

MINISTÉRIO DA SAÚDE AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DIRETORIA COLEGIADA  
**RESOLUÇÃO Nº 35, DE 12 DE JUNHO DE 2014**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

DIRETORIA COLEGIADA

DOU de 16/06/2014 (nº 113, Seção 1, pág. 84)

Dispõe sobre bolsas plásticas para coleta, armazenamento e transferência de sangue humano e seus componentes.

A DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso da atribuição que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, inciso V e §§ 1º e 3º do art. 5º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 650 da Anvisa, de 29 de maio de 2014, publicada no DOU de 2 de junho de 2014, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782 de 1999, e o programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 29 de maio de 2014, adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor Presidente, determino sua publicação:

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Art. 1º - Esta Resolução estabelece os requisitos gerais e específicos e os ensaios para bolsas plásticas para coleta, armazenamento e transferência de sangue humano e seus componentes, fixando as condições exigíveis, inclusive aquelas pertinentes ao desempenho do plástico policloreto de vinila (PVC) plastificado com o di (2-etilhexil) ftalato (DEHP), triotiltrimelitato (TOTM) ou outros que venham a ser aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa.

Art. 2º - Esta Resolução se aplica a bolsas plásticas estanques, estéreis e apirogênicas, com tubo de coleta, agulha e tubo de transferência opcional para coleta, armazenamento, transporte, separação e administração de sangue total e seus componentes.

§ 1º - As bolsas plásticas para coleta, armazenamento e transferência de sangue humano e seus componentes presentes em outros produtos médicos, tais como dispositivos para separação de células sanguíneas e hemocomponentes, filtros para separação de células sanguíneas, dentre outros, também se submetem ao disposto nesta Resolução, nos requisitos aplicáveis.

§ 2º - As bolsas plásticas podem conter soluções anticoagulantes e/ou preservadoras, dependendo da sua aplicação.

Art. 3º - Para os fins previstos nesta Resolução adotam-se as seguintes definições:

I - bolsa plástica: recipiente estéril e apirogênico, com tubo de coleta e agulha, tubos de saída, soluções anticoagulantes e/ou preservadoras, e tubos de transferência e recipientes associados, quando existentes;

II - bolsa plástica de transferência: recipiente isento de soluções anticoagulantes e/ou preservadoras e que não é provido de agulha, destinado para transferência do sangue e seus componentes;

III - bolsa plástica satélite: recipiente que compõe o sistema de bolsas, destinado ao recebimento dos hemocomponentes após o processamento do sangue coletado;

IV - embalagem primária: embalagem destinada ao acondicionamento das bolsas, que mantém contato direto com estas;

V - esterilidade: ausência de todo microrganismo capaz de se multiplicar;

VI - volume nominal: volume de sangue a ser envasado no recipiente, conforme indicado no rótulo pelo fabricante;

VII - vida útil/validade: período entre a data de esterilização e a data em que o produto não poderá mais ser utilizado para coleta de sangue e seus componentes;

VIII - lote de bolsas plásticas com solução anticoagulante e/ou preservadora: quantidade de bolsas preparadas e cheias com um único lote de solução anticoagulante e/ou preservadora e esterilizada em um período de trabalho contínuo; e

IX - lote de bolsas plásticas vazias: quantidade de bolsas preparadas e esterilizadas em um ciclo ou em uma ordem de produção contínua.

## CAPÍTULO II REQUISITOS GERAIS

Art. 4º - As bolsas plásticas devem ser transparentes, sem pigmentos ou corantes, flexíveis, estéreis, apirogênicas, isentas de toxicidade, resistentes nas condições de uso e compatíveis com o conteúdo sob condições normais de estocagem.

Art. 5º - As bolsas plásticas devem manter-se estáveis biológica, química e fisicamente em relação ao seu conteúdo durante o período de validade e não devem permitir a entrada de microrganismos.

Parágrafo único - As bolsas plásticas não devem liberar qualquer substância acima dos limites especificados nesta Resolução para a solução anticoagulante e/ou preservadora, sangue ou componentes, quer por interação química ou dissolução física.

Art. 6º - As bolsas plásticas não devem apresentar partículas desprendidas na solução ou aderidas às paredes do plástico.

Art. 7º - A umidade, por vezes presente entre a embalagem primária e a secundária, deve ser controlada, evitando o crescimento de microrganismos.

Art. 8º - O volume total de ar dentro do sistema de bolsas, dividido pela quantidade de bolsas do sistema, não deve ultrapassar 15 ml (quinze mililitros) por bolsa.

Parágrafo único - Quando utilizada de acordo com as instruções do fabricante, a bolsa plástica deve ser enchida com sangue sem a introdução de ar.

Art. 9º - As bolsas plásticas para coleta, armazenamento e transferência de sangue e seus componentes e os produtos abrangidos pelo art. 2º, § 1º, devem obrigatoriamente estar em conformidade com esta Resolução para obterem o registro e revalidação de registro na Anvisa.

§ 1º - A conformidade destes produtos deve ser comprovada através de análise prévia em laudos técnicos emitidos por órgão competente do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS da Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz.

§ 2º - Qualquer alteração no processo de fabricação das bolsas plásticas, que possa afetar a sua qualidade e estabilidade somente poderá ser implantada após autorização da Anvisa mediante a apresentação de novos laudos técnicos emitidos pelo INCQS/Fiocruz.

§ 3º - Para fins de registro, as bolsas plásticas devem ser agrupadas por tipo de solução anticoagulante e/ou solução preservadora e por tipo de plástico.

## CAPÍTULO III REQUISITOS ESPECÍFICOS

### Seção I

#### Bolsas Plásticas

Art. 10 - A bolsa plástica deve estar de acordo com o desenho esquemático disposto na Norma ISO 3826-1.

Art. 11 - As dimensões para bolsas plásticas, áreas para rótulos e capacidade nominal devem seguir os valores estabelecidos na norma ISO 3826-1.

Art. 12 - A bolsa plástica pode ser fornecida com uma pinça a ser usada no tubo de coleta, de modo a não permitir passagem de ar e contaminação do sangue durante a coleta.

Parágrafo único - O tubo de coleta, com, no mínimo, 800 mm (oitocentos milímetros) de comprimento, deve ter marcações idênticas, com intervalos em torno de 75 mm (setenta e cinco milímetros) entre si, ao longo do tubo, para serem usados como amostras-piloto para análise.

Art. 13 - Nas bolsas plásticas de transferência, o comprimento do tubo de transferência deve ser de, no mínimo, 600 mm (seiscentos milímetros) e deve conter marcações idênticas com intervalos em torno de 75 mm (setenta e cinco milímetros) entre si, ao longo do tubo.

Art. 14 - As bolsas plásticas devem permitir a coleta da quantidade de sangue e seus componentes estipulada pelo Ministério da Saúde.

Parágrafo único - A bolsa plástica deve permitir sua adaptabilidade aos copos de centrífugas usuais e sua centrifugação.

Art. 15 - As bolsas plásticas devem ter meios de suspensão ou posicionamento que não interfiram no uso da bolsa durante a coleta, armazenamento, processamento, transporte e administração, conforme Ensaio 1.9. do Anexo I.

#### Seção II

##### Tubos de Coleta e Transferência

Art. 16 - As bolsas plásticas devem ser providas com um tubo de coleta e um ou mais tubos de transferência para permitir a coleta e separação do sangue e seus componentes.

Art. 17 - O tubo de transferência deve ser montado com um dispositivo que atue primeiro como um selo e depois, quando quebrado, permita livre fluxo dos componentes do sangue.

Art. 18 - Os tubos de coleta e transferência devem permitir selamento hermético e não colapsar em condições normais de uso.

Art. 19 - Em inspeção visual, os tubos de coleta e transferência não devem apresentar cortes, bolhas, dobras ou outros defeitos.

Art. 20 - Não deve haver vazamento nas junções entre os tubos e o corpo da bolsa plástica, quando realizado teste de resistência, conforme Ensaio 1.2. do Anexo I.

#### Seção III

##### Tubos de Saída

Art. 21 - As bolsas plásticas devem possuir um ou mais tubos de saída para administração de sangue e seus componentes através de um equipo de transfusão.

§ 1º - O(s) tubo(s) de saída deve(m) possuir uma membrana perfurável, não selável novamente, que permita a conexão do equipo de transfusão, sem vazamento durante a administração ou condições de uso, incluindo esvaziamento sob pressão.

§ 2º - Para assegurar o intercambiamento, o tubo de saída deve possuir tamanho e forma que permitam a introdução de um equipo de transfusão, possuindo um dispositivo de perfuração e vedação, de acordo com a Norma ISO 1135-4.

§ 3º - Antes da perfuração da membrana pelo dispositivo de perfuração e vedação, o tubo de saída deve ficar firmemente ocluso pela membrana.

Art. 22 - Cada tubo de saída deve ser selado e montado com um lacre hermético, à prova de violação, que assegure a esterilidade interna.

Art. 23 - Não deve haver evidência de vazamento entre o tubo de saída da bolsa e o dispositivo de perfuração e vedação quando testada de acordo com o Ensaio 1.1. do Anexo I.

#### Seção IV

##### Agulha para Coleta

Art. 24 - A agulha deve ser conectada ao tubo de coleta, coberta com capa protetora.

§ 1º - A capa protetora deve prevenir vazamentos da solução anticoagulante e/ou preservadora da bolsa plástica durante a estocagem, assegurando a esterilidade do sistema, e ser facilmente removível.

§ 2º - A capa protetora deve evidenciar quando a agulha for violada e deve ser fabricada de tal forma que seja impossível recolocá-la ou que qualquer tentativa de manipulação seja claramente observada.

Art. 25 - A agulha para coleta deve resistir, sem se soltar do conjunto, quando submetida ao Ensaio 1.3 do Anexo I.

Art. 26 - O sistema de coleta deve conter um dispositivo que recubra a agulha após a coleta para evitar injúria ao operador após o seu uso.

Art. 27 - A agulha para coleta deve atender às especificações das normas NBR ISO 9626 e ISO 7864.

§ 1º - A agulha para coleta não deve ter menos que 35 mm (trinta e cinco milímetros) de comprimento, com diâmetro externo de 1,6 mm (16 gauge) e diâmetro interno mínimo de 70% (setenta por cento) do diâmetro externo.

§ 2º - Para dispositivos de separação de células sanguíneas e hemocomponentes, o diâmetro externo da agulha deve ser de 16 (dezesseis) ou 17 (dezessete) gauge.

#### Seção V

##### Amostras-Piloto

Art. 28 - A bolsa plástica deve ser projetada de modo que amostras-piloto de identidade inconfundível possam ser coletadas para a execução dos ensaios de laboratório sem que o sistema fechado da bolsa seja violado.

#### Seção VI

##### Plástico PVC

Art. 29 - A formulação do plástico das bolsas para coleta, armazenamento e transferência de sangue e seus componentes fabricadas em policloreto de vinila (PVC), plastificado com o di (2-etilhexil) ftalato (DEHP), deve estar em conformidade com o estabelecido na Farmacopeia Europeia, sob o título "materiais para recipientes de sangue humano e de componentes do sangue".

#### Seção VII

##### Embalagem Primária

Art. 30 - As bolsas plásticas devem ser acondicionadas em embalagem, de modo a atender os seguintes critérios:

I - as bolsas plásticas não devem perder mais do que 2,5% (m/m) de água da solução anticoagulante e/ou preservadora, durante um ano de estocagem a 50% (cinquenta por cento) de umidade relativa, a (23 + 2)°C e pressão atmosférica;

II - a vida útil da bolsa plástica deve ser estabelecida pelo fabricante com base nos estudos de estabilidade;

III - quando contiver solução anticoagulante e/ou preservadora, a vida útil da bolsa plástica não deve exceder aquela em que a perda de água é maior ou igual a 5% (m/m), em condições definidas de temperatura e umidade de armazenamento;

IV - o interior da embalagem não deve interagir com o seu conteúdo e deve ser tratado para prevenir a formação e crescimento de bolor ou fungos, sendo permitida a utilização de fungicidas químicos, desde que se comprove que não há penetração prejudicial ou deterioração da bolsa plástica e de seu conteúdo;

V - a embalagem deve ser selada de maneira que sua violação seja claramente visível e que não possa ser aberta e fechada sem a evidência de que tenha sido aberta.

VI - a embalagem deve ser suficientemente forte para resistir a danos sob condições normais de manuseio e uso; e

VII - as bolsas plásticas e seus componentes devem ser dispostos na embalagem de modo que os tubos de coleta, conexão e transferência não fiquem torcidos ou sofram deformações permanentes.

#### Seção VIII

##### Rotulagem

Art. 31 - Os rótulos devem atender ao disposto na Resolução RDC nº 185/2001, que "trata do Registro Alteração, Revalidação e Cancelamento do Registro de Produtos Médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa", e suas atualizações e atender aos requisitos constantes desta Seção.

§ 1º - É permitido o uso de símbolos gráficos em substituição aos dizeres de rotulagem das bolsas plásticas, desde que estes estejam estabelecidos em normas de dispositivos médicos reconhecidas nacional ou internacionalmente.

§ 2º - No caso de uso de símbolos gráficos na rotulagem, a definição de cada símbolo deverá estar descrita nas instruções de uso.

Art. 32 - A rotulagem da bolsa plástica deve conter as seguintes informações:

I - identificação da bolsa e composição da solução anticoagulante e/ou preservadora;

II - natureza e volume em mililitros (ml) ou massa em gramas (g) da solução anticoagulante e/ou preservadora e o volume em mililitros (ml) ou massa em gramas (g) de sangue a ser coletado;

III - a inscrição: "Não deve ser utilizada se houver sinal de deterioração e/ou diminuição do volume";

IV - a inscrição: "Produto de uso único. Proibido reprocessar";

V - a inscrição: "Não perfure - produto estéril e apirogênico";

VI - nome e endereço do fabricante e do importador, nome do responsável técnico, seu número de inscrição e sigla da autarquia profissional;

VII - número do lote;

VIII - data de fabricação e prazo de validade em destaque;

IX - método de esterilização; e

X - espaço reservado para registrar o grupo sanguíneo ABO e fator Rh, os resultados dos testes de sorologia, e o número de referência apropriado das amostras-piloto.

Art. 33 - Se o rótulo da bolsa plástica não for visível através da embalagem, a rotulagem da embalagem deverá conter as seguintes informações:

I - nome e endereço do fabricante e do importador, nome do responsável técnico, seu número de inscrição e sigla da autarquia profissional;

II - identificação da bolsa e do seu conteúdo;

III - data de fabricação e prazo de validade;

IV - número do lote; e

V - a inscrição: "Não deve ser utilizada por mais do que "n" dias da remoção da embalagem."

Art. 34 - O rótulo da embalagem de transporte deve conter as seguintes informações:

I - nome e endereço do fabricante;

II - identificação do conteúdo;

III - data de fabricação e prazo de validade;

IV - número do lote; e

V - condições de armazenamento.

Art. 35 - O rótulo da bolsa plástica deve observar as seguintes exigências:

I - parte da bolsa plástica deve permanecer visível e livre de marcações, para que o conteúdo possa ser inspecionado visualmente;

II - as informações impressas no rótulo devem se manter legíveis durante todo o tempo de uso;

III - o rótulo deve permitir anotações em tinta permanente, atóxica e à prova d'água;

IV - o adesivo, quando usado, deve ser atóxico, não podendo permitir ou favorecer o crescimento de microrganismos e não podendo causar deterioração na bolsa plástica ou no seu conteúdo;

V - não pode haver interação entre a tinta, o adesivo ou o material do rótulo com o interior da bolsa;

VI - qualquer tentativa de remoção do rótulo deve resultar na sua destruição; e

VII - submetida a bolsa plástica ao Ensaio 1.4. do Anexo I, o rótulo não deve separar-se da bolsa plástica nem ser removido, e o seu conteúdo impresso deve permanecer legível.

Parágrafo único - As etiquetas utilizadas pelos serviços de hemoterapia, destinadas a serem afixadas nas bolsas, com a finalidade de conter informações sobre o paciente, sangue, hemocomponentes, dentre outros, deverão cumprir o estabelecido para os rótulos nos requisitos aplicáveis.

#### Seção IX

##### Instruções de Uso

Art. 36 - As instruções de uso deverão atender ao disposto na Resolução RDC nº 185/2001, que "trata do Registro Alteração, Revalidação e Cancelamento do Registro de Produtos Médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa" e suas atualizações e também apresentar as seguintes informações:

I - instruções para uso da bolsa plástica;

II - instruções para armazenamento após a abertura da embalagem; e

III - condições de armazenamento da bolsa plástica quando cheia com sangue e seus componentes.

#### CAPÍTULO IV

##### ENSAIOS ESPECÍFICOS

Art. 37 - As referências e metodologias a serem utilizadas para realização dos ensaios estão descritas no Anexo I desta Resolução.

#### Seção I

##### Esvaziamento Sob Pressão

Art. 38 - As bolsas plásticas devem se esvaziar, sem vazamento, em 2 (dois) minutos quando submetidas ao Ensaio 1.1. do Anexo I.

#### Seção II

##### Velocidade de Enchimento

Art. 39 - As bolsas plásticas devem ser projetadas de tal modo que possam ser cheias com sua capacidade nominal em menos de 8 (oito) minutos com o volume de sangue a ser coletado, quando submetidas ao Ensaio 1.5. do Anexo I.

#### Seção III

##### Transparência

Art. 40 - A opalescência da suspensão padrão deve ser percebida quando observada através da bolsa e comparada com outra similar cheia com água, quando submetida ao Ensaio 1.6. do Anexo I.

#### Seção IV

##### Permeabilidade ao Vapor

Art. 41 - As bolsas plásticas, contendo ou não solução anticoagulante e/ou preservadora, quando submetidas ao Ensaio 1.7. do Anexo I, não devem apresentar perda de massa maior que 1,0 % (um por cento).

#### Seção V

##### Resistência a Deformação e Vazamento

Art. 42 - As bolsas plásticas não devem sofrer deformação ou vazamento quando submetidas aos Ensaios 1.8.1. e 1.8.2, ambos do Anexo I.

#### Seção VI

##### Resistência a Variações de Temperatura

Art. 43 - As bolsas plásticas devem atender aos requisitos de resistência à tração (Ensaio 1.2.), alça de suspensão (Ensaio 1.9.), resistência à centrifugação (Ensaio 1.8.1.) e pressão (Ensaio 1.8.2.), após serem submetidas às condições descritas no Ensaio 1.10., todos os ensaios constantes do Anexo I.

#### Seção VII

##### Solução Anticoagulante e/ou Preservadora

Art. 44 - O volume de solução não deve diferir daquele rotulado em mais que 10% (dez por cento) quando submetido ao Ensaio 1.11. do Anexo I.

Art. 45 - A absorvância da solução anticoagulante não deve ser maior que 0,5 quando realizado o Ensaio 1.12. do Anexo I.

Parágrafo único - O Ensaio 1.12. do Anexo I é aplicável apenas às soluções contendo glicose - citrato (ACD) e glicose - citrato - fosfato (CPD).

Art. 46 - O pH deve estar entre 5,0 (cinco) e 6,0 (seis) para as soluções anticoagulantes ACD-A, ACD-B, CPD e CPDA e entre 4,0 (quatro) e 6,0 (seis) para as soluções preservadoras SAGM-1 e SAGM-2 quando realizado o Ensaio 1.13. do Anexo I.

Art. 47 - Os valores para o teor dos componentes, encontrados nos Ensaios 2.1. a 2.6. do Anexo I realizados nas amostras de soluções anticoagulante e/ou preservadoras, não devem diferir dos especificados nas tabelas do Anexo II.

Art. 48 - Quando realizado o Ensaio 2.6. do Anexo I, conforme Farmacopeia Europeia, não devem ser excedidos os seguintes limites para o di (2-etilhexil) ftalato (DEHP) extraível:

I - o limite de 10 mg/100 ml (dez miligramas por cem mililitros) para recipientes de capacidade nominal maior que 300 ml (trezentos mililitros) e menor que 500 ml (quinhentos mililitros);

II - o limite de 13 mg/100 ml (treze miligramas por cem mililitros) para recipientes de capacidade nominal maior que 150 ml (cento e cinquenta mililitros) e menor que 300 ml (trezentos mililitros); e

III - o limite de 14 mg/100 ml (quatorze miligramas por cem mililitros) para recipientes de capacidade nominal menor que 150 ml (cento e cinquenta mililitros).

Art. 49 - Para o 5 - hidroximetilfurfural, as soluções submetidas ao Ensaio 2.7. do Anexo I devem obedecer aos limites estabelecidos na tabela do Anexo III.

Art. 50 - A solução anticoagulante e/ou preservadora deve apresentar um máximo de partículas dentro dos limites especificados na Farmacopeia Europeia, quando submetida ao Ensaio 1.14. do Anexo I.

#### Seção VIII

##### Biológicos

Art. 51 - Quanto à citotoxicidade *in vitro*, o plástico das bolsas não deve apresentar um Índice de Resposta (IR) maior que o controle, quando submetido ao Ensaio 3.1. do Anexo I.

Art. 52 - Quanto à toxicidade sistêmica aguda, os animais tratados conforme Ensaio 3.2. do Anexo I não devem apresentar sinais de toxicidade ou morte.

Art. 53 - Quanto à esterilidade, as bolsas plásticas não devem apresentar crescimento microbiano quando submetidas ao Ensaio 3.3. do Anexo I.

Art. 54 - As bolsas plásticas devem permanecer apirogênicas/isentas de endotoxinas bacterianas quando testadas conforme um dos métodos descritos no Ensaio 3.4. do Anexo I.

Art. 55 - As bolsas plásticas submetidas ao Ensaio 3.5. do Anexo I não devem apresentar hemólise, determinada pela absorção do branco maior que 0,01.

#### Seção IX

##### Aplicação dos Ensaios

Art. 56 - Todos os ensaios previstos nesta Resolução devem ser realizados na análise prévia para fins de registro e revalidação de registro das bolsas plásticas junto à Anvisa, e devem ser repetidos sempre que houver uma mudança significativa de processo, mudança na formulação do plástico ou alteração na solução anticoagulante e/ou preservadora.

Parágrafo único - Se não houver mudança significativa de processo, mudança na formulação do plástico ou alteração da solução anticoagulante e/ou preservadora, a análise prévia para renovação de registro concentrar-se-á nos ensaios previstos para cada lote de fabricação.

Art. 57 - Para cada lote de fabricação das bolsas plásticas contendo solução anticoagulante e/ou preservadora, deverão ser realizados os seguintes ensaios no produto final:

I - volume do conteúdo (Ensaio 1.11. do Anexo I);

II - pH (Ensaio 1.13. do Anexo I);

III - partículas subvisíveis (Ensaio 1.14. do Anexo I);

IV - teor dos componentes da solução anticoagulante e/ou preservadora (Ensaio 2.1. a 2.5. do Anexo I);

V - teor de 5-hidroximetilfurfural (Ensaio 2.7. do Anexo I);

VI - pirogênio/ endotoxinas bacterianas (Ensaio 3.4. do Anexo I); e

VII - esterilidade (Ensaio 3.3. do Anexo I).

Parágrafo único - O teste de esterilidade deverá ser realizado nas bolsas plásticas a cada ciclo de esterilização.

Art. 58 - Para cada lote de fabricação das bolsas plásticas sem solução anticoagulante e/ou preservadora deverão ser realizados os seguintes ensaios no produto final:

I - pirogênio/ endotoxinas bacterianas (Ensaio 3.4. do Anexo I); e

II - esterilidade (Ensaio 3.3. do Anexo I).

Parágrafo único - O teste de esterilidade deverá ser realizado nas bolsas plásticas a cada ciclo de esterilização. De forma alternativa, é permitido o uso de bioindicadores em cada ciclo de esterilização.

#### CAPÍTULO V

#### DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 59 - Revoga-se a Portaria SVS/MS nº 950, de 26 de novembro de 1998, publicada no Diário Oficial da União em 30 de novembro de 1998.

Art. 60 - Os produtos fabricados antes do início da vigência desta resolução, em conformidade com a Portaria SVS/MS nº 950, de 26 de novembro de 1998, poderão ser comercializados dentro do prazo de validade do produto.

Art. 61 - Esta Resolução entra em vigor 360 (trezentos e sessenta) dias após sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

#### ANEXO I

Ensaio

1. Ensaio Físicos:

1.1. Esvaziamento sob pressão:

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.2. Resistência à tração:

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.3. Fixação da agulha:

Aplicar e manter uma força de tração de 20 N ao longo do eixo longitudinal durante 15 segundos.

1.4. Permanência do Rótulo:

As bolsas plásticas, cheias com água até sua capacidade nominal e seladas, devem ser armazenadas por 5 dias a uma temperatura de  $(5 \pm 1)^\circ\text{C}$ . Esse período inicial deve ser seguido de um período de 24 horas a uma temperatura máxima de  $-40^\circ\text{C}$  e então 24 horas a  $(5 \pm 1)^\circ\text{C}$ . As bolsas plásticas rotuladas e/ou com identificação impressa devem ser submersas em um reservatório de água mantido a uma temperatura de  $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$  por 24 horas.

1.5. Velocidade de enchimento:

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.6. Transparência: Seguir metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.6.1. Preparo da suspensão opalescente padrão:

A) Reagentes:

1. Solução de sulfato de hidrazina:

Dissolver 1,0 g de sulfato de hidrazina em água destilada e diluir para 100 ml. Deixar em repouso por 4 a 6 horas.

2. Solução de hexametenotetramina:

Dissolver 2,5 g de hexametenotetramina em 25 ml de água destilada em um frasco de 100 ml com tampa.

3. Suspensão opalescente primária:

Adicionar à solução de hexametenotetramina 25 ml da solução de sulfato de hidrazina. Misturar e deixar em repouso por 24 horas.

Esta suspensão é estável por 2 meses, quando estocada em recipiente de vidro, isento de defeitos na superfície. A suspensão não deve aderir ao vidro e deve ser bem misturada antes do uso.

4. Suspensão opalescente padrão:

Diluir 15 ml da suspensão opalescente primária para 1.000 ml com água destilada.

Esta suspensão deve ser recentemente preparada e pode ser estocada por, no máximo, 24 horas.

1.7. Permeabilidade ao vapor:

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.8. Resistência à deformação e vazamento:

1.8.1. Resistência à centrifugação:

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.8.2. Resistência à pressão:

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.9. Alça de Suspensão:

Os meios de suspensão ou posicionamento devem ser capazes de suportar, sem se romper, uma força de 20 N aplicada ao longo do eixo longitudinal dos tubos de saída, durante 60 minutos, a uma temperatura de  $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$ .

**Nota:** Este teste será realizado apenas após a realização do teste de estabilidade térmica.

1.10. Resistência a variações de temperatura:

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.11. Volume da solução:

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.12. Absorção no ultravioleta:

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.13. pH:

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Americana.

1.14. Partículas subvisíveis.

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Europeia para soluções injetáveis.

2. Ensaio químicos e físico-químicos:

2.1. Teor de fosfato diácido de sódio:

2.1.1. Método A (espectrofotometria):

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Americana.

Espectrofotometria para ambas as soluções CPD e CPDA, utilizando como reagentes soluções de molibdato de amônia e hidroquinona para formação de complexo lido a 660 nm.

2.1.2. Método B (cromatografia líquida):

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Americana.

2.2. Teor de glicose, frutose e manitol:

2.2.1. Método A (cromatografia líquida):

2.2.1.1. Aparelhagem e material:

a) cromatógrafo líquido dotado de forno para coluna e detector de índice de refração;

b) coluna para carboidratos L-19 com resina de troca catiônica forte constituída de copolímero estireno divinilbenzeno com ligação cruzada sulfonatado na forma cálcio;

c) balança analítica;

d) vidraria de laboratório;

e) micropipetas de volumes variados;



f) glicose, frutose e manitol padrão grau analítico com pureza conhecida.

2.2.1.2. Condições de análise:

a) fase móvel: água tipo I degaseificada;

b) fluxo: 0,5 ml/minuto;

c) temperatura do forno: 80°C.

2.2.1.3. Preparo das soluções padrão:

Secar glicose, frutose e manitol e preparar solução mãe de glicose a 40 g/L, frutose a 5 g/L e manitol a 20 g/L. Diluir e avolumar alíquotas dessas soluções em fase móvel para obter os níveis de concentrações das curvas analíticas dos analitos:

Glicose: 2,1; 2,3; 2,5; 2,7; 2,9; 3,1 e 3,3 g/L.

Frutose: 0,010; 0,083; 0,156; 0,229; 0,302; 0,375 e 0,448 g/L.

Manitol: 0,90; 1,05; 1,20; 1,35; 1,50; 1,65 e 1,80 g/L.

2.2.1.4. Preparo das soluções amostra:

Preparar as soluções amostra em triplicata.

Solução anticoagulante CPDA-1, CPD e ACD-A:

Pipetar volumetricamente alíquota de 5,0 ml, diluir e avolumar para 50,0 ml com a fase móvel em balão volumétrico.

Solução anticoagulante ACD-B:

Pipetar volumetricamente alíquota de 10,0 ml, diluir e avolumar para 50,0 ml com a fase móvel em balão volumétrico.

Solução preservadora SAG-M1:

Pipetar volumetricamente alíquota de 15,0 ml, diluir e avolumar para 50,0 ml com a fase móvel em balão volumétrico.

Solução preservadora SAG-M2:

Pipetar volumetricamente alíquota de 15,0 ml, diluir e avolumar para 100,0 ml com a fase móvel em balão volumétrico.

2.2.1.5. Ensaio:

Injetar alíquotas de 20,0 µL em duplicata das soluções padrão e das soluções amostra e medir as áreas dos sinais referentes à glicose, frutose e manitol.

2.2.1.6. Resultados:

Plotar as médias das áreas obtidas para cada solução padrão contra as concentrações das mesmas em g/L de glicose, frutose e manitol, respectivamente;

Determinar as médias das concentrações de glicose, frutose e manitol na solução amostra em g/L por interpolação na curva obtida;

Calcular o conteúdo de glicose, frutose e manitol em g/L na solução anticoagulante e/ou preservadora pela expressão considerando a diluição da amostra:

$$C = ((V_{dil}/V_{aliquota}) \times c)$$

Onde: c = concentração de glicose, frutose e manitol na solução amostra em g/L, obtida na curva de calibração;

$V_{aliquota}$  - Volume de alíquota (ml); e

$V_{dil}$  - Volume final de diluição (ml).

**Nota:** O somatório dos teores de glicose e frutose serão genericamente expressos como glicose monidratada.

2.2.2. Método B:

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

2.3. Teor de citrato total expresso em ácido cítrico anidro:

2.3.1. Método A (cromatografia líquida):

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Americana.

2.3.2. Método B (cromatografia líquida):

2.3.2.1. Aparelhagem e material:

a) cromatógrafo líquido dotado de forno para coluna e detector de ultravioleta;

b) coluna para ácidos carboxílicos L-17 com resina de troca catiônica forte constituída de copolímero estireno divinilbenzeno com ligação cruzada sulfonatado na forma hidrogênio;

c) balança analítica;

d) vidraria de laboratório;

e) micropipetas de volumes variados;

f) ácido cítrico padrão grau analítico, com pureza conhecida, e ácido sulfúrico grau HPLC.

2.3.2.2. Condições de análise:

- a) fase móvel: ácido sulfúrico 0,009 M;
- b) fluxo: 0,5 ml/minuto;
- c) temperatura do forno: 40°C;
- d) comprimento de onda: 230 nm.

2.3.2.3. Preparo das soluções padrão:

Secar ácido cítrico e preparar solução mãe a 25 g/L. Diluir e avolumar alíquotas dessa solução em fase móvel para obter os níveis de concentrações da curva analítica:

Ácido cítrico: 1,8; 1,9; 2,0; 2,1; 2,2; 2,3 e 2,4 g/L.

2.3.2.4. Preparo das soluções amostra:

Preparar as soluções-amostra em triplicata.

Solução anticoagulante CPD, CPDA-1 e ACD-A:

Pipetar volumetricamente alíquota de 5,0 ml, diluir e avolumar para 50,0 ml com a fase móvel em balão volumétrico.

Solução anticoagulante ACD-B:

Pipetar volumetricamente alíquota de 15,0 ml, diluir e avolumar para 100,0 ml com a fase móvel em balão volumétrico.

2.3.2.5. Ensaio:

Injetar alíquotas de 20,0 µL em duplicata das soluções padrão e das soluções amostra e medir as áreas dos sinais referente ao ácido cítrico.

2.3.2.6. Resultados:

Plotar as médias das áreas obtidas para cada solução padrão contra as concentrações das mesmas em g/L de ácido cítrico.

Determinar a média da concentração de citrato total expressa em ácido cítrico na solução-amostra em g/L por interpolação na curva obtida.

Calcular o conteúdo de citrato total em g/L na solução anticoagulante pela expressão considerando a diluição da amostra:

$$C = ((V_{dil}/V_{alíq}) \times c)$$

Onde:

c = concentração de citrato total expressa em ácido cítrico (g/L) determinada na curva de calibração;

V<sub>alíq</sub> - Volume de alíquota (ml); e

V<sub>dil</sub> - Volume final de diluição (ml).

2.3.3. Método C (espectrofotometria):

Seguir metodologia constante na Farmacopéia Europeia.

2.4. Sódio:

Seguir metodologia constante da Farmacopeia Americana.

2.5. Teor de adenina:

2.5.1. Método A:

Seguir metodologia constante da Farmacopeia Americana.

2.5.2. Método B - cromatografia líquida:

2.5.2.1. Aparelhagem e material:

- a) cromatógrafo líquido dotado de forno para coluna e detector de ultravioleta;
- b) coluna de fase reversa C-8 (250 x4,6) mm, 5 µm;
- c) balança analítica;
- d) vidraria de laboratório;
- e) micropipetas de volumes variados;
- f) adenina padrão grau analítico com pureza conhecida, heptano sulfonato de sódio; acetato de amônio; ácido acético; acetonitrila.

2.5.2.2. Condições de análise:

a) fase móvel: 50 mg de heptano sulfonato de sódio; 200 mg de acetato de amônio; 25,00 ml de ácido acético, 50,00 ml de acetonitrila diluídos e avolumados com Água Tipo 1 para 1000,0 ml.

- b) fluxo: 0,6 ml/minuto;
- d) temperatura do forno: 40°C;
- e) comprimento de onda: 262 nm.

#### 2.5.2.3. Preparo das soluções padrão:

Secar adenina e preparar a solução mãe pela diluição de cerca de 30 mg dissolvido inicialmente em 5 ml de ácido acético (1:1) e avolumado com fase móvel para 50 ml. Diluir e avolumar alíquotas desta solução mãe para obter os níveis de concentrações da curva analítica:

Adenina: 0,0264; 0,0300; 0,0336; 0,0372; 0,0408; 0,0444; 0,0480 g/L

#### 2.5.2.4. Preparo das soluções amostra:

Preparar as soluções amostra em triplicata.

Solução CPDA e SAG-M2

Pipetar volumetricamente alíquota de 7,0 ml, diluir e avolumar para 50,0 ml com fase móvel em balão volumétrico.

Solução SAG-M1

Pipetar volumetricamente alíquota de 5,0 ml, diluir e avolumar para 25,0 ml com fase móvel em balão volumétrico.

#### 2.3.2.5. Ensaio:

Injetar alíquotas de 20,0 µL em duplicata das soluções padrão e da solução amostra, medir as áreas dos sinais referente a adenina.

#### 2.5.2.6. Resultados:

Plotar as médias das áreas obtidas para cada solução padrão contra as concentrações das mesmas em g/L de adenina.

Determinar a média da concentração de adenina na solução amostra em g/L por interpolação na curva obtida.

Calcular a concentração de adenina em g/L na solução anticoagulante e/ou preservadora pela expressão considerando a diluição da amostra:

$$C = ((V_{dil}/V_{aliqu}) \times c)$$

Onde: c = concentração de adenina (g/L) determinada na curva de calibração;

$V_{aliqu}$  - Volume de alíquota (ml); e

$V_{dil}$  - Volume final de diluição (ml).

#### 2.6. Teor de di (2-etilhexil) ftalato:

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Europeia, alterando o preparo das soluções padrão.

Preparar solução mãe de di(2-etilhexil)ftalato R a 1,00 mg/ml em etanol, dissolver e avolumar alíquotas dessa solução em fase móvel para obter os níveis de concentrações:

Di(2-etilhexil)ftalato: 3,0; 5,0; 7,5; 10,0 e 20,0 mg/ml.

#### 2.7. Teor de 5-hidroximetilfurfural:

##### 2.7.1. Método A - espectrofotometria:

Seguir metodologia descrita na Farmacopeia Europeia

##### 2.7.2. Método B - cromatografia líquida:

###### 2.7.2.1. Aparelhagem e material:

- a) cromatógrafo líquido dotado de forno para coluna e detector de ultravioleta;
- b) coluna de fase reversa C-18;
- c) balança analítica;
- d) vidraria de laboratório;
- e) micropipetas de volumes variados;
- f) 5-hidroximetilfurfural padrão grau analítico com pureza conhecida.

###### 2.7.2.2. Condições de análise:

- a) fase móvel: água tipo I/metanol (95:5);
- b) fluxo: 0,5 ml/minuto;
- c) temperatura do forno: 40°C;
- d) comprimento de onda: 280 nm.

###### 2.7.2.3. Preparo das soluções padrão:

Preparar solução mãe de 5-hidroximetilfurfural a 1300 mg/L em metanol para HPLC para preparo de solução estoque na concentração de 50 mg/L em fase móvel. Dissolver e avolumar alíquotas dessa solução estoque em fase móvel para obter os níveis de concentrações da curva analítica:

5-hidroximetilfurfural: 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0 e 10,0 mg/L.

#### 2.7.2.4. Ensaio:

Injetar alíquotas de 20,0 µL em duplicata de cada solução padrão e em triplicata 60 µL da solução anticoagulante e/ou preservadora, medir as áreas dos sinais referentes ao 5-hidroximetilfurfural.

#### 2.7.2.5. Resultado:

Plotar as médias das áreas obtidas para cada solução padrão contra as concentrações das mesmas em mg/L de 5-hidroximetilfurfural.

Determinar a média da concentração de 5-hidroximetil furfural em mg/L da solução anticoagulante e/ou preservadora por interpolação na curva obtida.

Calcular a concentração de 5-hidroximetilfurfural em mg/L da solução anticoagulante/preservadora pela expressão considerando o volume de injeção utilizado:

$$C = (c/3)$$

Onde: c = concentração de 5-hidroximetilfurfural (g/ml) determinada na curva de calibração.

### 3. Ensaio Biológicos:

#### 3.1. Citotoxicidade:

Seguir metodologia constante da Farmacopeia Americana.

#### 3.2. Toxicidade Sistêmica Aguda:

Seguir metodologia constante da Farmacopeia Europeia.

#### 3.3. Esterilidade:

Seguir metodologia constante da Farmacopeia Brasileira.

#### 3.4. Pirogênio/Endotoxinas bacterianas:

Seguir metodologia constante na Farmacopeia Brasileira para o teste de pirogênio e metodologia da Farmacopeia Americana para endotoxinas bacterianas.

**Nota:** O pirogênio "in vivo" será o método de escolha em caso de divergência de resultados.

#### 3.5. Hemocompatibilidade:

Seguir metodologia constante da Farmacopeia Europeia.

**Nota:** Outras metodologias poderão ser utilizadas para os ensaios físicos, químicos, físicoquímicos e biológicos desde que validadas previamente pelo INCQS/Fiocruz.

## ANEXO II

### TEOR DOS COMPONENTES DAS SOLUÇÕES ANTICOAGULANTES E/OU PRESERVADORAS

Solução de Adenina, Glicose, Fosfato e Citrato (CPDA-1):

Componente	Teor (g/1000 ml de solução)	Ensaio
Fosfato diácido de sódio (NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O)	monidratado entre 2,11 e 2,33	2.1.
Glicose monidratada (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> .H <sub>2</sub> O)	entre 30,30 e 33,50	2.2.
Citrato total, expresso em ácido cítrico anidro (C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub> )	entre 19,16 e 21,18	2.3.
Sódio	entre 6,21 e 6,86	2.4.
Adenina (C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> )	entre 0,247 e 0,303	2.5.

Solução de Glicose, Fosfato e Citrato (CPD):

Componente	Teor (g/1000 ml de solução)	Ensaio
(Fosfato diácido de sódio monidratado (NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O)	entre 2,11 e 2,33	2.1.

Glicose monoidratada (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> .H <sub>2</sub> O)	entre 24,22 e 26,77	2.2.
Citrato total, expresso em ácido cítrico anidro C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub> )	entre 19,16 e 21,18	2.3.
Sódio	entre 6,21 e 6,86	2.4.

Solução de Glicose e Citrato (ACD):

#### SOLUÇÃO A

Componente	Teor (g/1000 ml de solução)	Ensaio
Glicose monoidratada (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> .H <sub>2</sub> O)	entre 23,28 e 25,73	2.2.
Citrato total, expresso em ácido cítrico anidro (C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub> )	entre 20,59 e 22,75	2.3.

#### SOLUÇÃO B

COMPONENTE	TEOR (g/1000 ml de solução)	ENSAIO
Glicose monoidratada (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> .H <sub>2</sub> O)	entre 13,96 e 15,44	2.2
Citrato total, expresso em ácido cítrico anidro (C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub> )	entre 12,37 e 13,67	2.3

Solução CPD/SAG-Manitol - Solução 1:

#### SAG-MANITOL 1

Componente	Teor (g/1000 ml de solução)	Ensaio
Glicose monoidratada (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> .H <sub>2</sub> O)	entre 8,55 e 9,45 g	2.2.
Manitol (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> )	entre 4,99 e 5,51 g	2.2.
Adenina (C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> )	entre 0,161 e 0,177 g	2.5.
Cloreto de Sódio (NaCl)	entre 8,33 e 9,20 g	2.4. (dosar sódio e expressar o resultado como NaCl)

Solução CPD/Sag-manitol - Solução 2:

#### SAG-MANITOL 2

Componente	Teor (g/1000 ml de solução)	Ensaio
Glicose monoidratada (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> .H <sub>2</sub> O)	entre 20,90 e 23,10 g	2.2.
Manitol (C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> )	entre 7,12 e 7,87 g	2.2.
Adenina (C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> )	entre 0,256 e 0,283 g	2.5.
Cloreto de Sódio (NaCl)	entre 8,55 e 9,45 g	2.4. (dosar sódio e expressar o resultado como NaCl)

#### ANEXO III

Limites para o 5 - Hidroximetil Furfural:

Solução	Teor de Glicose (g/1000 ml)	Limite (ppm)
---------	-----------------------------	--------------

ACD	(23,28 - 25,73)	< ou =5
Solução A	(13,96 - 15,44)	< ou = 3
Solução B		
CPD	(24,22 - 26,77)	< ou=5
CPDA-1	(30,30 e 33,50)	< ou = 5
SAG-M1	(8,55 e 9,45 g)	< ou =3
SAG-M2	(20,90 e 23,10g)	< ou =5