



**Agência Nacional de
Vigilância Sanitária**

RELATÓRIO INSPEÇÃO INTERNACIONAL DE FABRICANTES DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS

**Gerência de Inspeção e Certificação de
Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Produtos
GIMEP/GGIMP/ANVISA**

**Coordenação de Inspeção de Insumos
Farmacêuticos, Saneantes e Cosméticos
COISC/GIMEP/ANVISA**

Brasília, 21 de dezembro de 2012.



Diretoria

Dirceu Brás Aparecido Barbano – Diretor-Presidente
Jaime César de Moura Oliveira
José Agenor Álvares da Silva

Gerente Geral

Bruno Gonçalves Araujo Rios

Gerente

Jacqueline Condack Barcelos

Coordenação

Thais Mesquita do Couto Araujo

Equipe Técnica

Carlos César dos Santos Nogueira
Jean Carlo de Miranda
Marcela Zaquia Fraga de Castro Cassano
Marcos Antonio Ferreira Gomes
Rosimeire Pereira Alves da Cruz
Valtemir Borges da Silva



SUMÁRIO

Apresentação	04
Introdução	06
Objetivo	07
Cadastro de Insumos	07
Análise das Inspeções Realizadas	10
Cumprimento das Boas Práticas de Fabricação	23
Considerações Finais	31
Referências	33



Apresentação

É com grande satisfação que a Coordenação de Inspeção de Insumos Farmacêuticos, Saneantes e Cosméticos (COISC/GIMED/GGIMP) apresenta o primeiro Relatório Inspeção Internacional de Insumos Farmacêuticos Ativos.

A partir dos dados e diagnósticos deste primeiro Relatório foi possível observar um avanço significativo nas ações de inspeção, comprovando que este é o caminho certo para a garantia da qualidade dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) comercializados no Brasil.

Comparando com informações obtidas de outros Órgãos e Autoridades Sanitárias de outros países, a Anvisa vem se estabelecendo com informações importantes para o controle sanitário dessas substâncias.

Essas informações foram compartilhadas com Associações que representam os fabricantes e distribuidores de insumos do país, servindo também para atualizá-los dos avanços nesse campo de atuação.

Quanto ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), os dados apresentados demonstram a necessidade eminente de melhorias, principalmente no que tange às áreas de Garantia da Qualidade e Controle de Qualidade das empresas fabricantes de IFAs, sendo estes dois aspectos extremamente importantes para produção de um insumo de qualidade.

A COISC espera que o compartilhamento desses dados possa ser útil e que contribua para melhoria do processo de qualificação dos fornecedores de IFAs, requisito que possui impacto direto na qualidade dos medicamentos produzidos. Um dos objetivos da qualificação é garantir a qualidade dos insumos, por meio da avaliação do sistema de garantia da qualidade dos fornecedores, verificando o seu atendimento às BPF, aos controles analíticos específicos, aos procedimentos e distribuição, fracionamento, embalagem, armazenagem e transporte dos insumos.

No que se refere à estabilidade dos insumos, vale destacar que muitas empresas fabricantes de IFAs ainda não realizam estudos em condições de Zona IVb, zona climática em que o Brasil se encontra. Os estudos de estabilidade e fotoestabilidade dos insumos possuem grande impacto no produto final, além de promover maior controle e segurança na produção desses produtos, que visam atender ao mercado farmacêutico, sendo um fator primordial na cadeia de produção do medicamento. A Resolução RDC nº 57 de 17 de novembro de 2009 coloca como item obrigatório a apresentação do relatório de estabilidade e fotoestabilidade no ato do registro do IFA.

A Anvisa também tem dado importantes passos em parcerias e cooperações técnicas com outras Autoridades Sanitárias, o que gera troca de informações e experiências, possibilitando aumento do conhecimento técnico e aprimoramento das ações de inspeção.

A COISC destaca a importância do cadastro de insumos e a necessidade de dar continuidade ao processo de inspeção, ferramenta essencial para melhoria dos processos e fabricação de IFAs e garantia de tratamento igualitário para empresas fabricantes nacionais e estrangeiras.



Finalmente, este Relatório também aprofunda a discussão sobre a necessidade de avanços na realização das inspeções e compartilhamento dessas informações com a sociedade, incluindo todo o setor regulado.

A COISC pretende apresentar anualmente os resultados das inspeções, os avanços ocorridos e as medidas que podem ser adotadas para a melhoria contínua da qualidade dos insumos farmacêuticos fabricados, comercializados e utilizados pelas empresas instaladas em território nacional.



1. INTRODUÇÃO

Os insumos farmacêuticos ocupam um lugar estratégico no mercado econômico, sendo um dos elementos da cadeia de produção farmacêutica essencial para assegurar a qualidade dos medicamentos.

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, sendo a Coordenação Técnica do Programa de caráter permanente e exercida pela Gerência de Projetos da Gerência de Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e Produtos. Em 2006, por meio da Portaria 350/06, foi formalizada a criação de uma área específica para desenvolver atividades relacionadas ao tema, ou seja, a Coordenação de Inspeção de Insumos.

Dentre os fatores considerados pela Diretoria Colegiada da Anvisa para criação do Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos, bem como para definição das diretrizes que estabeleceram suas bases, está o fato de que o mercado brasileiro é um grande produtor de medicamentos e que existia a necessidade de um maior controle sanitário dos insumos utilizados em todo território nacional.

Desde a publicação da Lei no. 6360 de 23 de setembro de 1976, já estava previsto o registro de insumos farmacêuticos ativos. Considerando a necessidade de regulamentar o registro de insumos farmacêuticos ativos no Brasil e a fim de aprimorar o controle da qualidade desses produtos no país e os requisitos sanitários para garantia de eficácia e segurança dos medicamentos, foi publicada a Resolução RDC 57 de 17 de novembro de 2009.

Com a publicação da Resolução RDC nº. 57/2009 que dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) foi estabelecida a necessidade de apresentação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) no momento do registro do insumo. Adicionalmente, foi publicada a Instrução Normativa IN nº 15/2009 que dispõe sobre os prazos, o cronograma e as prioridades para a primeira etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA). Essa instrução normativa estabeleceu inicialmente uma lista de 20 insumos prioritários para registro e conseqüentemente a necessidade da realização de inspeção dos produtores. Segue abaixo a lista dos 20 insumos prioritários para registro atualmente no Brasil:

1. ciclosporina
2. clozapina
3. cloridrato de clindamicina
4. ciclofosfamida
5. ciprofloxacino
6. metotrexato
7. carbamazepina
8. carbonato de lítio
9. fenitoína
10. fenitoína sódica
11. lamivudina
12. penicilamina
13. tiabendazol
14. efavirenz
15. nevirapina



16. rifampicina
17. ritonavir
18. zidovudina
19. aciclovir
20. ampicilina

As inspeções internacionais tiveram como marco regulatório a publicação da Resolução RDC nº 29, de 10 de agosto de 2010, que dispõe sobre certificação de Boas Práticas de Fabricação para fabricantes internacionais de insumos farmacêuticos ativos, estabelecendo regras claras para a certificação de Boas Práticas de Fabricação de fabricantes internacionais de insumos farmacêuticos ativos, a partir da realização de inspeções em estabelecimentos fabricantes de insumos farmacêuticos ativos instalados fora do país, que pretendam exportar seus insumos, ou os medicamentos que os contenham, para o Brasil.

Quanto à inspeção e certificação internacional, a relevância desse processo se dá pela necessidade de avaliação das plantas estrangeiras mediante a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), seguindo os mesmos requisitos adotados para avaliação das empresas localizadas em território nacional.

Atualmente verifica-se que o país depende da importação de insumos farmacêuticos ativos, sendo responsável pela fabricação de aproximadamente 2% dos insumos farmacêuticos ativos utilizados na fabricação de medicamentos comercializados.

Cabe ressaltar que o mesmo regulamento utilizado para verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação das empresas estrangeiras, também é utilizado durante as inspeções das empresas nacionais. A Resolução RDC nº 249, de 13 de setembro de 2005, determina a todos os estabelecimentos fabricantes de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico das Boas Práticas de Fabricação de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos.

2. OBJETIVO

O objetivo desse relatório é dar transparência ao processo de inspeção iniciado em outubro/2010, fornecer um panorama do processo de inspeção internacional e apresentar os avanços alcançados e a importância das inspeções para garantia da qualidade dos insumos comercializados e utilizados no país.

3. CADASTRO DE INSUMOS

O cadastro de insumos farmacêuticos ativos foi estabelecido pela Resolução RDC nº. 30 de 15 de maio de 2008, a qual concedia inicialmente um prazo de 180 (cento e oitenta) dias para que as empresas iniciassem o cadastro. Ocorreram prorrogações e o prazo final foi encerrado em 13/07/2009.

O objetivo do cadastro é identificar os insumos farmacêuticos ativos utilizados no Brasil, suas especificações, fabricantes, importadores, fracionadores e distribuidores. Trata-se de um banco de informações sobre os insumos farmacêuticos ativos produzidos ou comercializados no Brasil, que é constantemente atualizado.



Todos os IFAs comercializados pelas empresas que exerçam atividades de fabricar, importar, exportar, fracionar, armazenar, expedir e distribuir IFAs devem ter o seu cadastro atualizado junto à Anvisa.

De posse dessas informações, a COISC possui uma ferramenta importante para o planejamento das inspeções internacionais e para a identificação de insumos comercializados ou importados pelas empresas, não apenas fabricantes/importadoras de IFAs mas também pelas empresas fabricantes de medicamentos (Gráficos 01 e 02).

É possível ainda, identificar os países mais exportadores de IFAs, país fabricante, a forma de obtenção do IFA (Síntese, Extração, Semi-síntese, Fermentação/Biotecnológico), natureza (químico, biológico), estado físico (cristalino, amorfo), composição do material (anidro, hidratado), polimorfismo e quiralidade.

Essas informações têm permitido a visualização dos dados referentes aos insumos utilizados no país e têm sido úteis como base para ações de fiscalização e inspeção de fabricantes internacionais, além de possibilitar um mapeamento dos IFAs comercializados no Brasil e os importados.

Com a ferramenta de Cadastro, foi possível identificar as empresas que solicitaram inspeção internacional e aquelas que ainda não solicitaram, e dessa forma podem ser geradas ações em conjunto com a área responsável pelo Registro de Insumos, podendo auxiliar principalmente na avaliação das novas listas prioritárias para registro de insumos.

Gráfico 1: Países onde estão os fabricantes de IFAs mais cadastrados

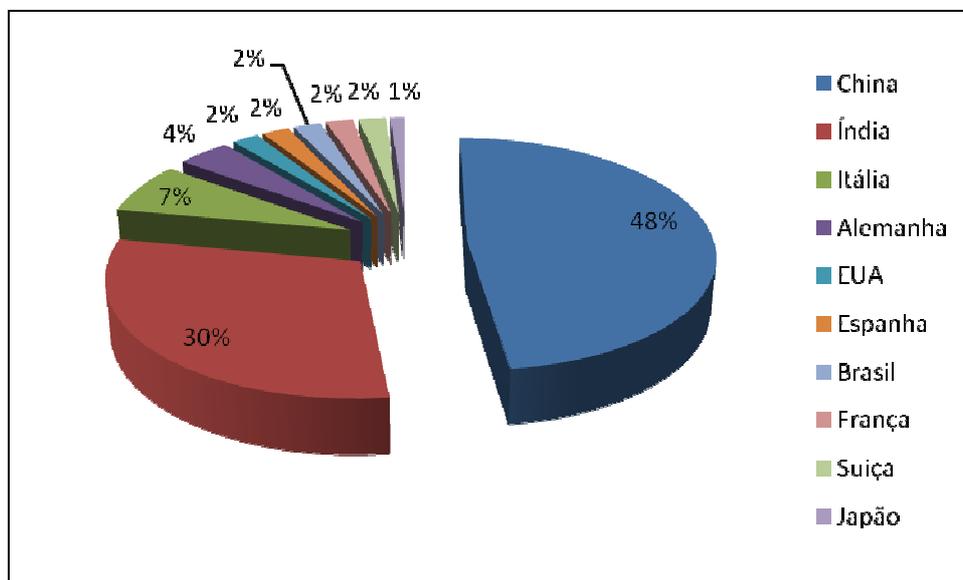
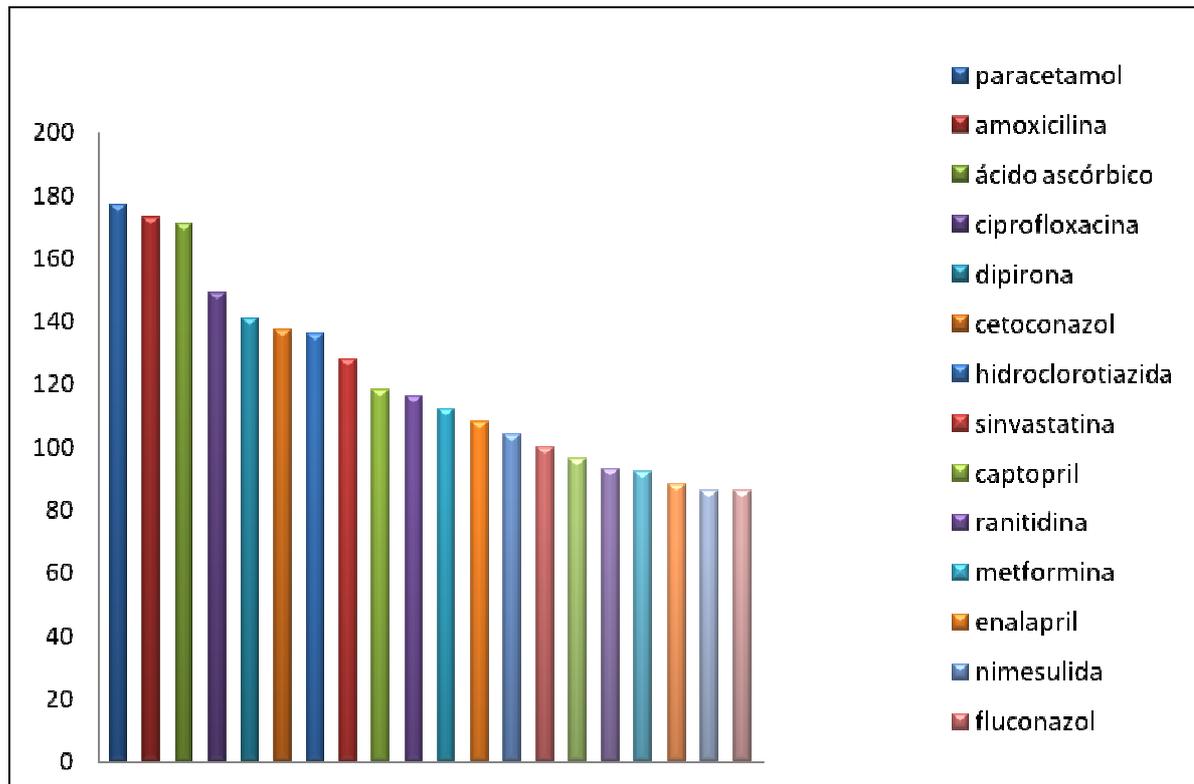
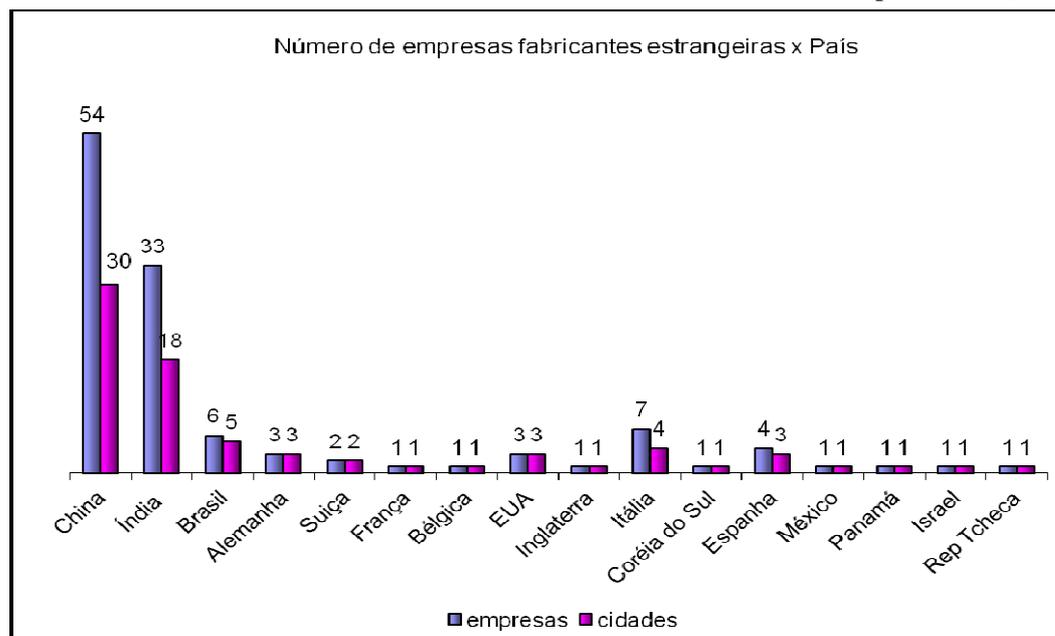


Gráfico 02: Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) mais cadastrados



A partir da lista de 20 insumos prioritários (IN 15/09), realizou-se um planejamento inicial, onde foi estimado o quantitativo de inspeções a serem realizadas e em que países e respectivas cidades utilizando-se como ferramenta o banco de dados do cadastro de insumos (Gráfico 03).

Gráfico 03: Países onde estão localizados os fabricantes dos IFAs da lista de prioridade (IN nº 15/2009).



Segundo o gráfico, a expectativa era a de realização de inspeção em 119 empresas. Ao estabelecer um cruzamento das informações das inspeções internacionais

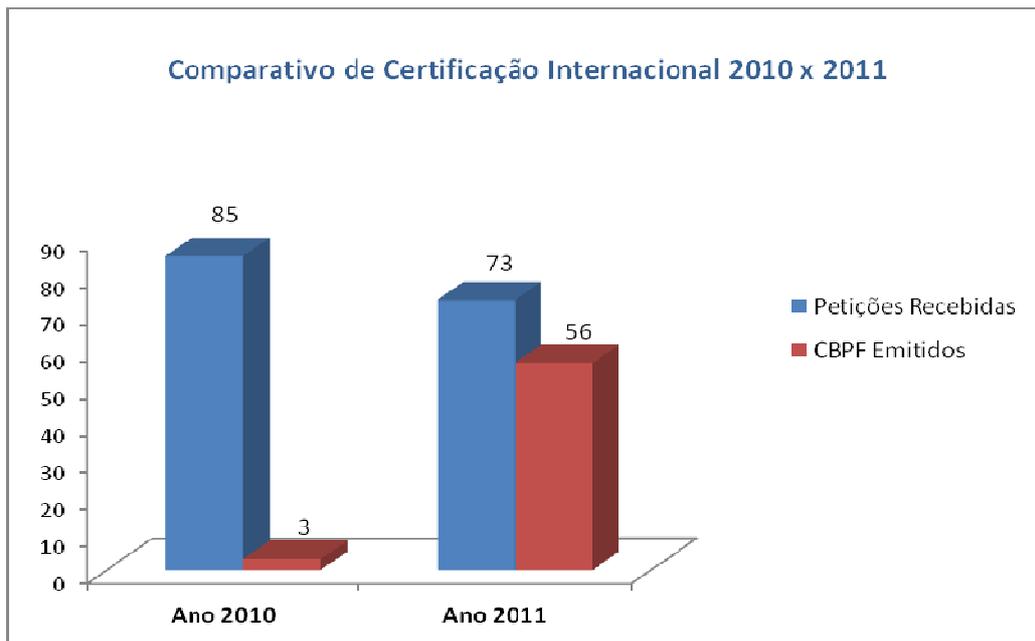


realizadas/peticionadas e o cadastro de empresas, puderam ser identificadas quais as empresas ainda não fizeram o peticionamento de CBPF e qual a estimativa do número de inspeções internacionais a serem realizadas no ano seguinte.

4. ANÁLISE DAS INSPEÇÕES REALIZADAS

O peticionamento por parte das empresas solicitantes teve seu início em junho/2010, e a realização das inspeções foi iniciada em outubro/2010. O Gráfico 04 ilustra o número de petições e as certificações ocorridas em 2010 e 2011.

Gráfico 04: Comparativo de petições de CBPF de Fabricantes Internacionais de Insumos 2010 x 2011.



Foi recebido pela área um total de 85 petições em 2010, principalmente nos meses de novembro e dezembro. No ano de 2011 houve a entrada de petições de forma menos concentrada.

Quadro 01: Petições recebidas e CBPF emitidos no período de Junho/2010 a Dezembro/2011

Assunto	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Petições Recebidas	1	1	6	0	2	19	56	19	3	3	7	5	7	7	4	1	6	2	9	158
CBPF Emitidos	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	18	5	6	9	11	1	3	3	59

Até o mês de fevereiro de 2012, foram recebidas 164 petições, contabilizando 81 empresas estrangeiras, tendo sido realizadas 54 inspeções, com certificação de 30 empresas (59 CBPFs emitidos), conforme o Gráfico 5. Considerando que, de acordo com o cadastro, a expectativa era de inspeção de 119 empresas, verifica-se um número bem menor de pedidos de inspeção, evidenciando que pode estar ocorrendo um movimento no mercado quanto à avaliação dos seus fornecedores.

O Gráfico 05 apresenta a situação das petições recebidas referentes aos pedidos de certificação de farmoquímicas estrangeiras e o Gráfico 06 a situação das empresas inspecionadas. A Anvisa tem recebido petições de certificação de produtores de insumos que estão fora da lista dos 20 insumos prioritários de registro conforme a instrução normativa IN nº 15/2009. Até o



momento foram 19 petições de insumos não prioritários. A avaliação dessas petições tem ocorrido, entretanto a prioridade para a realização de inspeções é para os produtores dos insumos que fazem parte da IN 15/2009.

Gráfico 05: Situação das Petições de Fabricantes Internacionais de Insumos - 2010 a 2011.

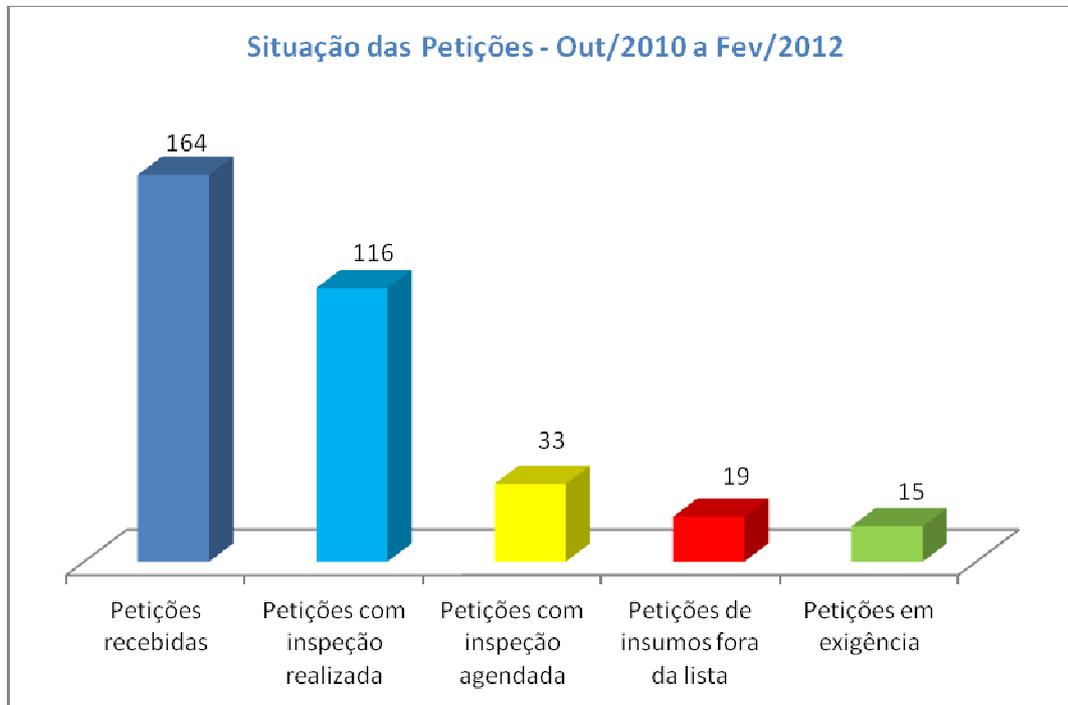
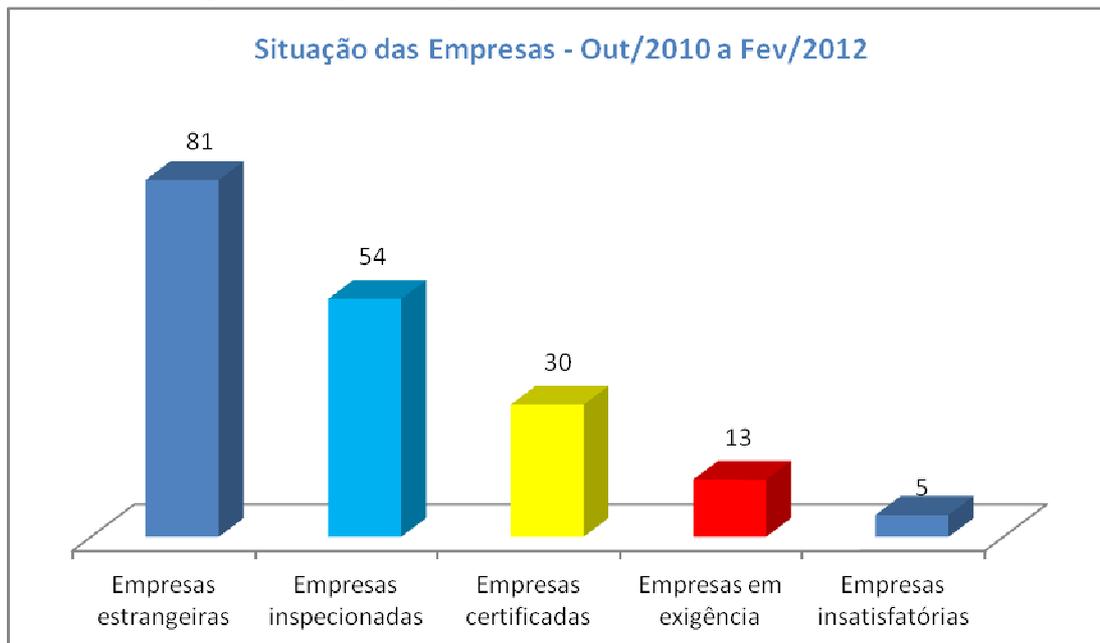


Gráfico 06: Situação das Empresas Inspeccionadas - Fabricantes Internacionais de Insumos - 2010 a 2011.



Avaliou-se ainda o quantitativo de petições por país e por insumos, evidenciando qual o insumo mais inspecionado e também o país onde estão instaladas as empresas que têm o maior número de petições de CBPF solicitadas (Gráficos 07 e 08). Esses dados corroboram a análise



prévia realizada com o apoio da ferramenta de Cadastro de insumos apresentada no item 3, retratando a realidade dos insumos importados descritos na lista de prioridades.

Gráfico 07: Número de Petições de CBPF por País - out/2010 a fev/2012.

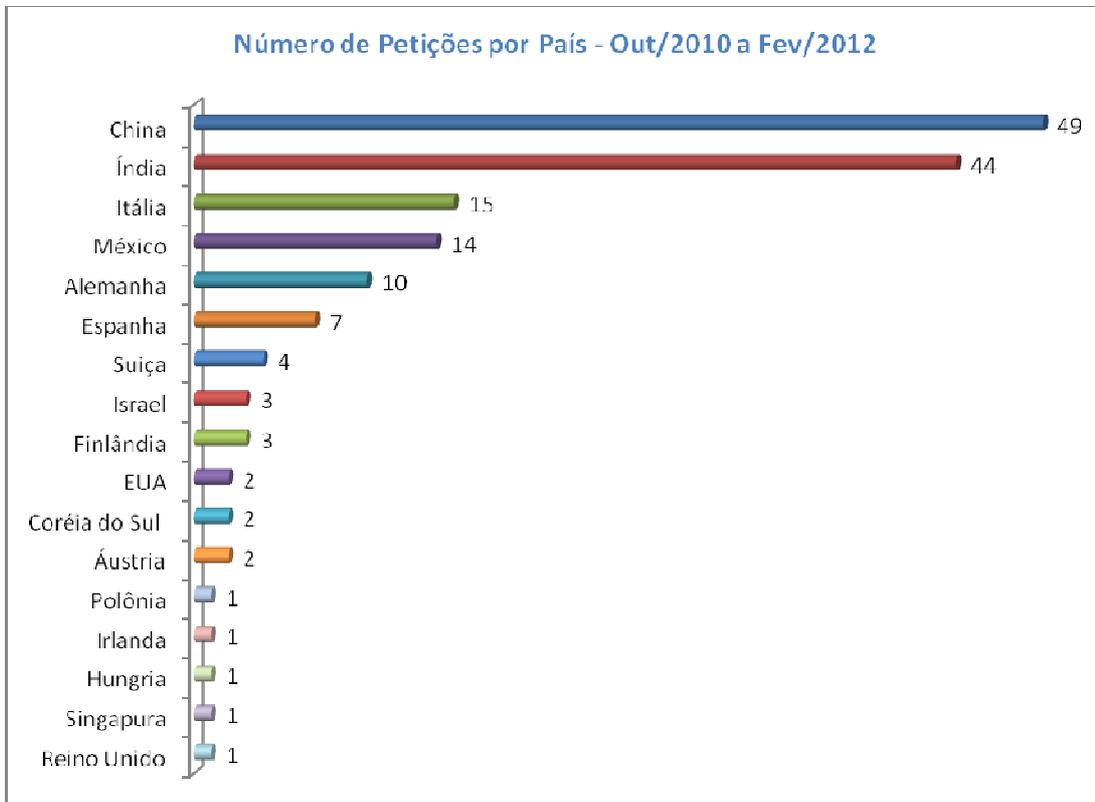
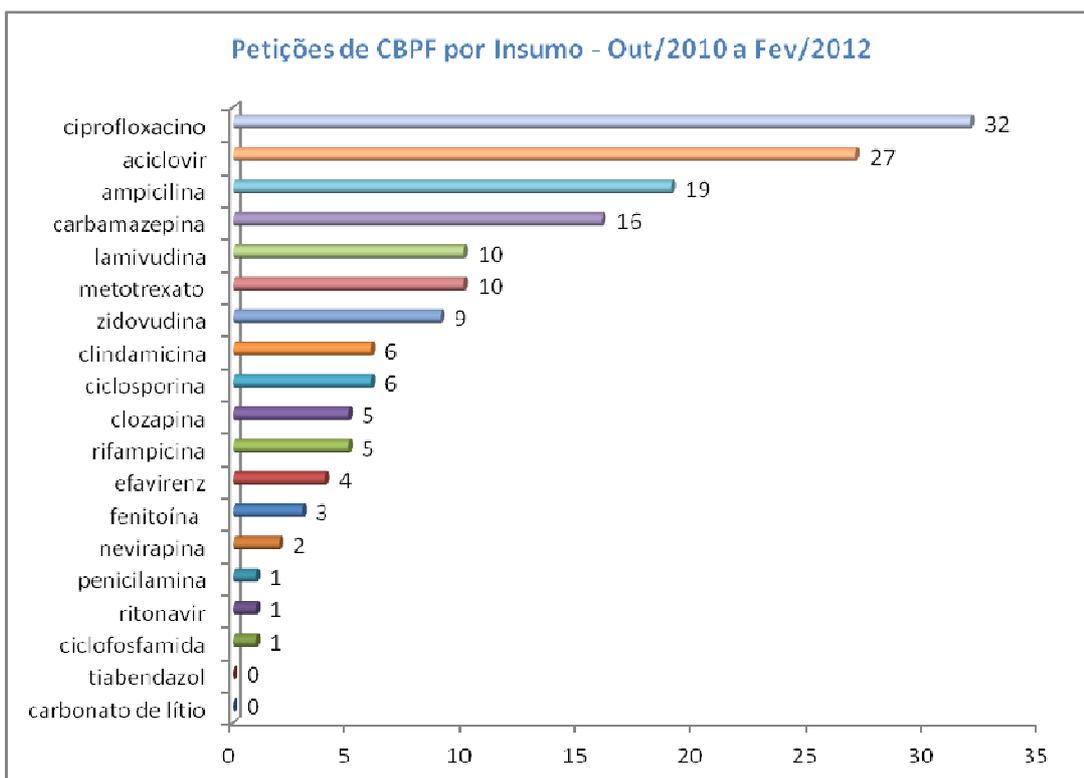


Gráfico 08: Número de Petições de CBPF por Insumo - out/2010 a fev/2012.

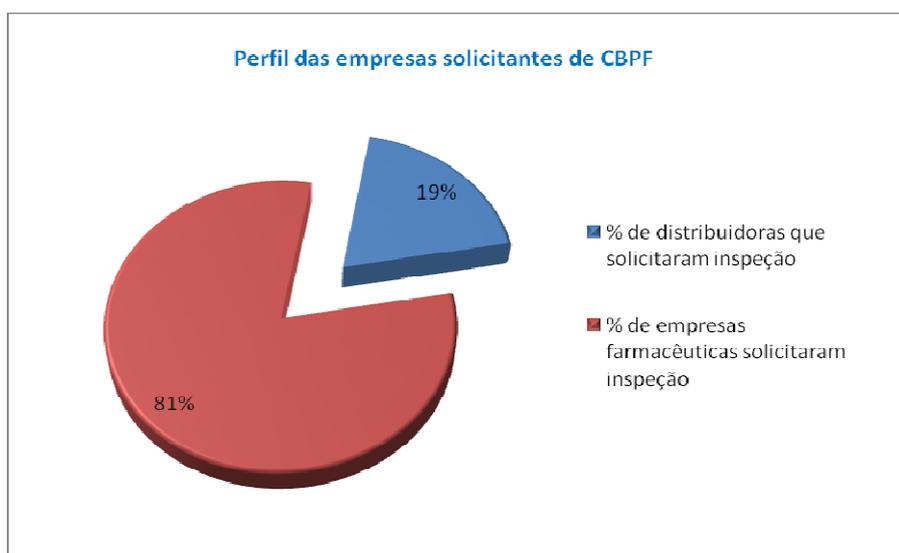




Não houve nenhuma petição para os insumos tiabendazol e carbonato de lítio. No caso do carbonato de lítio não é permitida, atualmente, a importação conforme Portaria CNEN nº 279, de 05 de dezembro de 1997, dessa forma todo o carbonato de lítio é produzido pelo Brasil, sendo que as empresas nacionais devem ser certificadas e devem registrar este insumo seguindo as mesmas regras das empresas estrangeiras. No caso do tiabendazol não há restrições, entretanto nenhuma empresa solicitou até o momento.

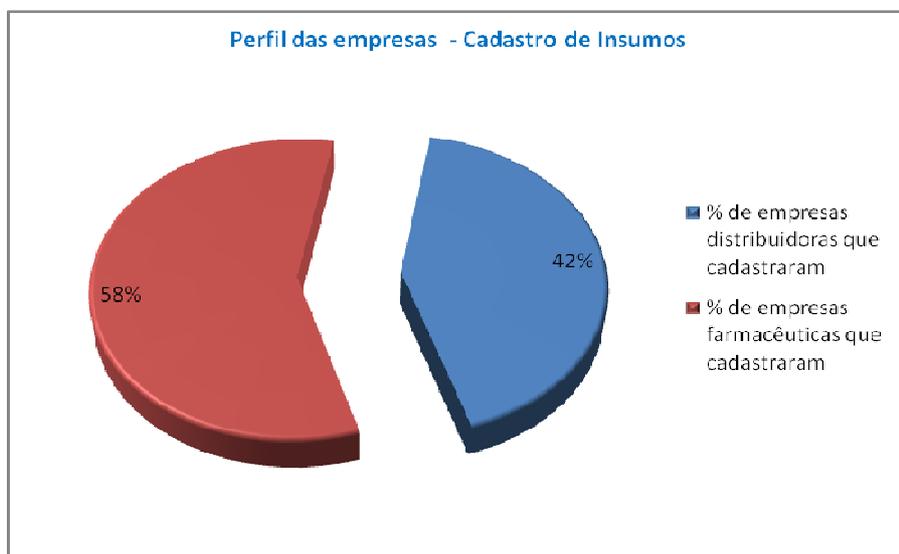
O gráfico 09 apresenta o perfil das empresas solicitantes de CBPF. Observa-se que apenas 19% das petições de certificação de BPF no exterior são provenientes de empresas importadoras/distribuidoras e 81% das petições são provenientes das empresas fabricantes de medicamentos.

Gráfico 09: Perfil das empresas solicitantes de Certificado de Boas Práticas de Fabricação



Este perfil não está de acordo com o banco de dados do cadastro de insumos, uma vez que o percentual de insumos cadastrados é similar entre as empresas distribuidoras e as indústrias farmacêuticas (Gráfico 10).

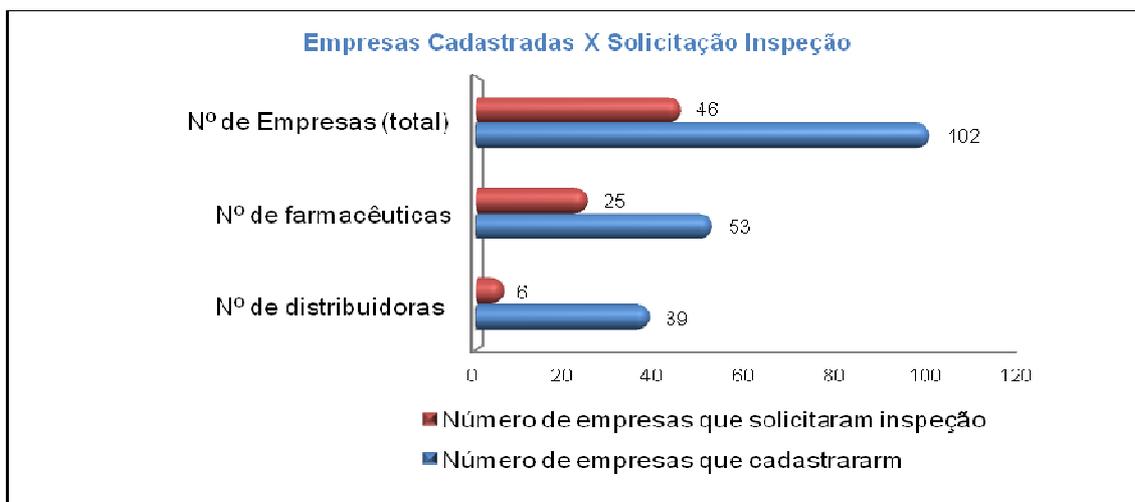
Gráfico 10: Perfil das empresas que cadastraram os insumos constantes da IN 15/09 – Cadastro de Insumos





O gráfico 11 sintetiza as informações dos gráficos 09 e 10 ilustrando o número de empresas distribuidoras de insumos e de indústrias farmacêuticas que cadastraram e que solicitaram a certificação de boas práticas para as indústrias estrangeiras. Pode-se verificar que há um grande número de empresas que não peticionaram CBPF até o momento, especialmente as distribuidoras de IFAs. Este fato pode ser devido ao fato de que, embora não comercializando os insumos da lista prioritária, as distribuidoras estão mantendo os insumos cadastrados. Desta forma as empresas foram notificadas para que atualizem as informações cadastradas.

Gráfico 11: Perfil das Empresas – Cadastro de Insumos x Solicitação de Inspeção (insumos da IN 15/2009)



Outra informação relevante referente às empresas que importam IFAs é o país de origem das farmoquímicas. No caso das empresas distribuidoras de IFAs, o país de origem dos insumos cadastrados no banco de dados da Anvisa está distribuído conforme Gráfico 12. De acordo com as inspeções solicitadas até fevereiro de 2012, apenas três países configuram como fornecedores, sendo basicamente China (82%), e Índia (14%) e apenas 4% na Polônia. (Gráfico 13)

Gráfico 12: País de Origem das empresas cadastradas pelas Distribuidoras

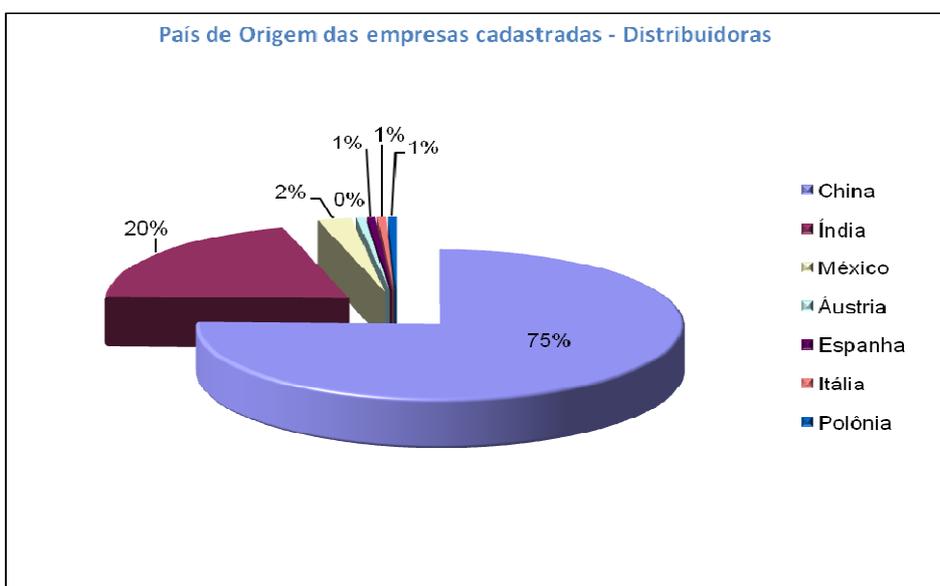
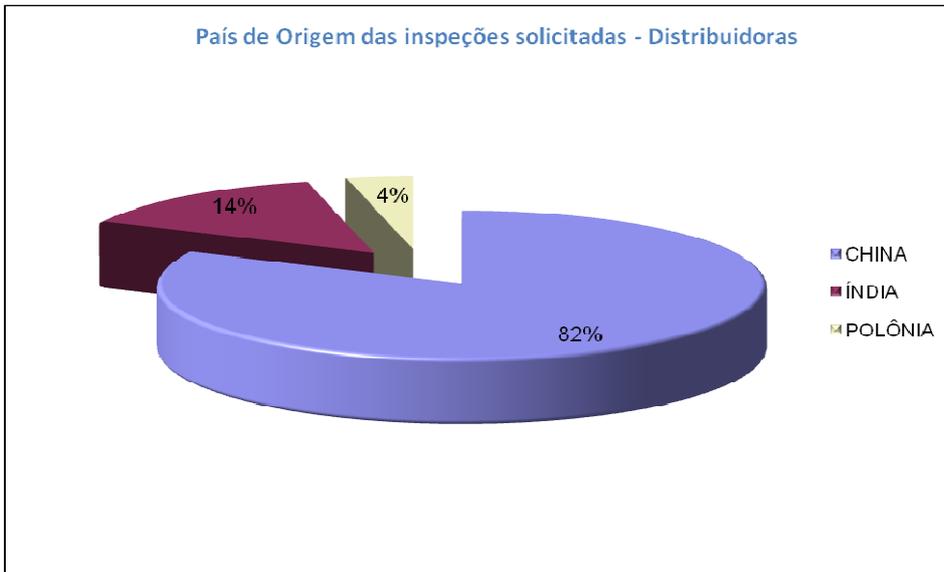


Gráfico 13: País de Origem das inspeções solicitadas pelas Distribuidoras



No caso de empresas fabricantes de medicamentos, que compram IFA diretamente do fabricante estrangeiro para uso próprio, o perfil varia um pouco, porém também destacam-se como países de origem dos insumos, a China e a Índia. No caso do cadastro de insumos, verifica-se que a China e a Índia juntas representam 75% da origem dos insumos cadastrados, seguidas de Itália (6%) e México (6%) - Gráfico 14. Porém, comparando com os pedidos de inspeção (Gráfico 14), observa-se que países como Itália (11%), Alemanha (8%) e México (7%) aparecem destacados. Além disso, a Índia suplantou a China em número de solicitações de certificação. Pode-se verificar também que há países que não constam no cadastro, isso se deve ao fato de que as empresas que importam o medicamento contendo os insumos da IN 15/2009 devem solicitar inspeção, porém não necessitam cadastrar estes insumos (RDC 30/2008).

Gráfico 14: País de Origem das empresas cadastradas por Fabricantes de Medicamentos

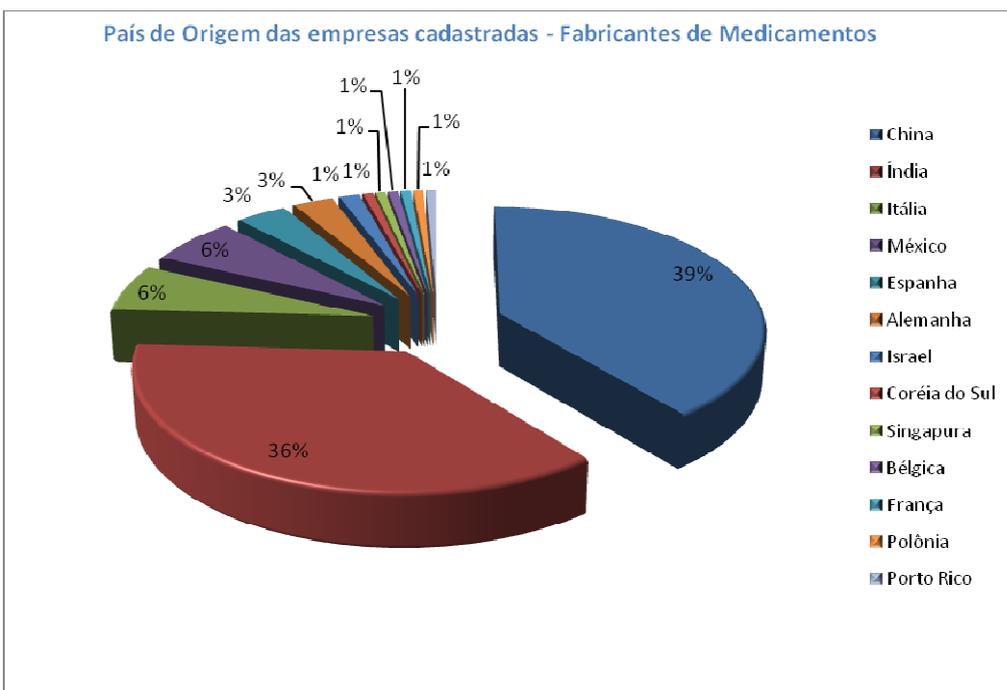
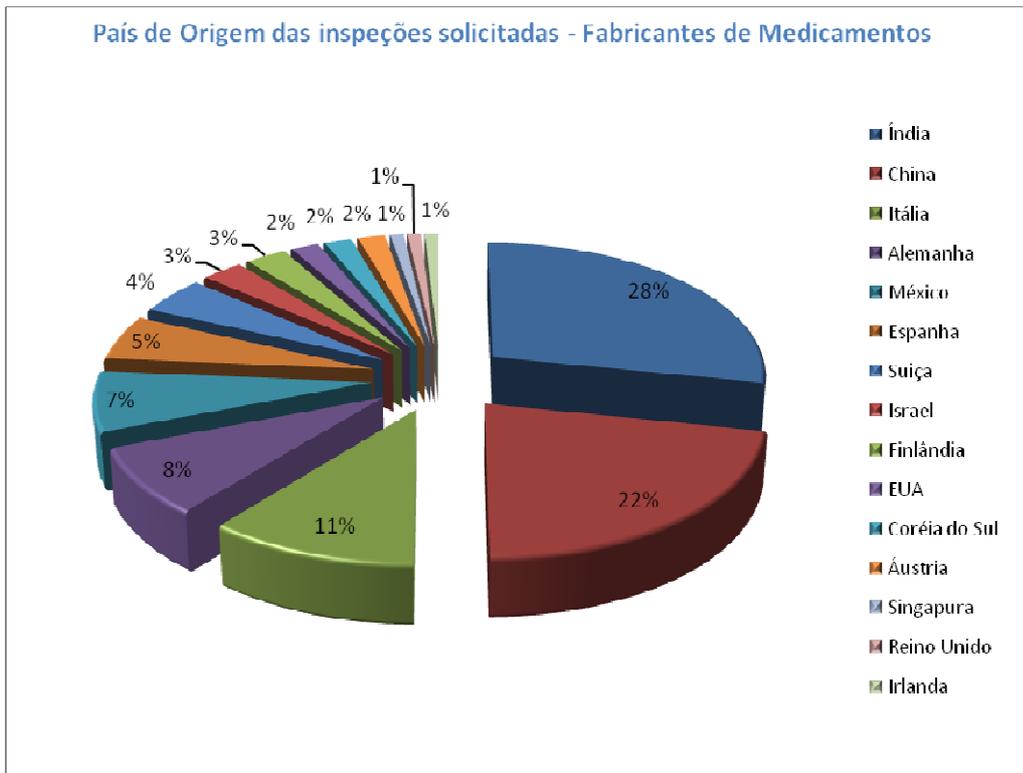


Gráfico 15: País de Origem das inspeções solicitadas por Fabricantes de Medicamentos



A seguir, os gráficos de números 16 a 49 apresentam a situação de cada insumo farmacêutico da lista da IN 15/2009 em relação ao país de origem antes e depois da obrigatoriedade de CBPF para fins de registro (RDC 57/2009). Foram coletadas informações do banco de dados do Cadastro antes da publicação da norma e os pedidos de inspeções até a data de fevereiro de 2012. Os dados referem-se ao número de cadastros registrados e ao número de petições para cada insumo.

Gráfico 16 – Aciclovir Cadastrado

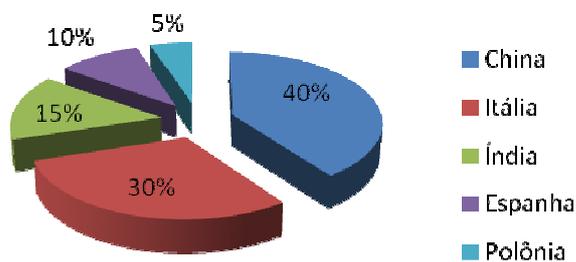


Gráfico 17 – Aciclovir Inspeções Solicitadas

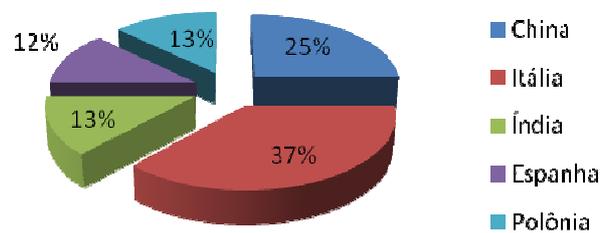




Gráfico 18 – Ampicilina Cadastrado

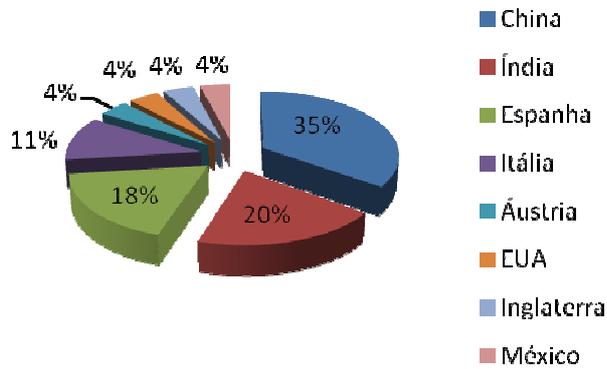


Gráfico 19 – Ampicilina Inspeções Solicitadas

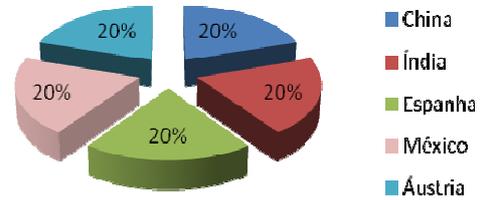


Gráfico 20 – Carbamazepina Cadastrado

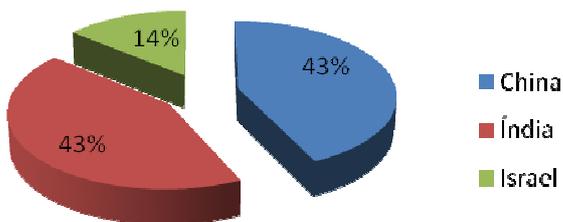


Gráfico 21 – Carbamazepina Inspeções Solicitadas

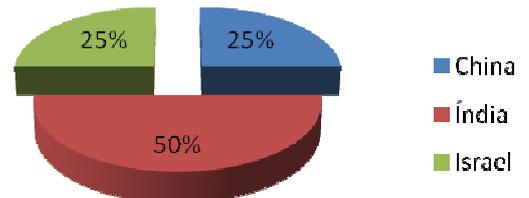
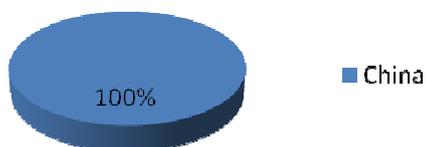


Gráfico 22 – Carbonato de lítio Cadastrado



Não houve solicitação de inspeção internacional para o carbonato de lítio.



Gráfico 23 – Ciclosporina Cadastrada

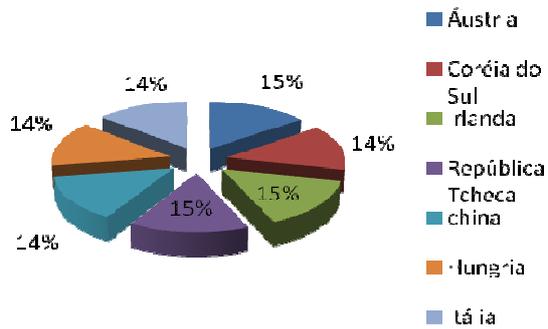


Gráfico 24 – Ciclosporina - Inspeções Solicitadas

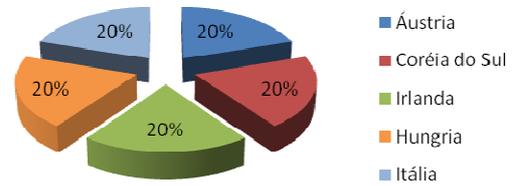


Gráfico 25 – Cloridrato de clindamicina Cadastrado

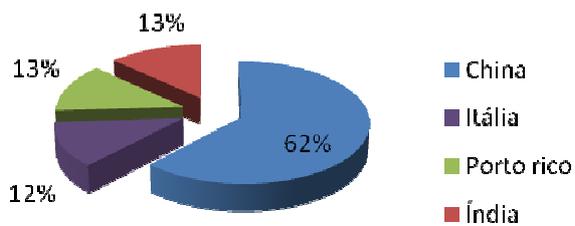


Gráfico 26 – Cloridrato de clindamicina - Inspeções Solicitadas

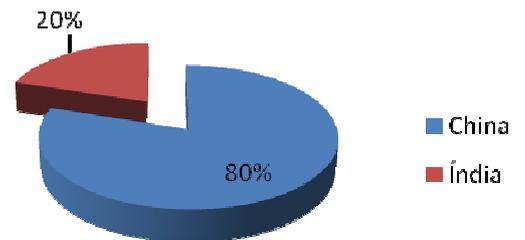


Gráfico 27 – Clozapina Cadastrada

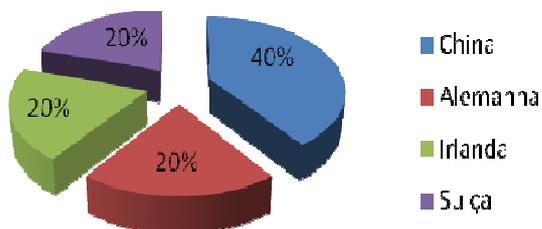


Gráfico 28 – Clozapina - Inspeções Solicitadas

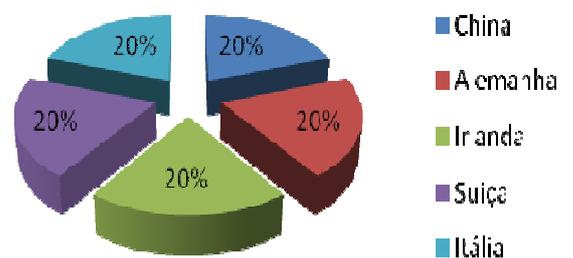




Gráfico 29 – Ciprofloxacino Cadastrado

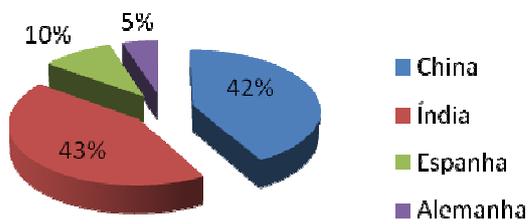


Gráfico 30 – Ciprofloxacino - Inspeções Solicitadas

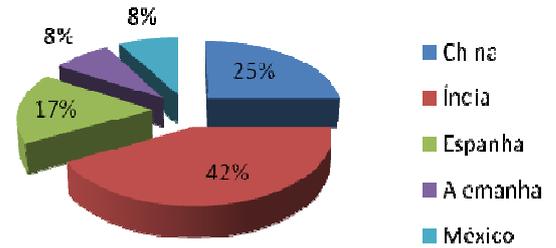


Gráfico 31 – Efavirenz Cadastrado

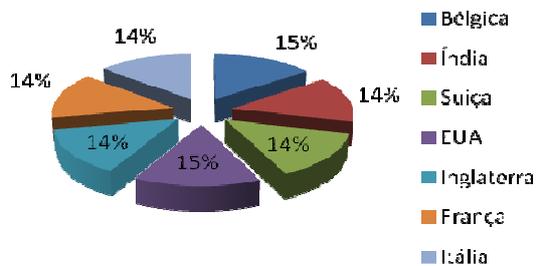


Gráfico 32 – Efavirenz - Inspeções Solicitadas

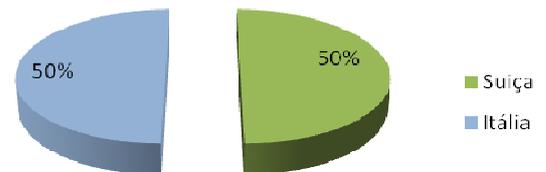


Gráfico 33 – Fenitoína/Fenitoína Sódica Cadastrado

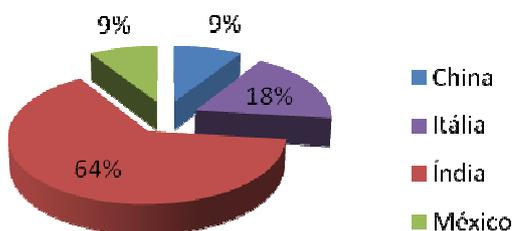


Gráfico 34 Fenitoína/Fenitoína Sódica - Inspeções Solicitadas

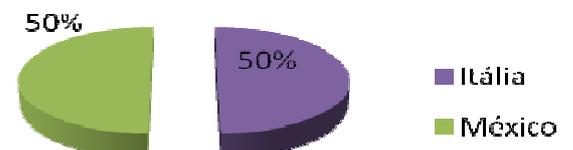




Gráfico 35 – Lamivudina Cadastrado

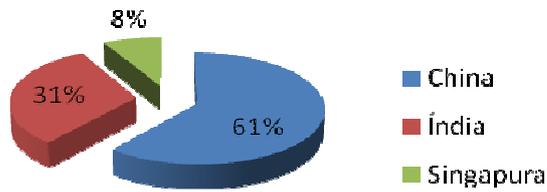


Gráfico 36 – Lamivudina - Inspeções Solicitadas

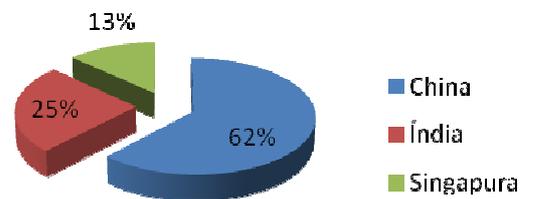


Gráfico 37 – Metotrexato Cadastrado

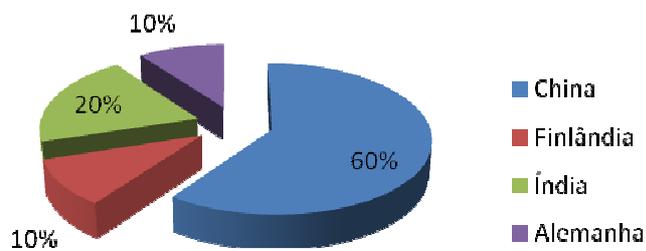


Gráfico 38 – Metotrexato - Inspeções Solicitadas

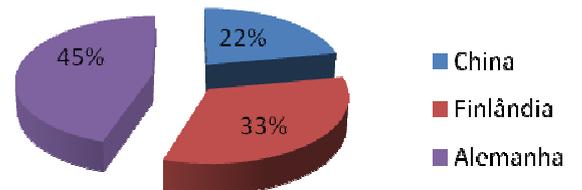


Gráfico 39 – Nevirapina Cadastrado

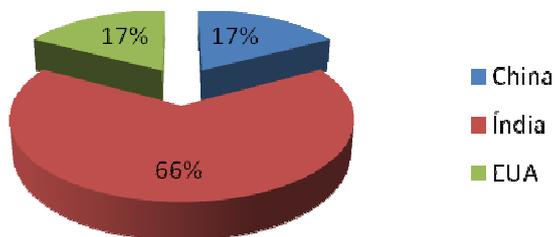


Gráfico 40 – Nevirapina - Inspeções Solicitadas

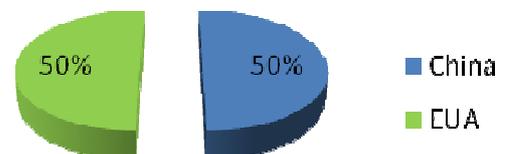




Gráfico 41 – Penicilamina Cadastrado

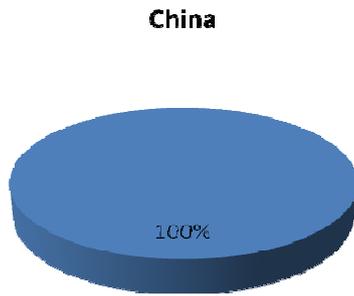


Gráfico 42 – Penicilamina - Inspeções Solicitadas

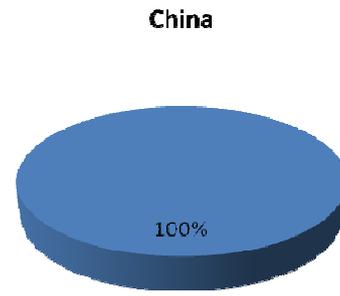


Gráfico 43 – Rifampicina Cadastrado

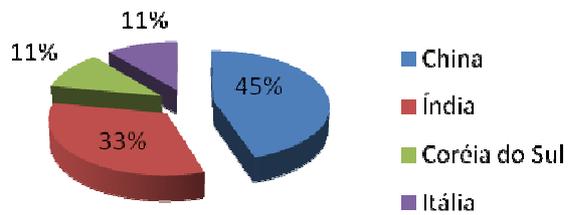


Gráfico 44 – Rifampicina - Inspeções Solicitadas

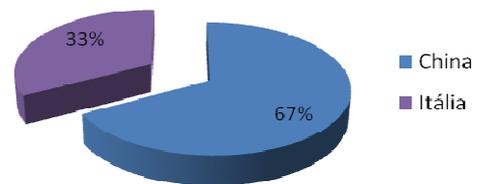


Gráfico 45 – Ritonavir Cadastrado

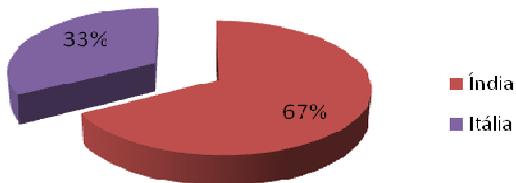
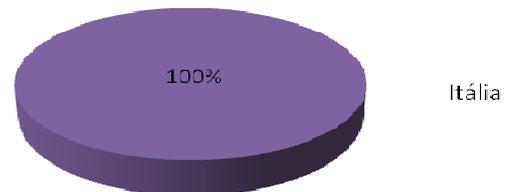
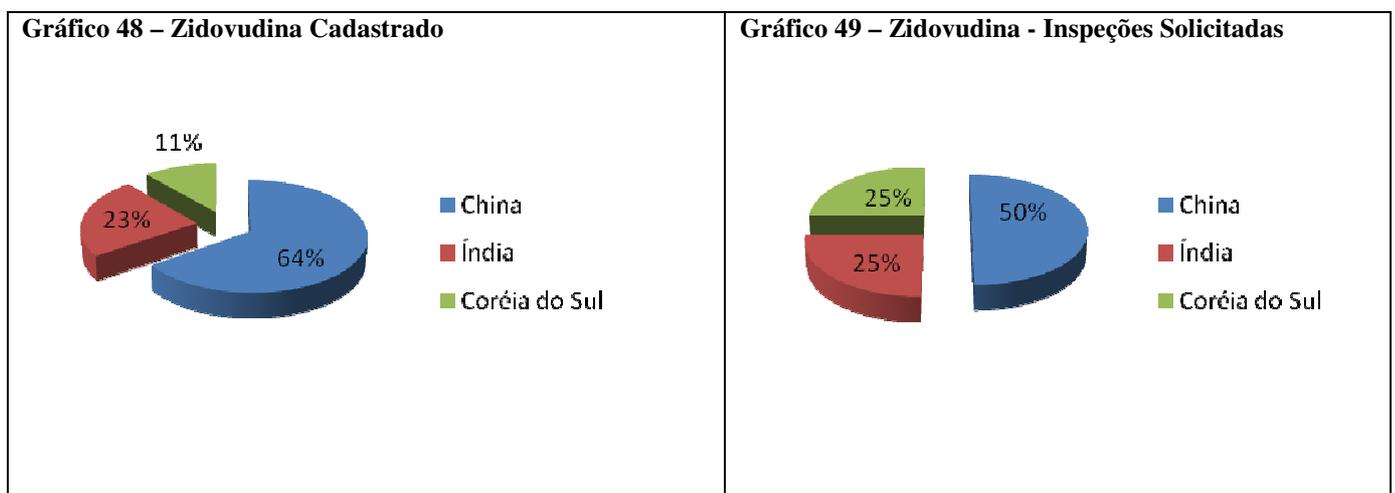
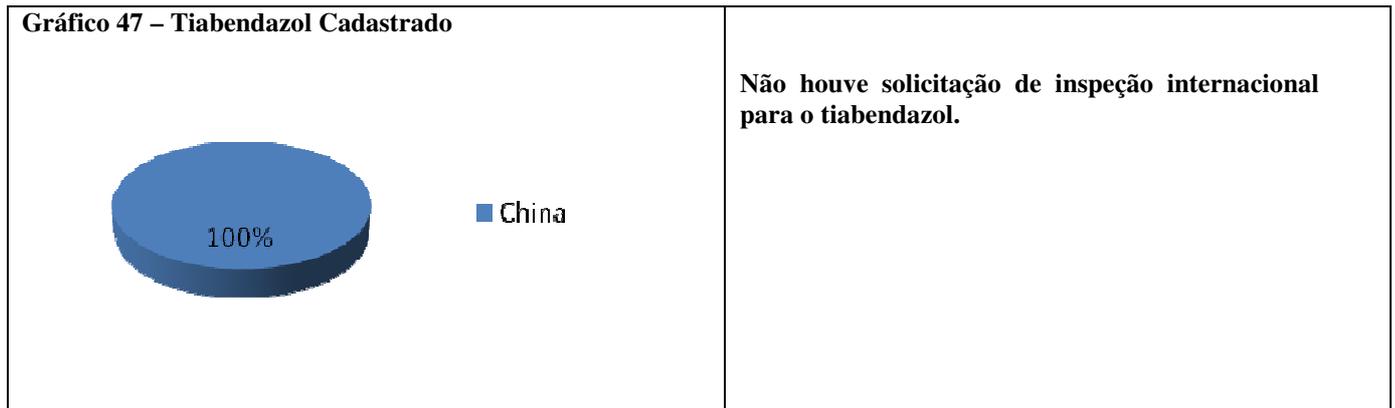


Gráfico 46 – Ritonavir - Inspeções Solicitadas





Até fevereiro de 2012, foi identificado que somente no caso dos insumos ciclosporina, clozapina e efavirenz, todas as empresas que cadastraram solicitaram inspeção para, no mínimo, uma empresa cadastrada. Para todos os outros insumos há empresas que cadastraram e não solicitaram inspeção. A ciclofosfamida não possui registro de cadastro, indicando que os medicamentos que contêm este insumo são importados ou as indústrias farmacêuticas que possuem registros destes medicamentos não cadastraram o insumo importado.

Quando comparados os dados antes e depois da publicação da RDC 57/2010 é possível visualizar claramente uma diminuição percentual em relação aos fornecedores da China. Isto pode ser explicado, quando correlacionamos a esta informação, os gráficos indicativos do perfil das empresas importadoras de insumos (Gráficos 09 a 15). Nele podemos verificar que as distribuidoras de insumos solicitaram as inspeções em apenas 19% das empresas cadastradas, sendo que quase a totalidade destas é de origem chinesa.

Podem-se verificar ainda países onde há empresas que foram solicitadas inspeções, porém não estavam no banco de dados do cadastro. Isto é devido ao fato de que as inspeções são solicitadas também para os medicamentos importados, cujos fabricantes são isentos de cadastro, conforme RDC 30/2008.

Os insumos ampicilina, ciclosporina, fenitoína e metotrexato, apesar de terem sido cadastrados por distribuidoras de insumos, não houve solicitação de inspeção por estas empresas, somente por indústrias farmacêuticas. Os insumos clozapina, efavirenz e ritonavir somente foram cadastrados e solicitadas inspeções por indústrias farmacêuticas. O insumo penicilamina somente



teve inspeção solicitada por distribuidora de insumos, apesar de haver cadastro também da indústria farmacêutica. Os outros insumos possuem registros de cadastro e petições de certificação por ambos.

Para o insumo carbonato de lítio, este é adquirido por empresas fabricantes nacionais e houve apenas um cadastro desse insumo para uma empresa estrangeira situada na China, apesar de atualmente não ser permitida a importação.

Segundo o cadastro, para o insumo, a origem é 100% da China, porém, até o momento não foram solicitadas inspeções.

Todas as empresas que não solicitaram inspeção ou que não possuem cadastro foram notificadas para atualização do cadastro ou justificar o não cadastramento/solicitação de inspeção.

5. CUMPRIMENTO DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

A partir do processo de inspeção internacional, foi possível estabelecer uma avaliação das empresas inspecionadas, quanto ao cumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação. Os aspectos considerados críticos no processo de inspeção foram divididos em itens gerais e subdivididos em itens específicos conforme o Quadro 02.

Quadro 02: Avaliação das não conformidades – Inspeção Internacional

Itens Gerais	Específicos					
Garantia da Qualidade	Gerenciamento documentação	Revisão da Qualidade	Auto-Inspeção	Reclam/devolução / recolhim.	PMV	POPs
	Controle de Mudanças	Tratamento de desvios	Treinamento	Liberação de lotes/materiais	Qualificação de fornecedor	
Controle de Qualidade	OOS/OOT	Padrões	Perfil de impurezas	Especificação	Estabilidade	
Equipamentos	Manutenção	registros uso/limpeza	Identificação	Calibração	Qualificação	
Edifícios / Instalações	Fluxos	Produção	Pesagem	Laboratório	Amostragem	Almoxarifado
Validação	Processo	Limpeza	Sistemas	Analítica		
Almoxarifados	Matérias primas	Prod. Final	Solventes	Intermediários	Amostragem	
Produção	Recuperação de material/solvente	Retrabalho/ Reprocesso	Embalagem / rotulagem	Controle de Materiais	Controle em processo	
	Dossiê de produção	Contaminação/ contaminação cruzada				
Utilidades	Sistema de Ar	Sistema de Água	Nitrogênio	Ar comprimido		
Outros						

De posse dessas informações foi possível gerar dados estatísticos de não conformidades de BPF por itens gerais e itens específicos, por empresa, por país e por insumo.

O resultado das inspeções internacionais tem demonstrado que existem empresas com desvios graves, descumprindo as Boas Práticas de Fabricação, o que representa cerca de 12% das empresas inspecionadas, que foram classificadas como em condições insatisfatórias. Das restantes,



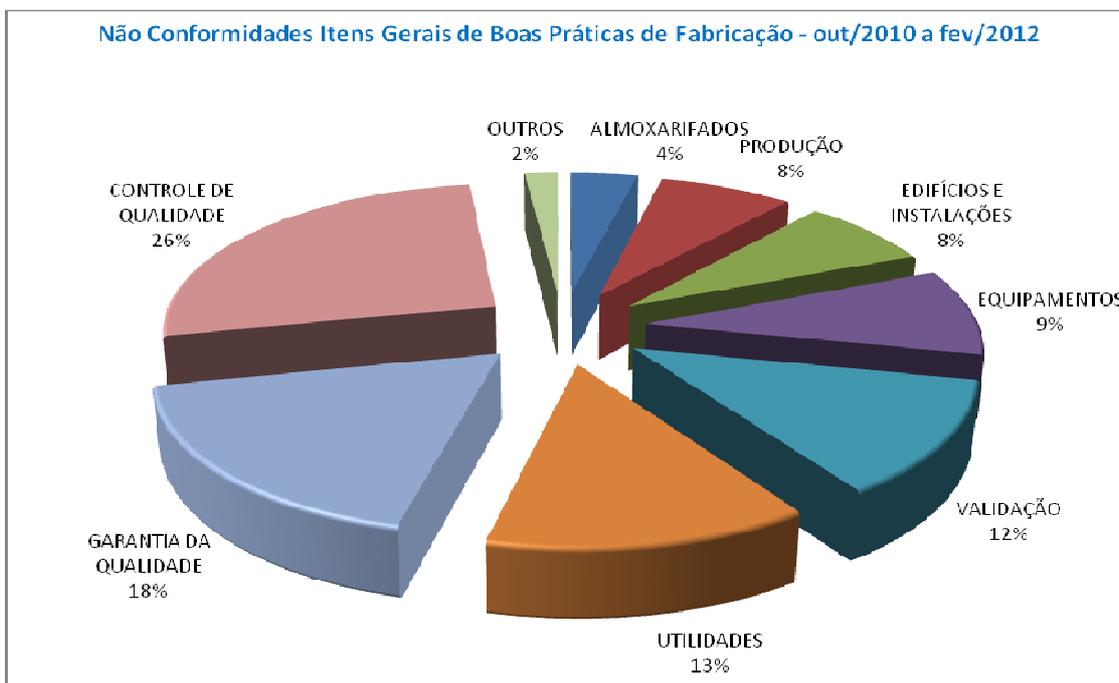
25% foram classificadas na situação de exigência e 63% foram consideradas satisfatórias. (Gráfico 50)

Gráfico 50: Resultado das Inspeções Internacionais em Fabricantes de IFAs – 2010 a 01/2012



No Gráfico 51, pode-se observar que a maior parte dos itens não cumpridos nas inspeções realizadas estão relacionados ao Controle de Qualidade (26%), à Garantia da Qualidade (18%), utilidades (13%) e validação (12%). O conjunto destes itens representa 69% das não conformidades detectadas.

Gráfico 51: Não Conformidades detectadas em Itens Gerais de BPF em empresas fabricantes de IFAs - 2010 a 02/2012.



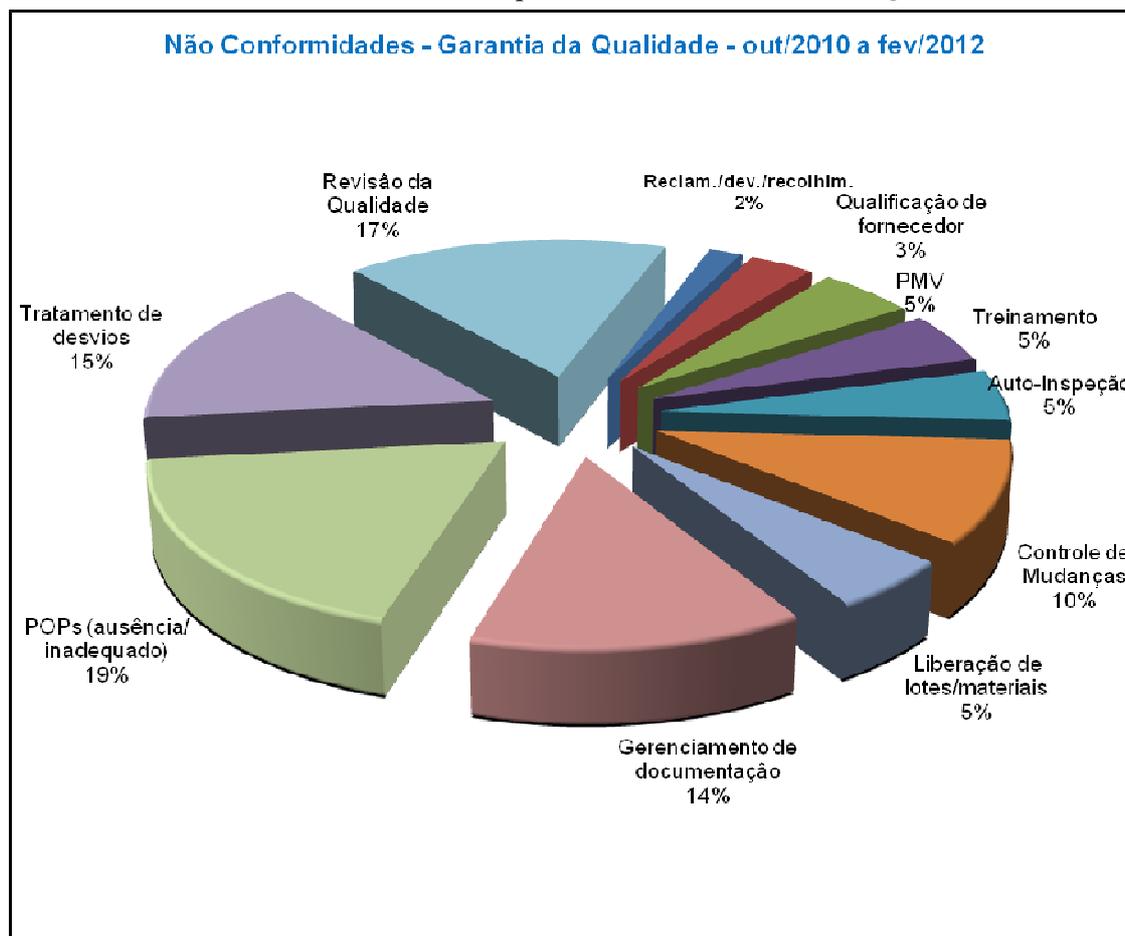


Com o desmembramento dos itens específicos da Garantia da Qualidade (Gráfico 52), foi evidenciado que os itens relacionados aos Procedimentos Operacionais Padrão (POPs), tratamento de desvios e Revisão da Qualidade dos Insumos, foram os que apresentaram maior número de não conformidades. Os itens citados são fundamentais para a garantia da qualidade do insumo farmacêutico. Foi observado que muitas empresas desconhecem como registrar os desvios, ou ainda, não tratam e/ou geram ações de acompanhamento de forma a evitar reincidências. O mesmo problema foi verificado quanto ao sistema de controle de mudanças das empresas.

Quanto à Revisão da Qualidade de Insumos, foi verificado que os relatórios sintetizam os resultados requeridos pela legislação, porém estes não são devidamente interpretados ou utilizados para melhoria das ações, não tendo sido observado, na maioria dos casos, tratamentos estatísticos dos resultados.

As não conformidades mais observadas em praticamente todas as empresas que apresentaram problemas relativos a procedimentos, foram procedimentos reais diferentes daqueles descritos ou mesmo a falta de POPs que estabeleçam claramente os processos de trabalho da empresa.

Gráfico 52: Não Conformidades em Itens Específicos de BPF – Garantia da Qualidade



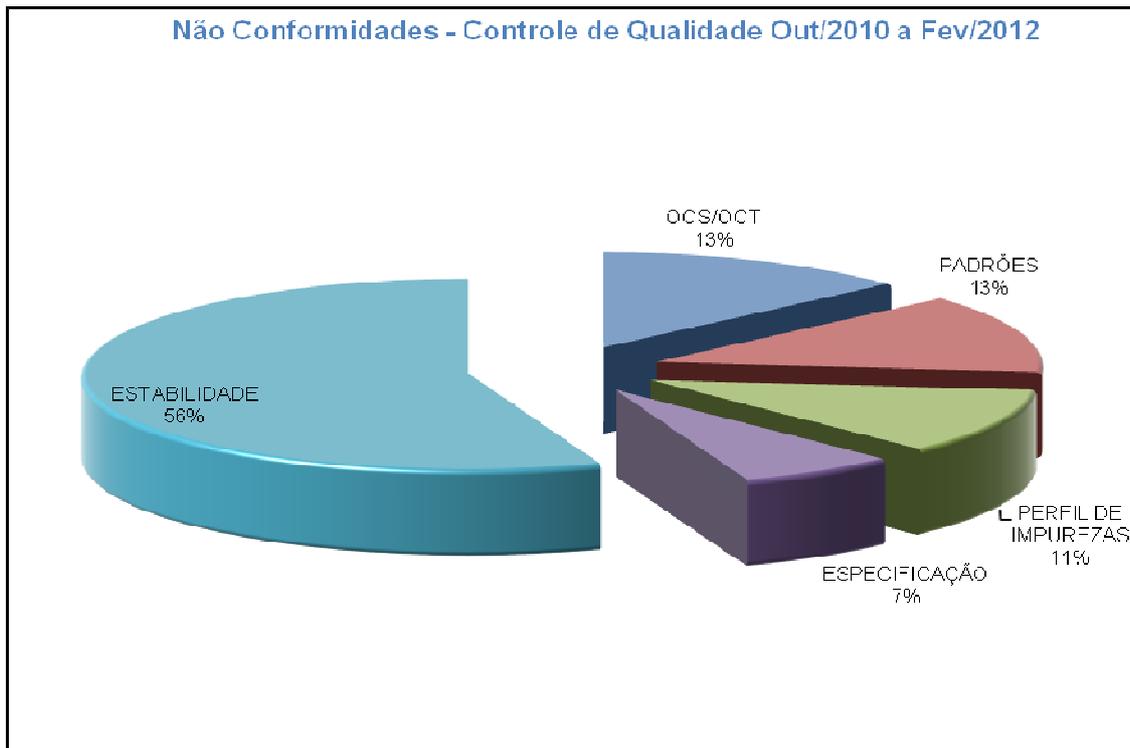
Nos itens relacionados ao Controle de Qualidade (Gráfico 53), mais da metade são relativos aos estudos de estabilidade (56%), pois muitas empresas farmoquímicas estrangeiras não realizam estudo para Zona IVb. Além disso, verifica-se também a falta de estudos que sustentem as datas de reteste dos intermediários.



A dificuldade apresentada para o devido tratamento de resultados OOS (fora de especificação) corrobora com os resultados relativos à dificuldade das empresas gerenciarem os desvios, conforme verificado nos itens de Garantia da Qualidade. Os itens relativos aos padrões (13%) são principalmente a ausência de padrões oficiais ou falta de uma certificação adequada do padrão de trabalho.

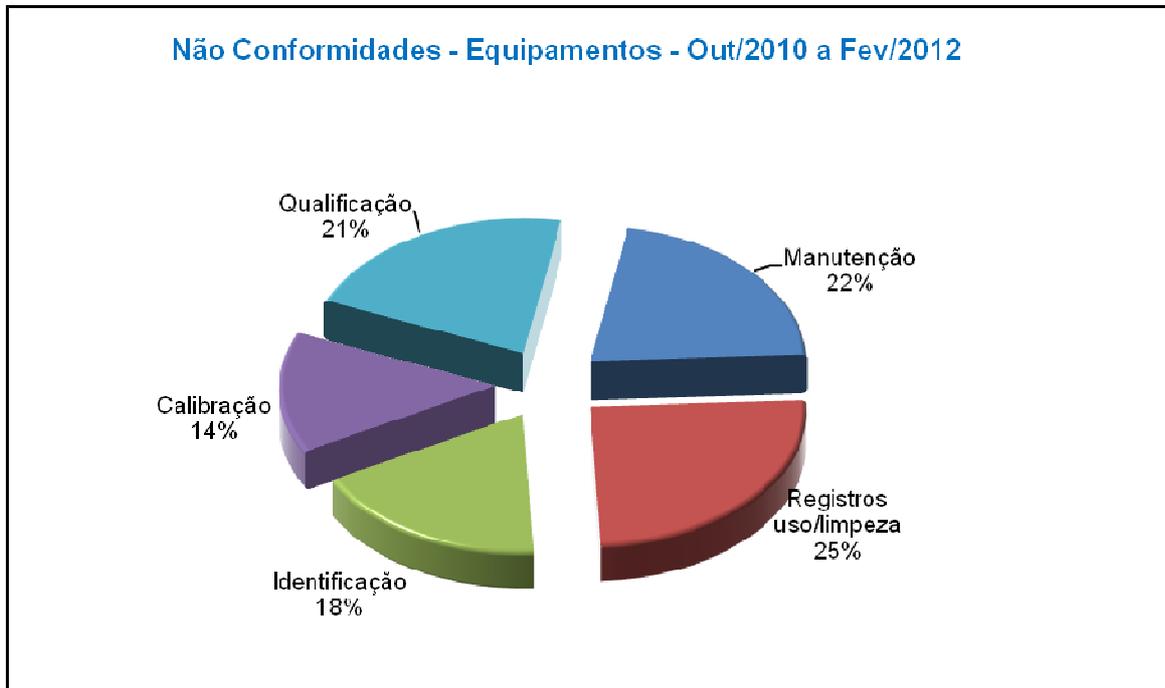
Especificações obsoletas (farmacopéias não atualizadas) e perfil de impurezas que não incluem estudos de polimorfismo, solventes residuais ou novo estudo após alterações que possuem impacto na qualidade do IFA constituem as demais não conformidades encontradas.

Gráfico 53: Não Conformidades em Itens Específicos de BPF – Controle da Qualidade



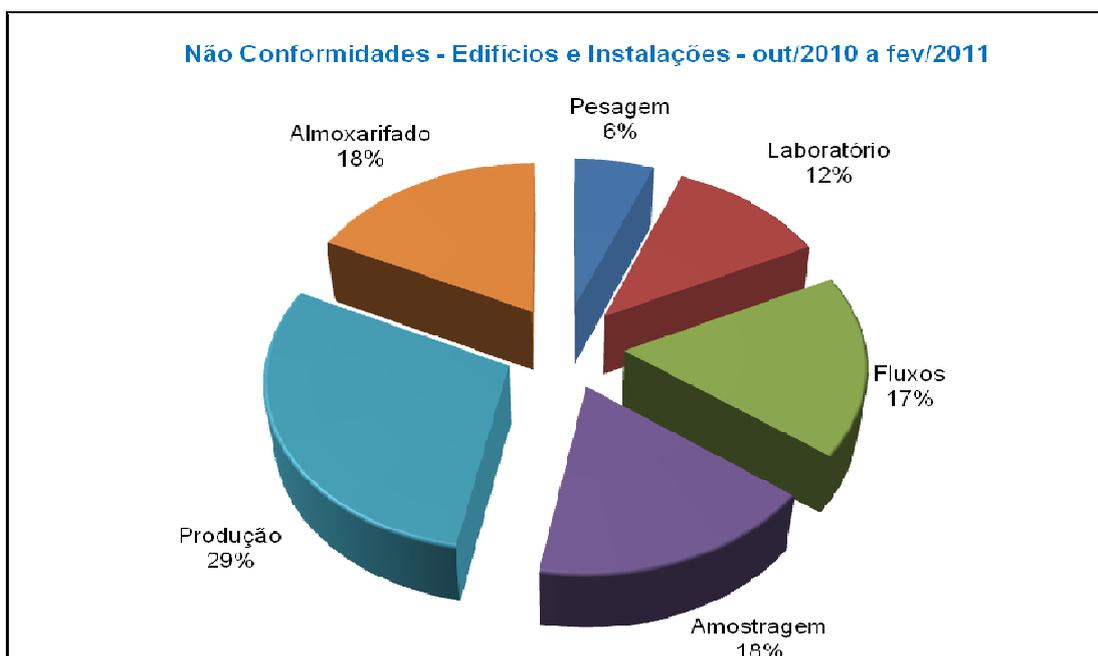
Quanto ao item geral equipamentos (Gráfico 54), os desvios ficaram bem distribuídos entre os itens elencados, porém com destaque para registros de uso e limpeza, qualificação e manutenção dos equipamentos utilizados na produção de IFAs. Foram também verificadas situações de equipamentos do Controle de Qualidade sem registros de uso e/ou limpeza, além de problemas na condução da calibração de balanças.

Gráfico 54: Não Conformidades em Itens Específicos de BPF – Equipamentos



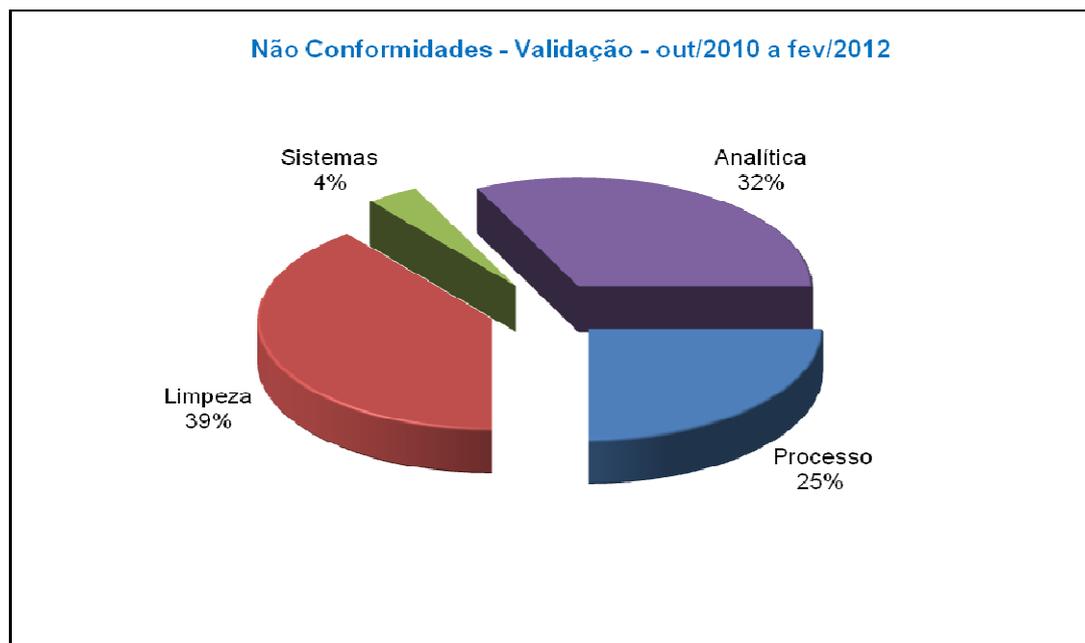
Em edifícios e instalações (Gráfico 55) destacam-se as instalações das áreas de produção, almoxarifado e amostragem não devidamente projetadas para as operações a serem executadas além de fluxos inadequados de produção possibilitando a contaminação cruzada, representando 17% das não conformidades. No caso da produção, os itens mais encontrados são relativos à correta instalação e manutenção do sistema de ar permitindo contaminações, inclusive contaminação cruzada.

Gráfico 55: Não Conformidades em Itens Específicos de BPF – Edifícios e Instalações



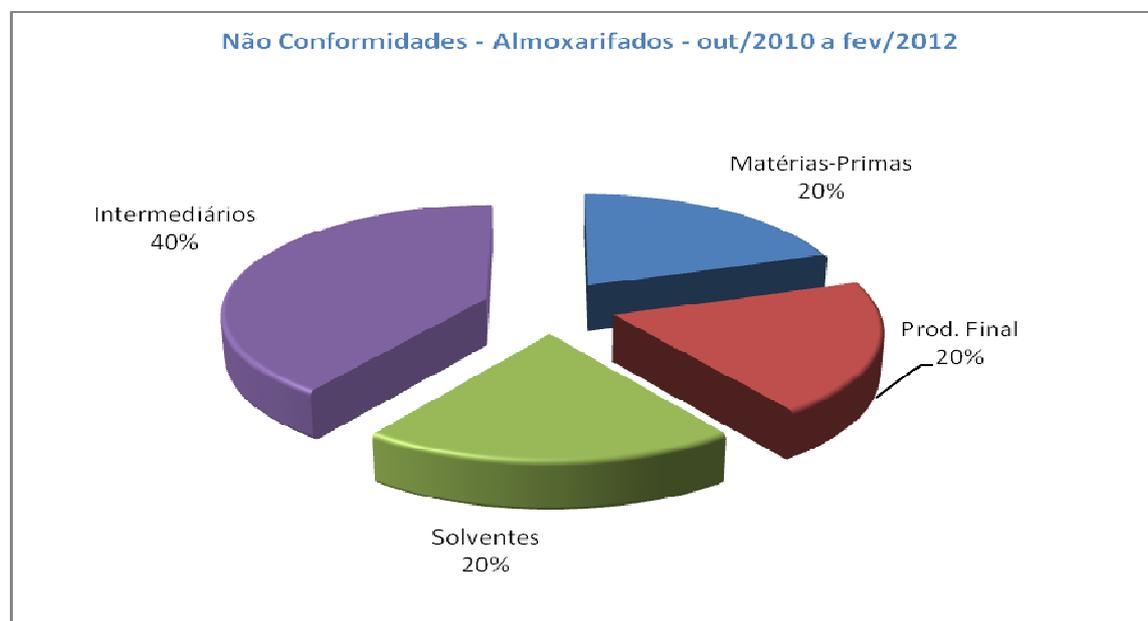
A maioria das não conformidades encontradas no item validações (Gráfico 56) estão relacionadas à validação de limpeza (39%) e analítica (32%). No que se refere à validação de limpeza, foi observado que muitos estudos estão incompletos e carecem de informações como a descrição da amostragem ou de documentação que descreva a filosofia da empresa quanto a este aspecto. Para validação de métodos analíticos, em muitos casos não são realizadas verificações para os métodos farmacopéicos.

Gráfico 56: Não Conformidades em Itens Específicos de BPF – Validações



Quanto às não conformidades relacionadas aos almoxarifados (Gráfico 57), destaca-se o almoxarifado de intermediários devido à má organização, possibilidade de contaminação cruzada, garantia da qualidade durante armazenagem e rotulagem inadequada.

Gráfico 57: Não Conformidades encontradas em Itens Específicos de BPF – Almoxarifados





No item produção do IFA (Gráfico 58), foram identificadas não conformidades relacionadas à possibilidade de contaminação/contaminação cruzada, controle dos materiais utilizados na produção, controle em processo com falhas, seguido de itens relacionados ao retrabalho/reprocesso e ainda embalagem/rotulagem.

No caso de controle de materiais várias empresas falham no estabelecimento da rastreabilidade dos materiais e na determinação da especificação de matérias-primas e solventes recuperados.

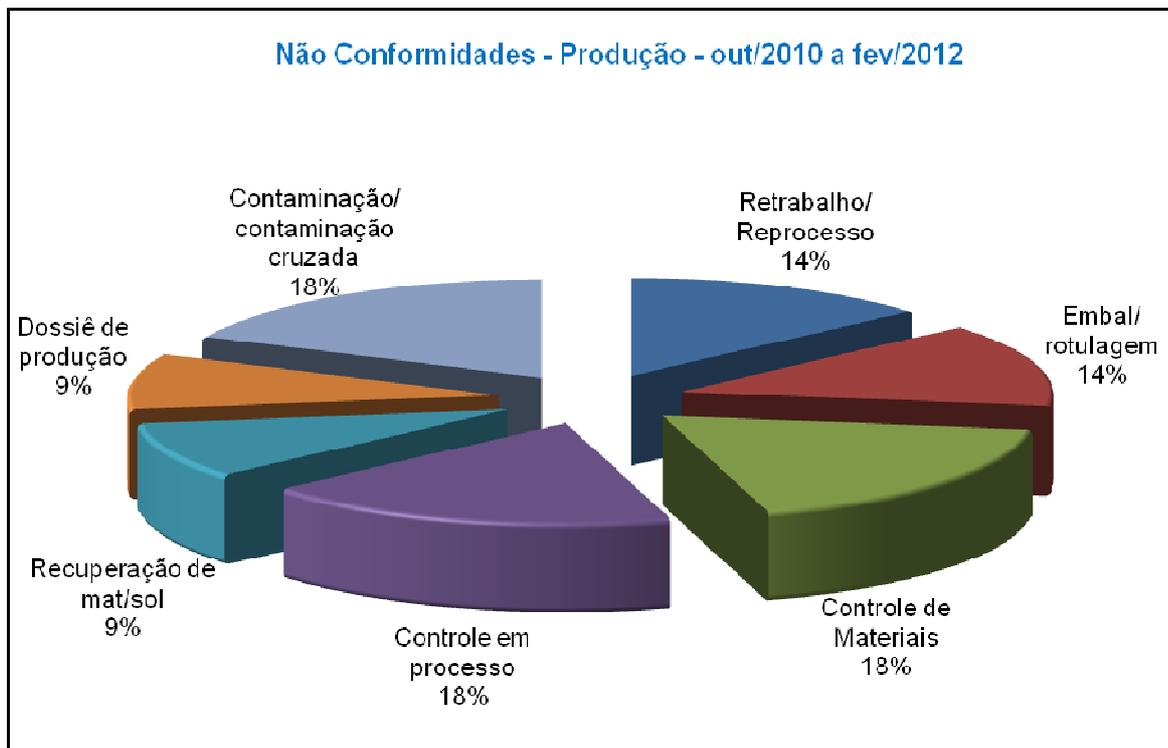
A contaminação oriunda de exposição do material e uso de equipamentos/utensílios (mangueiras, bags de centrífugas, utensílios de amostragem etc.) compartilhados sem controle adequado possibilitando a contaminação cruzada estão entre as maiores observações encontradas.

Quanto a retrabalho/reprocesso o maior problema identificado está na investigação das não conformidades que levaram à necessidade de adoção desses procedimentos, novamente concernente ao tratamento de desvios e ao estabelecimento do perfil de impurezas, no caso de retrabalho.

Embora em porcentagem menor, a recuperação de materiais e solventes, principalmente líquidos-mães, é uma atividade que várias empresas normalmente não possuem controle adequado.

No dossiê de produção podemos citar como principais fatores de não conformidades, a falta de rastreabilidade de materiais, falta de dupla checagem nas etapas críticas e procedimentos subjetivos que permitem que o operador execute ações não padronizadas.

Gráfico 58: Não Conformidades em Itens Específicos de BPF – Produção

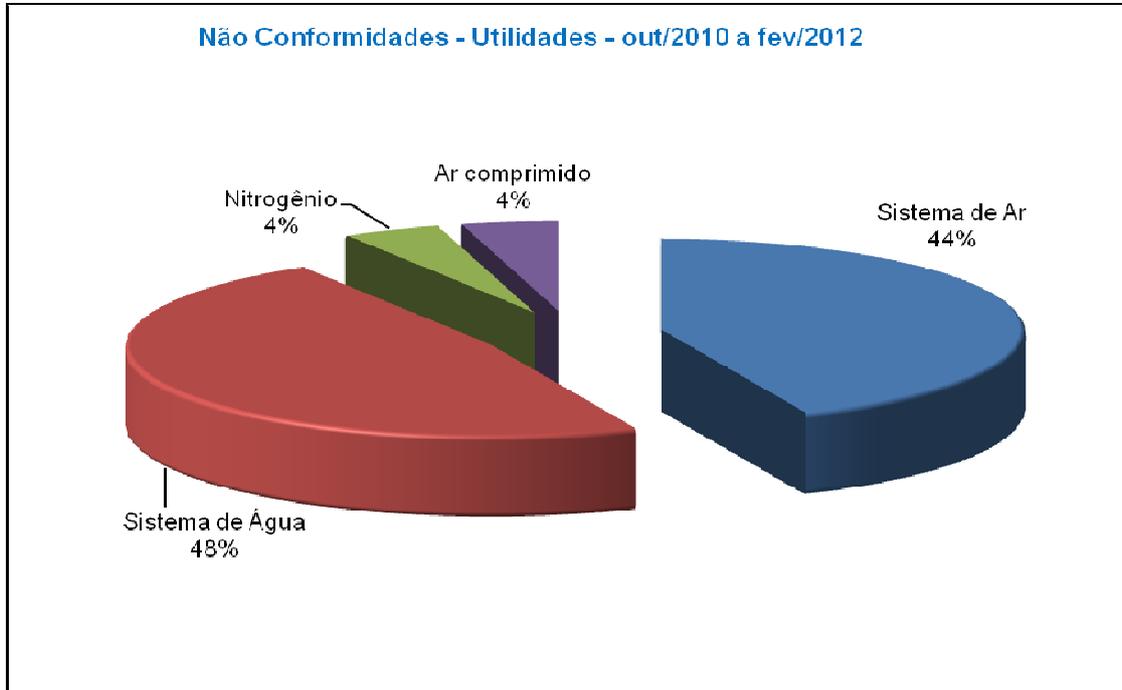


Os principais desvios encontrados no item utilidades (Gráfico 59) estão relacionados ao sistema de água (48%) e sistema de ar (44%). As não conformidades são distribuídas entre



monitoramento inadequado e falho, especificações e sistemas de alerta indefinidos e principalmente problemas relacionados à manutenção preventiva.

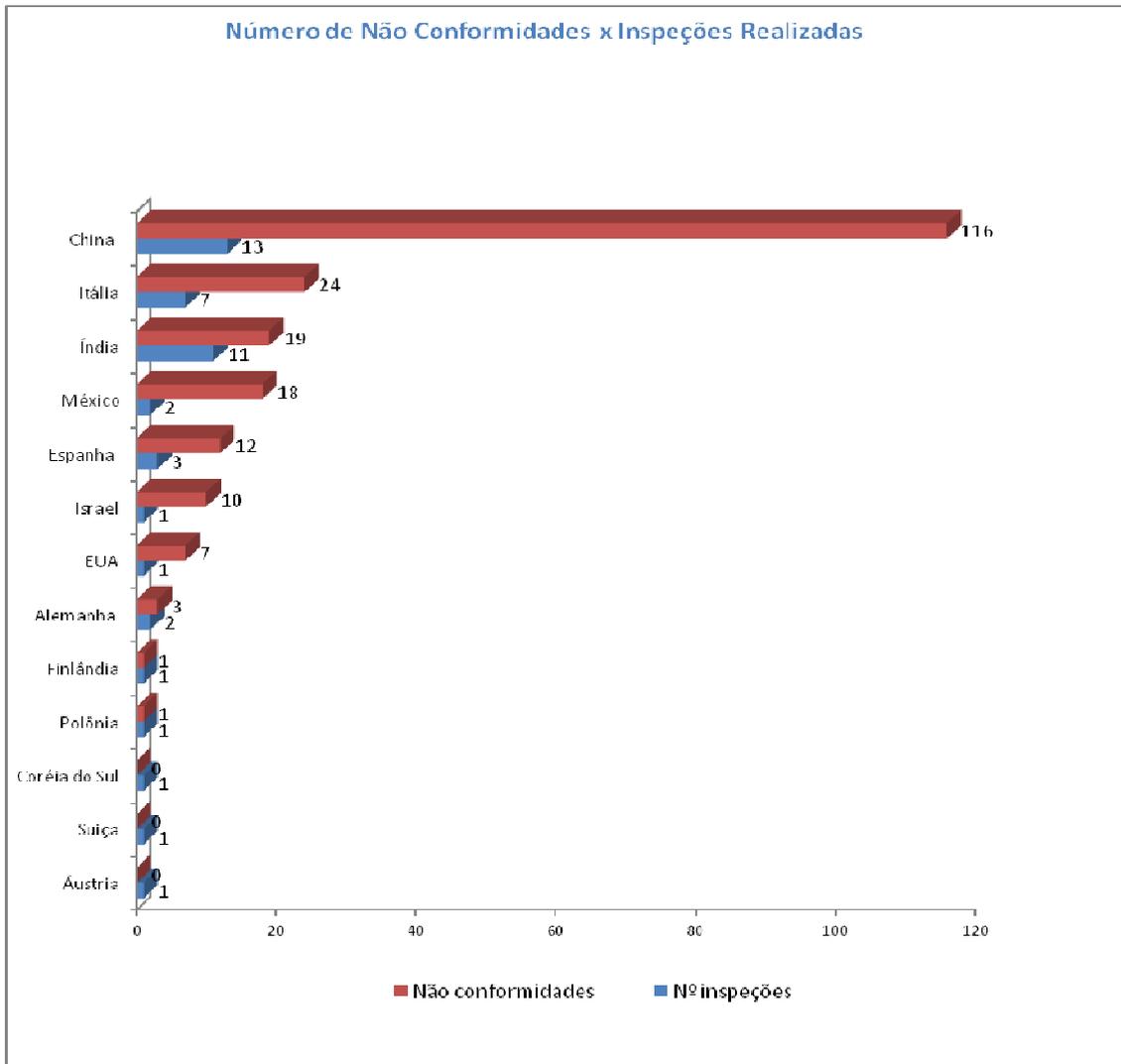
Gráfico 59: Não Conformidades em Itens Específicos de BPF – Utilidades



Por fim, foi avaliado ainda, o quantitativo de inspeções realizadas e o número de não conformidades encontradas nas empresas por país. Apesar de alguns resultados não serem estatisticamente significativos, pode-se destacar o número elevado de não conformidades em alguns países, como por exemplo: China (13 inspeções realizadas e 116 itens não conformes – média de 8,9 itens/inspeção), México (02 inspeções realizadas e 18 itens não conformes – média de 9 itens/inspeção), EUA (01 inspeção e 07 itens não conformes), Espanha (03 inspeções realizadas e 12 itens não conformes – média de 4 itens/inspeção), Itália (07 inspeções realizadas e 24 itens não conformes – média de 3,4 itens/inspeção). (Gráfico 60)



Gráfico 59: Quantitativo de Não Conformidades x Número de Inspeções realizadas por País - 2010 a 2012.



6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como consequência dos resultados das inspeções, a Anvisa está paulatinamente conhecendo a enorme diversidade de processos e das empresas que fornecem os insumos utilizados no país, possibilitando desta forma, planejar suas ações futuras com o intuito de otimizar as ações para a garantia de medicamentos mais seguros e eficazes.

O conhecimento das principais falhas das empresas quanto às boas práticas de fabricação permite também a construção de uma base de dados para avaliação de riscos permitindo direcionar as futuras inspeções quanto ao tipo de empresa e de insumo, suas localizações, forma de obtenção, cadeia produtiva etc.

Como exemplo de resultados positivos pode-se citar o notório movimento das empresas em relação à qualificação de seus fornecedores.

A Anvisa também tem enviado notificações para as empresas que ainda não realizaram o pedido de Certificação de Boas Práticas de Fabricação para os insumos farmacêuticos ativos prioritários que constam na Instrução Normativa IN nº. 15/2009. Além disso, tem sido realizado monitoramento dos IFAs cadastrados e solicitado também por meio de notificação



que as empresas cadastrem os insumos importados de acordo com o previsto na Resolução RDC nº. 30/2008.

Foi possível identificar ainda as lacunas que devem ser tratadas para que o processo seja mais eficiente. Neste sentido a Anvisa está atuando em conjunto com as diversas áreas, internas e externas, que envolvem a comercialização de insumos e medicamentos além de agir pró-ativamente na educação dos setores integrantes do Sistema.



7. REFERÊNCIAS

- BRASIL. Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 de setembro de 1976.*
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 250, de 13 de setembro de 2005. Cria o Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 de setembro de 2005.*
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 249, de 13 de setembro de 2005. Determina aos estabelecimentos fabricantes de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 26 de setembro de 2005.*
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº. 30 de 15 de maio de 2008. Dispõe sobre a obrigatoriedade de todas as empresas estabelecidas no país, que exerçam as atividades de fabricar, importar, exportar, fracionar, armazenar, expedir e distribuir insumos farmacêuticos ativos, cadastrarem junto à ANVISA todos os insumos farmacêuticos ativos com os quais trabalham. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de maio de 2008.*
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 de novembro de 2009.*
- BRASIL. Anvisa. Instrução Normativa IN nº 15, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre os prazos, o cronograma e as prioridades para a primeira etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA). *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 de novembro de 2009.*
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 29, de 10 de agosto de 2010. Dispõe sobre certificação de Boas Práticas de Fabricação para fabricantes internacionais de insumos farmacêuticos ativos. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 12 de agosto de 2010.*