

REVISÃO ANUAL DAS INSPEÇÕES EM FARMOQUÍMICAS NACIONAIS - COINS (RINIFA_2023)

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

Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de
Produtos Biológicos e Insumos Farmacêuticos - COINS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa





REVISÃO ANUAL DAS INSPEÇÕES EM FARMOQUÍMICAS NACIONAIS - COINS (RINIFA_2023)

Período de revisão: 2023

Referência: POP-F-ANVISA-013

APROVAÇÃO**Compilador:**

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
Rosimeire Pereira Alves da Cruz	Especialista em Regulação e VISA	COINS	

Revisor:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
Alessandro Ferreira do Nascimento	Especialista em Regulação e VISA	COINS	

Aprovador:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
Michelle Werneck de Oliveira	Coordenadora	COINS	
Ihatanderson Alves da Silva	Gerente	GIMED	
Marcus Aurelio Miranda de Araujo	Gerente Geral	GGFIS	



Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVO	5
3. PARQUE INDUSTRIAL DE FARMOQUÍMICAS.....	6
4. HISTÓRICO DE INSPEÇÕES	17
5. BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO.....	19
5.1. Linha do tempo	19
5.2. Resultados das inspeções.....	22
5.2.1. Criticidade das não conformidades.....	24
6. POSSÍVEIS TENDÊNCIAS	25
7. DESVIOS, AÇÕES CORRETIVAS/PREVENTIVAS e PROPOSTAS DE MELHORIAS.....	25
8. CONCLUSÃO.....	25



ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Gráficos

Gráfico 1. Forma de obtenção do insumo produzido por empresa	7
Gráfico 2. Número de inspeções realizadas em farmoquímicas nacionais - 2015 a 2023.....	17
Gráfico 3. Porcentagem de classificação de risco das empresas.	18
Gráfico 5. Resultado das inspeções_2019 a 2023.	23
Gráfico 8. Correlação percentual da classificação das NCs_2021 a 2023.	25

Figuras

Figura 1. Distribuição do número de farmoquímicas nos Estados.....	6
Figura 2. Índice de risco baseado no risco regulatório associado ao estabelecimento e risco intrínseco (criticidade do insumo fabricado e complexidade da empresa).	18
Figura 3. Porcentagem de índice de risco_2018 a 2023.....	19



1. INTRODUÇÃO

Como parte da política de transparência da Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Produtos Biológicos e Insumos Farmacêuticos (COINS), publicamos este relatório com os dados das inspeções nacionais do ano de 2023.

O Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos – IFAs da Anvisa foi criado a partir da publicação da Resolução RDC nº 250, de 13 de setembro de 2005. Uma das diretrizes do programa era a necessidade da verificação do cumprimento das boas práticas de fabricação.

Neste sentido, foram publicadas as Resoluções RDC nº 249, de 13 de setembro de 2005, revogada pela RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014. Esta última em conformidade com o guia internacional do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano - ICH Q7A e incluindo as boas práticas de fabricação de insumos biológicos e fitoterápicos. A RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014 foi revogada pela RDC 654 de 24 de março de 2022. Não houve alterações na RDC nº 654/22, apenas adequação às normas legislativas.

Em 2014 foram implementados, em nível tripartite, procedimentos do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) relacionados às boas práticas, destacando-se:

- Elaboração de relatório de inspeção em fabricante de 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 foram efetuadas objetivando-se a uniformidade das ações de vigilância sanitária e a harmonização com guias internacionais no que tange ao cumprimento das boas práticas de fabricação e avaliações do risco sanitário.

Em julho de 2015, o Brasil foi incluído na lista de países com quadro das atividades de controle e fiscalização, garantindo um nível de proteção da saúde pública, em relação aos IFAs, equivalente à da União Europeia (UE), (Decisão de Execução 2012/715/UE da Comissão). O Artigo 111b.3 da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho declara que a Comissão Europeia verifique regularmente se as condições dos países inclusos na lista continuam as mesmas.

Em 2019 os procedimentos foram revisados com o intuito de atualização 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 USFDA.

Em decorrência da auditoria, a Anvisa passou a ser responsável pelas inspeções, com finalidade de emissão de autorização de funcionamento e de CBPF, conforme IN 32, de 12 de abril de 2019, nos termos do acordo com a União Europeia, para que a Agência participe de todas as inspeções para verificação das boas práticas de fabricação de IFAs.

2. OBJETIVO

Este relatório tem o intuito de avaliar as inspeções realizadas e o cumprimento de boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos no Brasil, a partir de inspeções conjuntas com os entes federados realizadas pela Anvisa, 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. Referências quanto aos anos anteriores serão feitas quando pertinentes.



3. PARQUE INDUSTRIAL DE FARMOQUÍMICAS

Atualmente, o parque industrial de farmoquímicas no Brasil é composto por 53 empresas ativas, localizadas nos seguintes Estados, conforme a figura abaixo:

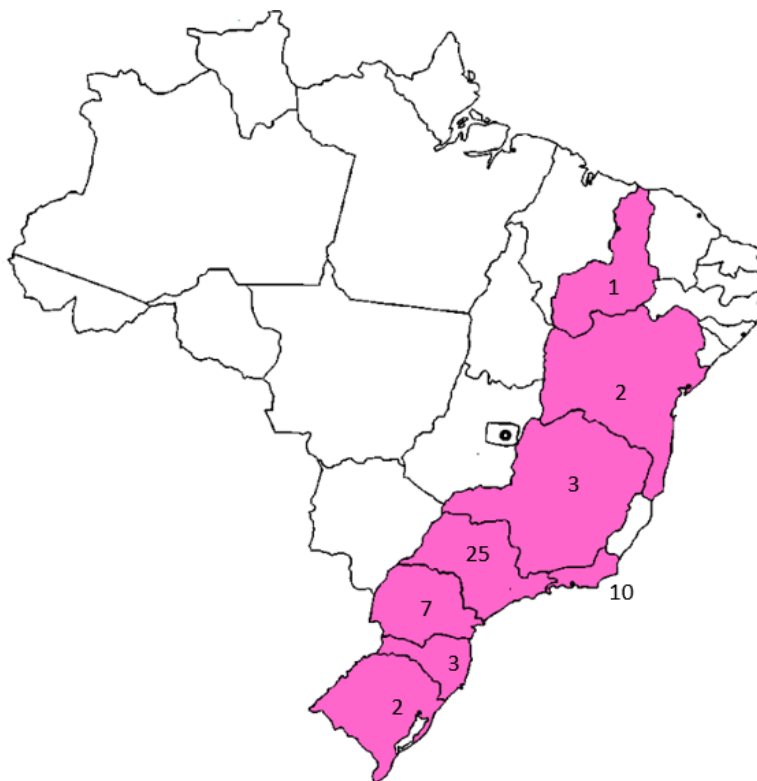


Figura 1. Localização das farmoquímicas

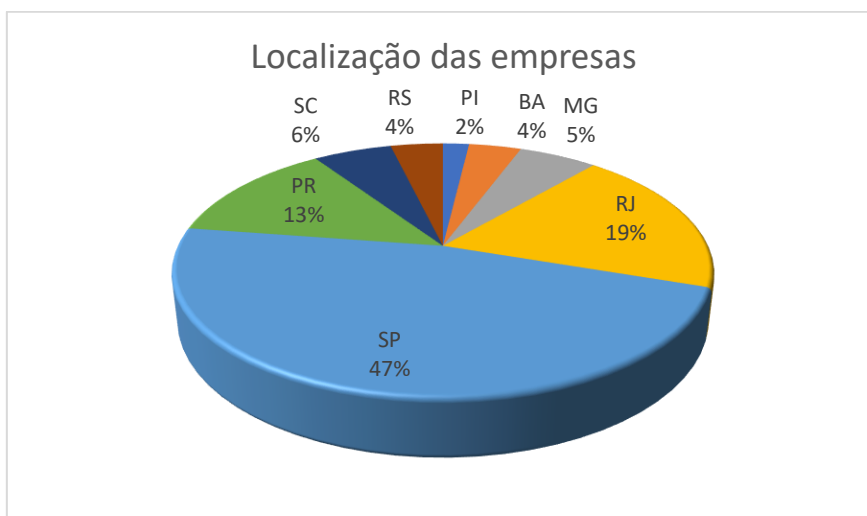


Gráfico 2. Distribuição do número de farmoquímicas nos Estados.



Verifica-se que as empresas estão concentradas na região sul-sudeste do país, sendo a grande maioria dos fabricantes localizados em São Paulo.

Quanto ao tipo de insumo produzido, as empresas estão distribuídas da seguinte forma:

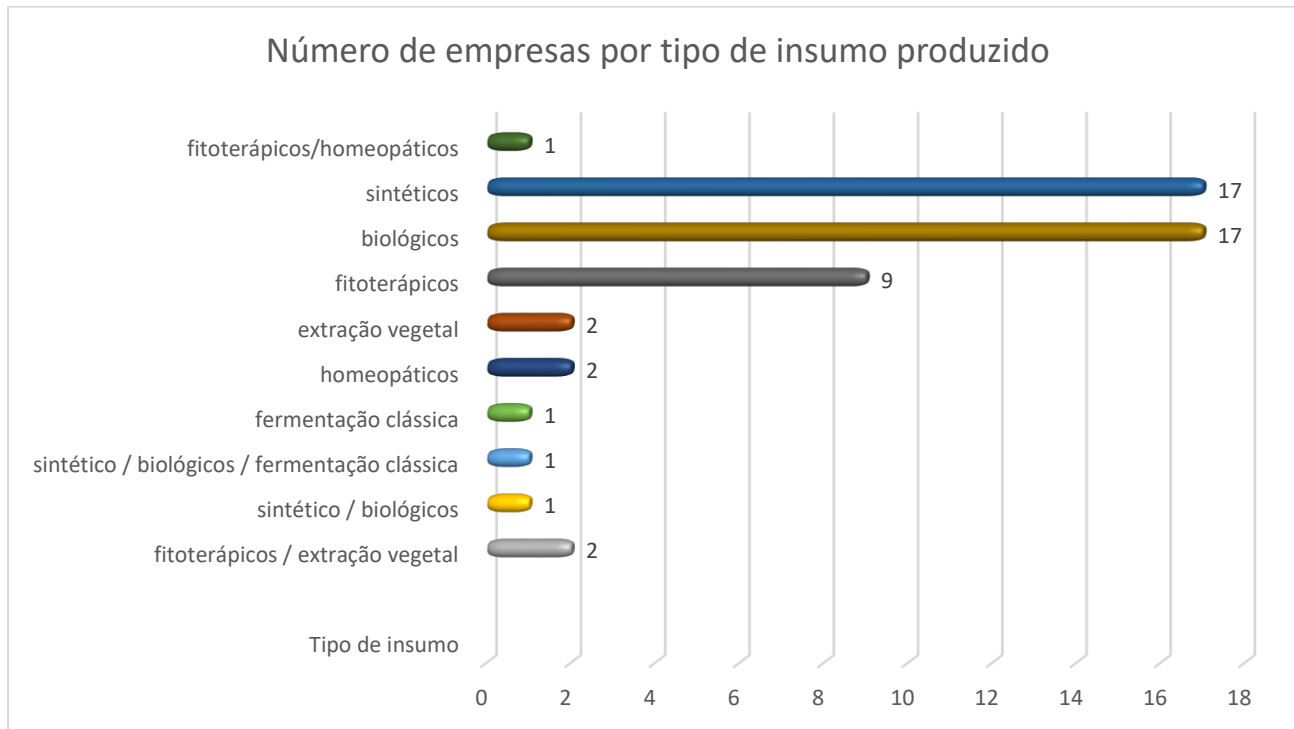


Gráfico 1. Forma de obtenção do insumo produzido por empresa



A Tabela 1 relaciona as empresas brasileiras fabricantes de insumos, apresentando a classificação de risco (vide item 4.1), Estado, endereço, tipo e insumos produzidos.

Tabela 1 - Empresas farmoquímicas brasileiras ativas no momento da elaboração deste relatório.

Risco	Estado	Empresa	Endereço	Tipo de insumo	IFAs
A	BA	ITF Chemical Ltda	Rua Beta 574 Área Industrial Norte, COPEC, Pólo Petroquímico	sintéticos	cloridrato de paroxetina hemi-hidratado, risedronato sódico, levofloxacino hemi-hidratado, cloridrato de moxifloxacino, temozolomida, mesilato de doxazosina, succinilato de proteína férrica, pemetrexede, cloridrato de bendamustina, cloridrato de sevelâmer e ácido risedrônico
A	BA	Carbonor	Rua João Ursulo Ribeiro, nº 640 Pólo Petroquímico Camaçari /BA, CEP 42.810- 030	sintéticos	bicarbonato de sódio
A	MG	Atina Ativos Naturais	Rua dos Oitis, nº 81, Bairro: Distrito Industrial – Pouso Alegre - CEP 37.556-836	extração vegetal / fitoterápicos	Alfa bisobolol/aloe vera
A	MG	Indústria Farmacêutica Catedral Ltda	Rua Hum, 288 - Bairro Nova Pampulha - Cidade Vespasiano/MG	fitoterápicos	Extratos hidroalcoólicos de castanha da índia, catuaba, chá verde, espinheira santa, guaraná e extrato seco de espinheira santa
Paralisada	MG	FUNED	Rua Conde Pereira Carneiro 80, Gameleira, Belo Horizonte	biológicos	imunoglobulinas
B	PI	Anidro do Brasil Extrações S/A	Rua Pilocarpina, nº1000 – Bairro Igarapu - CEP 64.216-815, Parnaíba	extração vegetal / fitoterápicos	Cloridrato de pilocarpina, nitrato de pilocarpina, fitoterápicos (extratos secos e hidroalcoólicos)
B	PR	Adeste Indústria De Produtos Animais Ltda	Estrada HT 005 S/N Galpão 1 – CEP 86.610.000, Jaguapitã	biológicos	Heparina sódica, sulfato dissódico de condroitina A, heparinóides.
CTO	PR	As Ervas Curam	Rua Eunice Weaver nº 273, Campo Cumprido, Curitiba	fitoterápicos	Passiflora incarnata, Aesculus hippocastanum e Solidago microglossa
Paralisada	PR	Floraervas Comercial Ltda	Rua Ozorio Strapasson nº 180, Centro Industrial Mauá, Colombo	fitoterápicos	Extratos secos e alcóolicos



A	PR	Phytopenus Bioativus S. A.	Rua Wanda dos Santos Mullman, nº 1501, Estância Pinhais	fitoterápicos	Extrato hidroglicólico de calêndula officinalis
A	PR	Prati Donnaduzzi	Rua Mitsugoro Tanaka 145, Centro Indl. Nilton Arruda, Toledo - PR - 85903630	sintéticos	canabidiol
A	PR	Solabia Biotecnológica Ltda	Rua 52001, nº 200, lote 237 C, Gleba Ribeirão Pinguim, Maringá	biológicos	Sulfato de condroitina
B	PR	Sustentec Produtores Associados para Desenvolvimento de Tecnologias Sustentáveis	Perímetro 22, Fazenda Britânia s/nº, Lote Rural 165 B/B, Zona Rural, Pato Bragado	fitoterápicos	tintura de guaco, extrato fluido de guaco, extrato seco de espinheira santa.
B	RJ	Ingredion Brasil Ingredientes Industriais Ltda	Rua Joaquim Lemos, nº 48, Bairro Trindade, São Gonçalo	sintéticos	Glicose e manitol
C	RJ	Instituto Vital Brasil	Rua Maestro José Botelho nº 64, Vital Brazil, Rio de Janeiro	biológicos	imunoglobulinas heterólogas
B	RJ	Lotusfarma Produtos Farmacêuticos	Estrada dos Bandeirantes, nº 3.438 - Jacarepaguá	Fitoterápicos/ homeopáticos	Dinamizados e extratos hidroalcoólicos
B	RJ	Microbiológica Química e Fcta Ltda.	Rua Doutor Nicanor 238, Inhaúma, Rio de Janeiro	sintéticos	azatioprina, mercaptopurina, talidomida, tioguanina, entecavir e sofosbuvir
Paralisada	RJ	Fundação Ataulpho de Paiva	Avenida Pedro II nº 260/270, São Cristóvão	biológicos	Bacilo de calmette-Guérin – vacina BCG



C	RJ	Fundação Oswaldo Cruz - Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos	Avenida Brasil, N° 4365 – Manguinhos, Rio de Janeiro	biológicos	alfaepoetina; polissacarídeo de Haemophilus influenzae tipo B; vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação, para expressão da glicoproteína Spike (S) do vírus SARS-CoV-2; vírus 17DD da febre amarela; vírus atenuado da caxumba (cepa RIT 4385); vírus atenuado do sarampo (cepa Schwarz); e vírus atenuado da rubéola (cepa Wistar RA27/3).
A	RJ	Laboratório Extratos Alergênicos	Avenida Rio Branco 277 Sala 1101 e 1201, Centro, Rio de Janeiro	biológicos	extratos alergênicos
B	RJ	Nortec Química S/A	Rua Dezesete, N° 200 Xerém - ABCD - Distrito Industrial – Mantiqueira, Duque de Caxias	sintéticos	aciclovir, benzonidazol, bromazepam, cloridrato de bupivacaína monoidratado, clonazepam, cloridrato de lidocaína monoidratado, cloridrato de mepivacaína, diclofenaco, diclofenaco colestiramina (diclofenaco resinato), diclofenaco dietilamônio, efavirenz, espirolactona, cloridrato de fenilefrina, fenitoína, monoclóridrato de flurazepam, cloridrato de isometepteno, mucato de isometepteno, lamivudina, lidocaína, midazolam, cloridrato de midazolam, maleato de midazolam, citrato de orfenadrina, prilocaína, cloridrato de prilocaína, sulfato de pseudoefedrina, zidovudina, tiabendazol, fumarato de tenofovir desoproxila, diazepam, haloperidol, hemifumarato de quetiapina, bupivacaína, sulfato de atazanavir, sulfato de efedrina, cloridrato de pseudoefedrina e dicloridrato de pramipexol.
A	RJ	Abbott Laboratórios do Brasil Ltda	Estrada dos Bandeirantes, n° 2400, Jacarepaguá, Rio de Janeiro	biológicos	colagenase
B	RJ	FDA Allergenic Laboratórios de Formulações Especiais Ltda	Rua da Abolição, n° 413, Abolição, Rio de Janeiro-RJ CEP 20755-170	biológicos	Extratos alergênicos



A	RS	Geyer Medicamentos S.A.	Rua Pelotas, 320 Bairro Floresta, Porto Alegre	biológicos	Bacillus cereus
B	RS	Kin Master produtos Químicos Ltda (duas plantas)	Rua Miguel Vargas, 595 Bairro Boqueirão, Passo Fundo	biológicos	heparina sódica bovina, heparina sódica suína, mesoglicano, polissulfato de mucopolissacarídeo, sulfato de condroitina e sulodexida
B	SC	Buschle & Lepper S/A	Rua da Salina, nº 385, Bairro Salina, Balneário Barra do Sul	sintéticos	nsumo(s) farmacêutico(s) ativo(s) obtido(s) por síntese química: carbonato de magnésio, hidróxido de alumínio, óxido de magnésio.
A	SC	Cartibrás Beneficiadora de Produtos Animais Ltda	Rua Natal Braghini 975, Centro, Iomerê	biológicos	sulfato de condroitina.
A	SC	Laboratório Catarinense Ltda	Rua Dr. Colin, 1053, Joinville, CEP 89204001	fitoterápicos	Extratos fitoterápicos hidroalcoólicos e secos.
A	SP	Ajinomoto do Brasil Indústria e Comércio de Alimentos Ltda.	Rodovia Anhanguera, Km-131, S/N, Jaguari, Limeira, CEP 13480-970	fermentação clássica	L-glutamina e L- isoleucina
B	SP	Alpha BR Produtos Químicos Ltda	Rua do Matão, Travessa R Nº 400, Módulo 14B, 2º Andar, Cidade Universitária, São Paulo, CEP 05508-090	sintéticos	citrato de fentanila, cloridrato de midazolam, maleato de midazolam e midazolam
CTO	SP	Anidro do Brasil Extrações S/A	Rua JAMES CLERK MAXWELL nº 170 MODULO 2, Logradouro, TECHNO PARK CAMPINAS	fitoterápicos	Extratos secos e alcóolicos



A	SP	Anidro do Brasil Extrações S/A	Avenida Mario Sartor, 77, Polo industrial, Botucatu - 18603-970	fitoterápicos	Extratos secos e alcóolicos
A	SP	Antibióticos do Brasil Ltda	Rodovia Professor Zeferino Vaz, Km 135, SP-332, Itapavussu, Município: Cosmópolis - CEP: 13150-000	sintéticos	Insumos farmacêuticos ativos obtidos por semissíntese (classe cefalosporínicos): ceftazidima pentaidratada (etapas de esterilização e tamponamento e cefalotina sódica, ceftriaxona dissódica hemieptaidratada (etapas de esterilização).
A	SP	Apsen Farmacêutica	Rua La Paz, nº 37/67 Santo Amaro, São Paulo - CEP 04755-020	biológicos	hialuronidase
CTO	SP	BIONOVIS S.A. - COMPANHIA BRASILEIRA DE BIOTECNOLOGIA FARMACEUTICA	meda Itajubá nº 388 - - VALINHOS - SP	biológicos	infiximabe
CTO	SP	Blau Farmacêutica S.A.	Rodovia Raposo Tavares 2.833, Km 30,5, unidade III, prédio P400, Cotia - CEP 06705-030	biológicos	alfaepoetina, filgrastim, pegfilgrastim e somatropina
B	SP	Brazinco Indústria de Pigmentos Ltda	Rua Capitão Ferraiuolo, 648 - Vila Invernada	sintéticos	Óxido de zinco



A	SP	CAQ Casa da Química Indústria e Comércio Ltda.	Rua Álvares Cabral Nº: 693, Vila Conceição, Município: Diadema, CEP: 09981-030	sintéticos	<p>Acetato de sódio tri-hidratado, fosfato de potássio monobásico, fosfato de potássio dibásico, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico anidro, fosfato de sódio dibásico dodecaidratado, sulfato de cálcio di-hidratado, sulfato de zinco monoidratado, sulfato de zinco heptaidratado, sulfato de sódio di-hidratado, ácido cítrico, monoidratado, cloreto de sódio di-hidratado, carbonato de cálcio, cloreto de cálcio solução 50%, lactato de sódio solução 50%, fosfato de sódio bibásico heptaidratado, nitrato de potássio, sulfato de alumínio e potássio (ALÚMEN), sulfato de magnésio monoidratado, vaselina sólida. Insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química (etapas de purificação): Ácido cítrico monoidratado, cloreto de cálcio di-hidratado, cloreto de magnésio hexaidratado, cloreto de potássio, cloreto de sódio, fluoreto de sódio, sulfato de magnésio heptaidratado, ácido benzoico, ácido bórico, bicarbonato de sódio, carbonato de cálcio anidro, óxido de zinco micronizado, óxido de zinco, sulfato de amônio, sulfato de ferro(oso) heptaidratado.</p>
---	----	--	---	------------	--



B	SP	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	Rodovia Itapira - Lindóia Km 14, Ponte Preta, Município: Itapira - CEP 13974-900	sintético / biológicos	Insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química: ácido zoledrônico monoidratado, cabergolina, citrato de fentanila, citrato de sufentanila, cloridrato de alfentanila monoidratada, cloridrato de petidina, cloridrato de dextrocetamina, cloridrato de remifentanila, carbonato de lodenafila, cloridrato de levobupivacaína, cloridrato de dexbupivacaína, cloridrato de ropivacaína, clozapina, dantroleno sódico hemiepitaidratado, decanoato de haloperidol, droperidol, efavirenz, enantato de flufenazina, etomidato, fentanila, fumarato de tenofovir desoproxila, hemifumarato de quetiapina, lactato de biperideno, lamivudina, leflunomida, mesilato de imatinibe, olanzapina, ritonavir, riluzol, saquinavir, sevoflurano, zidovudina, bortezumibe, tetracaína, cloridrato de levomepromazina, anastrozol, temozolomida. IFA biológico: colagenase e somatropina.
A	SP	CYG Biotech Química e Farmacêutica Ltda	Rua Hermínio de Mello, 311 - Distrito Industrial Domingos Giomi, Indaiatuba - CEP 13.347-330	sintéticos	Insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química: lamivudina (etapas de purificação), carbonato de lítio e fumarato de tenofovir desoproxila.
C	SP	Eurofarma Laboratórios Ltda.	Av. das Nações Unidas, nº 22.532, bloco 2 – Vila Almeida, São Paulo - CEP 04795-000	biológicos	filgrastim
B	SP	Farmácia e Laboratório Homeopático Almeida Prado Ltda	Praça Benedito Calixto No. 129 133, Cerqueira Cesar, São Paulo - CEP 05.406-040	homeopáticos	tinturas homeopáticas
CTO	SP	Farmausa Life Science Ltda	Avenida Guido Caloi, 1935, andar 2, bloco B, Jardim São Luís, São Paulo – SP, CEP 05802-140	extração vegetal	canabidiol



C	SP	Formil Química Ltda	Estrada Velha de Itu, 800, Sítio Pedra Rachada, Jandira - CEP 06622-480	sintéticos	nsumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química: alprazolam, bromazepam, carbonato de lítio, cilostazol, cloridrato de midazolam, dapaconazol, flumazenil, hemitartrato de zolpidem, midazolam, nitrato de isoconazol, nitrato de miconazol, tartarato de ácido gamaminobutírico monoidratado e tosilato de dapaconazol (obtidos por síntese química) e albendazol (etapa de purificação).
B	SP	Globe Química S/A	Rodovia SP 332 Km 138- Portão A Parte - Itapavussu, Cosmópolis - CEP 13150-000	sintéticos	Insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química: capecitabina, cloridrato de amiodarona, cloridrato de propanolol, cloridrato de sibutramina monohidratado, diazepam, ganciclovir sódico, tartarato de rivastigmina, hidroxiureia, L-carbocisteína, mesilato de imatinibe, micofenolato de sódio, topiramato, carbonato de lítio, efavirenz, lamivudina, zidovudina. clozapina, olanzapina (etapas de micronização).
B	SP	H & N Homeopatia e Produtos Naturais	Rua Dr. Cesar 212 Fundos, Santana, São Paulo – 02013-000	homeopáticos	Tinturas homeopáticas
B	SP	Instituto Butantan	Avenida Vital Brasil Nº 1500, Butantã (prédio 41), São Paulo, CEP 05503-900	biológicos	imunoglobulinas heterólogas, DEN1-D-30, DEN2/4-D-30, DEN3-D-30/31 e DEN4-D-30, cepa influenza tipo A (H1N1), cepa influenza tipo A (H3N2) e cepa influenza tipo B
B	SP	IQT - Indústrias Químicas Taubaté	Rua Irmãos Albernaz Nº 300, Logradouro, Vila Costa Taubaté	sintéticos	Nitrato de Propatila



A	SP	Libbs Farmacêutica Ltda	Avenida Dona Cesaria Camargo de Oliveira, 633, Jardim Vista Alegre, Embu das Artes - CEP: 06807-320	sintético / biológicos / fermentação clássica	Insumos farmacêuticos ativos obtidos por semissíntese: gestodeno e estradiol. - Insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química cloridrato de amiodarona, bromoprida, cilostazol, cloridrato de paroxetina hemi-hidratado, desogestrel, nitrendipino, succinato de sumatriptana, etinilestradiol, tibolona e ácido zoledrônico monohidratado. IFA biológico: rituximabe
A	SP	Queluz Química Ltda	Corifeu de Azevedo Marques n 460, Bairro Palha, Queluz, CEP 12800-000	sintéticos	hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio.
CTO	SP	Sanrisil S/A Indústria e Comércio	Estrada do Bonsucesso, nº 1973 - Bairro do Rio Abaixo – Itaquaquecetuba / SP – CEP 08579-000	extração vegetal / fitoterápicos	IFAs fitoterápicos, rutina e quercetina
A	SP	Sourcotech Química Ltda	Rodovia Vereador Abel Fabricio Dias Nº. 3430, Água Preta, Pindamonhangaba-CEP: 12402-020	extração vegetal	nitrate de pilocarpina e cloridrato de pilocarpina
A	SP	Weleda do Brasil Laboratórios e Farmácia Ltda	R. BRIG. Henrique Fontenelle nº 33, Logradouro, PQ. São Domingos, São Paulo - 05125-000	fitoterápicos	bryophyllum calycinum (granulado em lactose 50%)

CTO = Condições técnico-operacionais



4. HISTÓRICO DE INSPEÇÕES

As inspeções em empresas nacionais eram de responsabilidade dos estados e municípios, com a Anvisa podendo compor a equipe de inspeção. No ano de 2015, a Anvisa passou a acompanhar todas as inspeções em fabricantes de IFA, visando a harmonização das inspeções no país, uma vez que foi identificado, durante auditoria da União Europeia realizada em 2013, que não havia procedimentos vigentes uniformes quanto ao processo de inspeção sanitária adotados nos estados.

Em 2019, as inspeções passaram a ser responsabilidade da Anvisa, conforme IN 32, de 12 de abril de 2019.

O Gráfico abaixo apresenta o número de inspeções realizadas desde 2015, em farmoquímicas nacionais.

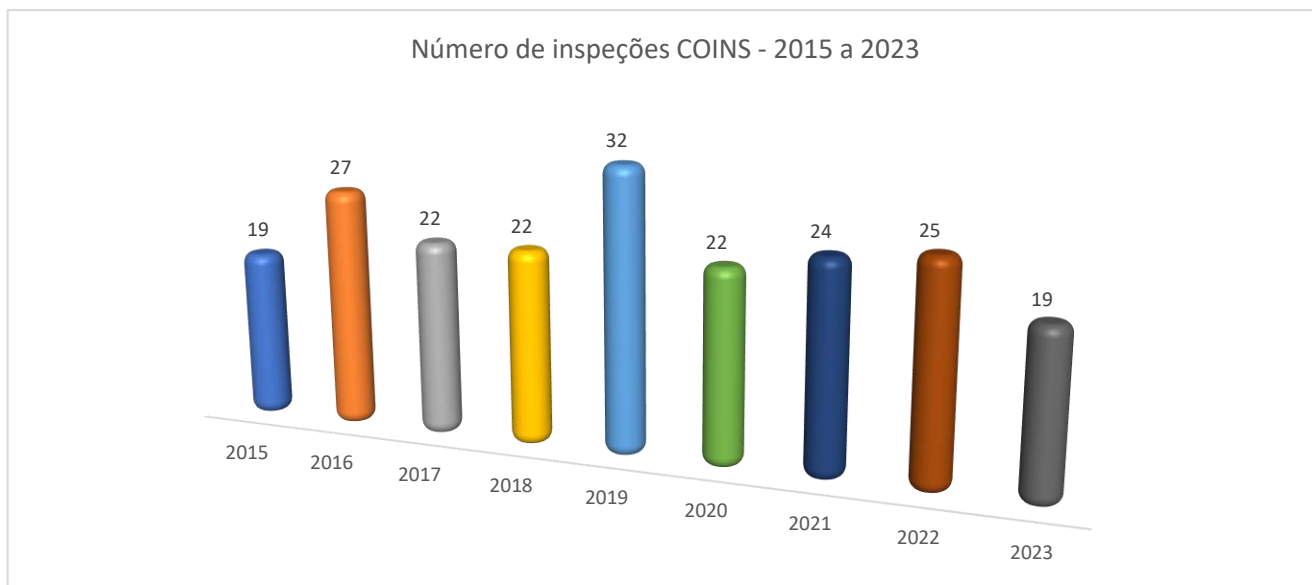


Gráfico 2. Número de inspeções realizadas em farmoquímicas nacionais - 2015 a 2023.

A pandemia de Covid-19 foi decretada em fevereiro de 2020 pela OMS. Dessa forma, das 22 inspeções realizadas em 2020, 14 foram remotas. Com a diminuição dos casos registrados as inspeções retornaram ao formato presencial em novembro de 2021.

Entretanto, houve agravamento da pandemia com novas variantes do vírus, voltando ao estado de maior atenção. Dessa forma, das 25 inspeções ocorridas em 2021, 20 foram remotas, aumentando de 63% para 80 % o número de inspeções remotas.

Com a vacinação as inspeções voltaram a ser todas presenciais, sendo que em 2022, das 25, apenas uma inspeção foi de forma remota.

4.1. Atribuição do Risco Sanitário

Em 2014 foi adotado, em nível tripartite, o procedimento POP-O-SNVS-015. 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 (≥ 12 meses)

Figura 3. Índice de risco baseado no risco regulatório associado ao estabelecimento e risco intrínseco (criticidade do insumo fabricado e complexidade da empresa).

Considerando as empresas atualmente ativas, tem-se a seguinte disposição geral de índice de risco dentre as farmoquímicas nacionais, conforme classificação atual:

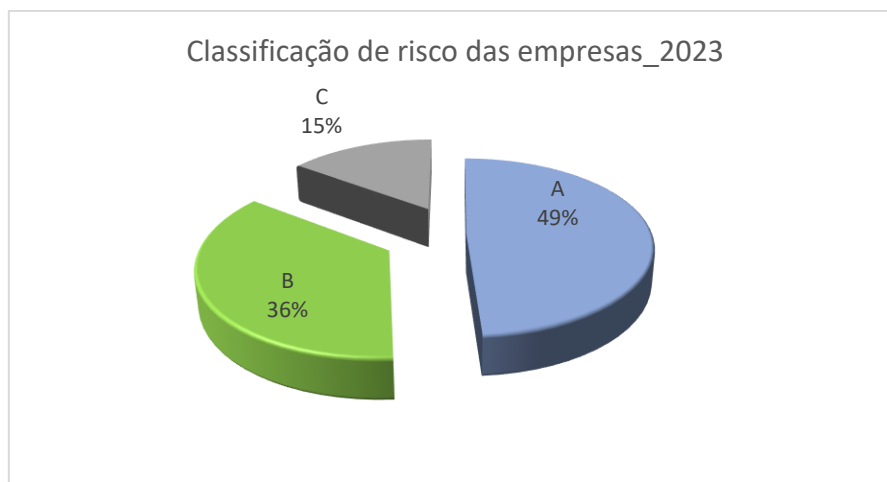


Gráfico 3. Porcentagem de classificação de risco das empresas.

Com esta classificação, pode-se inferir a realização de uma média de 24 inspeções por ano (média de duas inspeções nacionais por mês) pelo SNVS, com participação da Anvisa, considerando o tempo máximo de periodicidade. Esta avaliação é importante para a projeção da capacidade de recursos humanos da Anvisa para a realização de inspeções.

Desde a implementação da avaliação de risco, tem-se verificado que, com o passar dos anos, a classificação A (frequência de inspeções de 24 a 36 meses) tem sido incrementada, a classificação B mantida relativamente estável e a C sofreu diminuição (tendência linear). Essa situação demonstra melhoria das empresas considerando que elas mantêm efetivas as boas práticas sem necessidade de monitoramento mais amíúde por parte dos órgãos de vigilância sanitária, refletindo que as medidas adotadas pelo SNVS em termos de regulação, orientação e procedimentos têm sido satisfatórias. Em 2023 houve uma inversão, tendo-se registrado uma redução no número de empresas classificadas como A, porém, a tendência de melhoria da classificação ainda se mantém.

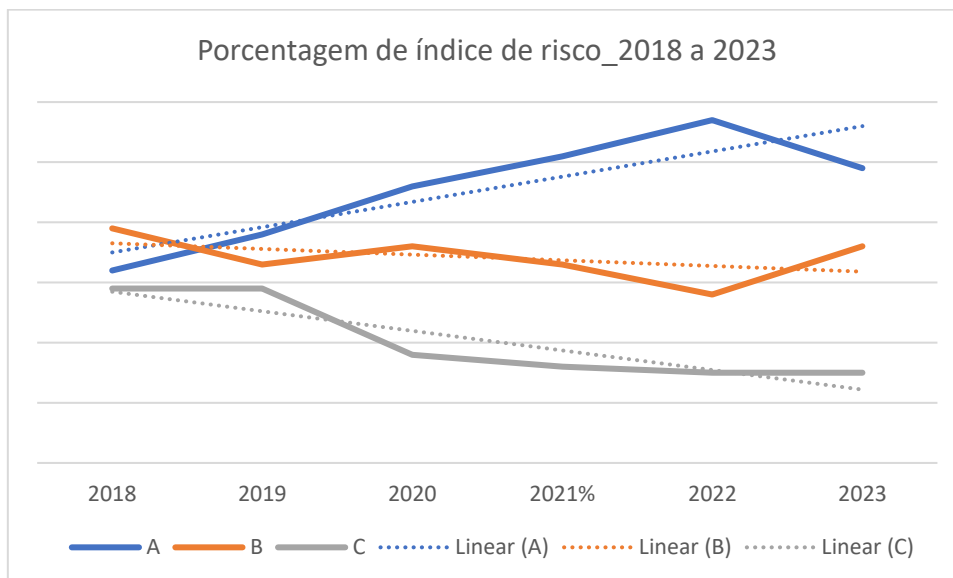


Figura 4. Porcentagem de índice de risco_2018 a 2023.

Percebe-se que, de forma geral, que os fabricantes de todas as formas de obtenção de IFAs evoluíram na classificação A, acompanhando a tendência linear do gráfico geral. No caso dos fitoterápicos e extração vegetal, por serem, em princípio, produtos de baixo risco sanitário, nenhuma empresa foi classificada como C.

Esses resultados expressam de forma óbvia a relação direta da avaliação de risco com a complexidade da empresa e do tipo de IFA fabricado, direcionando recursos para um monitoramento mais inteligente, em busca de respostas ágeis à sociedade, sem prejuízo da qualidade da avaliação técnica. Entretanto, uma vez que a seleção do corte foi de apenas três anos e num período atípico (pandemia) mais dados são necessários para uma conclusão robusta. A expectativa é que chegue num ponto onde não haja tendências negativas ou positivas, visto o risco ao IFA e à empresa serem constantes, de forma geral, o risco regulatório reflete o status da empresa no momento da inspeção.

5. BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

5.1. Linha do tempo

Desde a publicação da primeira resolução referente aos critérios de boas práticas de fabricação (BPF) de insumos farmacêuticos ativos, a RDC 249/05, atualizada pela RDC 69/14 e, posteriormente, pela RDC 654/22, 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 insumos farmacêuticos ativos desde 2005 (ano da criação do programa de insumos farmacêuticos, pela Anvisa).

2005

- RDC 250/05 - Programa de IFAs
- RDC 249/05 - BPF de IFAs

2010

- Guia validação de sistemas computadorizados

2012

- RDC 45/12 - Estabilidade de IFAs

**2013/2014**

- Auditoria da Comissão Europeia ao sistema SNVS
- Guia tratamento de ar
- Guia purificação de água
- Guia validação de limpeza para farmoquímicas
- Criação da Coordenação de Gestão da Qualidade do Processo de Inspeção Sanitária (CGPIS)
- Segunda auditoria da Comissão Europeia ao SNVS
- RDC 69/14 - BPF de IFAs
- POP-SNVS-014 - Categorização de não conformidades
- POP-SNVS-015 - Classificação de risco
- POP-SNVS-012 - Elaboração de relatórios de BPF de IFAs

2016

- Atualização POP-SNVS-012 - Elaboração de relatórios de BPF de IFAs

2018

- Guia Revisão Periódica de Produtos (RPP)
- Guia de investigação de resultados fora de especificação

2019

- Auditoria PIC/s
- Brasil passa a ser membro do ICH
- IN 32/2012 - Centralização das inspeções
- Atualização POP-SNVS-014 - Categorização de não conformidades - Atualização POP-SNVS-015 - classificação de risco das empresas
- Atualização POP-SNVS-012 - alteração da classificação final das empresas após inspeção
- RDC 318/2019 e do Guia 28/2019 - Estudos de estabilidade

2020

- Brasil passa a ser membro do PIC/s
- RDC 362/20 - Certificação de empresas internacionais de IFAs
- Guia validação de sistemas computadorizados - atualização
- IN 62/20 - Qualificação de fornecedores - BPF de distribuidoras/fracionadoras
- RDC 359/20 - Institui a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo CADIFA
- Curso BPF de IFAs

**2021**

- Anvisa torna-se membro do Programa internacional de inspeções de IFAs - International Program for Rationalization of Good Manufacturing Practices (GMP) Inspections of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)
- RDC 497/21 - certificação de BPF

2022

- Auditoria da Comissão Européia ao sistema SNVS
- A RDC 69/14 foi revogada pela RDC 654 de 24 de março de 2022
- 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
- Curso de BPF de IFAs sintéticos

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

Referente ao ano de 2018, houve a publicação de dois guias, de revisão periódica de produto e de investigação de resultados fora de especificação, ambos estão disponíveis no sítio 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 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 Anvisa foi aceita no Programa Internacional de Racionalização de Inspeções de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) - International Program for Rationalization of Good Manufacturing Practices (GMP) Inspections of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) – API Cluster.



Com isso, o Brasil passa a integrar um grupo formado por diversos países que atuam de forma articulada para a realização de inspeções e o compartilhamento de informações.

A adesão como membro do programa fortalece a cooperação já existente entre as agências, com o reconhecimento da Anvisa como participante ativo, contribuindo para o aprimoramento e a racionalização internacional das inspeções de boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos.

Como membro efetivo do API Cluster, será possível maior troca de informação entre os órgãos reguladores, com conseqüente melhora na capacidade de inspeção dos participantes, permitindo que mais locais sejam monitorados e reduzindo a duplicidade de ações.

Além do Brasil, as autoridades membros participantes são as seguintes:

- França (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé - ANSM).
- Dinamarca (The Danish Medicines Agency - DKMA).
- Irlanda (Health Products Regulatory Authority - HPRA).
- Itália (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA).
- Reino Unido (Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency - MHRA).
- The European Directorate of the Quality of Medicines and Healthcare - EDQM.
- Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA).
- Austrália (Therapeutic Goods Administration - TGA).
- Canadá (Health Canada).
- Japão (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency - PMDA).
- Organização Mundial da Saúde (OMS).

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.

Em 2022 houve uma nova auditoria ao SNVS para a manutenção do Brasil na lista entre as autoridades sanitárias que possuem status de equivalência com os controles da União Europeia para insumos farmacêuticos ativos (IFAs), com resultado positivo para Anvisa. A RDC 69/14 foi revogada pela RDC 654 de 24 de março de 2022. Não havendo alterações na RDC 654/22, apenas adequação às normas legislativas. Ainda foi ministrado novo curso de BPF de IFAs sintéticos para a habilitação de novos inspetores.

5.2. 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 desde então, por ano (em porcentagem).

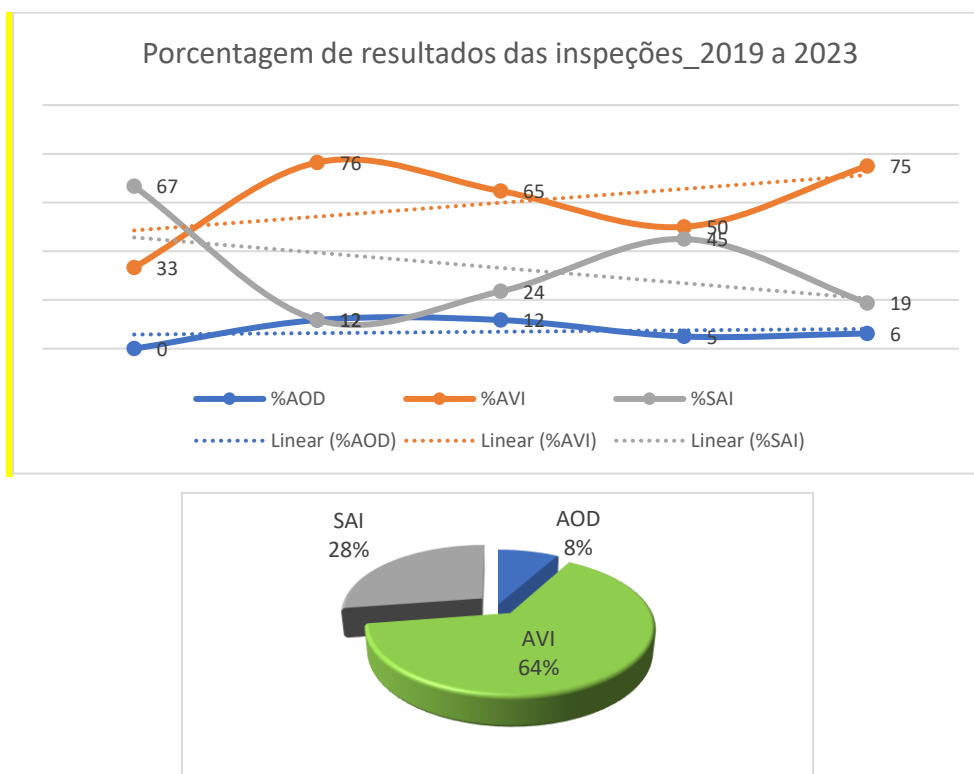


Gráfico 4. Resultado das inspeções_2019 a 2023.

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.

Em relação às não conformidades mais observadas, destacamos os principais pontos registrados nos relatórios. Os dados foram derivados de inspeções nacionais e internacionais, visto que até o momento, não foi criada ferramenta para filtro e separação dos dados (Fonte: banco de dados de relatórios Anvisa – Sanitary Inspections):

- INTEGRIDADE DE DADOS/DOCUMENTAÇÃO

Muitas não conformidades se relacionam ao registro inadequado de dados como não contemporaneidade, ausência de datas associadas às assinaturas, falha na identificação da pessoa associada à atividade efetuada e ações não registradas. Estas não conformidades foram relacionadas tanto a sistemas eletrônicos como manuais.

- DESVIOS/INVESTIGAÇÕES/CAPAS/OOS

A subjetividade, investigações superficiais e ausência de utilização de ferramentas de riscos levam as empresas a não realizarem investigações adequadas e, portanto, a estabelecerem a causa raiz e ações de correção, corretivas ou preventivas completamente equivocadas. Esta falha, uma vez que é transversal, afeta várias áreas das boas práticas, como tratamento de desvios, reclamações, devoluções, OOS/OOT/OOE etc.

Os inspetores têm observado que o grande problema é conceitual. As empresas possuem conceitos equivocados do que são ações corretivas, preventivas e de correção, além do conceito de causa raiz. Essa deficiência leva fatalmente a investigações de desvios não embasadas com conclusões que satisfaçam ao propósito. Além de não terem institucionalizado, em seus sistemas da qualidade, ferramentas de risco que auxiliem no processo como um todo.



- **QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES**

Muitas empresas falham em estabelecer um sistema de qualificação de fornecedores capaz de garantir que as boas práticas de fabricação sejam mantidas, principalmente em relação à manutenção do perfil de impurezas estabelecido. Implicam nesse sentido: Acordo de qualidade ausente ou ineficiente, especificações inadequadas do material de partida/intermediário, auditoria ausente ou ineficiente etc.

- **REVISÃO DA QUALIDADE DO PRODUTO**

Empresas utilizam essa ferramenta com o objetivo de assegurar que o processo está sob controle, entretanto algumas não fornecem dados suficientes (ou não interpretam os dados adequadamente) para tal. Como exemplo cita-se a utilização de ferramentas estatísticas não apropriadas ou insuficientes, levando a interpretações e conclusões não confiáveis. Também comumente empresas não analisam tendências que possam alterar o perfil de impurezas estabelecido. Neste ponto ressalta-se que a maioria das empresas não possuem conceito para “perfil de impurezas”, muitas vezes confundindo com especificação.

- **VALIDAÇÃO**

Neste item as não conformidades encontradas são no geral para a ausência de validação, seja para processo, limpeza ou sistema computadorizado ou para validação com abordagem não adequada. Destacam-se neste ponto: avaliação de risco ausente ou ineficiente, plano de amostragem ausente ou ineficiente, validação de limpeza que não contemple intermediários, tempo de “sujo” e de “limpo” etc. No caso da validação de sistemas informatizados, além da ausência, muitas vezes as empresas não contemplam a validação do sistema de backup, não executam avaliação periódica dos sistemas, atribuem privilégios a perfis com conflito de interesses, não incluem planilhas eletrônicas no inventário de sistemas.

- **CONTROLE DE MUDANÇAS**

Neste item também se observa a ausência de uma ferramenta de risco para avaliar o impacto da mudança. Além disso, é muito comum várias mudanças serem incluídas numa mesma avaliação ou formulário levando ao gerenciamento ineficaz das alterações que venham a ter impacto sobre sistemas e equipamentos qualificados, bem como sobre processos e procedimentos validados, podendo ou não ter influência na qualidade dos produtos fabricados.

Outra observação bastante pontuada é a ausência de monitoramento dos lotes após a mudança.

Todos os assuntos discriminados estão relacionados de forma direta ou indireta ao gerenciamento da qualidade, principalmente de forma conceitual, onde as não conformidades observadas são mais originadas do equívoco conceitual do que a ausência da atividade.

Por fim, o ano de 2023 foi um ano marcado pela volta à normalidade em relação aos agendamentos de inspeções e monitoramento do mercado de fabricantes de insumos, quando todas as atividades retornaram.

5.2.1. 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.

Entre os anos de 2021 e 2022 a correlação porcentual das não conformidades foram muito semelhantes, sendo 44 e 38% para as menores, 56 e 60% para as maiores e 2% de críticas em 2022 sem nenhum registro em 2021. Com os dados de 2023, verifica-se uma diminuição drástica do número de não conformidades maiores (de 60 para 38%). Não foi possível verificar se o final da pandemia influenciou de alguma forma este comportamento. O monitoramento será mantido.

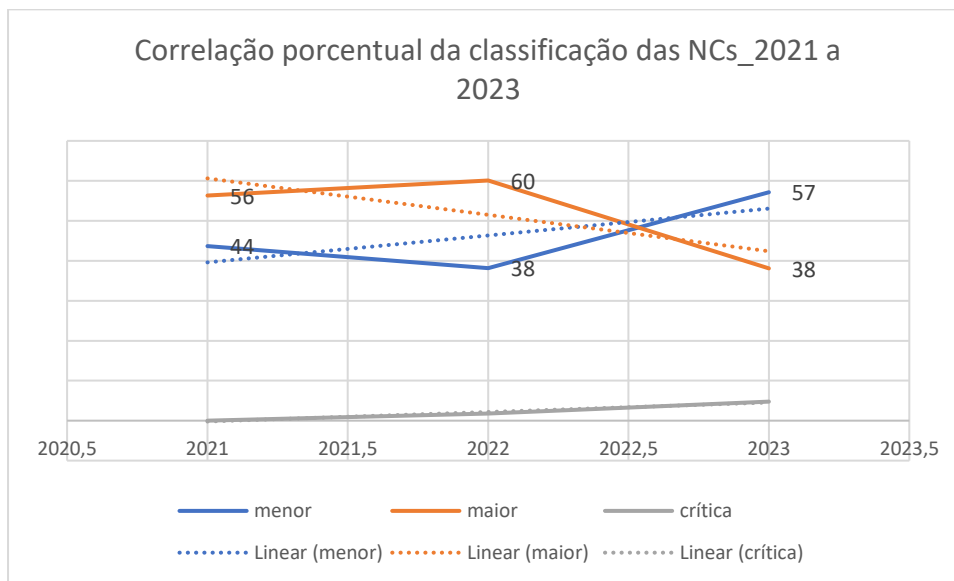


Gráfico 5. Correlação porcentual da classificação das NCs_2021 a 2023.

6. POSSÍVEIS TENDÊNCIAS

O ano de 2023 foi marcado pelo fim da pandemia e o retorno às atividades de forma normal. A restrição da aquisição de matérias-primas, intermediários e IFAs do mercado chinês, devido à Covid-19, foi finalizado 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 farmoquímicas no Brasil.

O número de empresas não sofreu impacto, houve algumas paralisações, mas outras surgiram. Não houve nenhuma regulamentação adicional derivada da pandemia que influenciasse nesse sentido.

7. 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.

8. CONCLUSÃO

Houve no Brasil uma evolução significativa das empresas farmoquímicas quanto à aplicação das boas práticas de fabricação, desde a publicação do primeiro normativo de BPF em 2005. Esta evolução, como foi evidenciado neste relatório, foi influenciada pela publicação de guias da qualidade, padronização de



procedimentos do SNVS e auditorias da Comissão Europeia efetuadas para avaliação do arcabouço regulatório brasileiro aplicável aos insumos farmacêuticos ativos.

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

Em 2023 houve o treinamento: *Advanced QRM Training Event and Meeting of the Expert Circle* promovido pelo PICs 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.

A nova forma de classificação das inspeções implementada, para SAI, AVI e AOD, está sendo analisada para verificar o impacto desta alteração. Foi possível observar uma tendência clara quanto ao aumento de empresas classificadas como “A” (classificação de risco) até o ano de 2022, significando menores esforços por parte do SNVS no monitoramento das empresas, situação almejada pelo Sistema. Em 2023 esta situação não se manteve e deverá ser monitorada nas próximas avaliações.

Quanto à entrada da Anvisa no Programa Internacional de Racionalização de Inspeções de Boas Práticas de Fabricação e a admissão no Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme - PIC/S), já foi possível assegurar a convergência regulatória do Brasil com a situação internacional, demonstrando o fortalecimento e o reconhecimento do trabalho da Agência na área de inspeções sanitárias.