

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
DIRETORIA REGIONAL DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
ESPECIALIZAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

**BIANCA ZIMON GIACOMINI RIBEIRO TITO
MÁRCIA DE OLIVEIRA FERNANDES
MARIA ELISA ARAÚJO PESSOA
RENATA CRISTINA ETO
SVETLANA COSTA DE CARVALHO**

**PROCEDIMENTO DE CERTIFICAÇÃO
EM BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO
DE MEDICAMENTOS PELA ANVISA:
ANÁLISE DA REGULAMENTAÇÃO EXISTENTE**

**Brasília
2008**

**BIANCA ZIMON GIACOMINI RIBEIRO TITO
MÁRCIA DE OLIVEIRA FERNANDES
MARIA ELISA ARAÚJO PESSOA
RENATA CRISTINA ETO
SVETLANA COSTA DE CARVALHO**

**PROCEDIMENTO DE CERTIFICAÇÃO
EM BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO
DE MEDICAMENTOS PELA ANVISA:
ANÁLISE DA REGULAMENTAÇÃO EXISTENTE**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Diretoria Regional de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Vigilância Sanitária

Orientadora: Profa. Vildete Aparecida Sousa Carmo, Doutora.

**Brasília
2008**

Ficha Catalográfica elaborada por
Vanessa Luiz Neunzig – Bibliotecária CRB 1/2.175

P963p Procedimento de certificação em boas práticas de fabricação de medicamentos pela ANVISA: análise da regulamentação existente / Bianca Zimon Giacomini Ribeiro Tito; Márcia de Oliveira Fernandes; Maria Elisa Araújo Pessoa; Renata Cristina Eto; Svetlana Costa de Carvalho — Brasília: [s.n], 2008.
49 f.

Monografia (Especialização em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Diretoria Regional de Brasília, 2008.

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2. Certificado de Boas Práticas de Fabricação. 3. Indústria Farmacêutica. 4. Preparações Farmacêuticas. 5. Qualidade dos Medicamentos. I. Título.

CDD: 614.40981

**BIANCA ZIMON GIACOMINI RIBEIRO TITO
MÁRCIA DE OLIVEIRA FERNANDES
MARIA ELISA ARAÚJO PESSOA
RENATA CRISTINA ETO
SVETLANA COSTA DE CARVALHO**

**PROCEDIMENTO DE CERTIFICAÇÃO EM BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO
DE MEDICAMENTOS PELA ANVISA:
ANÁLISE DA REGULAMENTAÇÃO EXISTENTE**

Esta Monografia foi julgada e aprovada para obtenção do grau de **Especialista em Vigilância Sanitária no Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva** da Diretoria Regional de Brasília.

Brasília, de de 2009.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Vildete Aparecida Sousa Carmo,
Doutora
Universidade Federal de Minas Gerais
Orientadora

Marcelo Augusto Nunes Medeiros,
Doutor
Universidade Federal do Rio Grande
do Sul

Profa. Micheline Rosa Silveira, Doutora
Universidade Federal de Minas Gerais

Agradecimentos,

A Prof^ª. Vildete Aparecida Sousa Carmo, nossa orientadora, pelos conhecimentos adquiridos e pela dedicação com que nos acolheu;

Aos professores que compartilharam os seus saberes durante o desenvolvimento do curso;

Aos nossos pais, maridos e filhos, presentes ou ausentes, que tanto nos apoiaram em mais esta etapa;

E por fim, aos nossos colegas da ANVISA, que muitas vezes tiveram que se desdobrar em suas rotinas diárias para nos propiciar a oportunidade de participar dos diversos módulos desse curso.

RESUMO

TITO, Bianca Z.G.R., FERNANDES, Márcia O., PESSOA, Maria Elisa A., ETO, Renata Cristina, CARVALHO, Svetlana C., **Procedimento de certificação em boas práticas de fabricação de medicamentos pela ANVISA: Análise da regulamentação existente.** 36 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso Especialização em Vigilância Sanitária – Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2008.

Esta monografia descreve, dentro do contexto de qualidade, uma revisão e análise de procedimentos normativos para certificação em Boas Práticas de Fabricação para medicamentos face às demandas atuais, como desenvolvimento tecnológico e procedimentos adotados por organismos internacionais, utilizando-se a metodologia de levantamento bibliográfico, pesquisa de modelos internacionais de certificação bem como análise jurídica.

Apresenta discussão dos procedimentos de certificação e embasamento legal para esta concessão, demonstrando necessidade de revisão de certas legislações vigentes e apresentando propostas de resolução.

Palavras-chave:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Certificado de Boas Práticas de Fabricação, Indústria Farmacêutica, Preparações Farmacêuticas, Qualidade dos Medicamentos.

ABSTRACT

TITO, Bianca Z.G.R.; FERNANDES, Márcia O.; PESSOA, Maria Elisa A.; ETO, Renata Cristina; CARVALHO, Svetlana C. **Procedure of good manufacturing practices certification of drug products issued by ANVISA: Review of existing regulamentation.** 36 pages. Trabalho de Conclusão de Curso Especialização em Vigilância Sanitária – Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2008.

This monograph describes, within quality context, a review and analysis of Good Manufacturing Practices procedures for drug products according to recent demands, as new technologies and procedures used by international organisms. The methodology used was bibliographic review, search international certificate models as well as juridical analysis.

Presents certification procedures discussion and legal basis, demonstrating need of certain legislation review and also presents resolution propose.

Key words:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Good Manufacturing Practices Certificate, Pharmaceutical Industry, Pharmaceutical Preparations, Quality of Drug Products.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CBPF	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
DIMED	Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos
DOU	Diário Oficial da União
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GMC	Grupo MERCOSUL de Certificação
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
MERCOSUL	Mercado Comum do Sul
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNIIF	Programa Nacional de Inspeção das Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímicas
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SPGV	Soluções parenterais de grande volume
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS/MS	Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 Histórico da Qualidade	8
1.2 Qualidade na Indústria Farmacêutica	10
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 METODOLOGIA	15
4 DISCUSSÃO DOS PROCEDIMENTOS DE CERTIFICAÇÃO EM BPF	16
4.1 Revisão dos Procedimentos de Certificação em BPF	16
4.2 Análise Jurídica do Embasamento Legal para Emissão do CBPF	25
5 CONCLUSÃO	33
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
APÊNDICE A – Anteprojeto de Resolução de Certificação em Boas Práticas de Fabricação	39
ANEXO A – Modelo de Certificado de Boas Práticas de Fabricação - OMS	42
ANEXO B – Modelo do Certificado de Cumprimento das Boas Práticas de Fabricação - EMEA	44

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico da Qualidade

O termo qualidade associa-se a praticamente todos os tipos de produtos e serviços. A qualidade é um atributo que pode ser medido por diferentes ferramentas. Ao longo da história, a qualidade esteve presente em diferentes contextos.

Garvin (2002) define diferentes “eras da qualidade”: da inspeção; do controle estatístico da qualidade; da garantia da qualidade; e da administração estratégica da qualidade. Embora o autor discuta a indústria norte-americana, os conceitos podem ser transpostos para outros países com alguma mudança nas datas de ocorrência. A era da inspeção tem início simultaneamente à da produção em massa. Nessa época, a qualidade percebida pelos clientes era uma função dos atributos de desempenho, utilidade e durabilidade do produto e era atribuída aos artífices qualificados.

Na década de 1920, a inspeção da qualidade assumiu oficialmente o papel de uma função independente dentro da empresa. Com o passar do tempo, o constante aumento das quantidades e da complexidade dos produtos fabricados elevava os custos para obtenção de níveis razoáveis de qualidade. Na década de 1930, as empresas *Bell Telephone* e *Western Electric* criaram um grupo de trabalho com o objetivo de desenvolver e adaptar ferramentas estatísticas para uso no controle da qualidade. Nessa época, foram estabelecidos os fundamentos da era do controle estatístico da qualidade. A principal inovação foi a do reconhecimento da variabilidade como um atributo normal dos processos produtivos. A grande questão para os inspetores de qualidade passava a ser o de reconhecer o momento em que a variação do resultado do processo poderia ou não ser considerada natural. Para suprir essa necessidade foram definidos limites superiores e inferiores de controle para os mais diversos processos produtivos, sendo os limites determinados a partir de um grande número de resultados obtidos de amostras do processo, caracterizando uma situação de funcionamento normal. Com tal inovação, foi possível obter níveis de qualidade bastante elevados à custa de um aumento dos custos de inspeção, que seria facilmente compensado pela redução de gastos com

retrabalho e perdas de material, bem como pelo melhor nível de qualidade oferecido (DEMING, 1982; SHEWHART, 1981).

As décadas de 1940 e 1950 foram marcadas pelo desenvolvimento do referencial teórico que daria origem à era da garantia da qualidade nos Estados Unidos. Foram desenvolvidas novas abordagens como a dos custos da qualidade (*Cost of Quality - COQ*) e a da engenharia de confiabilidade, ambas de Joseph Juran; a do controle total da qualidade, de Armand Feigenbaum; e a do zero defeito, de Phillip Crosby. O comprometimento e a participação da alta gerência foram essenciais para que nos anos seguintes a formação em qualidade passasse aos operários, após um foco inicial na capacitação de fornecedores. O controle estatístico de processos e as outras ferramentas da qualidade propostas por Deming, Juran e Ishikawa acabaram sendo empregados de forma rotineira pelos próprios operários das indústrias japonesas, consolidando a idéia do controle total da qualidade (TEBOUL, 1991; GREEN, 1995).

De forma geral, embora tenha ocorrido uma mudança contínua na forma pela qual se busca aumentar a qualidade nas empresas, a definição implícita do termo “qualidade” para as empresas pouco se modificou ao longo dessas três “eras”. A conformidade do produto com as especificações de projeto permaneceu como a definição mais utilizada na prática, apesar de ter havido grandes avanços na teoria.

Em meados da década de 1970, Juran e Gryna (1980) definiram a qualidade como uma medida da adequação ao uso. Assim, um produto, para ter qualidade, deveria ter um bom projeto, ser produzido em conformidade com este, ser seguro para a empresa e o cliente, ter alta confiabilidade em uso (poucas falhas) e rápido reparo em caso de quebra. Para Deming (1982), a qualidade seria representada pela melhoria contínua de produtos e processos, visando à satisfação dos clientes.

Crosby (1979), por sua vez, define qualidade como a conformidade com os requerimentos de projeto. Entretanto, com o passar do tempo, esse autor alterou uma palavra em sua definição que mudou completamente o seu significado, passando a definir a qualidade como a conformidade com os requerimentos dos clientes (CROSBY, 1992).

O ponto em comum entre todas essas definições é a necessidade de ir além da simples conformidade com o projeto para se ter um produto de qualidade. Além disso, uma das características principais da era da administração estratégica da qualidade é sua relação com a consecução dos objetivos estratégicos da empresa. Uma empresa para ter um produto de qualidade precisa projetá-lo conforme as necessidades de seus clientes-alvo, de produzi-lo de acordo com esse projeto (o que dependerá de forma crítica, da qualidade dos insumos utilizados e dos funcionários operacionais) e de oferecer um serviço de pós-venda adequado, atendendo as reclamações e sugestões de forma eficiente. Portanto, qualidade não exige apenas um bom desempenho da função produção da empresa, e sim de todas as suas funções principais, isto é, produção, marketing e desenvolvimento de produtos, suportadas pelas funções de apoio (SLACK et al., 2002; GARVIN, 2002).

Donabedian (1990) define que qualidade não é um atributo abstrato, devendo ser avaliado utilizando os sete pilares da qualidade (eficácia, efetividade, eficiência, otimização, aceitabilidade, legitimidade e equidade), dimensões que devem ser especificadas, conforme o contexto e a particularidade, mantendo uma coerência entre si, pois apresenta uma interdependência e um movimento que vai do mais específico ao mais geral.

1.2 Qualidade na Indústria Farmacêutica

A vida na sociedade atual torna-se cada dia mais complexa. Novas alternativas terapêuticas são diariamente disponibilizadas no que diz respeito a novas tecnologias em saúde sendo estimuladas e incorporadas ao sistema de saúde. Uma gama de medicamentos e serviços é introduzida no cotidiano dos cidadãos. Tais recursos merecem atenção do Estado, uma vez que, se propiciam a manutenção e o restabelecimento da saúde por um lado, por outro podem gerar consideráveis distorções, seja pela assimetria de informações aos tomadores de decisão, pela redução da equidade aos usuários dos serviços relacionados, ou até mesmo por interesses escusos de fabricantes, principalmente no que se refere à introdução de medicamentos falsificados no mercado.

Com o intuito de evitar tais distorções que colocam em risco a saúde pública, o Estado se vale do instrumento da inspeção, que pode ser entendida como a avaliação da conformidade do objeto de investigação, através da observação e do julgamento, acompanhados de medições e ensaios técnicos apropriados. Nessas atividades incluem-se a verificação de materiais, de instalações, de plantas, de processos, de procedimentos de trabalho, de normas e regulamentos, todos em face de especificações previamente determinadas, podendo os resultados obtidos serem utilizados como fundamento ao processo de Certificação.

O processo de inspeção nas empresas fabricantes de medicamentos foi intensificado a partir de 1993, quando foi instituído no país o Programa Nacional de Inspeção na Indústria Farmacêutica e Farmoquímica (PINIFF). Entretanto, somente dois anos após a sua criação é que o programa foi regulamentado pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, por meio da Portaria SVS/MS nº 17/95. O PINIFF destinava-se à realização de inspeções nos estabelecimentos produtores de medicamentos e insumos farmacêuticos, em todo o território nacional, objetivando verificar a qualidade destes produtos.

O Programa visava avaliar o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) na produção de medicamentos e de matérias-primas utilizadas nos mesmos, subsidiar as autorizações de funcionamento das empresas e os registros de medicamentos concedidos pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, estabelecer um banco de dados das empresas farmacêuticas, farmoquímicas, importadoras e exportadoras de medicamentos, até aquela época não existente, além de estabelecer normas e procedimentos relacionados à produção de medicamentos.

Nesse período, era emitido semanalmente pelo PINIFF um relatório com a situação das empresas inspecionadas. Este relatório era enviado para Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos (DIMED) para subsidiar as análises dos processos de registro de medicamentos. À época, não existia o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF).

Com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 1999, foram elaborados vários regulamentos específicos para a indústria farmacêutica.

Dentre estes, pode-se destacar a Portaria nº 16 de março de 1995, que estabeleceu o Guia para BPF para a Indústria Farmacêutica e a Resolução nº 460 de 14 de setembro de 1999, republicada em 11 de novembro de 1999, que instituiu o CBPF.

A Certificação pode ser definida como um conjunto de atividades desenvolvidas por um organismo independente, tal como a ANVISA, com o objetivo de atestar publicamente que determinado produto, processo ou serviço está em conformidade com requisitos previamente especificados. Nesse sentido, não é possível visualizar a Certificação em Boas Práticas de Fabricação farmacêutica como uma ação isolada e pontual, mas sim como um processo que se inicia com a conscientização da necessidade da qualidade, prospectando a obtenção de medicamentos seguros, eficazes e de boa qualidade.

Portanto, quando se fala em medicamentos, um dos meios de atestar a qualidade de um produto é o Certificado de Boas Práticas de Fabricação, que no Brasil é emitido em nome da empresa produtora, por linha de produção e forma farmacêutica. Pode-se dizer que o Certificado de Boas Práticas é o resultado de um processo crescente de inspeção de qualidade nas indústrias farmacêuticas.

A iniquidade no acesso a medicamentos é uma questão relevante no sistema de atenção à saúde no Brasil, e independentemente da forma como a maioria da população tem acesso a estes produtos, haverá sempre um ônus financeiro a ser custeado pelo setor público e/ou privado. Torna-se claro, então, que no contexto de fabricação de medicamentos, a Certificação em Boas Práticas agrega confiabilidade aos medicamentos disponibilizados como recurso terapêutico na prática clínica.

O rápido desenvolvimento tecnológico, a integração dos sistemas econômico e produtivo, bem como o aumento nos níveis de comércio internacional enfatizam a necessidade de uma unificação entre os procedimentos e sistemas de avaliação da conformidade. Normas internacionais harmonizadas estão sendo cada vez mais aceitas como um meio eficaz de melhorar a competição e eliminar barreiras técnicas ao comércio. Contudo, o uso de práticas internacionais harmonizadas está menos desenvolvido na área da avaliação da conformidade, onde diferentes práticas e abordagens persistem. Essa circunstância pode resultar em custos adicionais aos produtores, exportadores e consumidores, bem como propor desafios às autoridades

reguladoras, tais como ANVISA, *European Medicines Agency* (EMA), a Agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) e as indústrias em todos os países, incluindo países periféricos em desenvolvimento (ABNT, ISO/IEC 60/2004).

O atendimento as BPF deve estar contemplado na produção de medicamentos. Existem critérios previamente estabelecidos e que são necessários para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos. Cada autoridade regulatória define seus regulamentos a serem atendidos por parte das empresas produtoras. Entretanto, devido ao processo de globalização, as autoridades sanitárias estão prospectando uma harmonização de suas normas. Como exemplo, existem os guias regulatórios da EMA, que são adotados pelos países europeus e os guias da *International Conference on Harmonization* (ICH), grupo formado por autoridades regulatórias dos Estados Unidos, Japão, Europa bem como de especialistas da indústria farmacêutica que em conjunto propõem recomendações para harmonizar as interpretações e aplicações de guias técnicos.

Assim, justificam-se as iniciativas de estudo para avaliar a situação atual e perspectivas dos regulamentos da ANVISA que tratam do tema em questão.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Revisar e analisar os procedimentos normativos para a Certificação em BPF de medicamentos, adotados pela ANVISA.

2.2 Objetivos Específicos

- Revisar os regulamentos normativos vigentes referentes aos procedimentos de CBPF;
- Realizar uma análise jurídica sobre o processo de Certificação;
- Avaliar a adequabilidade dos regulamentos existentes para Certificação em Boas Práticas de Fabricação;
- Averiguar os principais problemas encontrados na ANVISA em relação às suas ações e à normatização existente;
- Confrontar os procedimentos realizados na ANVISA, com os da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da EMEA.

3 METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico sobre o tema qualidade e a legislação específica vigente sobre BPF e Certificação em BPF e foram levantadas informações referentes a esses assuntos em diferentes bases de dados acessíveis nos órgãos de vigilância sanitária.

Foram, também, pesquisados os procedimentos de Certificação em Boas Práticas de Fabricação utilizados pela EMEA e OMS.

Após o levantamento da legislação específica vigente foi realizada uma análise crítica e sanitária dos procedimentos adotados pela ANVISA e pelas Agências Regulatórias Internacionais bem como uma análise jurídica da legislação que suporta a Certificação em Boas Práticas de Fabricação.

4 DISCUSSÃO DOS PROCEDIMENTOS DE CERTIFICAÇÃO EM BPF

4.1 Revisão dos Procedimentos de Certificação em BPF

A evolução dos sistemas e esquemas internacionais de avaliação da conformidade, incluindo aqueles utilizados pela indústria, pelos órgãos reguladores e até mesmo pelos consumidores encontra-se em franca expansão. Os diferentes procedimentos e requisitos de avaliação da conformidade e a falta de reconhecimento dos resultados da avaliação da conformidade podem dificultar a troca de bens e serviços. São necessários esforços para assegurar que todos os sistemas e procedimentos de avaliação da conformidade, no que tange as BPF de medicamentos, busquem envolver as partes interessadas. Estes devem ser não discriminatórios e transparentes, evitando obstáculos desnecessários ao comércio de medicamentos. No cenário da globalização, diferentes instituições buscam estabelecer critérios normativos para verificação e atesto das BPF.

Considerando a expansão do comércio internacional de produtos farmacêuticos, a OMS preconizou, em 1975, a necessidade de adoção do sistema de Certificação. O intuito deste organismo internacional no tema em questão visava garantir a qualidade, eficácia e segurança dos produtos comercializados entre as nações. Nesse contexto, foi estabelecido o Certificado de Qualidade de Produto Farmacêutico objeto de comércio internacional, cuja responsabilidade pela emissão era da autoridade sanitária do país produtor do medicamento. Neste documento deve constar uma descrição acerca do registro do produto no país de origem e, principalmente, se o fabricante cumpre as BPF. Decorridos mais de trinta anos, num ambiente de comércio globalizado, a necessidade de manter a Certificação persiste até os dias atuais.

A evolução tecnológica requereu a necessidade de promover inúmeros encontros envoltos numa ampla discussão, sobre os caminhos pretendidos para a Certificação, sendo que os modelos propostos para conter o formato dos certificados foram revisados, passando por diferentes modificações na tentativa de sua adequação frente às necessidades advindas do desenvolvimento tecnológico. Atualmente, este documento é denominado de Certificado de Produto Farmacêutico, disponibilizando

informações importantes, entre elas a existência de licenciamento do produto no país de origem, a realização de inspeções periódicas nas empresas fabricantes de medicamentos e, principalmente, no que tange ao cumprimento dos requisitos estabelecidos nas BPF. O escopo de Certificação proposto pela OMS contempla a emissão de um certificado específico, que atesta publicamente o fato de uma empresa cumprir com os critérios estabelecidos em Boas Práticas de Fabricação.

O Brasil estabelece a Certificação de Boas Práticas de Fabricação em 1999 com a publicação da Lei nº 9.782/99, ou seja, decorridos 25 anos do marco regulatório estabelecido pela OMS. Este dispositivo legal confere à ANVISA a competência pela concessão e cancelamento do certificado. A proposta brasileira para assegurar a fabricação de medicamentos seguros, eficazes e de boa qualidade contemplava apenas uma lista das empresas inspecionadas e consideradas satisfatórias, demonstrando a vulnerabilidade do agente regulado frente aos desvios de qualidade por parte das empresas produtoras, o que propiciou um ambiente favorável à falsificação de medicamentos, por exemplo, elevando o risco sanitário na produção de medicamentos. Por outro lado, definiu em seu Anexo II no item 4.3, critérios para que o certificado fosse emitido por estabelecimento ou unidade fabril e por linha de produção de medicamentos. Isto caracterizou o início da regulamentação, na tentativa de minimizar o risco sanitário e maximizar a proteção da saúde coletiva. Adicionalmente, prevê o período de validade de um ano e a definição do valor da taxa de fiscalização, objetivando a captação de recursos para auxílio no custeio das despesas operacionais para inspecionar e certificar.

A ANVISA publicou no mesmo ano dois regulamentos para auxiliar na regulamentação da Legislação em vigência, na forma da Resolução nº 460/99 e da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 25/99. A Resolução nº 460/99 instituiu o Certificado de Boas Práticas de Fabricação, em conformidade com o regime de inspeção harmonizado no Mercado Comum Sul Americano (MERCOSUL) sob a forma de Resolução Grupo MERCOSUL de Certificação (GMC) nº 23/96. Percebe-se uma tentativa de harmonização da legislação entre os países membros do cone sul e da necessidade de formatação das informações contidas no certificado. O condicionamento da concessão da Certificação por linha e forma farmacêutica visa contemplar as peculiaridades dos fármacos, coadjuvantes farmacêuticos, instalações

e equipamentos envolvidos nos processos de fabricação de medicamentos. Para dar publicidade ao certificado e no intuito de torná-lo oficial, estabelecendo os dispositivos contidos no documento, foi definida a validade de um ano após a publicação em Diário Oficial da União. A RDC nº 25/99 aprovou o Regulamento Técnico - Regime de Inspeções aplicável à realização de inspeções em estabelecimentos produtores de medicamentos, instalados em países fora do âmbito do MERCOSUL. Esta RDC estabelece os critérios referentes às inspeções em estabelecimentos produtores de medicamentos instalados em países fora do âmbito do MERCOSUL, uma vez que a Resolução GMC nº 23/96 trata apenas de empresas localizadas no Mercado do Cone Sul.

Embora a busca constante pela harmonização seja uma realidade, o Brasil necessitou adotar um período de validade para o CBPF diferente do que foi harmonizado na Resolução GMC nº 23/96, que definiu a sua validade para um período de dois anos. Ressalta-se que, ao final da década de 90 às instituições de saúde, principalmente a vigilância sanitária, passaram por uma grave crise de vulnerabilidade enquanto agente regulador em face das suas ações de vigilância sanitária. A crise tomou proporções impressionantes, assustando a população. As epidemias de mortes em serviço de saúde, as várias descobertas de medicamentos falsificados e de outros defeituosos por falta de BPF, foram constatados em diferentes locais do país. Os noticiários divulgam em junho de 1998 o caso da Schering do Brasil, retratando mulheres vítimas de gravidez indesejada, em face do consumo de anticoncepcionais desprovidos do fármaco. Este episódio foi conhecido popularmente como pílulas de farinha.

O panorama sanitário era devastador no país, pois surgiam novos casos de medicamentos falsificados bem como de empresas farmacêuticas autorizadas a fabricar em conformidade com a legislação, entretanto sem condições de funcionamento possuindo inúmeras irregularidades em divergência ao preconizado pelas BPF. Assim, nesse cenário de caos sanitário, foi adotado estrategicamente um prazo reduzido de validade para o CBPF, com o objetivo de elevar a frequência das inspeções sanitárias e da avaliação das condições operacionais das empresas. Decorrida quase uma década, esse período de inspeção/avaliação ainda se mantém, bem como o período de validade do CBPF. Através da Resolução RDC nº

66/07 foi instituído o critério de concessão automática de um ano para as empresas certificadas em BPF que não fossem inspecionadas pelos Órgãos de Vigilância Sanitária no período de vigência do certificado e que não tivessem registros de desvios de qualidade.

O período de validade de uma Certificação em Boas Práticas de Fabricação, vinculada a uma inspeção sanitária é condicionado a uma avaliação sistemática do risco sanitário. A OMS sugere um período de validade de dois anos a partir de sua publicação, sem exceder a três anos da realização da última inspeção (WHO, 2003). Seguindo esta diretriz, a Agência europeia EMEA adota o prazo de três anos após a inspeção. Uma peculiaridade reside no fato desta Agência não emitir Certificação em BPF, sendo tal competência delegada ao país responsável pela inspeção, porém a Certificação emitida é válida em toda comunidade europeia (EMEA, 2006), demonstrando a confiança mútua e harmonização de critérios entre os países membros do mercado comum europeu. Essa confiança, porém, não abrange o reconhecimento mútuo de países latino-americanos em inspeções sanitárias. No Brasil o regime de inspeções em estabelecimentos produtores de medicamentos instalados em países fora do âmbito MERCOSUL foi regulamentado através da RDC nº 25/99. A dependência científica e tecnológica do Brasil em intermediários de síntese e na indústria farmoquímica é uma realidade. Por conseqüência a indústria farmacêutica ainda é muito dependente de importações dos insumos e produtos terminados ocasionando um aumento do fluxo de importação de tais produtos. Por intermédio da norma supracitada, e na tentativa de inserir o país num cenário internacional de produção e comércio de medicamentos o modelo de certificado foi definido em consonância ao Guia de Boas de Práticas de Fabricação para Indústria Farmacêutica, aprovado pela 47ª Assembléia Mundial de Saúde, realizada em Genebra (WHO, 1992). Buscou-se, dessa forma, utilizar um instrumento amplo de verificação em Boas Práticas de Fabricação, periodicamente revisto e atualizado.

A primeira referência normativa em Boas Práticas de Fabricação para medicamentos no Brasil foi a Portaria nº 16 do Ministério da Saúde, publicada em 09 de março de 1995, que foi baseada no relatório da OMS de 1975. Prospectou-se uma padronização dos critérios por meio da adoção de um roteiro para inspeção de indústria farmacêutica, definindo uma classificação para a avaliação. Essa

classificação contemplava os itens considerados imprescindíveis como sendo aqueles que poderiam intervir em grau crítico na qualidade e segurança do produto, bem como na saúde dos operários. Como item considerado necessário foi definido aquele que poderia influenciar, mas com menos criticidade na qualidade e segurança do produto e na segurança dos operários. Na tentativa de buscar uma melhoria dos processos, após a primeira inspeção o item necessário não cumprido passa a ser imprescindível na inspeção subsequente. O item recomendável por sua vez, foi considerado o menos expressivo dos três e que dificilmente iria influenciar de forma crítica na qualidade e segurança do produto e na segurança dos operários.

Na busca de uma melhoria continuada e também em face das necessidades apresentadas, a Portaria nº 16 foi revogada pela Resolução RDC nº 134 em 13 de julho de 2001, que teve como base também uma diretriz internacional intitulada Relatório da OMS 93. O diferencial e o avanço desse regulamento em relação ao anterior foram a inserção da qualificação dos equipamentos e as respectivas validações de processo e de limpeza, revolucionando o panorama da indústria nacional, pois de uma forma eficiente e eficaz foram estabelecidas as bases estruturais dos elementos que suportam as BPF. O avanço foi de tamanha proporção que logo se tornou necessária a revisão da RDC nº 134 culminando com sua revogação pela Resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. Esta norma permanece vigente como sendo o regulamento utilizado para a verificação do cumprimento integral em BPF de medicamentos.

A Certificação para produtos farmacêuticos é precedida de uma verificação, mediante inspeção sanitária, do cumprimento integral das Boas Práticas de Fabricação em determinada linha de produção em funcionamento, por forma farmacêutica. Portanto, para as empresas que desejarem obter Certificação para comprovar a fabricação de medicamentos em consonância com as diretrizes estabelecidas em BPF, ou mesmo para cumprir requisitos para registro de medicamentos deverão ser inspecionadas anualmente, tendo como resultado a concessão de um Certificado em Boas Práticas de Fabricação.

É essencial ressaltar as importantes inovações trazidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que, ao instituir o Sistema Único de Saúde (SUS) estabeleceu como uma de suas diretrizes a descentralização político-administrativa das

atividades, com direção única em cada esfera de governo, além de uma organização regionalizada e hierarquizada em níveis de complexidade crescentes. Enfim, tudo o que puder ser feito pelo nível local, deve ser assim executado.

Dispõe o art. 18, IV, “a”, da referida lei, que compete à direção municipal do SUS a execução de serviços de vigilância sanitária, cabendo à União e aos Estados papéis diferenciados. A União, conforme art. 16, III, “d”, detém competência para definir e coordenar o sistema de vigilância sanitária, cabendo-lhe executar as ações relacionadas a esse sistema apenas em circunstâncias especiais, “como na ocorrência de agravos inusitados à saúde, que possam escapar do controle da direção estadual do SUS ou que representem risco de disseminação nacional”, nos termos do parágrafo único do mesmo art. 16 da Lei nº 8.080/90. Aos Estados, por disposição do art. 17, IV, “b”, compete “coordenar e, em caráter complementar, executar ações e serviços de vigilância sanitária”.

Em razão de tais dispositivos organizacionais do SUS, para fins de Certificação as empresas nacionais são inspecionadas pelas autoridades sanitárias estaduais ou municipais. As empresas situadas fora do território nacional, por sua vez, são, na prática, inspecionadas pela ANVISA, o que pode ser justificado pelo caráter especial que é dado a atividades desse porte, inclusive no que se refere às questões de segurança nacional e políticas de proteção à saúde pública e ao mercado brasileiro.

Por determinação expressa da norma de criação da ANVISA, a Lei nº 9.782/99, é competência dessa Agência a concessão e o cancelamento do Certificado de Boas Práticas de Fabricação, conforme art. 7º, X, do dispositivo legal. Todavia, tal atribuição pode ser delegada aos Estados, ao Distrito Federal e aos Municípios, nos termos do § 1º do art. 7º.

As Vigilâncias Sanitárias Estaduais e Municipais geralmente elaboram um relatório da inspeção sanitária ocorrida no estabelecimento produtor. Este relatório contém uma avaliação criteriosa dos inspetores sobre as condições de fabricação de uma empresa, a qual pode ser caracterizada por intermédio de uma classificação situacional da empresa quanto ao cumprimento das BPF, sumarizada da seguinte forma: satisfatória, se atender aos critérios previamente estabelecidos; em exigência,

se o atendimento for parcial e insatisfatória, caso não cumpra com os referidos critérios.

A competência legal e regimental para concessão de uma Certificação é da ANVISA. Considerando o compartilhamento de responsabilidades, para as empresas localizadas no Brasil que passam por inspeções realizadas pela autoridade estadual, os relatórios devem ser enviados para a ANVISA que faz uma avaliação para ratificar o que foi constatado e também para manter registro das evidências documentais no mesmo ambiente de onde foi concedida a Certificação, no intuito de facilitar o acesso a essas informações. Por outro lado, considerando as inspeções realizadas em países fora do âmbito MERCOSUL, esse procedimento não é aplicável em face da competência e pelo fato do corpo técnico de inspetores pertencerem ou serem requisitados pela ANVISA.

Uma situação que não possui amparo legal reside no prazo máximo entre a realização da inspeção e, por consequência, a emissão do respectivo certificado. Esta questão pode gerar conflito de interesses entre o agente regulado e regulador, principalmente no que tange ao cumprimento de prazos. Há situações que envolvem o registro e/ou pós-registros de medicamentos. Além disso, existem aspectos contratuais para participação em concorrências públicas para o fornecimento de medicamentos ao SUS. Os gestores públicos visualizam no CBPF, um mecanismo confiável para o fornecimento de medicamentos seguros, eficazes e de boa qualidade.

No intuito de minimizar o que foi descrito acima, e considerando o grande número de empresas solicitantes e pelo fato do certificado possuir validade de um ano, a empresa que desejar ter o seu certificado válido pode utilizar-se do recurso da concessão automática descrita na RDC nº 66/07. Especificamente para as empresas localizadas no território nacional pode ser concedida uma nova Certificação sem que haja uma inspeção. Tal fato encontra-se estabelecido nesse dispositivo legal através do § 1º do art. 3º e das alíneas a até e do art. 4º, quando a empresa peticionar a concessão da Certificação com antecedência de 120 dias do vencimento do certificado vigente, e se a autoridade sanitária não realizar inspeção até o último dia de vigência do certificado.

As empresas localizadas em território nacional não podem permanecer com seu certificado válido por um período superior a dois anos sem que ocorra uma inspeção sanitária com vistas a verificar o cumprimento das BPF. Pode-se inferir o atendimento do que foi acordado na harmonização entre os países membros do MERCOSUL, onde a inspeção sanitária vigora no prazo de dois anos, mesmo que a Certificação seja emitida anualmente.

Para as empresas localizadas fora do âmbito MERCOSUL, denominadas de empresas extra zona esta restrição não é válida. Isto ocorre pela inexistência de uma regulamentação que defina quais os critérios que, considerando a vulnerabilidade do risco sanitário, deveriam estar contemplados para concessão de uma ou mais Certificação sem a ocorrência prévia de uma inspeção. Existem vários casos em que as empresas extra zona não são inspecionadas anualmente. Dentre os fatores que colaboram para essa situação podem ser citados o crescente número de solicitações de inspeção para posterior Certificação, o reduzido número de inspetores e até mesmo dificuldade na estruturação da logística envolvida. Portanto, a concessão de CBPF fica restrita a uma análise documental e cartorial por parte dos inspetores da ANVISA.

Durante a avaliação, é verificada a existência de registro de desvios da qualidade, associados a rigor e complexidade tecnológica requerida. Verifica-se ainda a existência de alteração significativa no documento mestre da referida empresa e a data da última inspeção. Visualiza-se, portanto, alguma forma de agregar elementos indiretos, mesmo que incipientes que possam auxiliar na verificação da manutenção das boas práticas de fabricação. Pode-se inferir, portanto, um tratamento parcial entre as empresas nacionais e extra zona, promovendo um ambiente desfavorável para a padronização e imparcialidade, visto que essas últimas podem permanecer por um período superior a dois anos sem inspeção sanitária, sem argumentação plausível no que tange a minimização do risco sanitário frente à maximização da saúde coletiva.

Conforme descrito anteriormente, a Certificação é emitida por linha de produção e forma farmacêutica. Entende-se por uma linha de produção os recursos disponibilizados por um estabelecimento industrial, que por intermédio de uma parte das suas instalações e por equipamentos específicos transformam insumos

farmacêuticos em medicamentos mediante processos desenvolvidos, otimizados e validados. Por outro lado, uma forma farmacêutica pode ser entendida como uma alternativa tecnológica em que um fármaco contendo características específicas é utilizado juntamente com adjuvantes farmacêuticos, para se tornar um medicamento disponibilizado como recurso terapêutico na prática clínica de forma segura, eficaz e de boa qualidade.

Para a formatação do CBPF, a Resolução nº 460/99 define as seguintes linhas de produção: SÓLIDOS (em pó, comprimidos, drágeas, cápsulas); SEMI-SÓLIDOS (pomadas, cremes, outros); INJETÁVEIS (com esterilização final, sem esterilização final, SPGV); LÍQUIDOS (xarope, suspensão, gotas, outros); COLÍRIOS (sem esterilização final); OUTROS (especificar). Essa classificação não contempla outras formas farmacêuticas estéreis tais como sólidos, líquidos e semi-sólidos, além de classificar colírio como uma linha farmacêutica. Entretanto, isto retratava a situação de quase uma década atrás, num momento de implantação dos regulamentos.

Atualmente, em face da globalização, é muito comum que um processo de fabricação seja realizado em diferentes empresas. Considerando a necessidade de minimizar custos e maximizar a produção, ocorre uma especialização das empresas em uma determinada atividade. Como exemplo, pode-se citar um medicamento sendo produzido na Alemanha, embalado na França e com ensaios analíticos de controle de qualidade realizados na Inglaterra. No cenário de um processo fabril todas as empresas devem ser inspecionadas, entretanto, não existe previsão legal para a Certificação destas etapas. As “linha” de controle de qualidade ou de embalagem não estariam contempladas por não estarem descritas na Resolução nº 460/99 ou na RDC nº 25/99. Portanto, a nova organização do sistema produtivo tem requerido da ANVISA a concessão e emissão de CBPF contemplando etapas do processo, ainda que sem previsão no dispositivo legal.

Tais incongruências realizadas na prática, sem previsão na Resolução nº 460/99 ou RDC nº 25/99 expõe a ANVISA a questionamentos da população e do setor regulado, além de outras áreas da própria Agência. Daí a necessidade iminente de revisão da legislação vigente de CBPF, em consonância com o recomendado pela OMS e por outros órgãos reguladores internacionais.

A OMS, por meio do seu relatório técnico 908/2003, propõe alternativas para essas questões que poderiam ser avaliadas e complementadas pelas necessidades da ANVISA. O modelo de seu Certificado de Boas Práticas de Fabricação prevê a descrição do nome da empresa, a data da inspeção, a validade do certificado, e que seja descrito a forma farmacêutica agregando a questão da sua categoria, como por exemplo, fármacos com propriedades citotóxicas, hormonais ou penicilínicos. Estabelece ainda como diferencial a respectiva atividade a ser realizada como, por exemplo, embalagem, controle de qualidade e produção (ANEXO A).

Seguindo essa tendência, o modelo utilizado pela EMEA poderia atender de forma complementar as questões vivenciadas pela Agência brasileira. É descrito em seu certificado características mais detalhadas quanto ao processo produtivo, como por exemplo, informação quanto ao processo de esterilização utilizado, a forma farmacêutica, o nível de responsabilidade da empresa pela liberação do produto ou informação quanto ao tipo de ensaios analíticos de controle de qualidade microbiológico, físico-químico, biológico (ANEXO B).

4.2 Análise Jurídica do Embasamento Legal para Emissão do CBPF

Após a criação da ANVISA, ainda no ano de 1999, foi editada por este novo ente público a Resolução nº 460, que instituiu e aprovou o Certificado de Boas Práticas de Fabricação na área de medicamentos. Tal documento foi o marco legal no que se refere à regulamentação de boas práticas, estabelecendo linhas gerais a respeito da concessão inicial, validade e cancelamento do CBPF, além de definir o molde físico do referido certificado para a área farmacêutica.

Dispõe a Resolução nº 460/99, em seu art. 2º e § 1º, que o CBPF será emitido pela ANVISA, a pedido da empresa interessada, mediante comprovação pela autoridade sanitária competente, através de inspeção na qual se verifica o cumprimento de especificações técnicas previamente determinadas, de que a solicitante cumpre com as boas práticas de fabricação.

Comprovado o citado requisito, define o § 2º do art. 2º que serão expedidas duas vias do diploma, ficando uma em poder da empresa e outra junto ao ente emissor. A

validade do certificado é de um ano a contar da data de expedição e publicação em Diário Oficial, conforme disposto no § 3º do art. 2º e, conforme disposição da norma em análise, poderá ser cancelado quando comprovado o cometimento de infração sanitária por seu detentor, nos termos do terceiro e último artigo normativo da Resolução em comento.

Da análise do instrumento normativo em questão, nota-se que apesar de ter estabelecido o prazo de validade de um ano para o CBPF, a Resolução nº 460/99 não dispõe em momento algum sobre o procedimento a ser adotado para sua renovação. Tal omissão, entretanto, foi suprida pela posterior edição da RDC nº 66/07, que, dentre outros assuntos, tratou da concessão de nova Certificação em boas práticas.

Dispõe a RDC nº 66/2007 no § 1º do art. 3º:

Art. 3º. A concessão da Certificação de que trata esta Resolução dependerá da verificação do efetivo cumprimento das Boas Práticas, por meio de inspeção realizada pela Autoridade Sanitária competente no respectivo estabelecimento, e de parecer técnico favorável emitido pela ANVISA à vista do correspondente Relatório de Inspeção Sanitária.

*§ 1º. Para o estabelecimento certificado em Boas Práticas, que peticionar nova Certificação até 120 (cento e vinte) dias antes do vencimento do certificado vigente, que não houver sido inspecionado pela Autoridade Sanitária competente até o seu vencimento, poderá ser automaticamente concedida nova Certificação, com base no último relatório de inspeção.
(...)*

Assim, além da concessão de nova Certificação, foi criada também a Certificação automática, na qual o CBPF será automaticamente concedido à empresa já certificada que requeira a nova Certificação no prazo de até cento e vinte dias do vencimento do documento vigente e que não seja, nesse ínterim, inspecionada pela autoridade sanitária competente. O art. 4º da RDC em análise, porém, prevê outros requisitos à concessão do novo certificado nessa modalidade:

Art. 4º. A Certificação de Boas Práticas concedida na forma prevista no § 1º do art. 3º dependerá do cumprimento das seguintes condições:
a) a não realização da Inspeção pela Autoridade Sanitária competente para concessão da nova Certificação de Boas Práticas até a data do vencimento da atual Certificação de Boas Práticas;
b) que a Certificação de Boas Práticas anterior tenha sido concedida mediante realização de inspeção sanitária;
c) não possuir ocorrência de desvios da qualidade nos últimos 12 (doze) meses, a ser ponderada pela ANVISA;

d) que, nos casos de Certificação de Boas Práticas de Produtos Médicos, esta tenha sido concedida mediante análise da Ata de Auto-inspeção e demais critérios da previsto na Resolução RDC 331, de 29 de novembro de 2002;

e) que as formas de obtenção, insumos, produtos, linhas de produção e formas a serem certificadas sejam as mesmas do certificado anterior, desde que o recolhimento de taxa seja realizado conforme legislação vigente.

A previsão de nova Certificação automática garante a manutenção do *status* anteriormente concedido à empresa certificada, além de proteger o setor regulado da inércia ou de eventuais omissões do Estado no que se refere à ausência de inspeção antes do término de validade do CBPF.

A norma estabelece, dessa forma, um pressuposto jurídico de manutenção das condições de qualidade das instalações e procedimentos inspecionados e atestados, o que autoriza a concessão de novo certificado com fundamento no relatório de inspeção anteriormente realizado.

Vale afirmar, porém, que o certificado assim concedido apresenta uma natureza mais frágil do que aquele no qual houve inspeção *in loco*, uma vez que baseado, como dito acima, em um pressuposto jurídico contra o qual se admite prova em contrário. E a própria norma reconhece tal fragilidade. Tanto é assim que o § 2º do art. 3º da RDC nº 66/07 informa que “O certificado concedido com base no §1º deste artigo poderá ser cancelado a qualquer momento caso seja comprovado pela Autoridade Sanitária competente o não cumprimento das Boas Práticas”. Essa prática é plenamente justificável diante da natureza do instrumento de Certificação e do que ele visa garantir, qual seja atestar que determinado produto se encontra em conformidade com requisitos previamente estabelecidos pelo órgão concessor.

Outro aspecto importante do qual tratam as duas normas em comento refere-se ao cancelamento do CBPF emitido pela ANVISA quando comprovada a prática de infração sanitária pelo seu detentor. Dispõem as resoluções:

Resolução nº 460/99:

Art. 3º. O Certificado de Boas Práticas de Fabricação, concedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, poderá ser cancelado quando ficar comprovada irregularidade que configure infração sanitária praticada pelo estabelecimento.

RDC nº 66/07:

Art. 3º (...)

(...)

§ 2º. O certificado concedido com base no § 1º deste artigo, poderá ser cancelado a qualquer momento caso seja comprovado pela Autoridade Sanitária competente o não cumprimento das Boas Práticas.

A partir daí, uma questão se apresenta: tendo em vista a existência de lei específica a tratar sobre as sanções a serem aplicadas quando do cometimento de infrações sanitárias, poderia uma norma hierarquicamente inferior, como uma Resolução, inovar no mundo jurídico e estabelecer penalidade nova?

A Constituição Federal, em seu art. 59, elenca sete espécies normativas que devem ser elaboradas através de processo legislativo. São elas: emendas à Constituição, leis complementares, leis ordinárias, leis delegadas, medidas provisórias, decretos legislativos e resoluções legislativas. Todas essas normas retiram seu fundamento de validade da própria Constituição, sendo denominadas, portanto, normas primárias. Entende a doutrina dominante que, a exceção das emendas, as normas primárias encontram-se no mesmo nível hierárquico, não havendo relação de subordinação entre elas. É o que diz Bastos (*apud in* Alexandrino e Paulo, 2008):

Não existe hierarquia entre as espécies normativas elencadas no art. 59 da Constituição Federal. Com exceção das Emendas, todas as demais espécies se situam no mesmo plano. A Lei complementar não é superior à lei ordinária, nem esta à lei delegada e assim por diante. O que distingue uma espécie normativa da outra são certos aspectos na elaboração e o campo de atuação de cada uma delas.

Assim, entre as normas primárias há especialidade, cada qual com seu campo de atuação delimitado, motivo pelo qual eventuais conflitos de competência entre essas normas serão relacionados à invasão de competência de uma pela outra.

Além dos atos normativos primários, há no ordenamento jurídico as normas infralegais, que possuem natureza administrativa e são editadas para regulamentar as normas que retiram seu fundamento de validade da Constituição, com a finalidade de dar-lhes fiel execução. Entre tais espécies normativas há relação hierárquica, posto que uma retira seu fundamento de validade da outra, sendo-lhes vedado inovar. A respeito de tais atos, lecionam Alexandrino e Paulo (2008):

São editados em função das leis que estejam regulamentando e, teoricamente, não inovam em nada no ordenamento jurídico, contendo apenas disposições que explicitam, desdobram, detalham o conteúdo da lei, sem exorbitá-la nem, muito menos, contrariá-la (diz-se que os decretos regulamentares não podem ser “contra legem” nem “praeter legem”, mas, tão-somente, “secundum legem”.

Nessa categoria de atos infralegais se enquadram as Resoluções da Diretoria Colegiada da ANVISA, que, como afirmado acima, não podem contrariar nem transbordar a intenção da lei da qual tiram seu fundamento de validade, mas tão-somente regulamentá-la.

As Resoluções nº 460/99 e RDC nº 66/07, bem como a RDC nº 25/07, conforme se verá adiante, todas editadas com a finalidade de se regulamentar a Lei nº 9.782/99 no que se refere à necessidade de instituição do Certificado de Boas Práticas de Fabricação, trazem em seu corpo dispositivo que prevê a possibilidade de cancelamento do atestado quando configurada infração sanitária à legislação vigente.

É de se notar que, apesar de a lei de instituição da ANVISA, nº 9.782/99, prever em seu art. 7º, inciso X, que é de competência da Agência “conceder e cancelar o certificado de cumprimento de boas práticas de fabricação”, sem, entretanto, mencionar em quais casos o cancelamento pode ser feito, os atos normativos infralegais acima citados explicitam que isso se dará quando configurado o cometimento de infração sanitária. Porém, o ordenamento jurídico brasileiro já possui em seu corpo a Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, que especificamente dispõe sobre as penalidades a serem imputadas aos infratores da legislação sanitária, não estando entre elas o cancelamento do CBPF:

Art . 2º - Sem prejuízo das sanções de natureza civil ou penal cabíveis, as infrações sanitárias serão punidas, alternativa ou cumulativamente, com as penalidades de:
I - advertência;
II - multa;
III - apreensão de produto;
IV - inutilização de produto;
V - interdição de produto;
VI - suspensão de vendas e/ou fabricação de produto;
VII - cancelamento de registro de produto;
VIII - interdição parcial ou total do estabelecimento;
IX - proibição de propaganda; ([Redação dada pela Lei nº 9.695, de 1998](#))

- X - cancelamento de autorização para funcionamento da empresa; [\(Redação dada pela Lei nº 9.695, de 1998\)](#)
- XI - cancelamento do alvará de licenciamento de estabelecimento; [\(Redação dada pela Lei nº 9.695, de 1998\)](#)
- XI-A - intervenção no estabelecimento que receba recursos públicos de qualquer esfera. [\(Incluído pela Lei nº 9.695, de 1998\)](#)
- XII - imposição de mensagem retificadora;
- XIII - suspensão de propaganda e publicidade.

Sendo vedado às normas de hierarquia inferior inovar no mundo jurídico, é ilegal o ato normativo secundário que, extravasando norma primária já existente, cria nova pena cometimento de infração sanitária, em clara contrariedade à vontade do legislador que, ao elaborar rol exaustivo de penalidades cabíveis, não a previu. Nesse sentido, informa Justen Filho (2002):

É inquestionável que o conflito entre lei e regulamento resolve-se a favor daquela. Portanto, uma determinação “contra legem” contida num regulamento é inválida. Logo, o regulamento não pode conter inovações incompatíveis com a lei.

Não se está a defender a impossibilidade de cancelamento do Certificado de Boas Práticas de Fabricação devidamente concedido, o que é regularmente previsto pelo art. 7º, X, da Lei nº 9.782/99. O que se rechaça aqui é a impossibilidade de cancelamento do CBPF pelo cometimento de infração sanitária configurada, na forma pretendida pelos agentes reguladores da ANVISA, pelos motivos acima expostos.

Vale ressaltar que a própria natureza do instrumento de Certificação que, como já dito anteriormente neste trabalho, tem como intuito atestar a qualidade de determinado produto ou serviço, permite o seu cancelamento por motivo que não seja o cometimento de infração sanitária. Longe disso, o mero descumprimento dos critérios de abalçamento pretendidos pela instituição concessora do diploma já seria suficiente para que se procedesse ao seu cancelamento, bastando que isso fosse devidamente regulamentado.

No que se refere às empresas extra zona, foi editada a Resolução RDC nº 25/99, que estabeleceu o regime aplicável à realização de inspeções em estabelecimentos produtores de medicamentos instalados fora do âmbito do MERCOSUL, mas que pretendem exportar seus produtos para o Brasil. Citado regime possui critérios específicos de aplicação, devendo ser utilizado quando houver necessidade de se

verificar o cumprimento de boas práticas pelos estabelecimentos produtores. Diz o art. 2º da RDC nº 25/99:

Art. 2º Este Regulamento é aplicável às situações em que as autoridades sanitárias brasileiras necessitem verificar o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação por parte dos estabelecimentos produtores de medicamentos, em especial:

- I) Na concessão de Certificado de Boas Práticas de Fabricação;*
- II) Na investigação de denúncia ou irregularidade sobre qualquer medicamento circulante no território nacional oriundos de países de que trata este Regulamento;*
- III) Na concessão de registro de medicamento originário de países de que trata este Regulamento; cuja linha de produção não esteja contemplada no Certificado de Boas Práticas de Fabricação inicialmente expedido;*

Assim, sempre que solicitado o CBPF por empresa localizada em país fora do âmbito do MERCOSUL o regulamento em análise deverá ser utilizado, o que significa dizer que a interessada deverá requerer a inspeção nos moldes estabelecidos pelo anexo I da norma, especificando claramente os produtos e as formas farmacêuticas a serem exportadas para o Brasil. Além disso, devem apresentar a cópia da publicação da Autorização de Funcionamento no Diário Oficial da União e o Certificado de Boas Práticas de Fabricação emitido pela autoridade sanitária do país em que está instalado o estabelecimento produtor, dentre outras exigências.

Requerido o CBPF pela empresa extra zona interessada, as inspeções seguirão os moldes do art. 3º do regulamento, sendo “realizadas por equipes constituídas por inspetores treinados e credenciados conforme o programa de Capacitação Conjunta/MERCOSUL fase II”, realizada com envolvidos de todos os países membros.

O certificado será emitido conforme o modelo estabelecido pelo anexo II da RDC nº 25/99, tendo validade por um ano a contar da publicação no DOU, apenas para fins de exportação de medicamentos para o Brasil e somente no território nacional, além de ser requisito necessário para o registro de medicamentos a serem exportados para o país, nos termos da norma em comento.

Essa norma, a exemplo da Resolução nº 460/99 e da RDC nº 66/07, também prevê a possibilidade de cancelamento do CBPF de empresa extra zona quando ficar

configurada infração sanitária pelo seu detentor. Porém, como já visto, é ilegal que se dê ao referido cancelamento o caráter de penalidade pelo cometimento de infração à legislação sanitária, sendo aconselhável que para tal figura se estipulassem outros critérios, a fim de atender à previsão da Lei nº 9.782/99 sem afrontar a Lei nº 6.437/77.

5 CONCLUSÃO

Nesse trabalho, a revisão dos procedimentos normativos vigentes, com foco nas demandas atuais do processo tecnológico, das normas harmonizadas com o MERCOSUL, bem como outras normas de Agências Internacionais mostraram evidências de que:

- existe um desacordo do período de validade do CBPF entre a norma de aplicação nacional (Resolução nº 460/99) e a harmonizada pelos países membros do MERCOSUL (Resolução GMC nº 23/96) e a de outras Agências Reguladoras internacionais (WHO, 2003; EMEA, 2006);
- a legislação vigente não contempla a concessão do CBPF para etapas de produção, para novas formas farmacêuticas e classes de produtos que surgiram na última década;
- não existe harmonização entre a validade da inspeção nacional e internacional, uma vez que na prática podem ser de dois anos e de cinco anos, respectivamente;
- o cancelamento do CBPF pode ocorrer se ficar comprovada irregularidade que configure infração sanitária praticada pelo estabelecimento, o que pode ser entendido como uma punição para empresa. Entretanto, essa penalidade não é estabelecida na Lei nº 6.437/77, que especificamente dispõe sobre as penalidades a serem imputadas aos infratores da legislação sanitária federal.

Diante do exposto, pode-se concluir que é mais do que iminente a necessidade da revisão da legislação em vigor no Brasil tendo como principais mudanças:

- atualização e adequação das formas farmacêuticas e classes de produtos constantes no CBPF;
- extensão da validade de CBPF de dois anos para plantas nacionais e extra zona, podendo ser estendido para três anos, dependendo do tipo de produto e do histórico da planta;
- revogação do anexo II da RDC nº 25/99, que descreve o mesmo modelo de CBPF constante na Resolução nº 460/99;

- regulamentação e inclusão de etapas de produção no CBPF, harmonizando ainda mais o modelo de CBPF com o recomendado pela OMS;
- atualização da Lei nº 6.437/77, com a inclusão da penalidade de cancelamento de CBPF.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude da necessidade de revisão da legislação atual e atualização dos procedimentos de Certificação da ANVISA, em consonância com o recomendado pela OMS e adotado pelas principais Agências Reguladoras Internacionais, foi elaborado, como sugestão, um anteprojeto de resolução de Certificação de boas práticas de fabricação (APÊNDICE A).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDRINO, M.; PAULO, V. **Direito constitucional descomplicado**. 2. ed. Rio de Janeiro: Impetus, 2008.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ISO/IEC Guia 60, Anexo 21**: Código de boas práticas para a avaliação de conformidade. Rio de Janeiro, 2004.

BRASIL. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 24 ago. 1977.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 20 set. 1990.

BRASIL. Portaria nº 16, de 06 de março de 1995. Determina a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelo "GUIA DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO PARA INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS" aprovado na 28ª Assembléia Mundial de Saúde em maio de 1975. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 09 mar. 1995.

BRASIL. Portaria SVS/MS nº 17, de 03 de março de 1995. Institui o Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímicas - PNIFF - com o objetivo de executar inspeções para avaliar a qualidade do processo de produção de produtos farmacêuticos e farmoquímicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 09 mar. 1995.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define como Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 11 fev. 1999.

BRASIL. Resolução nº 460, de 14 de setembro de 1999. ANVISA/MS. Instituir e aprovar o "Certificado de Boas Práticas de Fabricação". **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 11 nov. 1999.

BRASIL. Resolução RDC nº 25, de 09 de dezembro de 1999. ANVISA/MS. Aprova Regulamento Técnico - Regime de Inspeções aplicável à realização de inspeções em estabelecimentos produtores de medicamentos, instalados em países fora do âmbito do MERCOSUL. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 22 dez. 1999.

BRASIL. Resolução RDC nº 134, de 13 de julho de 2001. ANVISA/MS. Dispõe sobre os estabelecimentos fabricantes de medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 16 jul. 2001.

BRASIL. Resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. ANVISA/MS. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme ao Anexo I da presente Resolução. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 14 ago. 2003.

BRASIL. Resolução RDC nº 66, de 05 de outubro de 2007. ANVISA/MS. Dispõe sobre os critérios para concessão de Certificação de boas práticas de fabricação, fracionamento, distribuição e/ou armazenamento de medicamentos, insumos farmacêuticos, produtos para saúde, cosméticos, perfumes, produtos de higiene e saneantes. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 06 out. 2007.

CROSBY, P. B. **Quality is free**. New York: New American Library, 1979.

CROSBY, P. B. **Zero defects**. Quality Progress, 1992.

DEMING, W. E. **Quality: productivity and competitive position**. Boston: MIT Press, 1982.

DONABEDIAN, A. **The Seven Pillars of Quality**, in Arch. Pathol. Lab. Med., 114:1115-1118,1990.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Compilation of community procedures on inspections and exchange of information**, EMA/INS/GMP/313556/2006. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/CoCP/CoCP_GMPCertificate.pdf>. Acesso em: 30 set. 2008.

GARVIN, D. A. **Gerenciando a qualidade: a visão estratégica e competitiva**. Rio de Janeiro: Qualitymark, 2002.

GREEN, C. **Os caminhos da qualidade**. São Paulo: Makron Books; SENAC, 1995.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH). **Revised ICH Terms of Reference**. Disponível em: <<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>>. Acesso em 30 set. 2008.

JURAN, J.M.; GRAYNA JR., F.M. **Quality planning and analysis**. New York: McGraw-Hill, 1980.

JUSTEN FILHO. **O direito das agências reguladoras independentes**. São Paulo: Dialética, 2002.

MERCOSUR, 1996. MERCOSUR/GMC/RES. Nº 23/96. **Regimen de inspecciones y procedimiento de inspeccion para industria farmoquímica**. Disponível em: <<http://www.mercosur.int/msweb/portal%20intermediario/pt/index.htm>>. Acesso em: 30 set. 2008.

SHEWHART, W. A. **The economic control of quality manufactured product**. Milwaukee: ASQC, 1981.

SLACK, N.; CHAMBERS, S.; JOHNSTON, R. **Administração da produção**. São Paulo: Atlas, 2002.

TÉBOUL, J. **Gerenciando a dinâmica da qualidade**. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Specifications for Pharmaceutical Preparations**. Thirty-seventh report of WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 908. Geneva, 2003

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Resolução WHA 47.11 da 47ª** Assembléia Mundial de Saúde. Genebra 1992.

APÊNDICE A – Anteprojeto de resolução de Certificação em Boas Práticas de Fabricação

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 95, parágrafo único, do Regimento Interno aprovado pela Resolução n.º 1 de 26 de Abril de 1999;

Considerando a Lei n.º 9782, de 26 de janeiro de 1999, que em seu artigo 7º, inciso X estabelece a competência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária em conceder Certificado de Cumprimento de Boas Práticas de Fabricação;

Considerando a Resolução RDC n.º 222, de 28 de dezembro de 2006;

Considerando a necessidade de regulamentar a Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, Boas Práticas de Fabricação de Insumos Biológicos e Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem de Medicamentos, em consonância com o recomendado pela OMS, resolve:

Art. 1º Instituir e aprovar a Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, Boas Práticas de Fabricação de Insumos Biológicos e Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem de Medicamentos.

§ 1º A concessão da Certificação de que trata este artigo dependerá do cumprimento dos requisitos preconizados pelas Boas Práticas vigentes, por parte do estabelecimento objeto de certificação, e comprovação pela autoridade sanitária competente.

Art. 2º Para fins desta Resolução, as seguintes definições são aplicadas:

a) Fabricação: conjunto de operações que inclui a aquisição de materiais, manufatura, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados.

b) Forma Farmacêutica: é o estado final, ao qual um determinado medicamento após suas etapas de manufatura, apresenta-se ao paciente para ser utilizado.

c) Produto Intermediário: produto parcialmente processado, que deve sofrer subseqüentes etapas de produção.

d) Produto Terminado: produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final.

e) Linhas de produção: conjunto de equipamentos, procedimentos, métodos, sistemas e processos existentes dentro de uma unidade fabril, que interagem com a finalidade de obtenção e garantia da qualidade de produtos intermediários, produtos terminados, intermediários de insumos biológicos ou insumos biológicos, sendo elas:

- Linha de produção de produtos estéreis, cujas formas farmacêuticas são as soluções parenterais de pequeno e/ou grande volume (com e/ou sem esterilização final); as emulsões parenterais de pequeno e/ou grande volume (com e/ou sem esterilização final); as suspensões parenterais de pequeno e/ou grande volume (com e/ou sem esterilização final); os pós liofilizados (com e/ou sem esterilização final); os implantes (com e/ou sem esterilização final); as soluções (com e/ou sem esterilização final); as suspensões (com e/ou sem esterilização final); os cremes (com e/ou sem esterilização final); as pomadas (com e/ou sem esterilização final); e outras formas farmacêuticas preparadas para serem estéreis ou produtos intermediários destas formas.

/continua

APÊNDICE A (continuação)

- Linha de produção de sólidos não estéreis, cujas formas farmacêuticas são os adesivos transdérmicos, as cápsulas, as cápsulas moles, os comprimidos, os comprimidos efervescentes, os comprimidos revestidos, as drágeas, os grânulos, as pastilhas, os pessários, os pós, os sabonetes, outras formas farmacêuticas sólidas não estéreis ou produtos intermediários destas formas.
 - Linha de produção de líquidos não estéreis, cujas formas farmacêuticas são os elixires, as emulsões, os enemas, as loções, os aerossóis, as soluções, as suspensões, as tinturas, os xampus, os xaropes, outras formas farmacêuticas líquidas não estéreis ou produtos intermediários destas formas.
 - Linha de produção de semi-sólidos não estéreis, cujas formas farmacêuticas são os cremes, os géis, as pastas, as pomadas, os unguentos, outras formas farmacêuticas semi-sólidas não estéreis ou produtos intermediários destas formas.
 - Linha de produção de gases, cujas formas farmacêuticas são os próprios gases.
 - Linha de produção de insumos biológicos, cujos insumos são os derivados do sangue, os extraídos de animais ou do homem, os obtidos por biotecnologia, os produtos imunológicos, outros insumos produzidos/extraídos de animais ou outros organismos celulares/acelulares e, ainda, intermediários destes insumos.
 - Controle de qualidade, armazenamento de produtos ou intermediários e liberação de lotes, somente nos casos em que estes sejam realizados por estabelecimentos diferentes dos envolvidos na obtenção dos produtos ou intermediários descritos nesta resolução.
- f) Etapas de produção: operação ou conjunto de operações que integram o processo de produção.

Art. 3º Serão concedidos, mediante peticionamento, os seguintes Certificados de Boas Práticas:

I – Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

II – Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Biológicos.

III – Certificado de Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem de Medicamentos.

Art. 4º O Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos será concedido para cada estabelecimento ou unidade fabril por linha de produção ou etapa de produção.

§1º O certificado descreverá as formas farmacêuticas e/ou intermediários destas, insumos biológicos ou intermediários destes por linha de produção, para os quais o estabelecimento encontra-se em conformidade com as Boas Práticas.

§2º Caso a Certificação inclua produtos hormonais, penicilínicos, cefalosporínicos, carbapenêmicos ou oncológicos, as formas farmacêuticas respectivas aos mesmos serão discriminadas no certificado.

§3º Caso a Certificação inclua produtos biológicos, os mesmos serão identificados em sua respectiva linha de produção pela Denominação Comum Brasileira, sempre que existente, associada à forma farmacêutica do produto em questão.

§4º O Certificado de Boas Práticas de Fabricação só incluirá etapas de produção caso a planta objeto de Certificação não seja a responsável por toda a linha de produção do medicamento.

/continua

APÊNDICE A (conclusão)

Art. 5º O Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Biológicos será concedido para cada estabelecimento ou unidade fabril por linha de produção.

Parágrafo Único - Os insumos biológicos e/ou intermediários destes serão descritos no certificado por meio da Denominação Comum Brasileira, sempre que existente.

Art. 6º A Certificação em Boas Práticas de Fabricação das unidades de Controle de Qualidade, Armazenamento e Estabilidade, quando diferentes das responsáveis pela manufatura dos produtos ou intermediários descritos nesta resolução, será concedida por estabelecimento.

Art. 7º O Certificado de Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem de Medicamentos será concedido por estabelecimento para as empresas que detenham autorização de funcionamento para as atividades de armazenar, distribuir e expedir medicamentos.

Art. 8º O Certificado de Boas Práticas trará o número da Autorização Especial, caso a empresa que o peticionou detenha esta autorização e a empresa certificada disponha de condições para o manejo de substâncias constantes na Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998 e suas atualizações.

Art. 9º Caso a autoridade sanitária competente ateste a insatisfatoriedade do estabelecimento ou unidade fabril quanto as Boas Práticas, em inspeção posterior ao peticionamento de Certificação, este será indeferido.

Art. 10 O certificado terá validade de dois anos, a partir da data de publicação em Diário Oficial da União, podendo ser estendido para três, caso o estabelecimento cumpra critérios estabelecidos na legislação vigente.

Art. 11 O Certificado de Boas Práticas de Fabricação será emitido em uma única via.

Art. 12 O certificado poderá ser cancelado quando ficar comprovada irregularidade que configure infração à legislação sanitária praticada pelo estabelecimento certificado, conforme legislação vigente.

Art. 13 Fica revogada a Resolução nº 460, de 14 de setembro de 1999, republicada em 11 de novembro de 1999 e o Anexo II da Resolução – RDC nº 25, de 9 de dezembro de 1999, publicada em 22 de dezembro de 1999.

Art. 14 Esta resolução entrará em vigor na data de sua publicação.

ANEXO A – Modelo de Certificado de Boas Práticas de Fabricação - OMS

This one-page certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization (general instructions and explanatory notes attached)¹.

Certificate No: _____

On the basis of the inspection carried out on ____ [date] ____ we certify that the site indicated on this certificate complies with Good Manufacturing Practices for the dosage forms, categories and activities listed in Table 1.

1. Name and address of site:

2. Manufacturer's license number:

3. Table 1:

Dosage form(s)	Category(ies)	Activity(ies)

The responsibility for the quality of the individual batches of the pharmaceutical products manufactured through this process lies with the manufacturer.

This certificate remains valid until ____ [date] ____ It becomes invalid if the activities and/or categories certified herewith are changed or if the site is no longer considered to be in compliance with GMP.

Address of certifying authority:

Name and function of responsible person:

Email: _____ Telephone no.: _____ Fax no.: _____

Signature: Stamp and date:

¹ This model certificate for GMP is not part of the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce.

Explanatory notes

(1) This certificate, which is in the format recommended by WHO, certifies the status of the Site listed in point 1 of the certificate.

(2) The certification number should be traceable within the regulatory authority issuing the certificate.

/continua

ANEXO A (conclusão)

(3) Where the regulatory authority issues a license for the site this number should be specified. Record “not applicable” in case where there is no legal framework for the issuing of a license.

(4) Table 1

List the dosage forms, starting materials, categories and activities.

Examples give below.

Example 1

<i>Pharmaceutical Product(s)²</i>	<i>Category(ies)</i>	<i>Activity(ies)</i>
<i>Dosage form(s):</i>		
Tablets	Cytotoxic	Packaging
	Hormone	Production, packaging, quality control
	Penicillin	Repackaging and labelling
Injectables	Cephalosporin	Aseptic preparation, packaging, labelling

² Pharmaceutical Products: Any medicine intended for human use or veterinary product administered to food-producing animals, presented in its finished dosage form or as a starting material for use in such a dosage form, that is subject to control by pharmaceutical legislation in both the exporting state and the importing state.

Use, whenever available, International Nonproprietary Names (INNs) or otherwise national nonproprietary names.

(5) The certificate remains valid until the specified date. The certificate becomes invalid if the activities and/or categories certified are changed or if the site is no longer considered to be in compliance with GMP.

(6) The requirements for good practices in the manufacture and quality control of drugs referred to in the certificate are those included in *Quality Assurance of Pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Good manufacturing practices and inspection, Volume 2*, 1999. World Health Organization, Geneva and subsequent updates.

ANEXO B – Modelo de Certificado de Boas Práticas de Fabricação – EMEA

Part 1

Issued following an inspection in accordance with Art. 111(5) of Directive 2001/83/EC or Art. 80(5) of Directive 2001/82/EC as amended or Art. 15 of Directive 2001/20/EC*

or

Issued under the provisions of the Mutual Recognition Agreement between the European Community and [MRA Partner].*

The competent authority of.....[Member State] confirms the following: The manufacturer

Site address.....

Has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorization no. in accordance with Art. 40 of Directive 2001/83/EC/ Art. 44 of Directive 2001/82/EC/ Art. 13 of Directive 2001/20/EC* transposed in the following national legislation:.....*

or

Has been inspected in connection with marketing authorization(s) listing manufacturers located outside of the European Economic Area in accordance with Art. 8(2)/33(2)/19(3)/44(3)* of Regulation (EC) 726/2004* or Art. 111(4) of Directive 2001/83/EC/Art. 80(4) of Directive 2001/82/EC transposed in the following national legislation:.....*

*and/or**

Is an active substance manufacturer that has been inspected in accordance with Art. 111(1) of Directive 2001/83/EC/ Art. 80(1) of Directive 2001/82/EC* transposed in the following national legislation:.....*

or

Other (please specify):.....*

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on/...../..... [date], it is considered that it complies with the Good Manufacturing Practice requirements¹ referred to in the Agreement of Mutual Recognition between the European Community and [MRA partner]/The principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in Directive 2003/94/EC²/Directive 91/412/EEC²/The principles of GMP for active substances² referred to in Article 47 of Directive 2001/83/EC / Article 51 of Directive 2001/82/EC.* This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection, after which time the issuing authority should be consulted. The authenticity of this certificate may be verified with the issuing authority.

/continua

ANEXO B (continuação)

¹ The certificate referred to in paragraph 111(5) of Directive 2001/83/EC and 80(5) of Directive 2001/82/EC, as amended, shall also be required for imports coming from third countries into a Member State.

² These requirements fulfill the GMP recommendations of WHO.

Part 2

- Human Medicinal Products*
- Veterinary Medicinal Products*
- Human Investigational Medicinal Products* for phase I, II, III clinical trials*

1 MANUFACTURING OPERATIONS *

- authorized manufacturing operations include total and partial manufacturing (including various processes of dividing up, packaging or presentation), batch release and certification, storage and distribution of specified dosage forms unless informed to the contrary;
- quality control testing and/or release and batch certification activities without manufacturing operations should be specified under the relevant items;
- if the company is engaged in manufacture of products with special requirements e.g. radiopharmaceuticals or products containing penicillin, sulphonamides, cytotoxics, cephalosporins, substances with hormonal activity or other or potentially hazardous active ingredients this should be stated under the relevant product type and dosage form.

1.1 Sterile Products

1.1.1 Aseptically prepared (list of dosage forms)

- 1.1.1.1 Large volume liquids
- 1.1.1.2 Lyophilisates
- 1.1.1.3 Semi-solids
- 1.1.1.4 Small volume liquids
- 1.1.1.5 Solids and implants
- 1.1.1.6 Other aseptically prepared products <free text>

1.1.2. Terminally sterilized (list of dosage forms)

- 1.1.2.1 Large volume liquids
- 1.1.2.2 Semi-solids
- 1.1.2.3 Small volume liquids
- 1.1.2.4 Solids and implants
- 1.1.2.5 Other terminally sterilized prepared products <free text>

/continua

ANEXO B (continuação)*1.1.3 Batch certification only***1.2 Non-sterile products***1.2.1 Non-sterile products (list of dosage forms)*

- 1.2.1.1 Capsules, hard shell
- 1.2.1.2 Capsules, soft shell
- 1.2.1.3 Chewing gums
- 1.2.1.4 Impregnated matrices
- 1.2.1.5 Liquids for external use
- 1.2.1.6 Liquids for internal use
- 1.2.1.7 Medicinal gases
- 1.2.1.8 Other solid dosage forms
- 1.2.1.9 Pressurized preparations
- 1.2.1.10 Radionuclide generators
- 1.2.1.11 Semi-solids
- 1.2.1.12 Suppositories
- 1.2.1.13 Tablets
- 1.2.1.14 Transdermal patches
- 1.2.1.15 Intraruminal devices
- 1.2.1.16 Veterinary premixes
- 1.2.1.17 Other non-sterile medicinal product <free text >

*1.2.2 Batch certification only***1.3 Biological medicinal products***1.3.1 Biological medicinal products*

- 1.3.1.1 Blood products
- 1.3.1.2 Immunological products
- 1.3.1.3 Cell therapy products
- 1.3.1.4 Gene therapy products
- 1.3.1.5 Biotechnology products
- 1.3.1.6 Human or animal extracted products
- 1.3.1.7 Other biological medicinal products <free text >

1.3.2 Batch certification only (list of product types)

- 1.3.2.1 Blood products
- 1.3.2.2 Immunological products
- 1.3.2.3 Cell therapy products
- 1.3.2.4 Gene therapy products
- 1.3.2.5 Biotechnology products
- 1.3.2.6 Human or animal extracted products
- 1.3.2.7 Other biological medicinal products <free text >

ANEXO B (continuação)

1.4 Other products or manufacturing activity (any other relevant manufacturing activity/product type that is not covered above e.g. sterilization of active substances, manufacture of biological active starting materials (when required by national legislation), herbal or homeopathic products, bulk or total manufacturing, etc)

1.4.1 Manufacture of:

- 1.4.1.1 Herbal products
- 1.4.1.2 Homoeopathic products
- 1.4.1.3 Biological active starting materials
- 1.4.1.4 Other <free text >

1.4.2 Sterilization of active substances/excipients/finished product:

- 1.4.2.1 Filtration
- 1.4.2.2 Dry heat
- 1.4.2.3 Moist heat
- 1.4.2.4 Chemical
- 1.4.2.5 Gamma irradiation
- 1.4.2.6 Electron beam

1.4.3 Others <free text>

1.5 Packaging only

1.5.1 Primary packing

- 1.5.1.1 Capsules, hard shell
- 1.5.1.2 Capsules, soft shell
- 1.5.1.3 Chewing gums
- 1.5.1.4 Impregnated matrices
- 1.5.1.5 Liquids for external use
- 1.5.1.6 Liquids for internal use
- 1.5.1.7 Medicinal gases
- 1.5.1.8 Other solid dosage forms
- 1.5.1.9 Pressurized preparations
- 1.5.1.10 Radionuclide generators
- 1.5.1.11 Semi-solids
- 1.5.1.12 Suppositories
- 1.5.1.13 Tablets
- 1.5.1.14 Transdermal patches
- 1.5.1.15 Intraruminal devices
- 1.5.1.16 Veterinary premixes
- 1.5.1.17 Other non-sterile medicinal products <free text >

1.5.2 Secondary packing

ANEXO B (continuação)

1.6 Quality control testing

- 1.6.1 Microbiological: sterility
- 1.6.2 Microbiological: non-sterility
- 1.6.3 Chemical/Physical
- 1.6.4 Biological

2 IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS*

- importation activities without manufacturing activity
- importation activities include storage and distribution unless informed to the contrary

2.1 Quality control testing of imported medicinal products

- 2.1.1 Microbiological: sterility
- 2.1.2 Microbiological: non-sterility
- 2.1.3 Chemical/Physical
- 2.1.4 Biological

2.2 Batch certification of imported medicinal products

2.2.1 *Sterile Products*

- 2.2.1.1 Aseptically prepared
- 2.2.1.2 Terminally sterilized

2.2.2 *Non-sterile products*

2.2.3 *Biological medicinal products*

- 2.2.3.1 Blood products
- 2.2.3.2 Immunological products
- 2.2.3.3 Cell therapy products
- 2.2.3.4 Gene therapy products
- 2.2.3.5 Biotechnology products
- 2.2.3.6 Human or animal extracted products
- 2.2.3.7 Other biological medicinal products <free text >

2.2.4 *Other importation activities* (any other relevant importation activity that is not covered above e.g. importation of radiopharmaceuticals, medicinal gases, herbal or homeopathic products, etc.)

- 2.2.4.1 Radiopharmaceuticals/Radionuclide generators
- 2.2.4.2 Medicinal gases
- 2.2.4.3 Herbal products
- 2.2.4.4 Homoeopathic products

/continua

ANEXO B (conclusão)

2.2.4.5 Biological active starting materials

2.2.4.6 Other <free text >

.....
 Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of this certificate*:

...../...../..... *[date]* Name and signature of the authorized person of the Competent
 Authority of *[country]*³

.....
[name, title, national authority, phone & fax numbers]

(*): delete that which does not apply.

³ The signature, date and contact details should appear on each page of the certificate.