durante estas.

Art. 19. A norma ISO 14644-2 provê informações sobre os testes para demonstração da conformidade contínua com o grau de limpeza estabelecido.

Seção II

Do monitoramento das áreas limpas e dos equipamentos que fornecem ar limpo

Art. 20. As salas limpas e os equipamentos que fornecem ar limpo devem ser monitorados rotineiramente em operação.

Parágrafo único. Os pontos de amostragem para monitoramento devem ser estabelecidos com base em um estudo formal de análise de risco e nos resultados obtidos durante a classificação das salas limpas ou equipamentos que fornecem ar limpo.

Art. 21. Para as áreas de Grau A, o monitoramento de partículas deve ser realizado ao longo de toda a duração dos processos críticos, incluindo a montagem do equipamento, exceto quando justificado pela presença de contaminantes no processo que danificariam o contador de partículas ou representariam um perigo, como por exemplo organismos vivos e riscos radiológicos, onde nesses casos, o monitoramento ao longo das operações de preparação do equipamento, antes das situações impeditivas, deve ser realizado.

§1º O monitoramento durante as operações simuladas deve ser executado.

§2º A área Grau A deve ser monitorada com tal frequência e tamanho de amostra adequados que todas as intervenções, eventos transitórios e qualquer deterioração do sistema possa ser capturada para que os limites de alerta sejam disparados, caso excursões sejam detectadas.

§3º É aceitável que nem sempre seja possível demonstrar baixos níveis de partículas $\geq 5,0\ \mu\text{m}$ nos processos de enchimento, quando este estiver em curso, devido à geração de partículas ou gotículas do próprio produto.

Art. 22. Um sistema similar de monitoramento deve ser utilizado para áreas Grau B, contudo a frequência de amostragem pode ser reduzida.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

§1º A extensão do monitoramento da área Grau B correlaciona-se com a efetividade da segregação desta com a área Grau A que circunda.

§2º A área Grau B deve ser monitorada com tal frequência e tamanho de amostra adequados que mudanças nos níveis de contaminação ou qualquer deterioração do sistema seja capturada e os alarmes disparados caso os limites sejam excedidos.

Art. 23. Os sistemas de monitoramento de partículas podem consistir de contadores de partículas independentes, uma rede de pontos de amostragem conectados por um tubo de distribuição a um único contador de partículas ou uma combinação de ambos.

§1º O sistema selecionado deve ser apropriado para o tamanho das partículas consideradas.

§2º Quando sistemas de amostragem remota forem usados, o comprimento da tubulação e os raios de quaisquer curvas na tubulação devem ser considerados no contexto de perdas de partículas na tubulação.

§3º A seleção do sistema de monitoramento deve considerar qualquer risco apresentado pelos materiais utilizados na fabricação, por exemplo, organismos vivos ou radiofármacos.

Art. 24. Os tamanhos das amostras tomadas para fins de monitoramento por sistemas automatizados normalmente serão uma função da taxa de amostragem do sistema usado.

Parágrafo único. Não é necessário que o volume da amostragem seja o mesmo usado para a classificação das salas limpas e dos equipamentos que fornecem ar limpo.

Art. 25. Nas áreas de Grau A e B, o monitoramento da concentração de partículas $\geq 5,0 \mu\text{m}$ assume um significado particular, pois é uma importante ferramenta de diagnósticos na detecção antecipada de falhas.

Art. 26. A indicação ocasional de contagem de partículas $\geq 5,0 \mu\text{m}$ pode ocorrer por contagens falsas ocasionadas por ruído eletrônico, luzes difusas, coincidências etc.

§1º No entanto, a contagem consecutiva ou regular de níveis baixos é um indicador de um possível evento de contaminação e deve ser investigada.

§2º Tais eventos podem indicar falhas precoces do sistema HVAC, falhas no equipamento de envase, podendo também diagnosticar práticas inadequadas durante a configuração da máquina e a operação de rotina.

Art. 27. Os limites de partículas dados na tabela do art. 10 para o estado “em repouso” devem ser alcançados após um curto período de limpeza de 15 a 20 minutos (valor orientativo), sem pessoal em um estado automatizado, após a conclusão das operações.

Art. 28. O monitoramento das áreas de Grau C e D em operação deve ser realizado de acordo com os princípios de gerenciamento de riscos na qualidade.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 29. Os requerimentos e limites de alertas/ação dependem da natureza das operações realizadas, mas o tempo de recuperação requerido deve ser alcançado.

Art. 30. O monitoramento de temperatura e umidade relativa, assim como outros parâmetros, dependem do produto e da natureza das operações realizadas.

Parágrafo único. Estes parâmetros não devem interferir no grau de limpeza definido para a área.

Art. 31. As tabelas abaixo exemplificam as operações que podem ser realizadas nos diferentes graus de limpeza.

Grau	Exemplos de operações para medicamentos esterilizados terminalmente (vide parágrafos 46 a 48) (vide Art. 46 a 48) (Retificado no DOU nº 49, de 12 de março de 2020)
A	Envase de medicamentos, quando excepcionalmente em risco
C	Preparação de soluções, quando excepcionalmente em risco. Envase de medicamentos.
D	Preparação de soluções e materiais para posterior envase

Grau	Exemplos de operações para medicamentos preparados assepticamente (vide parágrafos 49 a 53)
A	Preparação e enchimento asséptico
C	Preparação de soluções a serem filtradas
D	Manuseio de materiais após lavagem

Art. 32. Quando da realização de operações assépticas, o monitoramento deve ser frequente, por meio de métodos como placas de sedimentação, amostragem de ar volumétrica e de superfície (por exemplo: ~~etones~~ swab e placas de contato). **(Retificado no DOU nº 49, de 12 de março de 2020)**



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

§1º Os métodos de amostragem usados nestas operações não podem interferir na proteção conferida ao medicamento pela área limpa.

§2º Superfícies e pessoal devem ser monitorados após operações críticas.

Art. 33. Os resultados do monitoramento devem ser considerados ao se revisar a documentação do lote para a liberação do produto acabado.

Art. 34. Monitoramento microbiológico adicional pode ser requerido fora das situações de fabricação, como por exemplo depois da validação de sistemas, limpeza e sanitização.

Art. 35. Os limites recomendados para o monitoramento microbiológico de áreas limpas durante operação são dados na tabela abaixo.

Limites recomendados para a contaminação microbiológica (valores médios)				
Grau	Amostra volumétrica ativa (cfu/m ³)	Placas de sedimentação (diâmetro 90 mm - cfu/4 horas - tempo inferior pode ser utilizado)	Placas de contato (diâmetro 55 mm - cfu/placa)	Luva 5 dedos (cfu/luva) ¹
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

1 – O limite disposto é a especificação para a luva direita bem como a esquerda, sendo necessário na rotina o teste de ambas as luvas do operador

Art. 36. Devem ser estabelecidos limites adequados de alerta e ação para os resultados do monitoramento microbiológico e de partículas.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Parágrafo único. Se esses limites forem excedidos, os procedimentos operacionais devem descrever as ações corretivas.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Seção III

Da tecnologia de isoladores

Art. 37. A utilização da tecnologia de isoladores para minimizar as intervenções humanas em áreas de processamento pode resultar em uma diminuição significativa no risco de contaminação microbiológica dos produtos preparados assepticamente a partir do ambiente.

§1º Existem muitos desenhos possíveis de isoladores e dispositivos de transferência.

§2º O isolador e o ambiente circundante devem ser projetados de modo que a qualidade do ar, requerida para as respectivas áreas, possa ser alcançada.

§3º Os isoladores são construídos com materiais mais ou menos propensos a perfurações e vazamentos.

§4º Os dispositivos de transferência podem variar de uma única porta a projetos de dupla porta ou até sistemas totalmente selados, que incorporam mecanismos de esterilização

Art. 38. A transferência de materiais para dentro e para fora da unidade é uma das maiores fontes potenciais de contaminação.

Parágrafo único. A área dentro do isolador é a área para operações de alto risco, embora seja reconhecido que um fluxo de ar unidirecional possa não existir na posição de trabalho destes dispositivos.

Art. 39. A classificação do ar requerida para o ambiente circundante depende do desenho do isolador e de sua aplicação.

Parágrafo único. O ambiente circundante deve ser controlado e, para o processamento asséptico, deve haver uma classificação de no mínimo grau D.

Art. 40. Os isoladores somente devem ser utilizados após a devida validação.

Parágrafo único. A validação deve considerar todos os fatores críticos da tecnologia de isoladores, como por exemplo, a qualidade do ar interna ao isolador e externa, a sanitização do isolador, o processo de transferência de materiais e a integridade do isolador.

Art. 41. O monitoramento deve ser realizado rotineiramente e deve incluir testes frequentes de vazamento do isolador e do sistema de mangas/luvas.

Seção IV

Da tecnologia de sopro, envase e selagem



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 42. As unidades de sopro, envase e selagem são equipamentos construídos para, em uma operação contínua, formar recipientes a partir de granulados termoplásticos, envasar e selar, tudo por uma máquina automática.

Art. 43. O equipamento de sopro, envase e selagem destinado à fabricação asséptica, equipado com sistema eficaz de insuflamento de ar Grau A, pode ser instalado em um ambiente de no mínimo Grau C, desde que seja utilizado vestimenta para grau A/B.

Parágrafo único. O ambiente deve obedecer aos limites para partículas viáveis e não viáveis em repouso e apenas ao limite viável quando em operação.

Art. 44. Os equipamentos de sopro, envase e selagem utilizados para a fabricação de medicamentos esterilizados terminalmente devem ser instalados em um ambiente de no mínimo Grau D

Art. 45. Devido a essa tecnologia especial, atenção particular deve ser dada para com os seguintes pontos:

I - desenho e qualificação de equipamentos;

II - validação e reprodutibilidade da limpeza no local (CIP) e da esterilização no local (SIP);

III - classificação de limpeza da área onde o equipamento está instalado;

IV - treinamento dos operadores e paramentação;

V - intervenções nas zonas críticas do equipamento, incluindo qualquer montagem asséptica anterior ao início do envase.

Seção V

Dos medicamentos esterilizados terminalmente

Art. 46. A preparação dos materiais e da maioria dos medicamentos deve ser feita em ambiente de no mínimo Grau D, a fim de oferecer um baixo risco de contaminação microbológica e de partículas, que seja adequado a filtração e esterilização.

Parágrafo único. Em situação de risco alto ou incomum de contaminação microbológica para o medicamento, por exemplo, quando o produto suporta ativamente o crescimento microbológico, quando deve ser mantido por um longo tempo antes da esterilização ou quando o produto é, necessariamente, não processado em tanques fechados, a preparação deve ser realizada em ambiente de Grau C.

Art. 47. O envase de medicamentos esterilizados terminalmente deve ser realizado minimamente em área Grau C.

Parágrafo único. Em situação de risco incomum de contaminação pelo ambiente, por exemplo, quando o processo de envase é lento, quando os recipientes são de boca larga, quando estão necessariamente expostos por mais de alguns segundos antes da



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

selagem, o envase deve ser realizado em área Grau A com, minimamente Grau C no ambiente circundante.

Art. 48. A preparação e o envase de pomadas, cremes, suspensões e emulsões deve, ser normalmente realizado em uma área Grau C, antes de sua esterilização terminal.

Seção VI

Dos medicamentos preparados assepticamente

Art. 49. Os materiais, após a lavagem, devem ser manuseados minimamente em um ambiente de Grau D.

Parágrafo único. O manuseio de materiais e matérias-primas estéreis, a menos que submetidos à esterilização ou filtração através de um filtro de retenção de micro-organismos, posteriormente no processo, deve ser realizado em área Grau A com uma área Grau B circundante

Art. 50. A preparação de soluções que serão esterilizadas por filtração durante o processo deve ser realizada em uma área Grau C.

Parágrafo único. Caso as soluções não sejam filtradas, a preparação dos materiais e medicamentos deve ser realizada em uma área Grau A circundada por Grau B.

Art. 51. O manuseio e o envase de produtos preparados assepticamente deve ser feito em uma área Grau A, com Grau B como área circundante.

Art. 52. Antes do término da colocação das tampas, a transferência de recipientes parcialmente fechados, como os utilizados em liofilização, deve ser feita em área Grau A com Grau B circundante ou em bandejas de transferência seladas em um ambiente Grau B.

Art. 53. A preparação e o envase de pomadas, cremes, suspensões e emulsões estéreis deve ser feito em uma área de Grau A circundada por Grau B, quando o medicamento estiver exposto e não for posteriormente filtrado.

Seção VII

Do Pessoal

Art. 54. Apenas o número mínimo requerido de pessoas deve estar presente nas áreas limpas, principalmente durante os processos assépticos.

Parágrafo único. Sempre que possível, as inspeções e controles devem ser conduzidos do lado de fora das áreas limpas.

Art. 55. Todo o pessoal, incluindo aqueles relacionados à limpeza e manutenção, empregados nas áreas limpas devem receber treinamento regular em disciplinas relevantes à fabricação de medicamentos estéreis.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

I -o treinamento deve referenciar questões de higiene e elementos básicos de microbiologia;

II -caso seja necessário o ingresso nessas áreas de pessoas que não tenham recebido treinamento, devem ser tomados cuidados específicos quanto à sua supervisão e instrução.

Art. 56.O pessoal que estiver engajado no processamento de substratos de tecido animal ou culturas de microrganismos, diferentes daqueles utilizados no processo de fabricação em curso, não devem entrar nas áreas de fabricação de medicamentos estéreis, a menos que rigorosos e claramente definidos procedimentos de entrada tenham sido seguidos.

Art. 57.A adoção de padrões elevados de higiene e limpeza é essencial.

Art. 58.O pessoal envolvido na fabricação de preparações estéreis deve ser instruído a relatar qualquer condição de saúde que possa contribuir na disseminação de contaminantes.

Parágrafo único. É recomendável que se façam exames de saúde periódicos para identificação de tais condições.

Art. 59.Devem ser tomadas ações, por uma pessoa designada e competente para tal, com relação às pessoas que possam estar introduzindo riscos-microbiológicos indevidos.

Art. 60.Os relógios de pulso, maquiagem e joias não devem ser usados nas áreas limpas.

Art. 61.A paramentação e higienização devem seguir procedimentos escritos designados a minimizar a contaminação da vestimenta ou o carreamento de contaminantes para a área limpa.

Art. 62.A vestimenta e sua qualidade devem ser apropriados para o processo e o Grau da área de trabalho, devendo ser usadas de forma a proteger o produto da contaminação.

Art. 63.A descrição das vestimentas requeridas para cada grau é dada abaixo.

I -Grau D: Os cabelos e, quando for o caso a barba e o bigode, devem estar cobertos. Devem ser usadas vestimentas protetoras e sapatos ou coberturas de sapato apropriadas. As medidas apropriadas devem ser tomadas para evitar qualquer contaminação proveniente das áreas externas;

II -Grau C: Os cabelos e, quando for o caso a barba e o bigode, devem estar cobertos. A vestimenta apropriada com calça e jaleco de mangas apertadas nos pulsos e com gola alta e sapatos ou coberturas de sapato apropriadas devem ser usados. A roupa não deve soltar nenhuma fibra ou partículas;

III -Graus A/B: Deve ser utilizado capuz que envolva totalmente o cabelo e, quando for o caso, a barba e o bigode. Sua borda inferior deve ser colocada para dentro da



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

vestimenta. Uma máscara facial deve ser usada para evitar que sejam espalhadas gotículas. Devem ser usadas luvas sem pó, de borracha ou de plástico, esterilizadas, bem como calçados esterilizados ou desinfetados. As barras das calças devem ser colocadas dentro do calçado e as mangas da vestimenta dentro das luvas. A vestimenta não deve soltar nenhuma fibra ou partícula, assim como reter as partículas liberadas pelo corpo.

Art. 64. As roupas de uso externo não devem ser levadas para as áreas de paramentação que dão acesso às áreas Grau B ou C.

Art. 65. Cada trabalhador de área Grau A/B deve estar provido com vestimentas limpas, esterilizadas ou adequadamente sanitizadas a cada sessão de trabalho.

§1º As luvas devem ser desinfetadas regularmente durante as operações.

§2º Máscaras e luvas devem ser substituídas minimamente a cada sessão de trabalho.

Art. 66. As vestimentas de área limpa devem ser limpas e manuseadas de tal forma que não reúnam contaminantes que possam ser liberados posteriormente na área limpa.

§1º Essas operações devem seguir procedimentos escritos.

§2º É recomendável contar com uma lavanderia dedicada às vestimentas de área limpa.

§3º O tratamento inadequado das roupas danifica as fibras e pode aumentar o risco de contaminação por partículas.

Seção VII

Das instalações

Art. 67. Em áreas limpas, todas as superfícies expostas devem ser lisas, impermeáveis e intactas, a fim de minimizar a propagação ou acúmulo de partículas ou micro-organismos e permitir a aplicação repetida de agentes de limpeza e desinfetantes, quando utilizados.

Art. 68. Para reduzir o acúmulo de poeira e facilitar a limpeza, não devem haver frestas que não possam ser limpas e devem ser minimizadas saliências, prateleiras, armários e equipamentos.

Parágrafo único. As portas devem ser projetadas para evitar frestas que não possam ser limpas, motivo pelo qual portas de correr não são recomendadas.

Art. 69. Tetos falsos devem ser selados a fim de evitar a contaminação a partir do espaço acima deles.

Art. 70. Tubulações, dutos e outras utilidades devem ser instalados de modo a não propiciar frestas, aberturas não seladas e superfícies difíceis de limpar.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 71. As pias e ralos são proibidos em áreas Grau A/B usadas para a fabricação asséptica.

Parágrafo único. Em outras áreas limpas, a conexão de máquinas e pias com o esgoto não deve ser contínua, dispondo de quebras de ar.

Art. 72. Os ralos de chão em salas limpas de grau inferior devem ser equipados com válvulas ou sifões para evitar o refluxo.

Art. 73. As salas destinadas a paramentação para ingresso nas áreas limpas devem ser projetadas sob a forma de antecâmaras e usadas de forma a permitir a separação física dos diferentes estágios da paramentação e, assim, minimizar a contaminação microbiana e por partículas da vestimenta.

§1º Estas antecâmaras devem ser efetivamente lavadas com ar limpo.

§2º A última antecâmara destinada à paramentação deve, no estado em repouso, ter o mesmo grau da área a qual fornece acesso.

§3º O uso de antecâmaras separadas para entrada e saída de áreas limpas pode ser necessário em algumas ocasiões.

§4º Como regra geral, as instalações para a lavagem das mãos devem estar localizadas apenas na primeira antecâmara de paramentação.

Art. 74. As duas portas de uma antecâmara não podem ser abertas simultaneamente.

Parágrafo único. Um sistema de travamento interno ou um sistema de aviso visual e/ou sonoro deve ser operado para impedir a abertura de mais de uma porta por vez.

Art. 75. O fornecimento de ar filtrado deve manter uma pressão positiva e um fluxo de ar em relação às áreas circundantes de grau de limpeza inferior, sob todas as condições operacionais, varrendo a área efetivamente.

§1º As salas adjacentes de diferentes graus devem ter um diferencial de pressão de 10 a 15 pascais (valor de referência).

§2º Os diferenciais de pressão devem dispor de atenção especial nas áreas de alto risco, correspondentes aquelas em que o medicamento ou os materiais que entram em contato com este estão expostos.

§3º As recomendações relativas ao suprimento de ar e aos diferenciais de pressão podem precisar ser modificadas quando torna-se necessária a contenção de materiais, como patógenos, materiais altamente tóxicos, radioativos, vírus vivos e bactérias.

§4º A descontaminação de instalações e o tratamento de ar exaurido da área limpa pode ser necessário em algumas operações.

Art. 76. Deve ser demonstrado que os padrões de fluxo de ar não representam um risco de contaminação.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 77. Deve ser assegurado que os fluxos de ar não distribuem partículas a partir de fontes geradoras, como pessoas, operações ou máquinas, para áreas de maior risco ao produto.

Art. 78. Um sistema de alarmes deve ser fornecido com o fim de indicar falhas no suprimento de ar.

Art. 79. Os indicadores de diferencial de pressão devem estar instalados nas áreas onde esta medida for importante.

Parágrafo único. Essas diferenças de pressão devem ser registradas regularmente ou documentadas de outra forma.

Seção VIII

Dos equipamentos

Art. 80. Não devem ser utilizadas esteiras transportadoras que interliguem as áreas limpas de grau A ou B às áreas com grau limpeza inferior, a menos que a própria esteira transportadora seja continuamente esterilizada, como por exemplo, com o uso de um túnel de esterilização.

Art. 81. Equipamentos, conexões e serviços, sempre que praticável, devem ser projetados e instalados de modo que as operações de manutenção e os reparos possam ser realizados fora da área limpa.

Parágrafo único. Se a esterilização for necessária após os serviços de manutenção e reparos, deve ser realizada, sempre que possível, após a completa remontagem.

Art. 82. Quando a manutenção do equipamento tiver sido realizada dentro da área limpa e os padrões de limpeza e/ou assepsia exigidos não tiverem sido mantidos durante o trabalho, a área deve ser limpa, desinfetada e/ou esterilizada conforme necessário, antes que a fabricação seja reiniciada.

Art. 83. Os sistemas de tratamento e distribuição de água devem ser projetados, construídos e mantidos de forma a garantir uma produção confiável de água de qualidade adequada.

§1º Os sistemas não devem ser operados além de sua capacidade projetada.

§2º A água para injetáveis deve ser produzida, armazenada e distribuída de forma a impedir o crescimento microbiano, usando de alternativas como, por exemplo, circulação constante a uma temperatura superior a 70°C.

Art. 84. Todos os equipamentos, tais como esterilizadores, sistemas de tratamento e filtração de ar, filtros de ventilação e de gases, sistemas de tratamento, geração, armazenamento e distribuição de água, devem estar sujeitos à qualificação e manutenção preventiva.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Parágrafo único. Sempre que as atividades mencionadas no **caput** forem executadas o retorno ao uso dos equipamentos e sistemas citados deve passar por aprovação prévia.

Seção IX

Da sanitização

Art. 85.A Sanitização cuidadosa das áreas limpas deve ser efetuada em conformidade com procedimentos estabelecidos.

Art. 86.Sempre que desinfetantes forem usados, deve ser empregado mais de um tipo em esquema rotacional.

Parágrafo único. O monitoramento da efetividade da sanitização deve ser realizado regularmente, com o fim de detectar o desenvolvimento de cepas resistentes.

Art. 87.Os desinfetantes e detergentes devem ser monitorados quanto à contaminação microbiana.

Art. 88.As diluições devem ser mantidas em recipientes previamente limpos e somente devem ser armazenadas por períodos definidos, a menos que sejam esterilizadas.

Art. 89.Os desinfetantes e detergentes usados nas áreas de Grau A e B devem estar estéreis antes do uso.

Art. 90.A desinfecção por fumigação ou vaporização de áreas limpas pode ser útil para reduzir a contaminação microbiológica em locais inacessíveis.

Seção X

Do processamento

Art. 91.Devem ser tomadas precauções para minimizar a contaminação durante todas as etapas de processamento, incluindo as etapas anteriores à esterilização.

Art. 92.As preparações de origem microbiológica não devem ser formuladas ou envasadas em áreas utilizadas para o processamento de outros medicamentos.

Parágrafo único. As vacinas e outros medicamentos contendo organismos mortos ou extratos bacterianos podem ser envasadas, após a inativação, nas mesmas instalações que outros medicamentos estéreis.

Art. 93.A validação do processamento asséptico deve incluir um teste de simulação do processo usando um meio nutriente.

Parágrafo único. A seleção do meio nutriente deve ser feita com base na apresentação do medicamento e com base na seletividade, clareza, concentração e adequação para esterilização do meio nutriente.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 94. O teste de simulação do processo asséptico deve imitar o mais próximo do possível o processo de fabricação asséptico de rotina, incluindo todas as etapas críticas e subsequentes do processo fabricação.

Parágrafo único. Deve levar em consideração também as intervenções conhecidas que ocorrem durante o processo, bem como situações de pior caso.

Art. 95. Os testes de simulação do processo asséptico devem ser realizados como validação inicial, com três testes de simulação consecutivos e satisfatórios por turno, repetidos em intervalos definidos e após qualquer modificação significativa no sistema de aquecimento, ventilação e ar condicionado, nos equipamentos, no processo e no número de turnos.

Parágrafo único. Os testes de simulação de processo asséptico devem ser repetidos duas vezes ao ano por turno e processo.

Art. 96. O número de recipientes usados para os testes de simulação do processo asséptico devem ser o suficiente para permitir uma avaliação válida.

§1º Para lotes pequenos, o número de recipientes para a simulação do processo deve ser minimamente, igual ao tamanho do lote do produto.

§2º A interpretação do resultado deve ser de crescimento igual a zero e as regras abaixo devem ser aplicadas:

I -ao envasar menos de 5000 unidades, nenhuma unidade contaminada poderá ser detectada;

II -ao envasar de 5.000 a 10.000 unidades:

1 (uma) unidade contaminada deve resultar em uma investigação, incluindo a consideração quanto a repetição do teste de simulação;

b) 2 (duas) ou mais unidades contaminadas são consideradas causa para a revalidação após a investigação;

III -ao envasar mais de 10.000 unidades:

~~a. — 1 (uma) unidade contaminada deve resultar em uma investigação, incluindo a consideração quanto a repetição do teste de simulação;~~

a) 1 (uma) unidade contaminada deve resultar em uma investigação **(Retificado no DOU nº 49, de 12 de março de 2020)**

b) 2 (duas) ou mais unidades contaminadas são consideradas causa para a revalidação após a investigação.

Art. 97. Para qualquer tamanho de lote, incidentes intermitentes de contaminação microbiana podem ser indicativos de uma contaminação de baixo nível que deve ser investigada.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 98. As investigações de contaminações de grande proporção devem incluir a avaliação de impacto na garantia da esterilidade de lotes fabricados desde o último teste de simulação do processo asséptico concluído com sucesso.

Art. 99. Deve-se tomar os cuidados para que qualquer validação não comprometa os processos.

Art. 100. As fontes de água, os equipamentos de tratamento de água e a água tratada devem ser monitorados regularmente quanto à contaminação química e biológica e, quando apropriado, para endotoxinas.

Parágrafo único. Devem ser mantidos registros dos resultados do monitoramento e de qualquer ação realizada.

Art. 101. As atividades em áreas limpas, especialmente quando as operações assépticas estiverem em progresso, devem ser reduzidas ao mínimo, o movimento de pessoas deve ser controlado e metódico, a fim de evitar a propagação excessiva de partículas e organismos devido ao excesso de atividade.

Parágrafo único. A temperatura ambiente e a umidade não devem ser altas ao ponto de serem desconfortáveis ao tipo das vestimentas utilizadas.

Art. 102. A contaminação microbiológica das matérias-primas deve ser mínima.

Parágrafo único. As especificações devem incluir requisitos para a qualidade microbiológica, quando tal necessidade for indicada pelo monitoramento.

Art. 103. Recipientes e materiais propícios a liberação de fibras devem ser evitados em áreas limpas.

Art. 104. Onde possível, medidas a fim de minimizar a contaminação por partículas no produto final devem ser tomadas.

Art. 105. Os componentes, recipientes e equipamentos devem ser manuseados após o processo de limpeza final, de modo que não sejam recontaminados.

Art. 106. O intervalo entre a lavagem, a secagem e a esterilização de componentes, recipientes e equipamentos, bem como entre a sua esterilização e uso, deve ser minimizado e sujeito a uma validade adequada às condições de armazenamento.

Art. 107. O tempo entre o início da preparação de uma solução e sua esterilização ou filtração, através de um filtro de retenção de micro-organismos, deve ser minimizado.

Parágrafo único. Um tempo máximo deve ser definido para cada produto levando em consideração sua composição e sua condição de armazenamento.

Art. 108. A biocarga deve ser monitorada antes da esterilização.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

§1º Devem haver limites estabelecidos de biocarga imediatamente antes da esterilização que devem estar relacionados à eficiência do método de esterilização a ser usado.

§2º O ensaio de biocarga deve ser realizado em cada lote, tanto para produtos envasados assepticamente quanto para produtos esterilizados terminalmente.

§3º Quando a esterilização terminal de produtos estiver parametrizada por sobremorte, o ensaio de biocarga pode ser monitorado em intervalos definidos e adequados.

§4º Para sistemas de liberação paramétrica, o ensaio de biocarga deve ser realizado em cada lote e considerado como um controle em processo.

§5º Quando apropriado, o nível de endotoxinas deve ser monitorado.

Art. 109. Todas as soluções, em particular soluções parenterais de grande volume, devem ser filtradas por filtros de retenção de micro-organismos, se possível, imediatamente antes do envase.

Art. 110. Os Componentes, recipientes, equipamentos e qualquer outro utensílio necessário em uma área limpa, que realize trabalho asséptico, devem ser esterilizados e admitidos na área através de esterilizadores de dupla porta, vedados na parede, ou por um procedimento que atinja o mesmo objetivo de não introduzir contaminantes.

Art. 111. Os gases não combustíveis devem ser filtrados por filtros de retenção de micro-organismos.

Art. 112. A eficácia de qualquer novo procedimento deve ser validada, e a validação deve ser verificada em intervalos programados, com base no histórico de desempenho ou sempre que qualquer alteração significativa for efetuada no processo ou equipamento.

Seção XI

Da esterilização

Art. 113. Todos os processos de esterilização devem ser validados.

Parágrafo único. Atenção especial deve ser dada sempre que o método de esterilização adotado não estiver descrito nas Farmacopeias reconhecidas pela Anvisa ou quando for utilizado para um produto que não é uma simples solução aquosa ou oleosa.

Art. 114. Sempre que possível, a esterilização por calor deve ser o método preferencial.

Parágrafo único. De qualquer forma, o processo de esterilização deve estar de acordo com o registro sanitário junto à autoridade competente.

Art. 115. Antes que qualquer processo de esterilização seja adotado, sua adequação ao produto e sua eficácia na obtenção das condições de esterilização desejadas em todas



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

as partes da carga devem ser demonstradas por medidas físicas e por indicadores biológicos, quando apropriado.

Art. 116. O desempenho do processo de esterilização deve ser verificado em intervalos programados, não maiores que anualmente e sempre que modificações significativas forem realizadas no equipamento.

Parágrafo único. Os registros dessas atividades devem ser mantidos.

Art. 117. Para uma esterilização efetiva, toda a carga do material deve ser submetida ao tratamento requerido e o processo deve ser projetado para garantir que isto seja alcançado.

Art. 118. Padrões de configuração de carga validados devem ser estabelecidos para todos os processos de esterilização.

Art. 119. Indicadores biológicos devem ser considerados como um método adicional de monitoramento da esterilização.

§1º Os indicadores biológicos devem ser armazenados e usados de acordo com as instruções do fabricante, sendo sua qualidade verificada por controles positivos.

§2º Caso sejam utilizados indicadores biológicos, devem ser tomadas rigorosas precauções a fim de se evitar a transferência de contaminação microbiana a partir deles.

Art. 120. Devem existir procedimentos claros de se diferenciar os produtos que não foram esterilizados daqueles que já foram.

§1º Cada caixa, bandeja ou transportador de produtos ou componentes deve ser visivelmente identificado com etiqueta com o nome do material, o número do lote e uma indicação se ele foi ou não esterilizado.

§2º Indicadores como fita autoclave podem ser usados, quando apropriado, para indicar se um lote, ou sub-lote, passou ou não por um processo de esterilização, mas esses indicadores não fornecem indicação confiável de que o lote está, de fato, estéril.

Art. 121. Os registros da esterilização devem estar disponíveis para cada ciclo de esterilização.

Parágrafo único. Eles devem ser aprovados como parte do procedimento de liberação do lote.

Seção XII

Da esterilização por calor

Art. 122. Cada ciclo de esterilização por calor deve ser registrado em um gráfico de tempo/temperatura, com uma escala suficientemente grande, ou por outro equipamento apropriado, com exatidão e precisão adequadas.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 123. A posição das sondas de temperatura usadas para controlar e/ou registrar devem ter sido determinadas durante a validação e, quando aplicável, também verificada contra uma segunda sonda de temperatura independente localizada na mesma posição.

Art. 124. Indicadores químicos ou biológicos podem ser usados, mas não devem substituir as medições físicas.

Art. 125. Deve-se dar tempo suficiente para que toda a carga atinja a temperatura de esterilização antes que seja iniciado a medição do período de esterilização.

Parágrafo único. Esse tempo deve ser determinado para cada configuração de carga a ser processada.

Art. 126. Após a fase de alta temperatura de um ciclo de esterilização por calor, devem ser tomadas precauções contra a contaminação de uma carga esterilizada durante o resfriamento.

Parágrafo único. Qualquer fluido de refrigeração ou gás usados nesta fase que entre em contato com o medicamento deve ser esterilizado, a menos que possa ser demonstrado que quaisquer recipientes com falhas de integridade não seriam aprovados para uso.

Sub-Seção I

Da esterilização por calor úmido

Art. 127. A temperatura e a pressão devem ser usadas para monitorar o processo.

§1ºA instrumentação de controle deve, normalmente, ser independente da instrumentação de monitoramento e dos quadros de registros.

§2ºSempre que usados sistemas computadorizados para controle e monitoramento, estes devem ser validados para garantir que os atributos críticos do processo sejam atendidos.

§3ºAs falhas do sistema e do ciclo devem ser registradas pelo sistema e observadas pelo operador.

§4ºA leitura do indicador de temperatura independente deve ser verificada rotineiramente em relação ao registrador gráfico durante o período de esterilização.

§5ºNo caso dos esterilizadores equipados com um dreno no fundo da câmara, pode vir a ser necessário também registrar a temperatura nesta posição, durante todo o período de esterilização.

Art. 128. Devem haver testes frequentes de vazamentos na autoclave quando uma fase de vácuo for parte do ciclo.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 129. Os itens a serem esterilizados, com exceção de medicamentos em recipientes fechados, devem ser envoltos em um material que permita a remoção de ar e a penetração de vapor, mas que impeça a recontaminação após a esterilização.

Art. 130. Todas as partes da carga devem estar em contato com o agente de esterilização na temperatura requerida e pelo tempo requerido.

Art. 131. Deve-se assegurar que o vapor usado para a esterilização seja de qualidade adequada e não contenha um nível de aditivos que possa causar contaminação dos materiais a serem esterilizados.

Sub-Seção II

Da esterilização por calor seco

Art. 132. O processo utilizado deve incluir a circulação de ar dentro da câmara e a manutenção de pressão positiva para impedir a entrada de ar não estéril.

§1º Qualquer entrada de ar deve passar por um filtro HEPA.

§2º Sempre que este processo se destinar a remover de pirogênicos, testes de desafio com endotoxinas devem ser realizados como parte da validação.

Seção XIII

Da esterilização por radiação

Art. 133. A esterilização por radiação é usada principalmente em materiais e produtos sensíveis ao calor.

Art. 134. Muitos medicamentos e alguns materiais de embalagem são sensíveis à radiação, de modo que este método só é permitido quando a ausência de efeitos nocivos ao produto tiver sido confirmada experimentalmente.

Art. 135. A radiação ultravioleta, via de regra, não é um método aceitável de esterilização.

Art. 136. A dosagem da radiação deve ser medida durante o procedimento de esterilização.

§1º Para este fim, devem ser utilizados dosímetros que sejam independentes da dose aplicada, fornecendo uma medida real da quantidade de doses de radiação recebidas pelo produto.

§2º Os dosímetros devem ser inseridos na carga em um número suficiente e próximos o suficiente, a fim de garantir que haja sempre um dosímetro na câmara de irradiação.

§3º Sempre que forem usados dosímetros de plástico, estes devem ser utilizados dentro do tempo limite de sua calibração.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

§4º A leitura dos valores de absorção dos dosímetros deve ser feita em um curto período após a exposição à radiação.

Art. 137. Indicadores biológicos podem ser usados como controle adicional.

Art. 138. Os procedimentos de validação devem garantir que os efeitos da variação na densidade das embalagens foram considerados.

Art. 139. Os procedimentos de manuseio de materiais devem evitar mistura entre materiais irradiados e não irradiados.

Parágrafo único. Devem ser usados discos coloridos sensíveis à radiação em cada embalagem, com vistas a diferenciar as embalagens que foram submetidos à irradiação das que não o foram.

Art. 140. A dosagem total de radiação deve ser administrada dentro de um intervalo de tempo predeterminado.

Seção XIV

Da esterilização por óxido de etileno

Art. 141. Este método só deve ser usado quando nenhum outro método é praticável.

Art. 142. Durante a validação do processo, deve ser demonstrado que não há nenhum efeito nocivo ao medicamento, e que as condições e o tempo permitido para a degaseificação são capazes de reduzir quaisquer níveis de gases residuais e produtos de reação a limites aceitáveis, definidos para o tipo de produto ou material.

Art. 143. O contato direto entre o gás e as células microbianas é essencial.

§1º Devem ser tomadas precauções para evitar a presença de organismos que possam estar contidos em materiais como cristais ou proteínas secas.

§2º A natureza e a quantidade dos materiais de embalagem podem afetar significativamente o processo.

Art. 144. Antes de serem submetidos ao gás, os materiais devem alcançar e manter o equilíbrio com a umidade e a temperatura exigidas pelo processo.

Parágrafo único. O tempo utilizado para isto deve ser ponderado e balanceado com a necessidade oposta de se minimizar o tempo de manutenção de um produto como não estéril.

Art. 145. Cada ciclo de esterilização deve ser monitorado com indicadores biológicos adequados, em número apropriado, distribuídos por toda a carga.

Parágrafo único. Os registros desta operação devem fazer parte da documentação do lote.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 146. Para cada ciclo de esterilização devem ser mantidos registros de sua duração, da pressão, da temperatura e da umidade dentro da câmara durante o processo e da concentração do gás utilizado.

Parágrafo único. A pressão e a temperatura devem ser registradas em gráfico durante todo o ciclo. O(s) registro(s) dever(m) fazer parte da documentação do lote.

Art. 147. Após a esterilização, a carga deve ser armazenada de forma controlada sob condições de ventilação para permitir que o gás residual e os produtos de reação sejam reduzidos até o nível definido.

Parágrafo único. Este processo deve ser validado.

Seção XV

Da filtração de medicamentos que não podem ser esterilizados no seu recipiente final

Art. 148. A filtração por si só não é considerada suficiente quando a esterilização no recipiente final é possível.

Art. 149. Com relação aos métodos atualmente disponíveis, a esterilização por calor úmido deve ser a escolha preferencial.

Art. 150. Se o produto não puder ser esterilizado no recipiente final, soluções ou líquidos devem ser filtrados através de um filtro estéril de tamanho de poro nominal de 0,22 micrometros ou menor, ou com propriedades de retenção de microrganismos minimamente equivalentes, em um recipiente previamente esterilizado.

§1º Esses filtros podem remover a maior parte das bactérias e fungos, mas nem todos os vírus ou micoplasmas.

§2º Deve-se considerar a possibilidade de o processo de filtração ser complementado por um certo grau de tratamento térmico.

Art. 151. Devido aos potenciais riscos adicionais do método de filtração quando comparado com outros processos de esterilização, uma segunda filtração por meio de um filtro esterilizado de retenção de microrganismos adicional, imediatamente antes do envase, pode ser aconselhável.

Art. 152. Os filtros devem possuir características mínimas de disseminação de fibras.

Art. 153. A integridade do filtro esterilizado deve ser verificada antes do uso e deve ser confirmada imediatamente após o uso, por meio de métodos apropriados, tais como ensaio do ponto de bolha, fluxo difusivo ou teste de retenção de pressão.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 154. O tempo requerido para se filtrar um volume conhecido da solução a granel e a diferença de pressão a ser usada através do filtro devem ser determinados durante a validação, sendo que quaisquer diferenças significativas que aconteçam durante a fabricação de rotina devem ser registradas e investigadas.

Parágrafo único. Os resultados dessas verificações devem ser registrados na instrução de fabricação.

Art. 155. A integridade dos filtros críticos de gases e de respiração deve ser confirmada após o uso.

Art. 156. A integridade de outros filtros deve ser confirmada em intervalos apropriados.

Art. 157. Um mesmo filtro não deve ser usado por mais de um dia de trabalho, a menos que tal uso tenha sido validado.

Art. 158. O filtro não deve afetar o produto, seja pela remoção de seus ingredientes ou pela adição de outras substâncias.

Seção XVI

Da finalização de medicamentos estéreis

Art. 159. Os frascos ampola para liofilização parcialmente fechados devem ser mantidos em condições de Grau A, em tempo integral, até que a tampa esteja completamente inserida.

Art. 160. Os recipientes devem ser fechados por processos devidamente validados.

Art. 161. Recipientes fechados por fusão, como por exemplo ampolas de vidro ou de plástico devem ser 100% submetidas a testes de integridade.

Art. 162. As amostras de outros recipientes devem ser verificadas quanto à integridade, de acordo com procedimentos adequados.

Art. 163. O sistema de fechamento dos recipientes envasados assepticamente não é considerado como fechado até que o lacre de alumínio tenha sido inserido no recipiente tampado.

Parágrafo único. A crimpagem do lacre deve, portanto, ser realizada o mais rapidamente possível após a inserção da tampa.

Art. 164. Como o equipamento usado para crimpar os frascos ampola pode gerar grandes quantidades de partículas não viáveis, este deve ser instalado em uma estação separada das etapas anteriores com exaustão de ar adequada.

Art. 165. A crimpagem dos frascos ampolas pode ser realizada como um processo asséptico, usando tampas esterilizadas, ou como um processo limpo fora da área asséptica.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Parágrafo único. Quando a última abordagem é adotada, os frascos devem ser protegidos em condições de Grau A até que deixem a área de processamento asséptico, e depois os frascos fechados devem ser protegidos com um suprimento de ar de Grau A até que o lacre seja inserido.

Art. 166. Os frascos sem tampas ou com tampas deslocadas devem ser rejeitados antes da crimpagem.

Art. 167. Sempre que a intervenção humana na estação de crimpagem for necessária, deve ser utilizada uma tecnologia apropriada para impedir o contato direto com os frascos para minimizar a contaminação microbiana.

Parágrafo único. Os sistemas de barreira com acesso restrito e os isoladores podem ser benéficos para assegurar as condições necessárias e minimizar intervenções humanas diretas na operação de crimpagem.

Art. 168. Recipientes selados à vácuo devem ser testados para a manutenção desse vácuo, após um período apropriado e pré-determinado.

Art. 169. Recipientes envasados de produtos parenterais devem ser inspecionados individualmente para contaminação por material estranho ou outros defeitos.

§1º Quando a inspeção for visual, esta deve ser feita sob condições adequadas e controladas de iluminação e de contraste.

§2º Os operadores que realizam a inspeção devem ser submetidos a avaliação de acuidade visual periódica, com lentes corretivas caso as usem, sendo-lhes permitido realizar pausas frequentes no período de trabalho.

§3º Sempre que outros métodos de inspeção forem usados, o processo deve ser validado e o desempenho do equipamento verificado e registrados nas pausas.

Seção XVII

Do controle de qualidade

Art. 170. O teste de esterilidade realizado no produto acabado deve ser considerado apenas como uma das últimas medidas de controle pelas quais é assegurada a esterilidade.

Parágrafo único. O teste deve ser validado para o(s) produto(s) em questão.

Art. 171. Nos casos em que a liberação paramétrica for autorizada, deve-se dar atenção especial à validação e ao monitoramento de todo o processo de fabricação.

Art. 172. As amostras coletadas para o teste de esterilidade devem ser representativas de todo o lote, mas devem, em particular, incluir amostras retiradas das partes do lote consideradas como de maior risco de contaminação como, por exemplo:

I - para produtos que foram envasados assepticamente, as amostras devem incluir recipientes cheios no início e no final do lote e após qualquer intervenção significativa;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

II -para produtos esterilizados pelo calor em seus recipientes finais, deve-se considerar a coleta de amostras da parte potencialmente mais fria da carga.

CAPÍTULO IV

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 173. A exigência, prevista no art. 21, de monitoramento de partículas ao longo de toda a duração dos processos críticos em área Grau A passa a vigorar 18 (dezoito) meses após a vigência desta norma.

Art. 174. Concede-se o prazo de 1 (um) ano após a vigência desta norma para que a qualificação dos geradores de vapor utilizados em atividade de esterilização cumpra com o requerido no art. 131.

Art. 175. O art. 161 passa a vigorar 4 (quatro) anos após a vigência desta norma.

§1º As ações descritas abaixo devem dispor de comprovação de execução, de acordo com os prazos apresentados, entre a vigência da norma e a vigência do artigo:

I -em até 12 (doze) meses da vigência da norma, deve ser realizada a Elaboração dos Requisitos do Usuário (ERU) e prospecção de fabricantes;

II -em até 18 (dezoito) meses da vigência da norma, deve ser realizada a seleção do fabricante e a Qualificação do Desenho;

III -em até 20 (vinte) meses da vigência da norma, deve ser confirmada a compra;

IV -em até 30 (trinta) meses da vigência da norma, deve ser realizada a instalação do equipamento;

V -em até 48 (quarenta e oito) meses da vigência da norma, devem ser realizadas as demais etapas de qualificação dos equipamentos necessários à operacionalização do art. 161 e seu início de operação na rotina.

§2º Não devem ser interpretadas como não necessárias as etapas de qualificação não citadas na transitoriedade acima estipulada.

Art. 176. 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. 177. Esta Instrução Normativa entra em vigor 45 (quarenta e cinco) dias após sua publicação.

WILLIAM DIB

Diretor-Presidente