

# REVISÃO ANUAL DAS INSPEÇÕES EM FABRICANTES DE MEDICAMENTOS NACIONAIS - COIME (2023)

Período de revisão: 2023  
Referência: POP-F-ANVISA-013

Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos  
(COIME)

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



**REVISÃO ANUAL DAS INSPEÇÕES EM FABRICANTES DE MEDICAMENTOS - COIME**

Período de revisão: 2023

Referência: POP-F-ANVISA-013

**APROVAÇÃO****Compilador:**

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
Alana Silva da Purificação Galeno	Especialista em Regulação e VISA	COIME	

**Revisor:**

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
Roberto dos Reis	Especialista em Regulação e VISA	COIME	
Mateus Rodrigues Cerqueira	Coordenador	COIME	

**Aprovador:**

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
Mateus Rodrigues Cerqueira	Coordenador	COIME	
Gláucia Ribeiro Lima	Gerente	GIMED	
Marcus Aurelio Miranda de Araujo	Gerente Geral	GGFIS	



## SUMÁRIO

<b>SUMÁRIO</b> .....	<b>3</b>
<b>ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES</b> .....	<b>4</b>
<b>Gráficos</b> .....	<b>4</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>5</b>
<b>2. SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (SNVS)</b> .....	<b>5</b>
<b>3. OBJETIVO</b> .....	<b>6</b>
<b>4. PARQUE INDUSTRIAL DE FABRICANTES DE MEDICAMENTOS</b> .....	<b>6</b>
<b>5. ATRIBUIÇÃO DO RISCO SANITÁRIO</b> .....	<b>11</b>
<b>6. BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>5.1. Linha do tempo</b> .....	<b>13</b>
<b>5.1. Resultados das inspeções</b> .....	<b>15</b>
<b>5.1. Avaliação das Não Conformidades</b> .....	<b>16</b>
<b>5.1. Criticidade das não conformidades</b> .....	<b>18</b>
<b>7. POSSÍVEIS TENDÊNCIAS</b> .....	<b>19</b>
<b>8. DESVIOS, AÇÕES CORRETIVAS/PREVENTIVAS e PROPOSTAS DE MELHORIAS</b> .....	<b>19</b>
<b>9. CONCLUSÃO</b> .....	<b>19</b>
<b>10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>19</b>



## ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

### Gráficos

Gráfico 1. Distribuição do número de fabricantes de medicamentos nos Estados.....	6
Gráfico 2. Porcentagem de classificação de risco das empresas.....	12
Gráfico 3. Porcentagem de resultado das inspeções das empresas. ....	16
Gráfico 4. Porcentagem de não conformidades com base nas normas infringidas .....	17
Gráfico 5. Classificação das não conformidades.....	19

### Figuras

Figura 1. Localização das fabricantes de medicamento .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 2. Índice de risco baseado no risco regulatório associado ao estabelecimento e risco intrínseco (criticidade do medicamento fabricado e complexidade da empresa). ....	12



## 1. INTRODUÇÃO

Como parte da política de transparência da Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos (COIME), publicamos este relatório com os dados das inspeções nacionais e de responsabilidade da Anvisa referente ao ano de 2023.

A primeira norma de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos após a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil foi a Resolução nº 134/ANVISA, de 2001 que determinava a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. A norma foi revogada pela Resolução nº 210/ANVISA, de 2003 que tinha como principal objetivo assegurar a qualidade, segurança e eficácia desses produtos ao longo de todo o processo de fabricação, desde a obtenção das matérias-primas até a distribuição final ao consumidor.

A Resolução 210/2003 foi então revogada pela RDC nº 17/2010 que é considerada um marco regulatório bastante extenso, possuindo mais de 600 artigos, acrescidos de inúmeros parágrafos e incisos. A norma adotou como principal referência o Guia da OMS publicado em 2003 em seu programa de inspeções e dividia as BPF em seis sistemas, de acordo com o seu formato e conteúdo: a) Qualidade; b) Instalações e Equipamentos; c) Materiais; d) Produção; e) Embalagem e Rotulagem; e f) Laboratórios de Controle.<sup>1</sup>

Após 9 anos de vigência, essa norma foi então substituída pela Resolução nº 301/ANVISA, de 2019 que visava melhorar a qualidade dos medicamentos produzidos e principalmente, alinhar a produção nacional aos requisitos do Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica PIC/S. Em 2022, a norma foi revogada pela RDC 658/2022 apenas com alterações pontuais.

## 2. SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (SNVS)

No que se refere ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), em 2014, foram implementados, em nível tripartite, procedimentos relacionados às boas práticas, destacando-se:

- Elaboração de relatório de inspeção em fabricantes de medicamentos e insumos farmacêuticos;
- Planejamento de inspeções para verificação das boas práticas de fabricação de medicamentos e insumos farmacêuticos com base no risco sanitário e
- Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.

A implementação destas resoluções e procedimentos foi efetuada objetivando-se a uniformidade das ações de vigilância sanitária e a harmonização com guias internacionais no que tangem ao cumprimento das boas práticas de fabricação e às avaliações do risco sanitário.

Em 2019, os procedimentos do SNVS foram revisados com o intuito de atualizá-los com relação aos procedimentos da Convenção Farmacêutica Internacional e Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica - PIC/S e de evolução do sistema de classificação das empresas, com semelhança ao sistema adotado pela autoridade sanitária dos Estados Unidos (USFDA).

Em decorrência da auditoria, a Anvisa passou a ser responsável pelas inspeções, com finalidade de emissão de autorização de funcionamento e de CBPF dos estados cuja competência não foi delegada, conforme IN 32, de 12 de abril de 2019. Esta norma que regulamenta a RDC nº 207, de 3 de janeiro de



2018, revogada pela RDC nº 560/2021, determina, no Art. 3º que, no âmbito da União, cabe à Anvisa realizar as avaliações do Sistema de Gestão da Qualidade - SGQ nos órgãos de vigilância sanitária estaduais e do Distrito Federal. No âmbito estadual, cabe ao órgão de vigilância sanitária estadual, que possuir a atividade de inspeção delegada, realizar, no seu respectivo território, a avaliação do SGQ nos órgãos de vigilância sanitária municipais. E, conforme Art. 16, §2º, caso o estado não tenha a competência delegada, a Anvisa deve realizar a avaliação do SGQ nos órgãos de vigilância sanitária municipais que possuem a competência pactuada. Atualmente os seguintes estados possuem competência delegada - Goiás, Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Santa Catarina, Rio Grande do Sul e Paraná.

### 3. OBJETIVO

Este relatório tem o intuito de avaliar as inspeções realizadas e o cumprimento de boas práticas de fabricação de medicamentos de empresas inspecionadas pela Anvisa no Brasil, de forma que possam ser verificadas tendências e possam ser identificadas oportunidades de melhoria na gestão do sistema.

Este relatório refere-se ao ano de 2023 e será publicado anualmente com a inclusão dos dados referentes aos anos seguintes.

### 4. PARQUE INDUSTRIAL DE FABRICANTES DE MEDICAMENTOS

Atualmente, o parque industrial de fabricantes de medicamentos no Brasil é composto por 266 empresas ativas.

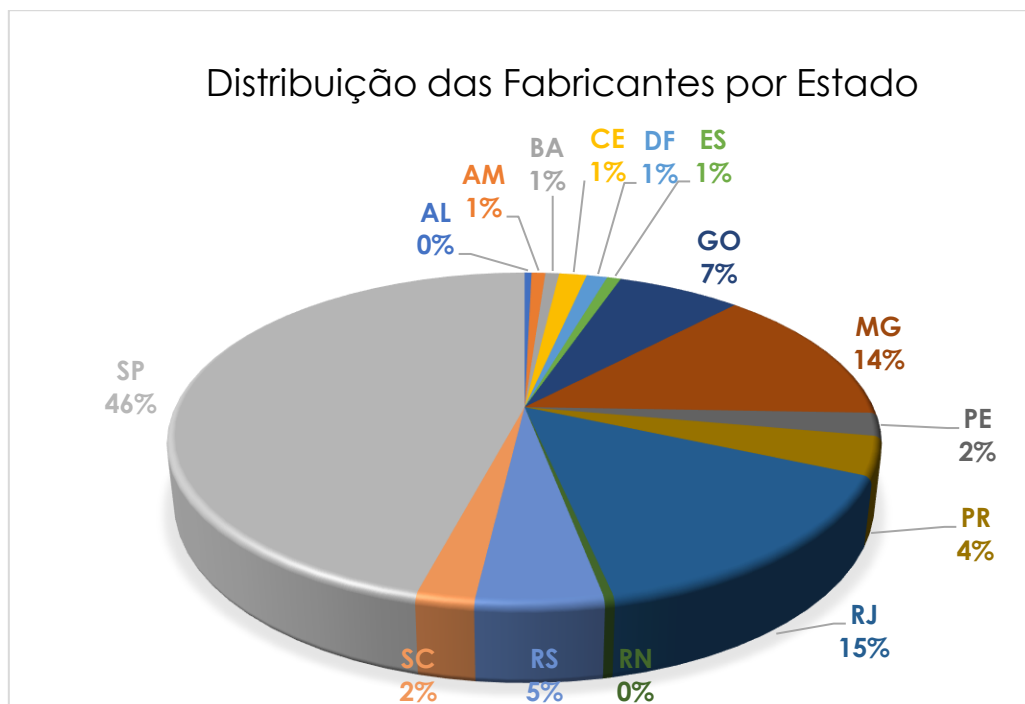


Gráfico 1. Distribuição do número de fabricantes de medicamentos nos Estados

Verifica-se que as empresas estão concentradas na região sudeste do país, sendo a grande maioria dos fabricantes localizados em São Paulo, seguido de Rio de Janeiro e Minas Gerais.



A Tabela 1 relaciona as empresas brasileiras fabricantes de medicamentos inspecionadas pelo SNVS (Anvisa ou vigilância sanitária de estados com competência delegada), no ano de 2023, apresentando a classificação de risco, estado, endereço e data da última inspeção. Ao total, foram inspecionadas 99 empresas nacionais, sendo 86 pelos estados e 13 pela Anvisa. Além disso, inspetores da Anvisa participaram de outras 22 inspeções como apoio às vigilâncias cuja competência foi descentralizada pela IN nº 32, de 12 de abril de 2019.

Tabela 1 - Fabricantes nacionais de medicamentos inspecionadas no ano de 2023.

Risco	Estado	Empresa	Endereço	Data da última inspeção
A	RJ	Abbott Laboratórios Do Brasil Ltda	Estrada Dos Bandeirantes N.º: 2400, BAIRRO: Jacarepaguá - Rio De Janeiro	26/05/2023
C	SP	Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A	Av. Das Nações Unidas N.º: 22428, Bairro: Jurubatuba - São Paulo	27/10/2023
A	SP	Aché Laboratórios S/A	Rodovia Presidente Dutra N.º Km 222.2 Bairro Porto Da Igreja07034904 Guarulhos	30/06/2023
A	SC	Airela Indústria Farmacêutica Ltda.	Rodovia Sc 440, Km 01 N.º 500 Bairro Ilhota 88720-000 Pedras Grandes	10/11/2023
A	SP	Althaia S.A Indústria Farmacêutica	Avenida Tégula, 888 - Edifício Topázio, Módulo 15, Condomínio Centro Empresarial Atibaia - Ponte Alta. Atibaia, 12952-820	03/02/2023
A	SP	Althaia S.A. Indústria Farmacêutica Ltda.	Av. Engenheiro Heitor Eiras Garcia, N.º: 2.756, Jardim Maria Luiza, São Paulo	15/09/2023
A	SP	Anovis Industrial Farmacêutica Ltda	Av. Ibirama N.º: 518 Parte - Jardim Pirajussara. Taboão Da Serra, 06785-300.	29/09/2023
B	SP	Antibióticos Do Brasil Ltda. (MEDICAMENTOS)	Rodovia Professor Zeferino Vaz (SP-332), Km 135, N.º: S/N Bairro: Itapavussu CEP: 13150000 Município: Cosmópolis	07/07/2023
B	SP	Apsen Farmacêutica S/A-Medicamentos	Rua La Paz, 37/67 Bairro: Santo Amaro Cep: 04755-020 São Paulo - SP	29/09/2023
A	SP	Myralis Indústria Farmacêutica Ltda	Rua Fonte Mécia, N.º2050.São Pedro, Valinhos. 13270-000	17/04/2023
B	SP	Atlante Balas E Caramelos Ltda.	Rua Geraldo Bizuti, 280, Comendador Mário Dedini. Piracicaba	03/02/2023
A	MG	Belfar Ltda.	Rua Alair Marques Rodrigues N.º: 516, Bairro: Santa Amélia - Belo Horizonte	10/02/2023
A	MG	Belfar Ltda.	Rodovia Mg 424 Km 25 - Bairro Distrito Industrial	30/06/2023
A	SP	Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.	Avenida Francisco Samuel Lucchesi Filho, N.º 1039 -	23/06/2023
C	SP	Blau Farmacêutica S.A.	Avenida Ivo Mario Isaac Pires N.º 7602, Bairro: Pedras - Cotia	27/08/2023
B	GO	Brainfarma Indústria Química E Farmacêutica S.A.	V PR - 1, S/N.º QUADRA 2-A MODULO 4	10/11/2023
A	SP	Brasterápica Indústria Farmacêutica Ltda	Rua Olegário Cunha Lobo, N.º 25. Atibaia Jardim, Atibaia. 12.942-730	17/02/2023
A	SP	Chiesi Farmacêutica Ltda	Rua Dr. Giacomo Chiesi 151 Km 39.2 Est Romeiros, Votuparim. Santana De Parnaíba, 06500-970	20/03/2023



C	GO	Cifarma Científica Farmacêutica Ltda.	Rodovia Br 153, Km 5,5 N.º: S/N, Bairro: Jardim Guanabara - Goiânia	27/11/2023
A	MG	Cifarma Científica Farmacêutica Ltda.	Avenida Das Indústrias N.º: 3.651, Bairro: Bicas - Santa Luzia	10/02/2023
B	SP	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda (Medicamentos)	Rodovia Itapira - Lindóia, Km 14, Ponte Preta, Itapira	26/05/2023
B	SP	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. (Latinofarma)	Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim Da Glória	03/03/2023
A	MG	Farmax S.A.	Rua Luis Guilherme Da Silva, 1001, Centro Industrial Coronel Jovelino Rabelo. Divinópolis, 35502-284	24/11/2023
A	SP	Rio Biofarma Brasil Ltda	Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença Km 08, Chácara Assay. Hortolândia, 13186-901	05/05/2023
B	SP	Ems Sigma Pharma Ltda.	Rod Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 8, Chácara Assay, Hortolândia, Sp	05/05/2023
B	SP	Envasamento Tecnologia De Aerosóis Ltda.	Avenida Alberto Jackson Byington, 2870, Jardim Três Montanhas, Osasco.	12/01/2023
B	GO	Equipler Indústria Farmacêutica Ltda.	Avenida Thumbergia, Quadra K, Lote 01, Expansul. Aparecida De Goiânia, 74986-710.	15/12/2023
B	SP	Eurofarma Laboratórios Ltda.	Rodovia Castelo Branco - Km 35,6, N.º 3565, Bairro: Itaqui-Itapevi	30/11/2023
B	SP	Eurofarma Laboratórios Ltda.	Av. Presidente Castelo Branco N.º 1385, Bairro: Parque Industrial Lagoinha - Ribeirão Preto	26/06/2023
B	SP	Fresenius Medical Care Ltda	Rua Amoreira N.º 891, Bairro: Jardim Roseira - Jaguariúna	22/09/2023
C	MG	Fundação Ezequiel Dias - Funed-Unidade Ii	Rua Conde Pereira Carneiro Nº 80, Gameleira. Belo Horizonte, 30510-010	29/09/2023
C	MG	Fundação Ezequiel Dias - FUNED-Unidades III E V	Rua Conde Pereira Carneiro Nº 80, Gameleira. Belo Horizonte, 30510-010	29/09/2023
C	GO	Geolab Indústria Farmacêutica S/A	Via Primária 1b, Quadra 08-B, Lotes 01 A 08 - Daia Anápolis	15/05/2023
A	GO	Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.	Rodovia. Br 153, Km 03 - Chácara Retiro. Goiânia, 74675-090	09/10/2023
B	MG	Hipolabor Farmacêutica Ltda	Av. Das Indústrias, 263	26/03/2023
B	SP	Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da Usp	Av. Dr. Enéas De Carvalho Aguiar 255 - Cerqueira César - São Paulo	12/05/2023
B	SP	Indústria E Comércio Zambon Bernardi Ltda.	Rua Toledo Barbosa, 666 /690, BAIRRO: Belém - São Paulo	28/08/2023
B	SP	Indústria Farmacêutica Rioquímica Ltda.	Avenida Tarraf, 2590/2600 - Jardim Anice. São José Do Rio Preto, 15057-441	08/12/2023
sem CTO	SP	Inpharma Laboratórios Ltda.	Alameda Araguaia N.º: 3824, Bairro: Tamboré - Barueri	04/04/2023
A	RJ	Instituto Biochimico Indústria Farmacêutica Ltda.	Rodovia Presidente Dutra, Km 310 N.º: 768, Bairro: Penedo - Itatiaia	24/03/2023





A	RJ	Instituto Biochimico Indústria Farmacêutica Ltda..	Rua Antônio João N.º: 168,194 E 218 Bairro: Cordovil - Rio De Janeiro	10/10/2023
A	SP	Jarrell Farmacêutica Ltda.	Rua Luar Do Sertão N.º: 610, Bairro: Chácara Santa Maria - São Paulo	20/03/2023
Não informado	SP	Johnson & Johnson Industrial Ltda	Rod. Presidente Dutra, Km 154 – Jd. Das Indústrias, São José Dos Campos	01/09/2023
B	SC	Kress Industrial Farmoquímica Ltda.	Rua Orleans, Fundos, 638, América, Joinville	20/10/2023
B	SC	Laboratório Farmacêutico Elofar Ltda.	Rua Tereza Cristina N.º 67, Bairro: Estreito - Florianópolis	28/04/2023
A	SP	Laboratórios Baldacci S/A	Rua Pedro De Toledo, 520/519, Vila Clementino, São Paulo	30/08/2023
A	SP	Laboratórios Pfizer Ltda.	Rod Presidente Castelo Branco, Km 32,5, Edifício Manufatura, Entrada B, Nº 32.501. Ingahi, Itapevi. 06696-000	14/04/2023
B	SP	Libbs Farmacêutica Ltda. - Medicamentos	Rua Alberto Correa Francfort, Nº 88 -	15/09/2023
A	SP	Unither Indústria Farmacêutica Ltda	Avenida Mario De Oliveira N.º: 605, Bairro: Distrito Industrial 2 - Barretos	17/03/2023
B	SP	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda	Rua Estácio De Sá, 1.144 - Jardim Santa Genebra	14/07/2023
A	SP	Merck Sharp E Dohme Farmacêutica Ltda.	Rua Treze De Maio N.º: 1.161, BAIRRO: Sousas - Campinas	30/06/2023
B	SP	Momenta Farmacêutica Ltda.	Rua Enéas Luiz Carlos Barbanti N.º: 216, Bairro: Freguesia Do Ó - São Paulo	08/12/2023
A	RJ	Mr Laboratórios Farmacêuticos Ltda	Rua Eliseu Visconti, N° 05 - Santa Teresa, Rio De Janeiro	19/05/2023
A	RJ	Mylan Especialidades Farmacêuticas Ltda	Estrada Dr. Lourival Martins Beda N.º 1118, Bairro: Donana - Campos Dos Goytacazes	15/09/2023
A	SP	Myralis Indústria Farmacêutica Ltda	Avenida Rogelia Gallardo Alonso, Nº 650. Distrito Industrial, Aguai. 13860-000	01/09/2023
A	MG	Nativita Indústria E Comércio Ltda.	Rua Paracatu, 1320, Bandeirantes, Juiz De Fora.	14/07/2023
A	SP	Multilab Industria E Comercio De Produtos Farmaceuticos Ltda	Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença Km 08, Chácara Assay. Hortolândia, 13186-901	05/05/2023
B	GO	Fresenius Kabi Brasil Ltda	Avenida Brasil N.º: 1255, Bairro: Cidade Jardim - Anápolis	17/10/2023
A	SP	Novartis Biociências S.A.	Av Nossa Senhora Da Assunção, 736	17/03/2023
B	SP	Organon Farmacêutica Ltda.	Rua Treze De Maio, N° 1161 - Jardim Martinelli (Sousas) - Campinas - Sp	30/06/2023
A	MG	Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.	Rua São Francisco N.º: 1300, Bairro: Américo Silva - Lagoa Da Prata	09/10/2023
A	MG	Pharmascience Laboratórios Ltda.	Rua Texaco N.º: 640, Bairro: Jardim Piemonte - Betim	01/09/2023
B	PR	Prati Donaduzzi & Cia Ltda.	Rua Mitsugoro Tanaka N°145, Centro Industrial Nilton Arruda	01/12/2023



B	SP	Samtec Biotecnologia Limitada	Rua General Augusto Soares Dos Santos, 465, Lagoinha. Ribeirão Preto	11/08/2023
B	SP	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.	Rua Conde Domingos Papais N.º 413, Bairro: Areião - Suzano	09/11/2023
A	SP	Schering-Plough Industria Farmacêutica Ltda	Rua Treze De Maio N° 1161 Pd 14/17 - Pav Sup – Pd. 2c - Arm Mp - S- P- Pd 1- Subl	30/06/2023
B	SP	Serpac Comércio E Indústria Ltda.	Av. Berna, 193/207, Vila Friburgo, São Paulo	15/03/2023
A	SP	Theraskin Farmacêutica Ltda	Av. Marginal Direita Da Via Anchieta, Km 13,5, Ieta, Km 13,5 N.º: S/N Bairro: Rudge Ramos, Município: São Bernardo Do Campo	11/08/2023
B	MG	União Química Farmacêutica Nacional S/A	Av. Prefeito Olavo Gomes De Oliveira, 4550 Bairro: Aeroporto - Pouso Alegre	15/12/2023
B	RJ	Wasser Farma Ltda.	José Bonifácio N.º 29, Bairro: Todos Os Santos - Rio De Janeiro	16/06/2023
A	SP	Weleda Do Brasil Laboratório E Farmácia Ltda. (MEDICAMENTOS)	Rua Brigadeiro Henrique Fontenelle N.º: 33, BAIRRO: Parque São Domingos - São Paulo	14/02/2023
A	SP	Pfizer Brasil Ltda	Rodovia Castelo Branco, Km 32.5 Bairro: Itaqui Município: Itapevi	24/08/2023
A	SP	Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda.	Rua São Paulo, 252 - Lote 6 - Quadra C - Alphaville Empresarial	27/10/2023
A	RJ	Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.	Rua Jaime Perdigão, 431/445, Moneró/ Ilha Do Governador. Rio De Janeiro, 21.920-240	09/03/2023
B	MG	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	Av. Das Quaresmeiras, 451 - Bloco B - Distrito Industrial	31/03/2023
B	GO	Geolab Indústria Farmacêutica S/A	R. Vpr3 Qd 02d Módulos 01 A 05 Bairro Daia	15/12/2023
A	SP	Mappel Indústria De Embalagens S.A.	Rua Líbero Badaró, 1115 - Paulicéia	05/06/2023
B	GO	Blau Farmacêutica S.A.	Avenida Pedro Ludovico S/N; Qd. 2 Lotes 06 A 09 / 50 A 52	10/03/2023
B	SP	Mcg Industria Farmacêutica E Importação Ltda	Avenida Engenheiro Juarez De Siqueira Britto Wanderley N° 240	31/03/2023
A	MG	Biolab Sanus Farmacêutica Ltda	Rodovia Fernão Dias (Br 381) - Km 860-Zona Rural-Limeira	18/08/2023
A	SP	Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda	Alameda Xingu N° 766 Alphaville	17/03/2023
B	MG	Hypofarma - Instituto De Hipodermia E Farmácia	Avenida Industrial, N° 415	12/05/2023
B	RJ	PF Consumer Healthcare Brazil Importadora E Distribuidora De Medicamentos Ltda	R Godofredo Marques 274 - Jacarepaguá	20/04/2023
A	MG	Eurofarma Laboratórios S/A	Rua Projetada Ps, 333 Bl. Eurofarma - Aeroporto	12/05/2023



A	MG	Cimed Indústria S.A.	Rodovia Fernão Dias, Br 381, Km 848, S/Nº, Bairro Ipiranga/Setor Industrial	27/10/2023
B	SP	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda	Rua Estácio De Sa, Nº 1490 - Jardim Santa Genebra	14/07/2023
B	MG	Libbs Farmacêutica Ltda	Avenida Porto Seco, 1540, Cond Indust Tecnológico - Flamboyant	10/11/2023
<b>Centralizadas</b>				
B	PE	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	Rod. Pe 09, 5601 -	13/01/2023
A	ES	Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.	Avenida Acesso Rodoviário S/N, Quadra 09, Módulo 01 – Serra, Bairro: Tims – Vitória	28/04/2023
C	BA	CMR Salvador Pharma Ltda	Rua ITAJU DO COLÔNIA, 817 – Pitangueiras	10/11/2023
B	CE	Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.	Avenida Dr. Antônio Lírio Callau, Km 02, Sítio Barreiras, Barbalha	14/07/2023
A	PE	Infan Indústria Química Farmacêutica Nacional S/A	Rod. Br 232, Km 136, Nº S/N. Distrito Industrial, Caruaru. 55034-640	03/02/2023
B	PE	IBF Industria Brasileira De Farmoquímicos S.A	Rod Br 232 S/N Km 58 Distrito 04 Gleba Natuba 1.0 -	14/07/2023
B	PE	IMEC Indústria De Medicamentos De Custódia Ltda. ME	Av. Gerson Gonçalves De Lima, Nº 1608 -	28/07/2023
C	PE	Laboratório Farmacêutico Do Estado De Pernambuco – LAFEPE	Largo De Dois Irmãos, 1.117, Dois Irmãos. Recife, 52171-010	27/01/2023
B	ES	Laboratórios Bagó Do Brasil S.A.	Rodovia ES 357 S/N Km 66	30/06/2023
B	BA	Natulab Laboratório S.A.	Rua H, Nº 02, Galpão III, Urbis II. Santo Antônio De Jesus, 44570-000	14/04/2023
B	AL	Sandom Indústria e Comércio Farmacêutico Ltda.	Rua Costa Nabal, nº 931, Galpão nº 931C	03/02/2023
B	DF	Villas Boas Radiofármacos Brasil S/A	SHIS Quadra 716 Conjunto N Bloco D – Parte Subsolo	19/05/2023
B	CE	Villas Boas Radiofármacos Brasil S/A	Rua Valdemar Pereira De Queiroz, 185 – Quadra 12, Lote 01 -	03/02/2023

## 5. ATRIBUIÇÃO DO RISCO SANITÁRIO

Em 2014 foi adotado, em nível tripartite, o procedimento POP-O-SNVS-015 (Planejamento de Inspeções para Verificação das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e Insumos



Farmacêuticos com Base no Risco Sanitário Associado). Este procedimento estabelece a estratégia de programação de inspeções, baseada no risco sanitário atribuído aos fabricantes. De acordo com este procedimento, as empresas são classificadas com índice de risco A, B ou C, determinando a frequência de inspeções, conforme Figura 3:

PARTE E – FREQUENCIA DE INSPEÇÃO RECOMENDADA PARA O ESTABELECIMENTO	
Índice de Risco	Frequência Recomendada
A	Frequência Reduzida (de 24 a 36 meses)
B	Frequência Moderada (de 12 a 24 meses)
C	Frequência Intensiva ( $\geq$ 12 meses)

Figura 1. Índice de risco baseado no risco regulatório associado ao estabelecimento e risco intrínseco (criticidade do medicamento fabricado e complexidade da empresa).

Considerando o ano de 2023, tem-se a seguinte disposição geral de índice de risco dentre as fabricantes nacionais, conforme classificação atual:

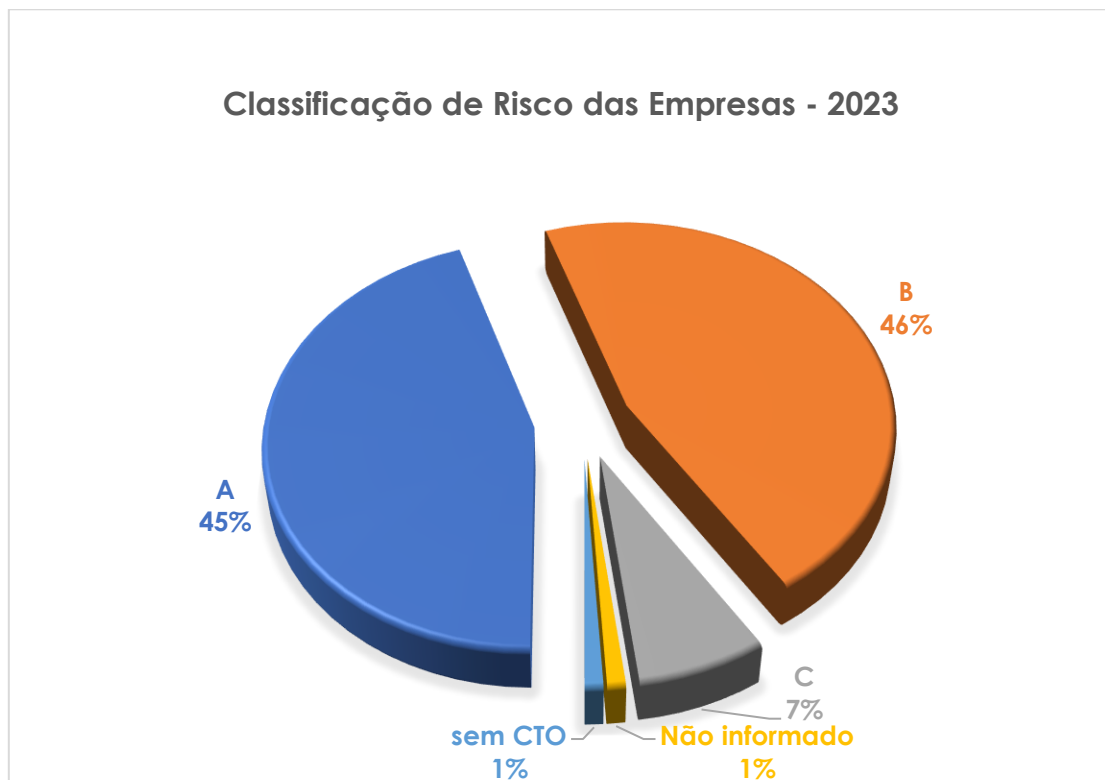


Gráfico 2. Porcentagem de classificação de risco das empresas.

Com base nos dados da avaliação de risco das inspeções realizadas no ano de 2023, verifica-se que a classificação B (frequência de inspeções de 12 a 24 meses) foi de 46% versus 45% da classificação A (frequência de inspeções de 24 a 36 meses), demonstrando que as fabricantes nacionais mantêm efetivas as boas práticas sem necessidade de monitoramento mais regulares por parte dos órgãos de vigilância sanitária. Isto reflete ainda que as medidas adotadas pelo SNVS em termos de regulação, orientação e procedimentos têm sido satisfatórias, já que apenas 7% das inspeções tiveram classificação de risco C (menor ou igual a 12 meses).



## 6. BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) garantem que os medicamentos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com padrões de qualidade previamente estabelecidos e têm por objetivo gerenciar e minimizar os riscos inerentes à fabricação de medicamentos, com vista a garantir a qualidade, eficácia e segurança do produto acabado.<sup>2</sup>

As BPF surgiram como uma iniciativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1967, com o intuito de subsidiar os esforços despendidos pelos seus estados-membros para melhorar a qualidade dos medicamentos comercializados.<sup>3</sup>

### 6.1. Linha do tempo

Desde a publicação da primeira resolução referente aos critérios de boas práticas de fabricação (BPF) de medicamentos, a RDC 134/2001, atualizada pela RDC 210/2003 e, posteriormente, pela RDC 17/2010, RDC 301/2019 e por fim, a RDC 658/2022, as empresas têm evoluído na aplicação das boas práticas de fabricação. A linha de tempo abaixo apresenta os principais eventos que impactaram nas boas práticas de fabricação de medicamentos desde 2001 (ano da publicação da primeira norma de BPF pela Anvisa).

#### 2001

- RDC nº 134/ANVISA, de 2001

#### 2003

- RDC nº 210/2003

#### 2010

- Guia validação de sistemas computadorizados
- Resolução RDC nº 17/2010

#### 2013/2014

- Auditoria da Comissão Europeia ao sistema SNVS
- Guia tratamento de ar
- Guia purificação de água
- Criação da Coordenação de Gestão da Qualidade do Processo de Inspeção Sanitária (CGPIS)
- Segunda auditoria da Comissão Europeia no SNVS
- POP-0-SNVS-014 - Categorização de Não Conformidades e classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas.
- POP-O-SNVS-015 - Planejamento de Inspeções para Verificação das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos com Base no Risco Sanitário Associado

**2018**

- Guia nº 9 sobre Revisão Periódica de Produtos (RPP) (revogado)
- Guia nº 8 para a Investigação de Resultados Fora de Especificação (FDE)

**2019**

- Auditoria PIC/s
- Brasil passa a ser membro do ICH
- IN 32/2019 - Centralização das inspeções
- Atualização do POP-SNVS-014 - Categorização de não conformidades
- Atualização do POP-SNVS-015 - Classificação de risco das empresas
- RDC nº 318/2019 e do Guia nº 28/2019 - Guia de Estudos de Estabilidade
- RDC nº 301/2019 – BPF de medicamentos

**2020**

- Brasil passa a ser membro do PIC/S
- Guia nº 33 - Guia para Validação de Sistemas Computadorizados - atualização
- IN 62/20 - Qualificação de fornecedores - BPF de distribuidoras/fracionadoras

**2022**

- Auditoria da Comissão Europeia ao sistema SNVS
- A RDC 301/2019 foi revogada pela RDC 658/2022 – alterações pontuais
- Publicação da RDC Nº 677, de 28 de abril de 2022, que dispõe sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos de uso humano
- Guia nº 8 versão 3 de 04/03/2022 - atualização do Guia para a Investigação de Resultados Fora de Especificação - FDE.

Registra-se que boa parte dos eventos estão concentrados nos anos de 2013 e 2014 com a publicação de 3 (três) guias, 3 (três) procedimentos operacionais, o recebimento de 2 (duas) auditorias e a criação da Coordenação da Qualidade do Processo de Inspeção Sanitária (CGPIS).

Referente ao ano de 2018, houve a publicação de 2 (dois) guias, de revisão periódica de produto e de investigação de resultados fora de especificação, ambos disponíveis no sítio eletrônico da Anvisa. No momento, esses guias estão em novas versões, considerando a publicação da RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019, que possui novas diretrizes em relação às revisões periódicas de medicamentos.

Em 2019, houve alteração na forma de classificação das inspeções, deixando de ser “satisfatória, em exigência e insatisfatória”, para SAI - sem ação indicada, AVI - ação voluntária indicada e AOD - ação oficial determinada (procedimentos operacionais SNVS 014 e 015).



- Estabelecimento classificado em AVI (Ação Voluntária Indicada): estabelecimento onde foram encontradas condições ou práticas em desacordo com as normas sanitárias/requerimentos de BPF vigentes, durante a inspeção, que resultaram na adoção imediata e voluntária, por parte da empresa, de ações sanitárias padronizadas ao lote, produto ou linha de produção afetados;
- Estabelecimento classificado em SAI (Sem Ação Indicada): estabelecimento onde não foram verificadas condições ou práticas em desacordo com as normas sanitárias/requerimentos BPF vigentes, durante a inspeção, que indicassem a necessidade de adoção imediata de ações sanitárias padronizadas ao lote, produto ou linha de produção afetados;
- Estabelecimentos classificado em AOD (Ação Oficial Determinada): estabelecimento onde foram encontradas condições ou práticas, em desacordo com as normas sanitárias/requerimentos de BPF vigentes durante a inspeção, que resultaram na adoção por parte da Autoridade Sanitária Competente, devido a manifestação precária, inadequada ou insuficiente, por parte do estabelecimento, de ações sanitárias padronizadas ao lote, produto ou linha de produção afetados.

Ainda em 2019, além da alteração das classificações das empresas, a Anvisa passou a ser responsável pelas inspeções, para emissão de autorização de funcionamento e de CBPF, conforme IN 32 de 12 de abril de 2019.

Em 2020, houve a atualização do guia de validação de sistemas computadorizados, harmonizando como o guia internacional Good Automated Manufacturing Practice - GAMP 05. Os outros eventos foram mais relacionados às inspeções internacionais.

Em 2021 ainda foi publicada a RDC Nº 497, de 20 de maio de 2021, que dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão de Certificação de Boas Práticas de Fabricação e de Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem. A RDC formaliza o fim da condição de “em exigência” para a certificação das empresas.

Por fim, em 2022 a RDC 301/2019 foi revogada pela RDC 658/2022 contendo apenas adequação às normas legislativas. Além disso, foi publicada a RDC nº 677/2022 que trouxe prazos para a empresas realizarem a avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos de uso humano.

O ano de 2023 foi marcado pelo retorno pleno das atividades de inspeção pós impactos da pandemia do novo coronavírus.

## **6.2. Resultados das inspeções**

Com as inspeções sendo realizadas utilizando-se a nova forma de classificação das empresas (SAI, AVI e AOD), o resultado das inspeções passou a ser mais focado no produto do que na empresa de uma forma geral. Esta alteração foi efetuada por não ter sido evidenciado nenhum ganho sanitário utilizando a classificação de satisfatório/insatisfatória/exigência, uma vez que algumas empresas mantinham condição de “exigência” em todas as inspeções sem o esforço de adequação às BPF.

O uso da nova classificação foi iniciado no final de 2019. O gráfico abaixo mostra os resultados das inspeções centralizadas do ano de 2023.



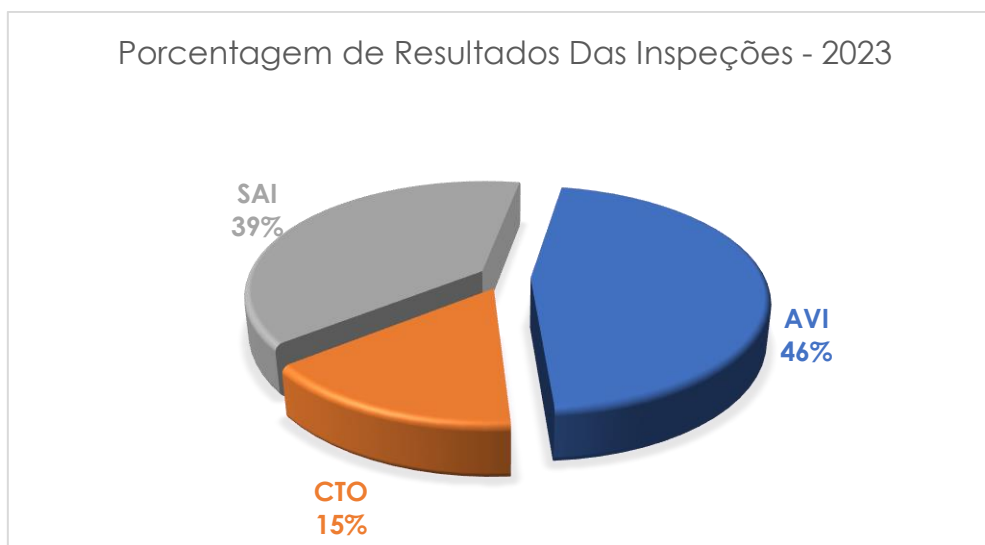


Gráfico 3. Porcentagem de resultado das inspeções das empresas.

A maioria dos resultados foi de AVI, o que indica de forma positiva que as empresas estão tomando as ações corretivas e medidas sanitárias necessárias de forma voluntária, entretanto, indica que o sistema da qualidade da empresa não foi capaz de detectar a não conformidade previamente.

Até o momento, não é possível tomar conclusões sobre a eficiência desta nova classificação, uma vez que não há substrato suficiente para inferir sobre tendências. Portanto, as inspeções permanecerão sendo monitoradas de forma que os indicadores possam ser melhor definidos para auxílio na tomada de decisão.

### 6.3. Avaliação das Não Conformidades

Em relação às não conformidades mais observadas, destacamos os principais pontos registrados nos relatórios. Os dados foram derivados das inspeções nacionais centralizadas pela Anvisa referente ao ano de 2023 (Fonte: banco de dados de relatórios Anvisa – *Sanitary Inspections*).

As normas mais mencionadas nas não conformidades emitidas foram a Resolução RDC nº 658, de 30 de março de 2022 que dispõe sobre as diretrizes gerais de BPF com 69% das menções, seguida da Instrução Normativa IN nº 35, de 21 de agosto de 2019 que dispõe sobre BPF de estéreis com 10% e logo após a Instrução Normativa IN nº 138, de 30 de março de 2022, que dispõe sobre BPF relacionadas às atividades de qualificação e validação. O gráfico abaixo mostra todas as normas mencionadas nas inspeções centralizadas no ano de 2023 (em porcentagem).



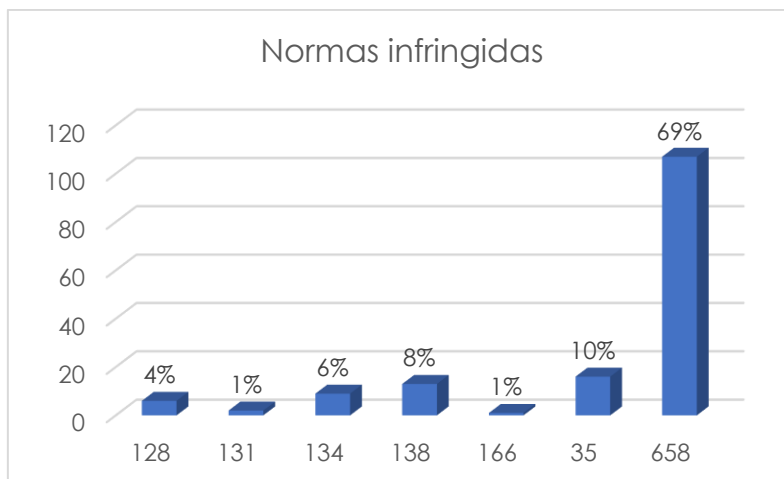


Gráfico 4. Porcentagem de não conformidades com base nas normas infringidas

Considerando que a Resolução RDC nº 658, de 2022 é uma norma que dispõe de diretrizes gerais, verificou-se quais artigos foram mencionados, a saber: Art. 116, inciso 4º do Art. 114, parágrafo 2º do Art. 260 e o inciso V do Art. 12º, em ordem de recorrência.

No que se refere à integridade de dados o artigo 116 do Capítulo V “Documentação” da Resolução RDC nº 658, de 2022 esclarece que:

**“Art. 116. Devem ser implementados controles adequados para garantir a precisão, integridade, disponibilidade e legibilidade dos documentos.**

§ 1º Os documentos de instrução devem estar livres de erros e disponíveis por escrito.

§ 2º O termo “escrito” significa registrado ou documentado em mídia a partir da qual os dados podem ser processados em um formato legível.”

Com base nos relatórios emitidos, percebe-se que muitas não conformidades estão relacionadas com o registro inadequado de dados, tais como o controle frágil de cópias e a utilização de folhas soltas, não numeradas. Estas não conformidades foram relacionadas tanto a sistemas eletrônicos como manuais.

Além disso, são numerosas as não conformidades que relatam que a documentação não descreve adequadamente a rotina executada pelos relatórios, descumprindo o inciso 4º do artigo 114 do Capítulo V “Documentação” da Resolução RDC nº 658, de 2022 esclarece que:

**“Art. 114. A documentação constitui parte essencial do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, sendo fundamental para operar em conformidade com os requisitos das Boas Práticas de Fabricação.**

(...)

**§ 4º A documentação que constitui o Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica deve incluir detalhes instrutivos suficientes para facilitar o entendimento comum dos requerimentos, além de permitir o registro satisfatório dos vários processos e a avaliação de quaisquer observações,**



***para que a aplicação contínua dos requisitos possa ser demonstrada.”.***

Sobre o controle de qualidade laboratorial foram relatadas diversas não conformidades em que não há estudo ou racional técnico para determinação/extrapolação de prazos de validade das soluções laboratoriais, contrariando o parágrafo 2º do Art. 260 do Capítulo VIII “Controle de qualidade” da Resolução RDC nº 658, de 2022 esclarece que:

*“Art. 260. A qualidade dos reagentes de laboratório, soluções, vidrarias, padrões de referência e meios de cultura deve ser especificada.*

*§ 1º Os materiais de que trata o caput deste artigo devem ser preparados e controlados de acordo com procedimentos escritos.*

***§ 2º As verificações e testes realizados nos materiais de que trata o caput deste artigo devem ser proporcionais ao seu uso e aos dados de estabilidade disponíveis.”.***

A RDC nº 658/2022 esclarece em seu Art. 12 que as Boas Práticas de Fabricação (BPF) é a parte do Gerenciamento da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, de acordo com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro sanitário. No inciso V acrescenta ainda que os procedimentos devem ser seguidos corretamente e os operadores devem ser treinados para tal. Essa foi a quarta não conformidade mais recorrente referente ao normativo supramencionado sendo reportado ausência de registros de limpeza, deficiência na identificação do almoxarifado, descumprimento quando aos testes de amostragem e outros.

No que se refere à Instrução Normativa IN nº 138, de 30 de março de 2022, que aborda as BPF relacionadas às atividades de qualificação e validação, as não conformidades mais recorrentes referem-se à ausência ou controle inadequado da frequência de avaliação para confirmar que os equipamentos, instalações, utilidades e sistemas permanecem em estado de controle, ausência de estudo para definição de tempo de espera de limpo e de sujo, uso de métodos analíticos não validados ou incorretamente validados.

#### **6.4. Criticidade das não conformidades**

Com a publicação do POP-O-SNVS-014, a categorização das não conformidades passou a ser mandatória, devendo ser classificadas em menores, maiores ou críticas.

- Não Conformidade Crítica: uma deficiência que gerou ou leva a um risco significativo de se fabricar um produto que é perigoso aos pacientes, ou quando da execução de fraudes e deturpação, ou falsificações de dados e/ou produtos, ou quando da combinação de diferentes NC não críticas que em conjunto podem ser explicadas no relatório como uma situação crítica para o produto;

- Não Conformidade Maior: uma deficiência que denota que um produto não cumpre com suas especificações de registro, ou que não representa a efetiva implementação das medidas de controle requeridas nas BPF, ou que indica um descumprimento grave das demais condições declaradas no registro, ou que representa uma falha na execução dos procedimentos de liberação de lotes;

- Não Conformidade Menor: uma deficiência que não é classificada como maior ou crítica, mas que representa um descumprimento das BPF.

Foram emitidas um total de 161 não conformidades para os 13 relatórios de inspeção elaborados no ano de 2023, gerando uma média de 12,38 NC por inspeção. Dessas, 50% foram classificadas como “menor”, 43% como “maior” e 7% como crítica.

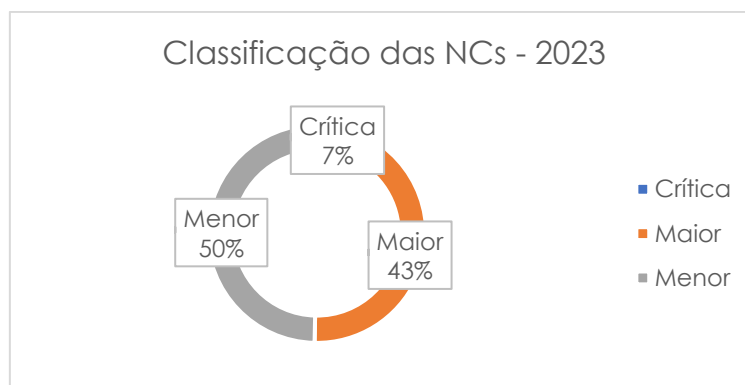


Gráfico 5. Classificação das não conformidades.

## 7. POSSÍVEIS TENDÊNCIAS

O ano de 2023 foi marcado pelo fim da pandemia e o retorno às atividades de forma normal e, a partir dos próximos anos, poderemos ter dados suficientes para verificar tendências e concluir sobre o impacto da pandemia na interrupção e/ou mudanças em fabricantes de medicamentos no Brasil.

## 8. DESVIOS, AÇÕES CORRETIVAS/PREVENTIVAS e PROPOSTAS DE MELHORIAS

Não foram abertos desvios no ano de 2023 relacionados às inspeções em fabricantes nacionais, conforme o POP-GGFIS-041 - Procedimento para Não Conformidades e Ações Corretivas identificadas em razão de auditorias externas ou internas e revisões gerenciais.

## 9. CONCLUSÃO

Houve no Brasil uma evolução significativa das empresas fabricantes quanto à aplicação das boas práticas de fabricação, desde a publicação do primeiro normativo de BPF. Esta evolução foi influenciada pela publicação de guias da qualidade, padronização de procedimentos do SNVS e auditorias da Comissão Europeia e Organismos Internacionais efetuadas para avaliação do arcabouço regulatório brasileiro aplicável aos medicamentos.

Ainda é mister observar a extrema importância da publicação de guias e de procedimentos operacionais por parte do Órgão Regulador. Por meio destes instrumentos pode-se verificar a harmonização na condução de inspeções e categorização de não conformidades. Com isso, foi possível observar oportunidades de melhorias.

Em 2022 houve o treinamento: *Advanced QRM Training Event and Meeting of the Expert Circle* promovido pelo PIC/S e ocorrido no Brasil para todo o inspetorado, no período de 29 de novembro a 2 de dezembro, como parte do programa de treinamento contínuo.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. As boas práticas de fabricação de medicamentos e suas determinantes. *Vigilância Sanitária em Debate*, vol. 5, núm. 2, pp. 34-41, 2017. INCQS-FIOCRUZ

2 World Health Organization – WHO. *Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles: annex 2*. Geneva: World Health Organization; 2014. (Technical report series, Vol. 986).



3. World Health Organization – WHO. International drug monitoring; the role of national centers. Geneva: World Health Organization; 1969. (Technical report series, Vol. 498).

4. Perguntas e respostas da Anvisa. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/arquivos-noticias-anvisa/1726json-file-1> Acesso em: 06/05/2023