

MINISTÉRIO DA SAÚDE
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA/DIRETORIA COLEGIADA

RESOLUÇÃO - RDC Nº 544, DE 30 DE AGOSTO DE 2021

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 das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, VI, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em 30 de agosto de 2021 e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

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), trioctiltrimelitato (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 aprotogênicas, 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 aprotogênico, 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 (dezesesseis) ou 17 (dezesete) 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 $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$ 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 de Diretoria Colegiada - RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001, ou outra que vier a lhe substituir, 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 de Diretoria Colegiada - RDC nº 185, de 2001, ou outra que vier a lhe substituir, 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 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 de esvaziamento sob pressão seguindo a metodologia constante na Farmacopeia Europeia.(ensaio1.1 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 de velocidade de enchimento seguindo a metodologia constante na Farmacopeia Europeia (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 de transparência seguindo a metodologia constante na Farmacopeia Europeia (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 de permeabilidade ao vapor seguindo a metodologia constante na Farmacopeia Europeia (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 de resistência à centrifugação e resistência à pressão, seguindo a metodologia constante na Farmacopeia Europeia em ambos (ensaios 1.8.1 e 1.8.2do 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) presentes na metodologia constante na Farmacopeia Europeia após serem submetidas às condições descritas no ensaio de variação de temperatura (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 de volume da solução seguindo a metodologia constante na Farmacopeia Europeia (ensaio 1.11 do Anexo I).

Art. 45. A absorvância da solução anticoagulante não deve ser maior que 0,5 quando realizado o ensaio de absorção no ultravioleta seguindo a metodologia constante na Farmacopeia Europeia (ensaio 1.12 do Anexo I).

Parágrafo único. O ensaio de absorção no ultravioleta (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 de pH seguindo a metodologia constante na Farmacopeia Americana (ensaio 1.13 do Anexo I).

Art. 47. Os valores para o teor dos componentes, encontrados nos ensaios enumerados nos incisos deste artigo, realizados nas amostras de soluções anticoagulante e/ou preservadoras, não devem diferir dos especificados nas tabelas do Anexo II:

I - teor de fosfato diácido de sódio (ensaio 2.1 do Anexo I);

II - teor de glicose, frutose e manitol (ensaio 2.2 do Anexo I);

III - teor de citrato total expresso em ácido cítrico anidro (ensaio 2.3 do Anexo I);

IV - sódio (ensaio 2.4 do Anexo I);

V - teor de adenina (ensaio 2.5 do Anexo I); e

IV - teor de di (2-etilhexil) ftalato (ensaio 2.6 do Anexo I).

Art. 48. Quando realizado o ensaio de teor de di (2-etilhexil) ftalato (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 13mg/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 de teor de 5-hidroximetilfurfural (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 de partículas subvisíveis seguindo a metodologia constante na Farmacopeia Europeia para soluções injetáveis. (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 de citotoxicidade seguindo a metodologia constante na Farmacopeia Americana. (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 de esterilidade seguindo a metodologia constante na Farmacopeia Brasileira (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 de Pirogênio/Endotoxinas bacterianas (ensaio 3.4 do Anexo I).

§1º - O teste de pirogênio deve seguir metodologia constante na Farmacopeia Brasileira enquanto o teste de endotoxinas bacterianas deve seguir metodologia da Farmacopeia Americana.

§2º - O pirogênio "in vivo" é o método de escolha em caso de divergência de resultados.

Art. 55. As bolsas plásticas submetidas ao ensaio de hemocompatibilidade conforme metodologia constante na Farmacopeia Europeia (ensaio 3.5 do Anexo I) não devem apresentar hemólise, determinada pela absorção do branco maior que 0,01.

Parágrafo único. Outras metodologias poderão ser utilizadas para os ensaios físicos, químicos, físico-químicos e biológicos desde que validadas previamente pelo INCQS/FIOCRUZ.

Seção IX

Aplicação dos Ensaio

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 da solução (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 (ensaios 2.1 a 2.5 do Anexo I):
 - a) teor de fosfato diácido de sódio;
 - b) teor de glicose, frutose e manitol;
 - c) teor de citrato total expresso em ácido cítrico anidro;
 - d) sódio; e
 - e) teor de adenina;
- 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

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 59. Os produtos fabricados antes de 11 de junho de 2015, 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. 60. Revoga-se a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 35, de 12 de junho de 2014, publicada no Diário Oficial da União nº 113, de 16 de junho de 2014, Seção 1, pág. 84.

Art. 61. Esta Resolução entra em vigor em 1º de outubro de 2021.

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor-Presidente

ANEXO I

ENSAIOS

1 - Ensaio Físicos:

1.1 - Esvaziamento sob pressão:

metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.2 - Resistência à tração:

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°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:

metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.6 - Transparência:

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 1000 ml com água destilada. Esta suspensão deve ser recentemente preparada e pode ser estocada por, no máximo, 24 horas.

1.7 - Permeabilidade ao vapor:

metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.8 - Resistência à deformação e vazamento:

1.8.1 - Resistência à centrifugação:

metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.8.2 - Resistência à pressão:

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:

metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.11 - Volume da solução:

metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.12 - Absorção no ultravioleta:

metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

1.13 - pH:

metodologia constante na Farmacopeia Americana.

1.14 - Partículas subvisíveis.

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):

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):

metodologia constante na Farmacopeia Americana.

2.2 - Teor de glicose, frutose e manitol:

2.2.1 - Método A (cromatografia líquida):

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

Onde:

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

Valq - Volume de alíquota (ml); e Vdil - 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:

metodologia constante na Farmacopeia Europeia.

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

2.3.1 - Método A (cromatografia líquida):

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 contrações 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 L 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:

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

Onde:

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

Valq - Volume de alíquota (ml); e

Vdil - Volume final de diluição (ml).

2.3.3 - Método C (espectrofotometria)

metodologia constante na Farmacopéia Europeia.

2.4 - Sódio:

metodologia constante da Farmacopeia Americana.

2.5 - Teor de adenina:

2.5.1 - Método A:

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, 5mm;
- 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; 25,00ml de ácido acético, 50,00ml de acetonitrila diluídos e avolumados com Água Tipo 1 para 1000,0ml.
- 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:

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

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

Valq - Volume de alíquota (ml); e

Vdil - Volume final de diluição (ml).

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

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:

metodologia descrita na Farmacopeia Europeia

2.7.2 - Método B - cromatografia líquida:

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:

metodologia constante da Farmacopeia Americana.

3.2 - Toxicidade Sistêmica Aguda:

metodologia constante da Farmacopeia Europeia.

3.3 - Esterilidade:

metodologia constante da Farmacopeia Brasileira.

3.4 - Pirogênio/Endotoxinas bacterianas:

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:

metodologia constante da Farmacopeia Europeia.

Nota: Outras metodologias poderão ser utilizadas para os ensaios físicos, químicos, físico-químicos 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 monoidratado (NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O)	entre 2,11 e 2,33	2.1
Glicose monoidratada (C ₆ H ₁₂ O ₆ .H ₂ O)	entre 30,30 e 33,50	2.2
Citrato total, expresso em ácido cítrico anidro (C ₆ H ₈ O ₇)	entre 19,16 e 21,18	2.3
Sódio	entre 6,21 e 6,86	2.4
Adenina (C ₅ H ₅ N ₅)	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 monoidratado (NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O)	entre 2,11 e 2,33	2.1
Glicose monoidratada (C ₆ H ₁₂ O ₆ .H ₂ O)	entre 24,22 e 26,77	2.2
Citrato total, expresso em ácido cítrico anidro (C ₆ H ₈ O ₇)	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 ₆ H ₁₂ O ₆ .H ₂ O)	entre 23,28 e 25,73	2.2
Citrato total, expresso em ácido cítrico anidro (C ₆ H ₈ O ₇)	entre 20,59 e 22,75	2.3

Solução B

COMPONENTE	TEOR (g/1000 ml de solução)	ENSAIO
Glicose monoidratada (C ₆ H ₁₂ O ₆ .H ₂ O)	entre 13,96 e 15,44	2.2
Citrato total, expresso em ácido cítrico anidro (C ₆ H ₈ O ₇)	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 ₆ H ₁₂ O ₆ .H ₂ O)	entre 8,55 e 9,45 g	2.2
Manitol (C ₆ H ₁₄ O ₆)	entre 4,99 e 5,51 g	2.2
Adenina (C ₅ H ₅ N ₅)	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 ₆ H ₁₂ O ₆ .H ₂ O)	entre 20,90 e 23,10 g	2.2
Manitol (C ₆ H ₁₄ O ₆)	entre 7,12 e 7,87 g	2.2
Adenina (C ₅ H ₅ N ₅)	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