

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

## Seção VIII

Produtos derivados de plantas transgênicas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CAPÍTULO V  
DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

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

Art. 131. Esta Instrução Normativa entra em vigor 45 (quarenta e cinco) dias após a data de sua publicação.

WILLIAM DIB  
Diretor-Presidente

## ANEXO

Guia ilustrativo para atividades de fabricação dentro do escopo da Instrução Normativa -IN nº 36, de 21 de agosto de 2019

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

## INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 37, DE 21 DE AGOSTO DE 2019

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

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 Radiofármacos do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica, PIC/S, como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos radiofármacos em adição às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

## Seção II

## Da abrangência

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

I Radiofármacos;

II Radiofármacos emissores de pósitrons (PET);

III Precursores radioativos para produção de radiofármacos;

IV Geradores de radionuclídeos.

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

§2º A exigência dos requisitos de boas práticas de fabricação aos diferentes estágios de fabricação de um medicamento radiofármaco, incluindo a obtenção dos radionuclídeos, é descrita no Anexo.

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

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

Parágrafo único. A preparação a que se refere o caput deve atender, a partir da entrada em vigor desta Instrução Normativa, à Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, e suas respectivas atualizações.

## Seção III

## Das definições

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

I Preparação: Manipulação e radiomarcagem de componentes não radioativos para marcação com um componente radioativo com radionuclídeos eluídos de geradores ou precursores radioativos. Componentes não radioativos para marcação com um componente radioativo, geradores e precursores devem possuir registro junto à autoridade competente;

II Células quentes (hot cells): Estações de trabalho blindadas à radiação para produção e manuseio de materiais radioativos. As células quentes não são necessariamente projetadas como isoladores.

## CAPÍTULO II

## DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

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

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

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

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

Parágrafo único. Neste caso, a descrição exata e detalhada de todo o processo de liberação, incluindo as responsabilidades do pessoal envolvido e a avaliação contínua da efetividade do sistema de garantia de qualidade é essencial.

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

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

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

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

Art. 12. Os medicamentos radiofármacos destinados a ensaios clínicos devem ser elaborados em conformidade com as diretrizes de boas práticas específicas a medicamentos experimentais.

## CAPÍTULO III

## DAS DISPOSIÇÕES ESPECÍFICAS

## Seção I

## Da garantia da qualidade

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

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

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

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

Art. 17. Os princípios de qualificação e validação devem ser aplicados à fabricação de medicamentos radiofármacos.

Parágrafo único. A abordagem de gerenciamento de risco deve ser usada para se determinar a extensão da qualificação/validação, focando-se em uma combinação das necessidades de Boas Práticas de Fabricação e radioproteção.

## Seção II

## Do pessoal

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

Art. 19. O pessoal envolvido na produção, controle analítico e liberação de medicamentos radiofármacos deve ser adequadamente treinado em aspectos específicos do sistema de gestão da qualidade de medicamentos radiofármacos.

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

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

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

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

