



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

**INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 42, 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 Aerossóis Pressurizados Dosimetrados para Inalação.

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 Aerossóis Pressurizados Dosimetrados para Inalação do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica, PIC/S, como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos aerossóis pressurizados dosimetrados para inalação, 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 Aerossóis Pressurizados Dosimetrados para Inalação, incluindo os medicamentos experimentais.

**Seção III**

**Das definições**

Art. 3º Para efeito desta Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

I - processo de envase em dois ciclos (envase pressurizado): Processo de envase em que o ingrediente ativo é suspenso em um propelente de alto ponto de ebulição, em seguida, o volume de envase desta suspensão é envasado no recipiente, a válvula é cravada e um outro propelente de baixo ponto de ebulição é injetado através da haste da



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

válvula para formar o produto terminado. A suspensão do ingrediente ativo no propelente é mantida fria para reduzir a perda por evaporação;

II -processo de envase em um ciclo (envase a frio): Processo de envase em que o ingrediente ativo é suspenso em uma mistura de propelentes e mantido sob alta pressão e/ou a baixa temperatura. A suspensão é envasada diretamente no recipiente, em um único ciclo.

## **CAPÍTULO II**

### **DAS DISPOSIÇÕES GERAIS**

Art. 4º A fabricação de Medicamentos Aerossóis Pressurizados Dosimetrados requer provisões específicas relacionadas a natureza particular desta forma farmacêutica.

Art. 5º A fabricação deve ocorrer em condições que minimizem a contaminação microbiana e particulada.

Art. 6º A garantia da qualidade dos componentes da válvula e, no caso de suspensões, a uniformidade do produto, deve ser prioridade neste tipo de processo.

## **CAPÍTULO III**

### **DAS INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS**

Art. 7º A fabricação e o envase devem, sempre que possível, ser realizadas em sistemas fechados de produção.

Art. 8º Quando produtos ou componentes limpos forem expostos, a área deve ser insuflada com ar filtrado, cumprindo com os requisitos de, pelo menos, um ambiente Grau D, que deve ser acessado através de antecâmaras com controle de pressão.

## **CAPÍTULO IV**

### **DA PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE**

Art. 9º As Especificações, amostragem e testes das válvulas de dosagem para aerossóis devem ser apropriados, considerando a criticidade e o detalhamento técnico e funcional destes dispositivos.

Art. 10. A auditoria do sistema de Garantia de Qualidade dos fabricantes da válvula deve ser realizada.

Art. 11. Todos os fluidos, tais como os propelentes gasosos ou líquidos, devem ser filtrados para remoção de partículas maiores que 0,2µm.

Parágrafo único. Pode ser necessária uma filtração adicional imediatamente antes do ponto de envase.

Art. 12. Os recipientes e as válvulas devem ser limpos por meio de um procedimento validado, apropriado à utilização do produto, para assegurar a ausência de contaminantes,



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

tais como auxiliares de fabricação como, por exemplo, lubrificantes, ou contaminantes microbiológicos indesejáveis.

§1º Após a limpeza, as válvulas devem ser mantidas limpas em recipientes fechados e devem ser tomadas precauções para que não ocorra nenhuma contaminação durante o manuseio posterior como, por exemplo, na amostragem.

§2º Os recipientes devem ser fornecidos para a linha de envase em um estado limpo ou limpos em linha imediatamente antes do envase.

Art. 13. Devem ser tomadas as medidas necessárias para a garantia da uniformidade das suspensões no ponto de envase, durante todo o processo de envase.

Art. 14. Sempre que for utilizado o processo de envase de dois estágios, é necessário garantir que ambos estágios tenham o peso correto para se obter a composição correta.

Parágrafo único. Para este propósito, a verificação de 100% do peso em cada estágio pode ser necessária.

Art. 15. Os controles após o envase devem garantir a ausência de vazamentos indevidos.

Parágrafo único. Qualquer teste de vazamento deve ser realizado de maneira a evitar a contaminação microbiana ou a umidade residual.

#### **CAPÍTULO IV**

#### **DAS DISPOSIÇÕES FINAIS**

Art. 16. 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. 17. Esta Instrução Normativa entra em vigor 45 (quarenta e cinco) dias após sua publicação.

**WILLIAM DIB**

Diretor-Presidente