

<p align="center"><b>RESOLUÇÃO - RDC Nº 69, DE 1º DE OUTUBRO DE 2008</b></p> <p align="center">Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Gases Medicinais.</p>	<p align="center"><b>PIC/S 2018</b></p>
	<p align="center"><b><u>PRINCIPLE</u></b></p> <p>This Annex deals with the manufacture of active substance gases and the manufacture of medicinal gases.</p> <p><u>The delineation between the manufacture of the active substance and the manufacture of the medicinal product should be clearly defined in each Marketing Authorisation dossier.</u></p> <p><u>Normally, the production and purification steps of the gas belong to the field of manufacture of active substances. Gases enter the pharmaceutical field from the first storage of gas intended for such use.</u></p> <p>Manufacture of active substance gases should comply with the Basic Requirements of this Guide (Part II), with the relevant part of this Annex, and with the other Annexes of the Guide if relevant.</p> <p>Manufacture of medicinal gases should comply with the basic requirements of this Guide (Part I), with the relevant part of this Annex and with the other Annexes of the Guide if relevant.</p> <p><u>In the exceptional cases of continuous processes where no intermediate storage of gas between the manufacture of the active substance and the manufacture of the medicinal product is possible, the whole process (from starting materials of active substance to medicinal finished product) should be considered as belonging to the pharmaceutical field. This should be clearly stated in the Marketing Authorisation dossier.</u></p> <p><u>The Annex does not cover the manufacture and handling of medicinal gases in hospitals unless this is considered industrial preparation or manufacturing. However, relevant parts of this Annex may be used as a basis for such activities.</u></p>

<p>Adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:</p> <p>Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Fabricação de Gases Medicinais, nos termos do Anexo desta Resolução.</p>	
<p><u>Art. 2º Fica concedido o prazo de quinze meses a contar da data de publicação desta Resolução para que as empresas fabricantes de gases medicinais sejam regularizadas quanto à Autorização de Funcionamento e o prazo de 24 (vinte e quatro) meses a partir da data da Autorização de Funcionamento para a obtenção do Certificado de Boas Práticas de Fabricação.</u></p>	
<p><u>Art. 3º O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução e no Regulamento por ela aprovado 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.</u></p>	
<p><u>Art. 4º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.</u></p>	
<p style="text-align: center;"><b>ANEXO REGULAMENTO TÉCNICO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE GASES MEDICINAIS</b></p>	
	<p style="text-align: center;"><b><u>Manufacture of active substance gases</u></b></p> <p><u>Active substance gases can be prepared by chemical synthesis or be obtained from natural sources followed by purification steps, if necessary (as for example in an air separation plant).</u></p>
	<p><u>1.The processes corresponding to these two methods of manufacturing active substance gases should comply with Part II of the Basic Requirements. However:</u></p> <p style="padding-left: 40px;">(a) <u>the requirements regarding starting materials for active substances (Part II, Chapter 7) do not apply to the</u></p>

	<p><u>production of active substance gases by air separation (however, the manufacturer should ensure that the quality of ambient air is suitable for the established process and any changes in the quality of ambient air do not affect the quality of the active substance gas);</u></p> <p>(b) <u>the requirements regarding on-going stability studies (Part II, Chapter 11.5), which are used to confirm storage conditions and expiry/retest dates (Part II, Chapter 11.6), do not apply in case initial stability studies have been replaced by bibliographic data; and</u></p> <p>(c) <u>the requirements regarding reserve/retention samples (Part II, Chapter 11.7) do not apply to active substance gases, unless otherwise specified.</u></p>
	<p><u>2.The production of active substance gases through a continuous process (e.g.air separation) should be continuously monitored for quality. The results of this monitoring should be kept in a manner permitting trend evaluation.</u></p>
	<p><u>3.In addition:</u></p> <p>(a) <u>transfers and deliveries of active substance gases in bulk should comply with the same requirements as those mentioned below for the medicinal gases (sections 19 to 21 of this Annex);</u></p>



3.1 Para efeito deste Regulamento Técnico, são adotadas as seguintes definições:

3.1.1 Caminhão-tanque - veículo contendo um recipiente de grande porte afixado para o transporte de líquidos criogênicos.

3.1.2 Cilindro - recipiente transportável e pressurizado com capacidade medida em volume de água que não exceda 150 litros.

3.1.3 Estação de enchimento - equipamento ou aparato destinado a esvaziar e encher um ou mais recipientes de gás.

3.1.4 Evacuação - remoção do gás residual de um recipiente, utilizando-se uma bomba de vácuo conectada ao mesmo.

3.1.5 Gás - substância ou mistura de substâncias que tem a pressão de vapor maior que 300 kPa absoluta a 50°C ou é completamente gasoso a 20°C na pressão absoluta de 101,3 kPa.

3.1.6 Gás comprimido - qualquer gás ou mistura de gases que exerça no recipiente uma pressão absoluta maior ou igual a 280 kPa a 20°C.

3.1.7 Gás ou líquido criogênico - gás refrigerado e liquefeito com ponto de ebulição menor ou igual a -150°C na pressão absoluta de 101,3 kPa.

3.1.8 Gás liquefeito - gás embalado sob pressão que é parcialmente líquido (gás sobre um líquido) acima de -50°C.

3.1.9 Gás medicinal a granel - qualquer gás destinado ao uso medicinal, que tenha completado todo o processamento, excluída a etapa de embalagem final.

3.1.10 Gás medicinal - gás ou mistura de gases destinados a tratar ou prevenir doenças em humanos ou administrados a humanos para fins de diagnóstico médico ou para restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.

3.1.11 Grupo de cilindros - vários cilindros que são mantidos juntos em uma estrutura e interconectados por um manifold, transportados e utilizados como uma unidade. Também pode ser chamado de cesto de cilindros.

3.1.12 Impureza residual teórica máxima - impureza gasosa resultante de possível recontaminação que persista após o pré-tratamento, que antecede o enchimento do cilindro. O cálculo de impurezas teóricas máximas somente é relevante para gases comprimidos e tem como pressuposto que estes gases se comportem como gases perfeitos.

## GLOSSARY

**Tanker** -In the context of the Annex, thermally insulated container fixed on a vehicle for the transport of liquefied or cryogenic gas.

**Cylinder**-Container usually cylindrical suited for compressed, liquefied or dissolved gas, fitted with a device to regulate the spontaneous outflow of gas at atmospheric pressure and room temperature.

**Tank**- Static thermally insulated container designed for the storage of liquefied or cryogenic gas. They are also called "Fixed cryogenic vessels".

**Evacuate** -To remove the residual gas from a container / system to a pressure less than 1.013 bar using a vacuum system.

**Gas** -Any substance that is completely gaseous at 1.013 bar and +20° C or has a vapour pressure exceeding 3 bar at + 50° C.

**Compressed gas** -Gas which, when packaged under pressure is entirely gaseous at all temperatures above -50° C.

**Cryogenic gas**- Gas which liquefies at 1.013 bar at temperatures below -1500 C.

**Liquefied gas** -A gas which, when packaged for transport, is partially liquid (or solid) at a temperature above -50° C.

**Medicinal gas** -Any gas or mixture of gases classified as a medicinal product.

**Cylinder bundle** -An assembly of cylinders, which are fastened together interconnected by a manifold, transported and used as a unit.

**Maximum theoretical residual impurity** - Gaseous impurity coming from a possible backflow that remains after the cylinders pre-treatment before filling. The calculation of the maximum theoretical residual impurity is only relevant for compressed gases and supposes that these gases act as perfect gases.

**Hydrostatic pressure test** -Test performed as required by national or international regulations in order to ensure that pressure containers are able to withstand pressures up to the container's design pressure.

**Air separation** -Separation of atmospheric air into its constituent gases using fractional distillation at cryogenic temperatures.

**Purge** -To remove the residual gas from a container / system by first pressurising and

3.1.13 Plano Mestre de Validação (PMV) - planejamento de todas as atividades de validação com os objetivos, procedimentos, prazos e responsabilidades definidos.

3.1.14 Planta de separação do ar - instalação que capta o ar atmosférico e, por meio de processos de purificação, limpeza, compressão, resfriamento, liquefação e destilação, fraciona-o, de modo a isolar os gases oxigênio, nitrogênio e argônio.

3.1.15 Purga - esvaziamento e limpeza de cilindro por meio dos seguintes processos: diminuição da pressão interna do cilindro até a pressão atmosférica, por meio de evacuação do seu conteúdo; ou diminuição da pressão interna do cilindro até a pressão atmosférica, por meio de pressurização parcial com o gás em questão seguida de diminuição da pressão interna.

3.1.16 Recipiente - qualquer embalagem que esteja em contato direto com o gás medicinal como, por exemplo, tanque, caminhão- tanque ou cilindro.

3.1.17 Sistema concentrador de oxigênio (SCO) - sistema composto de equipamento que concentra oxigênio a partir do ar ambiente e seus acessórios. Este sistema é conhecido também como usina concentradora de oxigênio, Pressure Swing Adsorber (PSA) ou Vacuum Pressure Swing Adsorber (VPSA).

3.1.18 Tanque criogênico fixo - ou tanque de armazenagem fixo, é um recipiente estacionário com isolamento térmico, destinado à armazenagem de gases medicinais na forma de líquido criogênico.

3.1.19 Tanque criogênico móvel - ou tanque de armazenagem móvel, é um recipiente móvel com isolamento térmico, destinado à armazenagem de gases medicinais na forma de líquido criogênico.

3.1.20 Teste de pressão hidrostática - teste realizado por razões de segurança, a fim de garantir que cilindros e tanques suportem as pressões para os quais foram projetados.

3.1.21 Validação - Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

3.1.22 Válvula - Dispositivo capaz de modificar a pressão ou vazão (fluxo) de gases, ou de vácuo, seja no cilindro ou no sistema centralizado.

3.1.23 Válvula de retenção de pressão mínima - válvula equipada com sistema de retenção que

then venting the gas used for purging to 1.013 bar.

Home cryogenic vessel -Mobile cryogenic vessel designed to hold liquid oxygen and dispense gaseous oxygen at patients' home.

**Valve** -Device for opening and closing containers.

**Minimum pressure retention valve** -A cylinder valve, which maintains a positive pressure above atmospheric pressure in a gas cylinder after use, in order to prevent internal contamination of the cylinder.

**Vent** -To remove the residual gas from a container / system down to 1.013 bar, by opening the container / system to atmosphere.

<p>mantém pressão pré-definida (entre 3 a 5 bars acima da pressão atmosférica) para prevenir contaminação durante o uso.</p> <p>3.1.24 Válvula de retenção, anti-retorno ou unidirecional - Válvula que permite a passagem do gás ou vácuo em apenas um sentido</p>	
<b>4. PESSOAL</b>	<b>PERSONNEL</b>
<p>4.1 <u>Exige-se para a liberação dos lotes fabricados profissional de nível superior legalmente habilitado, com conhecimento técnico sobre a produção e controle de gases medicinais.</u></p>	<p>5. <u>All personnel involved in the manufacture and distribution of medicinal gases should receive an appropriate GMP training applying to this type of products. They should be aware of the critically important aspects and potential hazards for patients from these products.</u></p>
<p>4.2 <u>O pessoal envolvido na produção de gases medicinais deve conhecer as exigências de Boas Práticas de Fabricação relevantes para estes produtos, bem como os aspectos de importância crítica e os riscos potenciais dos gases medicinais</u></p>	
<p>4.3 <u>O pessoal das empresas terceirizadas que possa influenciar na qualidade dos gases medicinais deve ser treinado adequadamente.</u></p>	<p>6. <u>Personnel of subcontractors that could influence the quality of medicinal gases (such as personnel in charge of maintenance of cylinders or valves) should be appropriately trained.</u></p>
<p>4.4 <u>Os programas de treinamento devem também atender às necessidades dos motoristas dos caminhões.</u></p>	
<b>5. INSTALAÇÕES</b>	
<p>5.1. <u>Os gases medicinais devem ser envasados em cilindros ou em tanques criogênicos móveis em áreas separadas daquelas destinadas a gases não medicinais, não sendo permitidas trocas de recipientes entre estas áreas. O envasamento de gases medicinais em cilindros ou em tanques criogênicos móveis pode ocorrer em área destinada ao envasamento de gases não medicinais, desde que tomadas precauções especiais e que as devidas validações sejam realizadas (ver item 8). (Retificado pelo DOU N° 34 de 18.08.2009, seção 1, pág. 42)</u></p>	<p>7. <u>Cylinders and mobile cryogenic vessels should be checked, prepared, filled and stored in a separate area from non-medicinal gases, and there should be no exchange of cylinders/mobile cryogenic vessels between these areas. However, it could be accepted to check, prepare, fill and store other gases in the same areas, provided they comply with the specifications of medicinal gases and that the manufacturing operations are performed according to GMP standards.</u></p>
<p>5.2 <u>As instalações devem proporcionar espaço suficiente para as operações de produção e enchimento, bem como para o controle de produção exigido, de forma que se evite o risco de contaminação. As instalações devem ser mantidas limpas e ordenadas.</u></p>	

<p>5.3 As áreas de enchimento devem ter dimensão suficiente e disposição adequada de forma a proporcionar:</p> <p>a) Áreas separadas e sinalizadas para os diferentes gases.</p> <p>b) Separação claramente identificada, nos vários estágios do processamento, entre recipientes cheios e vazios (exemplos de formas de identificação: "aguardando enchimento", "cheio", "quarentena", "aprovado", "rejeitado", "recolhidos"). O método utilizado para alcançar os diferentes níveis de separação das áreas de produção depende da natureza, extensão e complexidade de toda a operação. Marcação no solo, divisórias, etiquetas, sinais e outros recursos podem ser utilizados para este fim.</p> <p>c) <u>Os cilindros e tanques criogênicos móveis destinados a gases não medicinais podem ser utilizados no processo de enchimento de gases de uso medicinal, desde que recebam tratamento adequado (inspeção, limpeza, testes e mudança na identificação dos mesmos) e estejam de acordo com as exigências definidas para o registro de gases de uso medicinal.</u></p>	<p>8. Premises should provide sufficient space for manufacturing, <u>testing and storage operations to avoid the risk of mix-up</u>. Premises should be designated to provide:</p> <p>a) separate marked areas for different gases;</p> <p>b) clear identification and segregation of cylinders/mobile cryogenic vessels at various stages of processing (e.g. “waiting checking”, “awaiting filling”, “quarantine”, “certified”, “rejected”, “prepared deliveries”).</p> <p><u>The method used to achieve these various levels of segregation will depend on the nature, extent and complexity of the overall operation. Marked-out floor areas, partitions, barriers, signs, labels or other appropriate means could be used.</u></p>
	<p><u>9. Empty cylinders/home cryogenic vessels after sorting or maintenance, and filled cylinders/home cryogenic vessels should be stored under cover, protected from adverse weather conditions. Filled cylinders/mobile cryogenic vessels should be stored in a manner that ensures that they will be delivered in a clean state, compatible with the environment in which they will be used.</u></p>
	<p><u>10. Specific storage conditions should be provided as required by the Marketing Authorisation (e.g. for gas mixtures where phase separation occurs on freezing).</u></p>
<p><b>6. EQUIPAMENTOS</b></p>	
<p><u>6.1 Todos os equipamentos para produção e análises devem ser qualificados e calibrados regularmente, podendo ser utilizados os métodos e periodicidades recomendados pelo fabricante. Outros métodos poderão ser utilizados, desde que a devida justificativa técnica seja apresentada.</u></p>	

<p>6.2 É necessário garantir que se introduza o gás correto no recipiente adequado:</p> <p>a) Não deve haver conexões entre os dutos pelos quais circulam os diferentes gases, <u>exceto nos procedimentos de enchimento automatizados e validados.</u></p> <p>b) As estações de enchimento devem ser providas de conexões de enchimento que correspondam unicamente à válvula do gás ou à mistura de gases correspondente, de forma que somente os recipientes corretos possam ser conectados em uma dada estação de enchimento.</p>	<p>11. Equipment should be designed to ensure the correct gas is filled into the correct container. There should normally be no cross connections between pipelines carrying different gases. <u>If cross connections are needed (e.g. filling equipment of mixtures), qualification should ensure that there is no risk of cross contamination between the different gases.</u> In addition, the manifolds should be equipped with specific connections. <u>These connections may be subject to international or national standards.</u> The use of connections meeting different standards at the same filling site should be carefully controlled, <u>as well as the use of adaptors needed in some situations to bypass the specific fill connection systems</u></p>
<p>6.3 As operações de manutenção e reparo (incluindo a limpeza e purga) do equipamento não devem afetar a qualidade do gás medicinal.</p>	<p>15. Repair and maintenance operations (including cleaning and purging) of equipment, should not adversely affect the quality of the medicinal gases. <u>In particular, procedures should describe the measures to be taken after repair and maintenance operations involving breaches of the system's integrity. Specifically it should be demonstrated that the equipment is free from any contamination that may adversely affect the quality of the finished product before releasing it for use. Records should be maintained.</u></p>
	<p>16. <u>A procedure should describe the measures to be taken when a tanker is back into medicinal gas service (after transporting non-medicinal gas in the conditions mentioned in section 12, or after a maintenance operation). This should include analytical testing.</u></p>
<p>6.4 Os tanques e caminhões-tanque devem ser dedicados a um único gás de qualidade definida. Entretanto, os gases medicinais podem ser armazenados ou transportados nos mesmos tanques, em outros recipientes utilizados para armazenagem intermediária e em caminhões-tanque dos gases não medicinais, quando o gás utilizado para fins não medicinais tenha a mesma qualidade ou qualidade superior à do gás medicinal e sejam mantidos os mesmos padrões de Boas Práticas de Fabricação.</p>	<p>12. Tanks and tankers should be dedicated to a single and defined quality of gas. However, medicinal gases may be stored or transported in the same tanks, other containers used for intermediate storage, or tankers, as the same nonmedicinal gas, provided that the quality of the latter is at least equal to the quality of the medicinal gas and that GMP standards are maintained. In such cases, quality risk management should be performed and documented.</p>

<p>6.5 Um tanque de gás a granel comum fornecendo gás para estações de enchimento medicinais e não medicinais somente é aceitável se existe um método validado para prevenir o refluxo da linha de gás não-medicinal para a linha de gás medicinal.</p>	<p>13.A common system supplying gas to medicinal and non-medicinal gas manifolds is only acceptable if there is a validated method to prevent backflow from the non-medicinal gas line to the medicinal gas line.</p>
<p>6.6 As estações de enchimento devem ser dedicadas a um único gás medicinal ou a uma dada mistura de gases medicinais. Contudo, em casos excepcionais, pode-se aceitar o enchimento de cilindros de gases medicinais e não medicinais, simultaneamente e na mesma linha de produção, ainda que em áreas diferentes, desde que:</p> <p>a) o gás utilizado para fins não medicinais tenha a mesma qualidade ou qualidade superior à do gás medicinal e sejam mantidos os mesmos padrões de Boas Práticas de Fabricação;</p> <p>b) <u>os cilindros sejam preparados de acordo com os requisitos específicos desta norma;</u></p> <p>c) <u>exista uma válvula de retenção na linha de suprimento da área de enchimento do gás não medicinal, para evitar refluxo e possíveis contaminações. As conexões das válvulas devem estar de acordo com o indicado nas normas reconhecidas nacionais e estas válvulas devem ser verificadas periodicamente, de acordo com as especificações do fornecedor e os programas de manutenção definidos nos procedimentos internos de cada fabricante. As verificações devem ser devidamente registradas.</u></p>	<p>14.Filling manifolds should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases. In exceptional cases, <u>filling gases used for other medical purposes on manifolds dedicated to medicinal gases may be acceptable if justified and performed under control.</u> In these cases, the quality of the non-medicinal gas should be at least equal to the required quality of the medicinal gas and GMP standards should be maintained. <u>Filling should then be carried out by campaigns.</u></p>
<p><b>7. DOCUMENTAÇÃO</b></p>	
<p>7.1 Devem ser incluídos no dossiê de fabricação de cada lote de cilindros cheios ou tanques criogênicos móveis, dados que permitam sua rastreabilidade em aspectos significantes das operações críticas de enchimento. Os seguintes dados devem constar neste dossiê:</p> <p>a) o nome do produto;</p> <p>b) o número do lote;</p> <p>c) a data e hora da operação de enchimento;</p> <p>d) local da estação de enchimento utilizada;</p> <p>e) equipamento utilizado;</p> <p>f) nome e referência à especificação do gás ou a cada gás na mistura;</p> <p>g) operações de enchimento realizadas;</p>	<p>17.Data included in the records for each batch of cylinders / mobile cryogenic vessels must ensure that each filled cylinder is traceable to significant aspects of the relevant filling operations. As appropriate, the following should be entered:</p> <p>a) the name of the product;</p> <p>b) batch number;</p> <p>c) the date and the time of the filling operations;</p> <p>d) identification of the person(s) carrying out each significant step (e.g. line</p>

<p>h) a quantidade e a capacidade em volume dos cilindros/ tanques criogênicos móveis antes e após o enchimento para fins de reconciliação;</p> <p>i) o nome da pessoa responsável pela operação de enchimento;</p> <p><u>j) as iniciais dos operadores em cada passo significativo (linha de limpeza, recebimento dos cilindros, esvaziamento dos cilindros, etc.);</u></p> <p>k) parâmetros-chave que são necessários para garantir o enchimento correto nas condições padrão;</p> <p>l) os resultados dos testes de controle de qualidade e se o equipamento analítico necessitar de calibração antes da realização de cada teste, a especificação do gás de referência e os registros da calibração;</p> <p>m) resultados da verificação realizada para garantir que os recipientes estão cheios;</p> <p>n) uma amostra do rótulo do código do lote;</p> <p>o) detalhes de quaisquer problemas ou eventos não usuais e autorização assinada para qualquer desvio das instruções de enchimento;</p> <p>p) data e assinatura do supervisor responsável, indicando que as informações acima foram revisadas e aprovadas;</p> <p><u>q) número de série dos cilindros envasados.</u></p>	<p>clearance, receipt, preparation before filling, filling etc.);</p> <p>e) batch(es) reference(s) for the gas(es) used for the filling operation as referred to in section 22, including status;</p> <p>f) equipment used (e.g. filling manifold);</p> <p>g) quantity of cylinders/mobile cryogenic vessels before filling, including individual identification references and water capacity(ies);</p> <p>h) <u>pre-filling operations performed (see section 30);</u></p> <p>i) key parameters that are needed to ensure correct fill at standard conditions;</p> <p>j) results of appropriate checks to ensure the containers have been filled;</p> <p>k) a sample of the batch label;</p> <p>l) specification of the finished product and results of quality control tests (including reference to the calibration status of the test equipment);</p> <p>m) <u>quantity of rejected cylinders/mobile cryogenic vessels, with individual identification references and reasons for rejections;</u></p> <p>n) details of any problems or unusual events, and signed authorisation for any deviation from filling instructions; and</p> <p>o) certification statement by the Authorised Person, date and signature.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>7.2 Deve ser mantido o registro de cada lote de gás destinado a ser entregue a granel para hospitais. Este registro deve, quando apropriado, incluir o seguinte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) o nome do produto;</li> <li>b) o número do lote;</li> <li>c) uma identificação de referência para o tanque (ou caminhão- tanque) no qual o lote é entregue;</li> <li>d) a data e hora da operação de enchimento do tanque/ caminhão-tanque;</li> <li>e) o nome da pessoa responsável pela operação de enchimento do tanque;</li> <li>f) referência à especificação do gás;</li> <li>g) os resultados dos testes de controle de qualidade e se o equipamento analítico necessitar de calibração antes da realização de cada teste, a especificação do gás de referência e os registros da calibração;</li> <li>h) detalhes de quaisquer problemas ou eventos não usuais e autorização assinada para qualquer desvio das instruções de enchimento;</li> <li>i) data e assinatura do supervisor responsável, indicando que as informações acima foram revisadas e aprovadas.</li> </ul>	<p>18. Records should be maintained for each batch of gas intended to be delivered into hospital tanks. These records should, as appropriate, include the following <u>(items to be recorded may vary depending on local legislation)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) name of the product;</li> <li>b) batch number;</li> <li>c) identification reference for the tank (tanker) in which the batch is certified;</li> <li>d) date and time of the filling operation;</li> <li>e) identification of the person(s) carrying out the filling of the tank (tanker);</li> <li>f) <u>reference to the supplying tanker (tank)</u>, reference to the source gas as applicable;</li> <li>g) relevant details concerning the filling operation;</li> <li>h) specification of the finished product and results of quality control tests (including reference to the calibration status of the test equipment);</li> <li>i) details of any problems or unusual events, and signed authorisation for any deviation from filling instructions; and</li> <li>j) certification statement by the Authorised Person, date and signature.</li> </ul>
<b>8. VALIDAÇÃO</b>	
<p><u>8.1 Os estudos de validação constituem parte essencial das Boas Práticas de Fabricação e devem ser, portanto, conduzidos de acordo com protocolos pré-definidos. Deve ser mantido relatório escrito com o resumo dos resultados obtidos e as conclusões. Os processos e procedimentos devem ser estabelecidos de acordo com os resultados dos estudos de validação.</u></p>	

<p><u>Atenção especial deve ser dada à validação dos processos e dos ensaios de controle de qualidade.</u></p>	
<p><u>8.2 Revalidações devem ser efetuadas, quando da ocorrência de mudanças significativas, incluindo qualquer mudança de equipamento ou de materiais, que possam comprometer a qualidade e/ou reprodutibilidade dos processos e ensaios analíticos, para que seja assegurado que os mesmos permaneçam capazes de atingir os resultados planejados.</u></p>	
<p><u>8.3 Deve haver um sistema de controle de mudanças implantado, permitindo que as mudanças ocorridas nos processos, ensaios analíticos e qualquer outra atividade que tenha impacto direto na qualidade do produto seja formalmente registrada e avaliada, assegurando que as medidas necessárias sejam tomadas para a manutenção da respectiva qualidade e/ou reprodutibilidade destes processos e ensaios.</u></p>	
<p><u>8.4 O Plano Mestre de Validação de um processo específico deve conter, no mínimo, os seguintes tópicos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>a) Objetivo (e os requisitos prévios).</u></li> <li><u>b) Apresentação da totalidade do processo e dos sub-processos, fluxograma, pontos críticos/ riscos.</u></li> <li><u>c) Estrutura organizacional das atividades de validação.</u></li> <li><u>d) Motivo para inclusão ou exclusão de determinada validação.</u></li> <li><u>e) Sistema de rastreabilidade para referências e revisões.</u></li> <li><u>f) Treinamentos necessários para o programa de validação.</u></li> <li><u>g) Tipo de validação definido para cada sistema ou processo.</u></li> <li><u>h) Planejamento e cronograma das atividades a serem realizadas.</u></li> <li><u>i) Referência cruzada a outros documentos.</u></li> <li><u>j) Validação dos procedimentos de limpeza e dos métodos analíticos.</u></li> </ul>	
<p><b><u>9. PRODUÇÃO DE GASES A GRANEL</u></b></p>	
<p><u>9.1 Todas as etapas críticas dos diferentes processos de produção devem ser validadas por cada empresa.</u></p>	
<p><u>9.2 Os gases a granel destinados ao uso medicinal podem ser preparados por síntese química ou obtidos dos recursos naturais seguidos pelas</u></p>	

<u>etapas de purificação, quando necessário (como por exemplo, numa planta de separação do ar).</u>	
<u>9.3 Deve estar disponível documentação especificando a pureza, outros componentes e possíveis impurezas que podem estar presentes na fonte do gás e nos passos de purificação, quando aplicável. Gráficos dos fluxos de cada diferente processo também devem estar disponíveis.</u>	
<u>9.4 Todas as etapas de separação e purificação devem ser planejadas para operar com efetividade ótima. Por exemplo, impurezas que possam afetar adversamente uma etapa de purificação devem ser removidas antes que esta etapa seja iniciada.</u>	
<u>9.5 As etapas de separação e purificação devem ser validadas quanto à sua efetividade e monitoradas de acordo com os resultados da validação. Quando necessário, controles internos ao processo devem incluir análise contínua para monitoramento do processo. A manutenção e a substituição dos componentes descartáveis do equipamento, como por exemplo, dos filtros de purificação, devem ser baseadas nos resultados do monitoramento e da validação.</u>	
<u>9.6 Quando aplicável, os limites para as temperaturas do processo devem ser documentados e o monitoramento interno ao processo deve incluir a medida da temperatura.</u>	
<u>9.7 Os sistemas computadorizados utilizados no controle ou monitoramento dos processos devem ser validados.</u>	
<u>9.8 Para processos contínuos, a definição de lote deve ser documentada, validada e relacionada com a análise do gás a granel.</u>	
<u>9.9 A produção do gás deve ser monitorada em relação à qualidade e impurezas.</u>	
<u>9.10 A água utilizada nas etapas de fabricação de gases medicinais que tenha contato direto com os referidos gases deve possuir classificação mínima de água potável e ser monitorada rotineiramente para verificação da contaminação microbiológica.</u>	
<b>10. PRODUÇÃO - TRANSFERÊNCIA E ENTREGA DO GÁS A GRANEL</b>	
<u>10.1 Todas as operações de transferência de gases medicinais no estado líquido ou gasoso do armazenamento primário, incluindo os controles antes da transferência, devem ser realizadas de acordo com procedimentos validados para evitar a possibilidade de contaminação. A linha de transferência deve ser equipada com válvula de retenção ou com dispositivo alternativo</u>	19.The transfers of cryogenic or liquefied gases from primary storage, including controls before transfers, should be in accordance with validated procedures designed to avoid any contamination. Transfer lines should be equipped with non-return valves or other suitable alternatives. Flexible connections, and

adequado. As conexões flexíveis, as mangueiras de ligação e os conectores, devem ser purgados com o gás apropriado antes do uso.	coupling hoses and connectors should be flushed with the relevant gas before use.
10.2 As mangueiras de transferência utilizadas para encher tanques e caminhões-tanque devem ser equipadas com conexões específicas para o produto. O uso de conectores permitindo a conexão dos tanques e caminhões-tanque dedicados a gases diferentes deve ser adequadamente controlado.	20.The transfer hoses used to fill tanks and tankers should be equipped with product-specific connections. The use of adaptors allowing the connection of tanks and tankers not dedicated to the same gases should be adequately controlled.
10.3 Devem ser tomadas medidas antes do enchimento para garantir que a qualidade do gás remanescente no caminhão-tanque seja aceitável.	21. <u>Deliveries of gas may be added to tanks containing the same quality of gas provided that a sample is tested to ensure that the quality of the delivered gas is acceptable.</u> This sample may be taken from the gas to be delivered or from the receiving tank after delivery. <i>Note: See specific arrangements in section 42 for filling of tanks retained by customers at the customer's premises.</i>
10.4 Sempre que for realizada descarga de gás medicinal em tanque estacionário que contenha a <u>mesma qualidade de gás procedente de descargas anteriores, uma amostra deve ser testada para garantir que a qualidade do gás inserido seja aceitável. Devem ser testadas:</u>  a) <u>uma amostra do gás a ser inserido no tanque ou</u> b) <u>uma amostra do gás do tanque após a inserção.</u>	
10.4.1. <u>O preenchimento dos tanques deve obedecer a situação específica do item 12.10 deste Regulamento para o preenchimento de tanques mantidos em posse dos consumidores. (Retificado pelo DOU N° 34 de 18.08.2009, seção 1, pág. 42)</u>	
<b>11. PRODUÇÃO - ENCHIMENTO E ROTULAGEM DE CILINDROS E TANQUES CRIOGÊNICOS MÓVEIS</b>	<b>Filling and labelling of cylinders and mobile cryogenic vessels</b>
11.1 Os gases a granel destinados ao uso medicinal devem ser definidos como um lote e controlados de acordo com especificações técnicas de qualidade exigidas <u>em compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa, antes de serem liberados para o enchimento.</u>	22.Before filling cylinders and mobile cryogenic vessels, a batch (batches) of gas(es) should be determined, controlled according to specifications and approved for filling.
	23. <u>In the case of continuous processes as those mentioned in 'Principle', there should be</u>

	<u>adequate in-process controls to ensure that the gas complies with specifications.</u>
11.2 Os recipientes e suas válvulas associadas, matérias primas e rótulos <u>devem assegurar a identidade, segurança, eficácia e pureza dos gases medicinais, assim como devem ser dotados das características técnicas indicadas em normas reconhecidas nacionais. As conexões de saída das válvulas dos recipientes devem ser dotadas de componentes que permitam identificar possíveis violações até o momento de sua utilização. Os cilindros deverão, preferencialmente, ter válvulas de retenção mínima para garantir proteção adequada contra contaminação.</u>	24.Cylinders, mobile cryogenic vessels and valves should <u>conform to appropriate technical specifications and any relevant requirements of the Marketing Authorisation. They should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases.</u> Cylinders should be colour-coded according to relevant standards. They should preferably be fitted with minimum pressure retention valves with non-return mechanism in order to get adequate protection against contamination.
	<u>25.Cylinders, mobile cryogenic vessels and valves should be checked before first use in production, and should be properly maintained. Where medical devices have gone through a conformity assessment procedure<sup>1</sup>, the maintenance should address the medical device manufacturer's instructions.</u>
	<u>26.Checks and maintenance operations should not affect the quality and the safety of the medicinal product. The water used for the hydrostatic pressure testing carried out on cylinders should be at least of drinking quality.</u>
<u>11.3 As estações de enchimento de gases medicinais, assim como os cilindros, devem ser dedicadas a um único gás medicinal ou a uma determinada mistura de gases medicinais. Para tanto, devem dispor de conexões correspondentes ao gás ou mistura de gases a que se destinam.</u>	
<u>11.4 A limpeza e a purga do equipamento de enchimento e das tubulações devem seguir procedimentos escritos de forma a garantir a ausência de agentes de limpeza ou outros contaminantes, antes dos mesmos serem utilizados. A água utilizada para o teste de pressão hidrostática realizado com o cilindro deve ser no mínimo de qualidade potável, devendo atender aos padrões oficiais.</u>	
11.5 Os cilindros devem ser submetidos à inspeção visual interna quando novos ou quando submetidos a qualquer teste de pressão	27.As part of the checks and maintenance operations, cylinders should be subject to an internal visual inspection before fitting the

<p>hidrostática ou teste equivalente. Após o encaixe da válvula, esta deve ser mantida na posição fechada para prevenir a contaminação do cilindro.</p>	<p>valve, to make sure they are not contaminated with water or other contaminants. This should be done:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• when they are new and initially put into medicinal gas service;</li> <li>• following any hydrostatic statutory pressure test or equivalent test where the valve is removed;</li> <li>• <u>whenever the valve is replaced.</u></li> </ul> <p>After fitting, the valve should be kept closed to prevent any contamination from entering the cylinder. <u>If there is any doubt about the internal condition of the cylinder, the valve should be removed and the cylinder internally inspected to ensure it has not been contaminated.</u></p>
<p>11.6 As operações de manutenção e reparo dos cilindros, tanques criogênicos móveis e válvulas são da responsabilidade da empresa que produz o gás medicinal. Se houver terceirização, somente devem ser realizadas por terceirizados aprovados e devem ser estabelecidos contratos, incluindo acordos técnicos. Os terceirizados devem ser auditados para garantir que os padrões apropriados sejam mantidos.</p>	<p>28.Maintenance and repair operations of cylinders, mobile cryogenic vessels and valves are the responsibility of the manufacturer of the medicinal product. If subcontracted, they should only be carried out by approved subcontractors, and contracts including technical agreements should be established. Subcontractors should be audited to ensure that appropriate standards are maintained.</p>
<p>11.7 Deve haver um sistema para garantir a rastreabilidade dos cilindros, tanques criogênicos móveis e, quando apropriado, válvulas.</p>	<p>29.There should be a system in place to ensure traceability of cylinders, mobile cryogenic vessels and valves.</p>
<p><u>11.8 Deve haver procedimento escrito para definição de lote para as operações de enchimento.</u></p>	
<p>11.9 Antes do enchimento devem ser realizadas as seguintes operações de controle:</p> <p>a) no caso dos cilindros, <u>checagem para garantir que existe uma pressão residual positiva (&gt; 3 bar) em cada cilindro;</u> se os cilindros possuem válvulas de pressão residual, deve ser checado o correto funcionamento de cada válvula de pressão residual; cilindros sem pressão residual devem ser separados para medidas adicionais para garantir</p>	<p>30.Checks to be performed before filling should include:</p> <p>a) in the case of cylinders, a check, carried out according to defined procedure, to ensure there is a positive residual pressure in each cylinder;</p>

que eles não estejam contaminados com água ou outros contaminantes; medidas adicionais podem consistir na inspeção visual interna seguida pela limpeza utilizando um método validado; se existe alguma razão que põe em dúvida a condição interna do cilindro, este deve ser inspecionado internamente.

b) inspeção visual do aspecto externo de cada cilindro, tanque criogênico móvel e válvulas, a fim de identificar deformações, áreas queimadas ou outras avarias, bem como a presença de óleo ou graxa. Deve ser realizada a limpeza se necessário;

c) verificação das válvulas de conexão dos cilindros ou dos acoplamentos dos tanques criogênicos móveis para avaliar se estão de acordo com o gás medicinal ao qual se destinam;

d) comprovação de que as provas periódicas, hidráulicas e outras são efetuadas com a periodicidade indicada conforme normas técnicas nacionais reconhecidas pela Anvisa. A data da última prova periódica realizada deve estar indicada em cada recipiente;

e) verificação dos cilindros no que concerne à adequação de sua cor, limpeza e rotulagem.

- if the cylinder is fitted with a minimum pressure retention valve, when there is no signal indicating there is a positive residual pressure, the correct functioning of the valve should be checked, and if the valve is shown not to function properly the cylinder should be sent to maintenance,

- if the cylinder is not fitted with a minimum pressure retention valve, when there is no positive residual pressure the cylinder should be put aside for additional measures, to make sure it is not contaminated with water or other contaminants; additional measures could consist of internal visual inspection followed by cleaning using a validated method;

b) a check to ensure that all previous batch labels have been removed;

c) a check that any damaged product labels have been removed and replaced;

d) a visual external inspection of each cylinder, mobile cryogenic vessel and valve for dents, arc burns, debris, other damage and contamination with oil or grease; cleaning should be done if necessary;

e) a check of each cylinder or mobile cryogenic vessel

	<p>outlet connection to determine that it is the proper type for the particular gas involved;</p> <p>f) <u>a check of the date of the next test to be performed on the valve (in the case of valves that need to be periodically tested);</u></p> <p>g) <u>a check of the cylinders or mobile cryogenic vessels to ensure that any tests required by national or international regulations (e.g. hydrostatic pressure test or equivalent for cylinders) have been conducted and still is valid; and</u></p> <p>h) <u>a check to determine that each container is colour-coded as specified in the Marketing Authorisation (colour-coding of the relevant national / international standards).</u></p>
	<p>31.A batch should be defined for filling operations.</p>
<p>11.10 Cilindros e tanques criogênicos móveis retornados para o enchimento devem ser preparados com cuidado, a fim de diminuir os riscos de contaminação. Para gases comprimidos, deve ser determinada taxa de impureza residual teórica máxima de 500 ppm v/v <u>em pressão de enchimento de 200 bar a 21° C (taxas de impureza residual teórica máxima equivalentes deverão ser determinadas para outras pressões de enchimento)</u>. Os cilindros devem ser preparados conforme as especificações a seguir:</p> <p>a) <u>qualquer gás remanescente nos cilindros deve ser removido pelo esvaziamento do recipiente, mediante a aplicação de, no mínimo, pressão absoluta remanescente de 150 milibar; ou</u></p>	<p>32.Cylinders which have been returned for refilling should be prepared with care in order to minimise risks for contamination <u>in line with the procedures defined in the Marketing Authorisation. These procedures, which should include evacuation and/or purging operations, should be validated.</u></p> <p><i>Note: For compressed gases a maximum theoretical impurity of 500 ppm v/v <u>should be obtained for a filling pressure of 200 bar at 15°C (and equivalent for other filling pressures).</u></i></p>

<p><u>b) diminuição da pressão de cada cilindro até a pressão atmosférica, seguido por procedimento de limpeza utilizando métodos validados (pressurização parcial de, no mínimo, 7 bar, seguindo-se da diminuição da pressão interna até a pressão atmosférica). Para cilindros equipados com válvulas de pressão residual positiva, é suficiente a evacuação mediante vácuo de 150 milibar nos casos em que a pressão interna é positiva. Como alternativa, a análise completa do gás remanescente deve ser conduzida para cada recipiente individual.</u></p>	
	<p><u>33.Mobile cryogenic vessels that have been returned for refilling should be prepared with care in order to minimise the risks of contamination, in line with the procedures defined in the Marketing Authorisation. In particular, mobile vessels with no residual pressure should be prepared using a validated method.</u></p>
<p><u>11.11 As operações de enchimento devem ser realizadas de acordo com procedimentos escritos.</u></p>	
<p><u>11.12 Procedimentos de controle devem ser realizados de modo a garantir o enchimento dos cilindros e tanques criogênicos móveis.</u></p>	<p><u>34.There should be appropriate checks to ensure that each cylinder/mobile cryogenic vessel has been properly filled.</u></p>
<p><u>11.13 Cada cilindro ou tanque criogênico móvel cheio deve ser testado para identificação de vazamentos utilizando um método apropriado antes do encaixe do lacre. Quando uma amostra é retirada para teste após o enchimento, o teste de vazamento deve ser realizado após a retirada desta amostra.</u></p>	<p><u>35.Each filled cylinder should be tested for leaks using an appropriate method, prior to fitting the tamper evident seal or device (see section 36). The test method should not introduce any contaminant into the valve outlet and, if applicable, should be performed after any quality sample is taken.</u></p>
<p><u>11.14 Após o enchimento, as válvulas devem ser equipadas com dispositivos que ofereçam proteção contra a contaminação e que evidenciem a violação.</u></p>	<p><u>36.After filling, cylinders valves should be fitted with covers to protect the outlets from contamination. Cylinders and mobile cryogenic vessels should be fitted with tamper-evident seals or devices.</u></p>
<p><u>11.15 O número do lote e/ou a data de enchimento e a data de validade devem estar em uma etiqueta adicional aderida ao recipiente de forma firme, segura e em lugar bem visível.</u></p>	<p><u>37.Each cylinder or mobile cryogenic vessel should be labelled. The batch number and the expiry date may be on a separate label.</u></p>
<p><u>11.16 Cada cilindro deve possuir uma bula completa.</u></p>	

<p>11.17 No caso de gases medicinais produzidos pela mistura de dois ou mais gases diferentes, o processo de mistura deve ser validado para garantir que os gases são misturados adequadamente em cada cilindro e que a mistura é homogênea.</p>	<p>38. In the case of medicinal gases produced by mixing two or more different gases (in-line before filling or directly into the cylinders); the mixing process should be validated to ensure that the gases are properly mixed in every cylinder and that the mixture is homogeneous.</p>
<p><b>12. CONTROLE DE QUALIDADE</b></p>	<p><b>QUALITY CONTROL</b></p>
<p>12.1 Cada lote de gás medicinal (produto acabado embalado e o produto a granel enviado para os hospitais) deve ser testado e liberado para comercialização <u>de acordo com as especificações técnicas de qualidade exigidas em compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa.</u></p>	<p>39. Each batch of medicinal gas (cylinders, mobile cryogenic vessels, hospital tanks) should be tested in accordance <u>with the requirements of the Marketing Authorisation and certified.</u></p>
<p>12.2 Os gases a granel destinados ao uso medicinal <u>devem ser analisados e liberados antes da realização da etapa de enchimento (ver item 8.1).</u></p>	
	<p>40. <u>Unless different provisions are required in the Marketing Authorisation, the sampling plan and the analysis to be performed should comply, in the case of cylinders with the following requirements.</u></p>
<p>12.3 No caso de um único gás medicinal envasado por meio de estações de enchimento, a cada troca de cilindros na estação, no mínimo um cilindro deve ser testado para identidade e teor e, se necessário, <u>para o conteúdo de água.</u></p>	<p>40 a) In the case of a single medicinal gas filled via a multi-cylinder manifold, the gas from at least one cylinder from each manifold filling cycle should be tested for identity and assay each time the cylinders are changed on the manifold.</p>
<p>12.4 No caso de um único gás medicinal como, <u>por exemplo, oxigênio medicinal 99%, ar medicinal comprimido e outros,</u> envasado em cilindros, um a um, <u>por meio de operações de enchimento individuais,</u> pelo menos um cilindro de cada ciclo de enchimento ininterrupto deve ser identificado e analisado. Um exemplo de ciclo de operação de enchimento ininterrupto é uma mudança no turno de trabalho usando o mesmo pessoal, equipamento e lote do gás a granel.</p>	<p>40 b) In the case of a single medicinal gas filled put into cylinders one at a time, the gas from at least one cylinder of each uninterrupted filling cycle should be tested for identity and assay. An example of an uninterrupted filling cycle is one shift's production using the same personnel, equipment, and batch of gas to be filled.</p>
<p>12.5 No caso de um <u>produto</u> acabado produzido pela mistura de dois ou mais gases num cilindro da mesma estação de enchimento, <u>no mínimo um cilindro de cada ciclo de operação da estação de enchimento deve ser testado para identidade e teor e, se necessário, conteúdo de água dos gases</u></p>	<p>40 c) In the case of a <u>medicinal gas</u> produced by mixing two or more gases in a cylinder from the same manifold, the gas from <u>every cylinder should be tested for assay and identity of each component gas.</u> For excipients, if any, <u>testing on identity could be performed on one cylinder per</u></p>

<p><u>componentes e identidade da proporção do gás na mistura. Quando os cilindros são envasados individualmente, cada cilindro deve ser testado para identidade e teor dos gases componentes e, no mínimo, um cilindro de cada ciclo de enchimento ininterrupto deve ser testado para identidade da proporção do gás na mistura.</u></p>	<p><u>manifold filling cycle (or per uninterrupted filling cycle in case of cylinders filled one at a time). Fewer cylinders may be tested in case of validated automated filling system.</u></p>
	<p><u>40 d) Premixed gases should follow the same principle as medicinal gases produced by mixing gases in the cylinders when there is no continuous inline testing of the mixture to be filled.</u></p> <p><u>Testing for water content should be performed unless otherwise justified.</u></p> <p><u>Other sampling and testing procedures that provide at least equivalent level of quality assurance may be justified</u></p>
	<p><u>41. Unless different provisions are required in the Marketing Authorisation, final testing on mobile cryogenic vessels should include a test for assay and identity on each vessel. Testing by batches should only be carried out if it has been demonstrated that the critical attributes of the gas remaining in each vessel before refilling have been maintained.</u></p>
<p><u>12.6 No caso de ar medicinal sintético, cuja mistura seja obtida a partir do enchimento individual de cada componente, os cilindros devem ser analisados individualmente a cada ciclo ininterrupto de enchimento a fim de quantificar o teor de oxigênio.</u></p>	
<p><u>12.7 Quando os gases se misturam na mesma tubulação antes do enchimento, deve ser realizada a análise contínua da mistura durante o enchimento.</u></p>	
<p><u>12.8 Quando um cilindro é preenchido com mais de um gás, o processo de enchimento deve garantir que os gases sejam corretamente misturados em cada cilindro e de modo completamente homogêneo.</u></p>	
<p><u>12.9 O tanque criogênico móvel destinado à entrega ao usuário, deve conter identificação e a quantidade de cada recipiente, assim como o teor de suas impurezas.</u></p>	

<p>12.10 Tanques criogênicos mantidos em posse dos consumidores (tanques de hospital ou tanques criogênicos residenciais) e recarregados, no local, com gás medicinal, a partir de caminhões-tanque, não precisam ser amostrados após o enchimento, uma vez que a empresa responsável pela recarga deve fornecer certificado de análise da amostra retirada do caminhão-tanque. Entretanto, estes tanques criogênicos mantidos pelos consumidores <u>devem ser testados numa frequência suficiente para confirmar que não existe aumento nas impurezas.</u></p>	<p>42.Cryogenic vessels retained by customers (hospital tanks or home cryogenic vessels), which are refilled in place from dedicated tankers do not need to be sampled after filling, provided that a certificate of analysis on the contents of the tanker accompanies the delivery. <u>However, it should be demonstrated that the specification of the gas in the vessels is maintained over the successive refillings.</u></p>
<p>12.11 Não são exigidas amostras de retenção.</p>	<p><u>43.Reference and retention samples are not required, unless otherwise specified.</u></p>
	<p><u>44.On-going stability studies are not required in case initial stability studies have been replaced by bibliographic data.</u></p>
<p><b>13. ARMAZENAMENTO, LIBERAÇÃO E TRANSPORTE</b></p>	<p><b>TRANSPORTATION OF PACKAGED GASES</b></p>
<p><u>13.1 Os cilindros cheios devem permanecer em quarentena até que um profissional legalmente habilitado proceda à sua liberação.</u></p>	
<p><u>13.2 Os cilindros e tanques criogênicos móveis devem ser armazenados em áreas cobertas e protegidas das condições adversas do tempo. Não devem ser submetidos a temperaturas extremas. As áreas de armazenamento devem ser apropriadas ao fim a que se destinam, limpas, secas, bem ventiladas e livres de materiais combustíveis. Condições específicas para armazenamento devem ser utilizadas para misturas de gases onde ocorre separação de fase durante o congelamento.</u></p>	
<p><u>13.3 Os depósitos devem ser organizados de forma a permitir a separação dos diferentes gases, bem como a separação dos cilindros cheios dos vazios, de modo a permitir adequada rotação do estoque.</u></p>	
<p><u>13.4 Antes dos cilindros e tanques criogênicos móveis serem transportados para o enchimento, eles devem ser checados para garantir que as válvulas estão fechadas.</u></p>	
<p>13.5 Os cilindros e tanques criogênicos móveis devem ser protegidos durante o transporte de forma que os mesmos sejam entregues aos consumidores num estado limpo e compatível</p>	<p>45.Filled gas cylinders and home cryogenic vessels should be protected during transportation so that, in particular, they are delivered to customers in a clean state</p>

<p>com o ambiente em que serão utilizados. <u>Condições de transporte especiais podem ser necessárias para misturas de gases sujeitas a separação de fase (ex: proteção contra congelamento).</u></p>	<p>compatible with the environment in which they will be used.</p>
<p><u>13.6 Durante o transporte em caminhões-tanque de gases medicinais na forma líquida, os dados da rotulagem exigidos pela legislação vigente devem constar em certificado que inclua também um protocolo de análise do lote, assinado e datado pelo profissional legalmente habilitado. Este certificado deve acompanhar todo o procedimento de transporte e deve estar à disposição das autoridades sanitárias.</u></p>	
<p><u>13.7. Um exemplar do certificado mencionado no item 13.6 deve ser arquivado pelo destinatário pelo prazo mínimo de um ano contado da data de vencimento do produto a ele correspondente. (Retificado pelo DOU N° 34 de 18.08.2009, seção 1, pág. 42)</u></p>	
<p><u>13.8 Devem ser elaborados e seguidos procedimentos escritos que descrevam a distribuição dos gases medicinais, de forma a incluir um fluxo pelo qual a distribuição de cada lote do gás medicinal possa ser rastreado facilmente, se necessário. Na nota fiscal deve ser registrado o número do lote a ela correspondente para garantir a rastreabilidade destes.</u></p>	
<p><u>13.9 Os caminhões de distribuição de cilindros devem organizar a carga com espaços definidos e separados para gases medicinais e gases não medicinais. Deve ser garantido que não haja misturas entre os recipientes vazios e cheios.</u></p>	
<p><u>13.10 No caso em que os caminhões-tanque necessitem ser utilizados para o transporte de outro gás na forma líquida, deve ser realizada a lavagem e a purga do caminhão-tanque com o novo gás até que os registros de análises estejam dentro das especificações.</u></p>	
<p><b>14. REFERÊNCIAS</b></p>	
<p><u>14.1 Manufacture of Medicinal Gases. Draft Annex 6. European Comission, July, 2007.</u></p>	
<p><u>14.2 Resolución 1130 Gases Medicinales, ANMAT, 2000.</u></p>	