



Abiquifi

Informação Regulatória - IFAs e Excipientes

INFOREG - IFA N# 22 EXTRA

NCB Consultoria Farmacêutica

MAIO de 2017

Edição Extra

1.1. News (64/2017)

Falta de penicilina afeta pacientes no mundo

Os laboratórios que fabricam o remédio, além de serem poucos, também produzem pouco dele, pois o medicamento não tem patente, gera pouco lucro e não há muitos dados sobre demanda.

Países fortemente atingidos pela escassez de penicilina, como o Brasil, voltaram-se a empresas chinesas banidas por órgãos reguladores para garantir o abastecimento do remédio.

Em julho passado o Brasil isentou a fabricante chinesa North China Pharmaceutical Group Semisyntech de um registro obrigatório da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para vender penicilina benzatina ao país.

Veja mais em texto da Folha de São Paulo: <http://tinyurl.com/lrl5kkd>

2. FDA U.S. food and drug administration

2.1 News – Legislação (65/2017)

Escassez atual relatada à FDA

Falta de Abastecimento de Produtos da Pfizer com Penicilina

Veja mais em: <http://tinyurl.com/kchun4l>

3. EDQM european directorate for the quality of medicines & healthcare - council of Europe

3.1. Não Cumprimento de BPF (66/2017)

North China Pharmaceutical Co., Ltd

Shjiazhuang CHINA

Insp GMP 36204/1375445-0001 NC

Non-Compliance Report

27 de novembro de 2014

17 deficiências foram observadas durante a inspeção, incluindo 2 deficiências críticas e 4 deficiências maiores: manipulação e falsificação de documentos de BPF (registro reescritos com mudança no seu conteúdo, inconsistência de assinaturas e de dados em muitos documentos, etc.) foram observados em diferentes áreas da empresa.

Veja mais em: <http://tinyurl.com/mcnxh7e>

3. EDQM european directorate for the quality of medicines & healthcare - council of Europe

3.2. Lista de Suspensões, Retiradas e Restaurações de CEPs (Certification of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia) (67/2017):

Insumo Ativo	Fabricante	País	No. do CEP	Data	Ação legal
Acetylsalicylic acid	Industria Quimica Andina & Cia. S.A.	Colombia	R0-CEP 2006-195- Rev 00	20.04.12	Retirado
Amlodipine besilate	Smruthi Organics Ltd.	India	R0-CEP 2007-285- Rev 01	22.02.13	Suspensão
Benzylpenicillin, procaine	North China Pharmaceutical Group Semisyntech Co., Ltd.	China	R1-CEP 2004-001- Rev 01	03.03.15	Retirado
Benzylpenicillin, procaine	North China Pharmaceutical Group Semisyntech Co., Ltd.	China	R1-CEP 2004-017- Rev 01	03.03.15	Retirado
Bupivacaine hydrochloride	S.I.M.S. S.R.L.	Italy	R1-CEP 2001-013- Rev 01	09.02.15	Restauração
Buprenorphine	Rusan Pharma Ltd.	India	R0-CEP 2007-065- Rev 00	13.11.12	Suspensão

4. ANVISA agência nacional de vigilância sanitária

4.1. News - (68/2017)

Abaixo Resoluções da Anvisa que dispensam de registro de IFAs a BENZILPENICILINA BENZATINA fabricada pela empresa North China Pharmaceutical Group Semisyntech até 31 de março de 2017.

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.961, DE 21 DE JULHO DE 2016

O Diretor-Presidente Substituto da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem a Portaria MS/GM nº 487, de 24 de abril de 2015, e tendo em vista o disposto no art. 47, IX e no art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016,

considerando o § 6º do art. 2º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009;

considerando a deliberação da Diretoria Colegiada na data 12/07/2016,

resolve:

Art. 1º. **Deferir** a petição da empresa Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda, CNPJ: 06.629.745/0001-09, Expediente nº 869949/15-6, **referente à solicitação de dispensa de registro do insumo farmacêutico ativo benzilpenicilina benzatina, fabricado pela empresa North China Pharmaceutical Group Semisyntech, em caráter emergencial ou temporário, até 31 de março de 2017.**

Art. 2º. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

IVO BUCARESKY

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.963, DE 21 DE JULHO DE 2016

O Diretor-Presidente Substituto da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem a Portaria MS/GM nº 487, de 24 de abril de 2015, e tendo em vista o disposto no art. 47, IX e no art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016,

considerando o § 6º do art. 2º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009;

considerando a deliberação da Diretoria Colegiada na data 12/07/2016,

resolve:

Art. 1º. **Deferir** a petição da empresa Fundação para o Remédio Popular - FURP, CNPJ: 43.640.754/0001-19, Processo: 25351.516440/2015-35 referente à **solicitação de dispensa de registro do insumo farmacêutico ativo benzilpenicilina benzatina, fabricado pela empresa North China Pharmaceutical Group Semisyntech, em caráter emergencial ou temporário, até 31 de março de 2017.**

4. ANVISA agência nacional de vigilância sanitária

4.1. News - (68/2017)

Abaixo decisão da Anvisa de realizar inspeção para verificação de Boas Práticas de Fabricação na empresa North China Pharmaceutical Group Semisyntech Co., LTD, em Hebei, China, no período de 06/04/17 a 22/04/17.

Página 131 • Seção 2 • 31/03/2017 • DOU

Publicado por Diário Oficial da União (extraído pelo Jusbrasil)

Nº 550 CARLOS CESAR DOS SANTOS NOGUEIRA, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária, matrícula SIAPE nº 1492818, **com a finalidade de inspecionar as empresas North China Pharmaceutical Group Semisyntech Co., LTD, em Hebei, China, e Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., em Lanzhou, China, no período de 06/04/17 a 22/04/17**, incluído o trânsito, com ônus para ANVISA, conforme deliberação da Diretoria Colegiada por Circuito Deliberativo nº 115/2017. (Processo nº. 25351.127726/2017-82).

Nº 553 MARIA HELENA KRAMA, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária, matrícula SIAPE nº 1568239, **com a finalidade de inspecionar a empresa North China Pharmaceutical Group Semisyntech Co., LTD, em Hebei, China, no período de 06/04/17 a 16/04/17**, incluído o trânsito, com ônus para ANVISA, conforme deliberação da Diretoria Colegiada por Circuito Deliberativo nº 115/2017. (Processo nº. 25351.126355/2017-73).

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.

5. WHO world health organization

5.1. News (69/2017)

19 de janeiro de 2015

Declaração da OMS após emissão de Pronunciamento da Autoridade Sanitária da União Europeia de Não-cumprimento de Boas Práticas de Fabricação de um site de produção de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) da North China Pharmaceutical Group Semisyntech Co., Ltd em Shijiazhuang, em Hebei, na China.

Veja mais em: <http://tinyurl.com/n5ska63>

6. ARTIGOS ESPECIAIS (70/2017)

07/05/2017

El desabastecimiento de penicilina pone en jaque a la salud mundial

Veja mais em: <http://tinyurl.com/n8n9jpk>

29/10/2014

India relies on China for 90 per cent of drug raw materials (including Penicillin-G and its derivatives)

Veja mais em: <http://tinyurl.com/m8ac9v3>

ESCASSEZ DE PENICILINA AFETA O BRASIL

Onésimo Ázara Pereira

Presidente-Executivo da abiquifi

Depois que Fleming em 1928, acidentalmente, descobriu a penicilina, que antes já tinha sido observada em 1896 pelo francês Duchesne, esta sensacional descoberta permaneceu mais dez (anos) entre quatro paredes acadêmicas. Somente doze (12) anos mais tarde, já durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), o australiano Florey e o refugiado alemão Chain conseguiram produzir a penicilina em escala industrial.

Inaugura-se, assim, uma das fases mais espetaculares do conhecimento humano: a antibioticoterapia. Encontrou-se o caminho para o combate às bactérias.

No Brasil, os primeiros carregamentos de penicilina como medicamento chegaram ao Aeroporto do Galeão em 1940, em tambores de alumínio, protegidos por forte quantidade de gelo. Num segundo momento a penicilina é importada como insumo para a produção local de medicamentos .

Nos anos 1950, mais precisamente em 1953, empresas norte-americanas (02), aproveitando a forte demanda do mercado farmacêutico internacional à esta incrível arma terapêutica e a oferta abundante da principal matéria-prima (açúcar) , iniciaram a produção da penicilina no Brasil.

Iniciava-se, assim, a era de ouro da fabricação de antibióticos no Brasil, pois com o passar dos anos novos antibióticos foram surgindo no mercado internacional, destacando-se a produção do antibiótico semi-sintético amoxicilina, destaque no arsenal terapêutico brasileiro até hoje, com um consumo anual de 1.273.939 kg por um valor de US\$ FOB 32.795.241,00, números de 2016.

As décadas de 1960 a 1980 foram as décadas de implantação de vários projetos de produção de antibióticos no Brasil. O final dos anos 90 e início dos anos 2.000 viram o declínio e o epílogo do boom de produção tanto dos mais variados antibióticos como de uma enorme série de outros quimioterápicos que, na atualidade, nosso País importa com um dispêndio de centenas de milhões de dólares e o sacrifício de dezenas de milhares de empregos super especializados. O quadro em anexo mostra os antibióticos produzidos no Brasil desde os anos 50 até até o final da década de 90. Foram 27 diferentes antibióticos seus sais e ésteres, iniciando a série pela penicilina.

6. ARTIGOS ESPECIAIS (70/2017)

Mas, afinal, quais as razões do surgimento destas produções ?

Estimuladas por alguns fatores econômicos fundamentais, as empresas detentoras do “know-how” para a produção da penicilina, aportaram no Brasil. Estes estímulos foram muito importantes para este “start-up” da produção de antibióticos no País.

O mercado interno crescente estimulavam. As altas tarifas de importação, tanto para matérias-primas como para medicamentos ajudavam. Como a produção de penicilina era um processo biotecnológico, hoje chamado de tradicional, que usava meios de fermentação ou caldos de cultura cuja base principal era o açúcar, que tal instalá-la no Brasil, ao lado dos canaviais (São Paulo)? Se o intermediário ácido 6-aminopenicilâmico (6-APA) era a base para outros antibióticos, inclusive os semi-sintéticos (amoxicilina, ampicilina) porque não investir nesta área que abria também portas para a exportação.

Assim foi feito.

Estas empresas multinacionais além de trazerem a tecnologia para o País, atendiam o mercado interno e exportavam a penicilina crua para as suas matrizes que a purificavam e a distribuíam para outras suas empresas subsidiárias ao redor do mundo, além da própria penicilina purificada.

Era já a internacionalização e o uso de plataformas de distribuição instituídas - tão prospectadas atualmente pelas autoridades, perfeitamente ajustadas ao conceito de globalização das cadeias produtivas.

A produção de penicilina, como em geral a dos farmoquímicos, tem baixa margem de lucro, quando comparada a margem dos medicamentos e, em geral, têm representatividade pequena na composição dos custos destes últimos que, por terem mais “gordura” sofrem menos as oscilações bruscas de fatores mercadológicos, políticos e cambiais.

A pergunta é: porque razão definiu, para a quase totalidade, tão bruscamente a produção de antibióticos – assim como, os demais insumos ativos - no Brasil? Porque um insumo tão importante como a penicilina – que teve décadas de fabricação, desenvolvimento e exportação - não se fabrica mais no Brasil? Embora esta razão não seja a única, a bem da verdade o início do fim da produção começou por medidas administrativas do próprio Governo, seja pela proibição na importação de equipamentos que visavam a modernidade dos parques fabris, controles de preço exercidos sobre estes insumos – embora todos soubessem de sua baixa importância nos custos dos medicamentos -.

Enquanto no Brasil as autoridades congelavam ou restringiram preços e, por consequência, as margens, no exterior a tecnologia avançava a passos rápidos em direção ao aumento da produtividade dos antibióticos que já existiam, e em direção aos novos que estavam para enriquecer o arsenal terapêutico. Não era a vez da China de hoje, mas da Itália de ontem (Milão como centro deste desenvolvimento) que dominava, com os EUA e outros países europeus, o mercado mundial de insumos farmoquímicos.

No caso da penicilina, o avanço europeu na tecnologia da sua produção permitiu que, em poucos anos, os fermentadores que comportavam 50.000 litros de meio de cultura (que era o caso do Brasil, também) passassem a ser de 75.000 ou 100.000 litros, reduzindo, drasticamente, os custos de produção. As modernas linhas de produção com centrifugas automáticas, secadores de grande produtividade e demais equipamentos eram sonhos inalcançáveis para os produtores locais que a burocracia do Governo transformava em pesadelos.

Ora, os preços da penicilina como matéria-prima autorizados no Brasil que mal cobriam os custos de produção, não geravam recursos para que, como na Europa e EUA, as empresas aqui instaladas pudessem atualizar as suas

6. ARTIGOS ESPECIAIS (70/2017)

tecnologias, ou seus equipamentos, aumentar a capacidade dos fermentadores, reduzindo os custos e poder assim, competir com as ofertas do exterior.

Executivos das empresas produtoras de antibióticos (inclusive o autor destas considerações) fizeram verdadeiras romarias aos Ministérios correspondentes (Saúde e Fazenda) reiterando insistentemente que, de continuar este tipo de restrição a preços justos em relação aos custos, a indústria farmoquímica brasileira, em especial a de antibióticos, tão escassa de margem operacional, estaria fadada a desaparecer, e a extinção seria uma questão de tempo.

Infelizmente, envolvidas em evasivas, a resposta era sempre a mesma: “Nada disso, se a situação apertar (no que não cremos) basta que vocês apertem o botão e as suas matrizes enviarão o dinheiro necessário”.

O tempo passou, os problemas de preços continuaram (com alguns momentos de respiro), apertamos o botão e as matrizes não mandaram o dinheiro. Pior, para não perder mais recursos financeiros, fecharam as suas fábricas no Brasil. Estavamos no fim dos anos 1980. Uma empresa brasileira tentou resistir comprando uma das multinacionais retirantes. Em vão, sucumbiu, também, em 2000.

E, para piorar, a tão propalada “ abertura comercial”, totalmente atabalhoada, ceifou toda a energia daqueles que ainda pensavam em prosseguir uma vez que, sem nenhuma proteção tarifária e, com um sistema regulatório menos que engatinhando, o setor foi vítima fácil de quantos (italianos, espanhóis, chineses, indianos, etc.) que de nosso mercado quiseram se assenhorar.

Pois aqui chegamos ao ano de dois mil e dezessete (2017).

Da nossa indústria de antibióticos só escombros. E lá se vão 17 ou mais anos. Da penicilina só saudade e unidades fabris vendidas a preço de ferro velho. Agora o País esta a procura frenética de produtores mundiais deste antibiótico. A penicilina ainda é fundamental em muitos tratamentos, pela eficiência e baixo custo. Consta que, mundialmente, só existem quatro produtores, sendo três (03) na China. Em breve estas doenças, ainda hoje tratadas com a penicilina estarão inseridas no rol das doenças negligenciadas.

Em condições normais de “temperatura e pressão”, hoje não existe a menor possibilidade da reintrodução da produção de penicilina no Brasil. Isto em função do altíssimo custo do investimento, dos preços internacionais vilipendiados pelos chineses e, claro, da pouca confiabilidade de um mercado no qual a interferência do Governo pode ser, como vimos, mortal.

Salvo que vejamos surgir um novo “campeão” patrocinado pelo Governo ou pior, a criação, por parte do Governo, de uma “penicilinobrás” nos moldes da hemobrás”, o que, aí, já seria uma outra história...

Para os estudiosos fica o recado de como alguns temas da área da saúde não devem ser tratados, porque os efeitos colaterais podem matar o paciente!!!

13. ARTIGOS ESPECIAIS (70/2017)

ANTIBIÓTICOS PRODUZIDOS NO BRASIL NOS

ANOS DE 1951 A 2001 (50 ANOS)

01.	amoxicilina:	Beecham, Bristol, Chems, Cibran, Fontoura Wyeth, Paraquimica
02.	ampicilina:	Bayer, Beecham, Bristol, Chems, Cibran, Fontoura Wyeth, Paraquimica
03.	anfotericina B:	Paraquimica, Squibb
04.	cefactor:	Chems, Elanco, Lilly
05.	cefalexina:	Chems, Cibran, Elanco, Lilly
06.	cefalosporina C:	Cibran
07.	cefazolina:	Elanco, Lilly
08.	cefotaxima:	Lilly
09.	ceftazidima:	Lilly
10.	cefalotina:	Chems, Cibran, Elanco, Lilly
11.	clindamicina:	Cibran
12.	cloranfenicol:	Farmitália, Merrell Lepetit
13.	doxiciclina:	Pfizer
14.	eritromicina:	Cibran, Paraquimica
15.	estreptomicina:	Squibb
16.	gentamicina:	Chems, Cibran, Essex
17.	lincomicina:	Cibran
18.	neomicina:	Squibb
19.	nistatina:	Paraquimica, Squibb
20.	oxacilina:	Paraquimica

6. ARTIGOS ESPECIAIS (70/2017)

ANTIBIÓTICOS PRODUZIDOS NO BRASIL NOS

ANOS DE 1951 A 2001 (50 ANOS)

23.	penicilina V:	Chems, Squibb
24.	rifamicina:	Cibran, Merrel Lepetit
25.	rifampicina:	Cibran, Merrel Lepetit
26.	roxitromicina:	Cibran
27.	tetraciclina:	Bristol

Fonte: Abiquifi