



Dia do Químico

Situação das Farmoquímicas no Brasil: oportunidades para pesquisadores e empreendedores

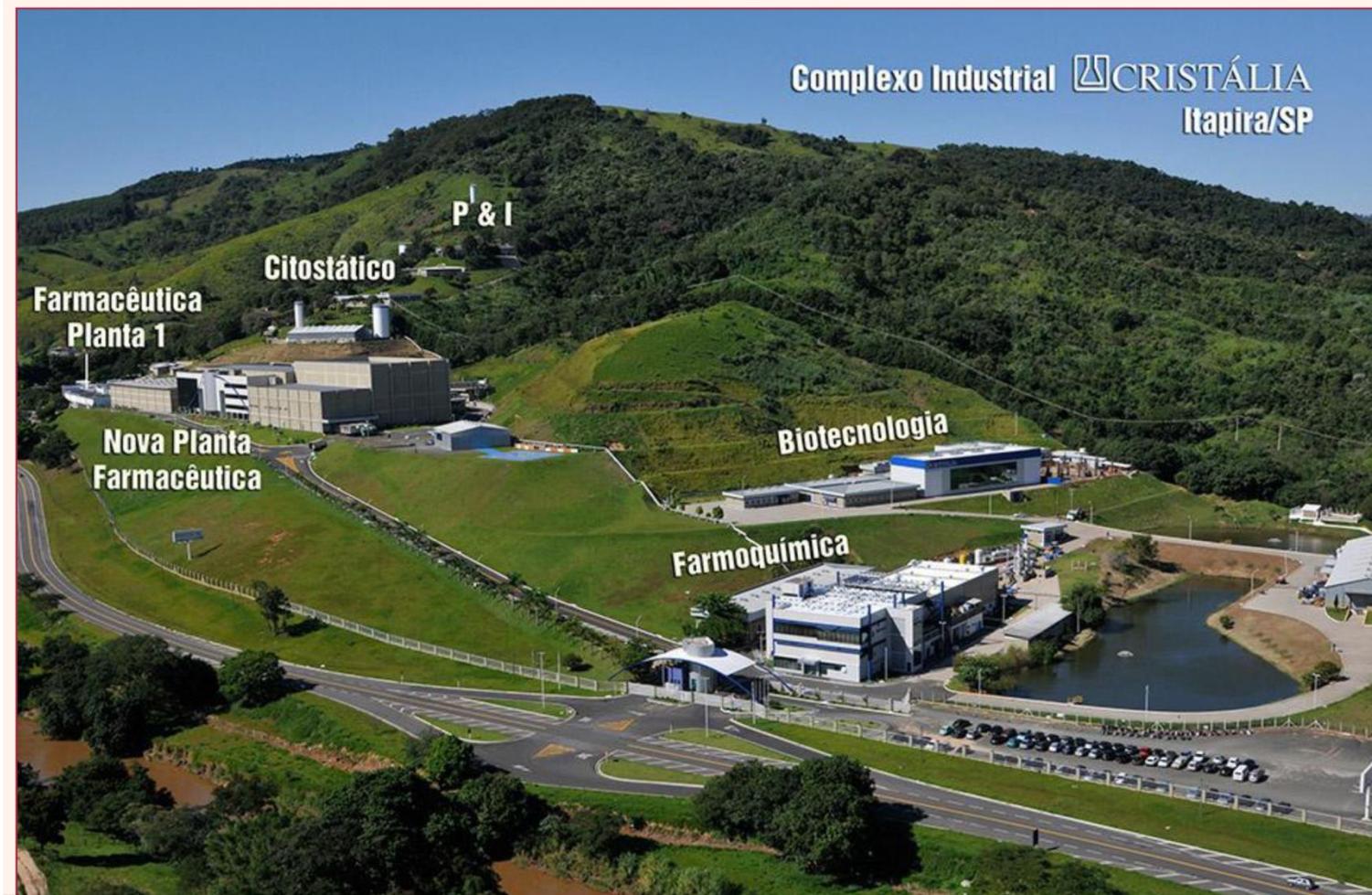
Prof. Gustavo Pozza Silveira
gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

Introdução: Farmoquímica x Farmacêutica

- Fabricante do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) = fármaco = princípio ativo = farmoquímico;
 - É uma indústria de química fina; faz transformação química; predominância de processos orgânicos;
 - Utiliza como matérias-primas intermediários químicos, produtos naturais ou de origem biológica;
 - Comercialização entre empresas: *Business to Business*; seu cliente é a farmacêutica.
- Fabricante do produto acabado (medicamento);
 - É uma indústria de formulação e mistura; prepara as formas e apresentações farmacêuticas;
 - Utiliza como matérias-primas os IFAs , os excipientes e os veículos.
 - Oferece o produto pronto para o uso e consumo humano (*finished product*).

Uma empresa pode possuir as duas instalações.

Farmoquímica x Farmacêutica



A cadeia produtiva do medicamento

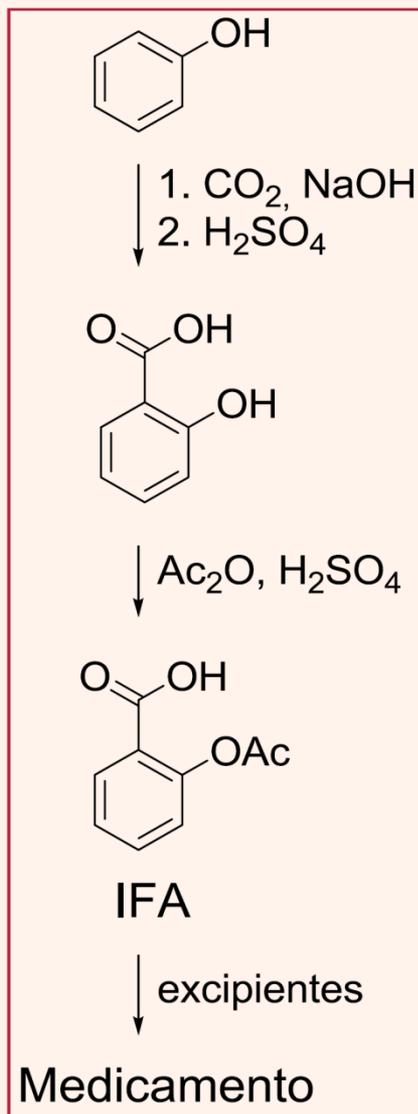
Ind. Química



Farmoquímica



Farmacêutica

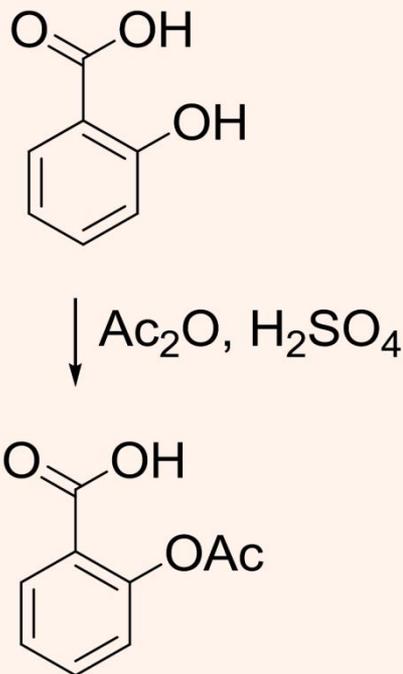


Multinacional farmacêutica ou farmacêutica nacional (genérico).

A cadeia produtiva do medicamento (II)

Farmoquímica

- Reação;
- Separação/purificação;
- Cristalização;
- Centrifugação;
- Secagem;
- Moagem;
- Embalagem.



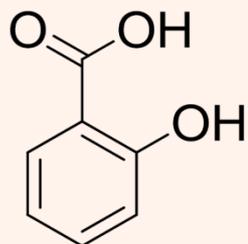
Farmacêutica

- Fracionamento;
- Mistura;
- Compressão;
- Revestimento;
- Embalagem.

IFA
↓ excipientes
Medicamento

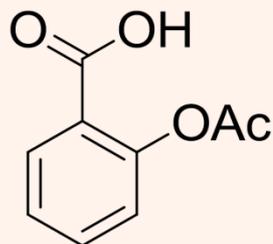
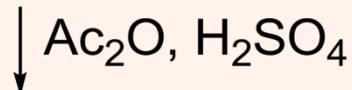


A cadeia produtiva do medicamento (II)



(N-1)

Farmoquímica



(N)



IFA

Farmacêutica



Medicamento



O Mercado Farmoquímico

- Mercado farmoquímico mundial:
 - ✓ Mundial: US\$ 113 bilhões, aumento de 5,6% a.a. (CPA, 2013).
- Características do mercado e da indústria:
 - ✓ Produção baseada em oportunidade de mercado e capacitação;
 - ✓ Estratégias: expiração de patentes (genéricos), manufatura complexa, exploração de oportunidades não cobertas por patentes, fármacos para programas específicos (ex: HIV, TB, oncológicos).

CPA - Chemical Pharmaceutical Association. **The world APIs Market**, Roma, 2013.

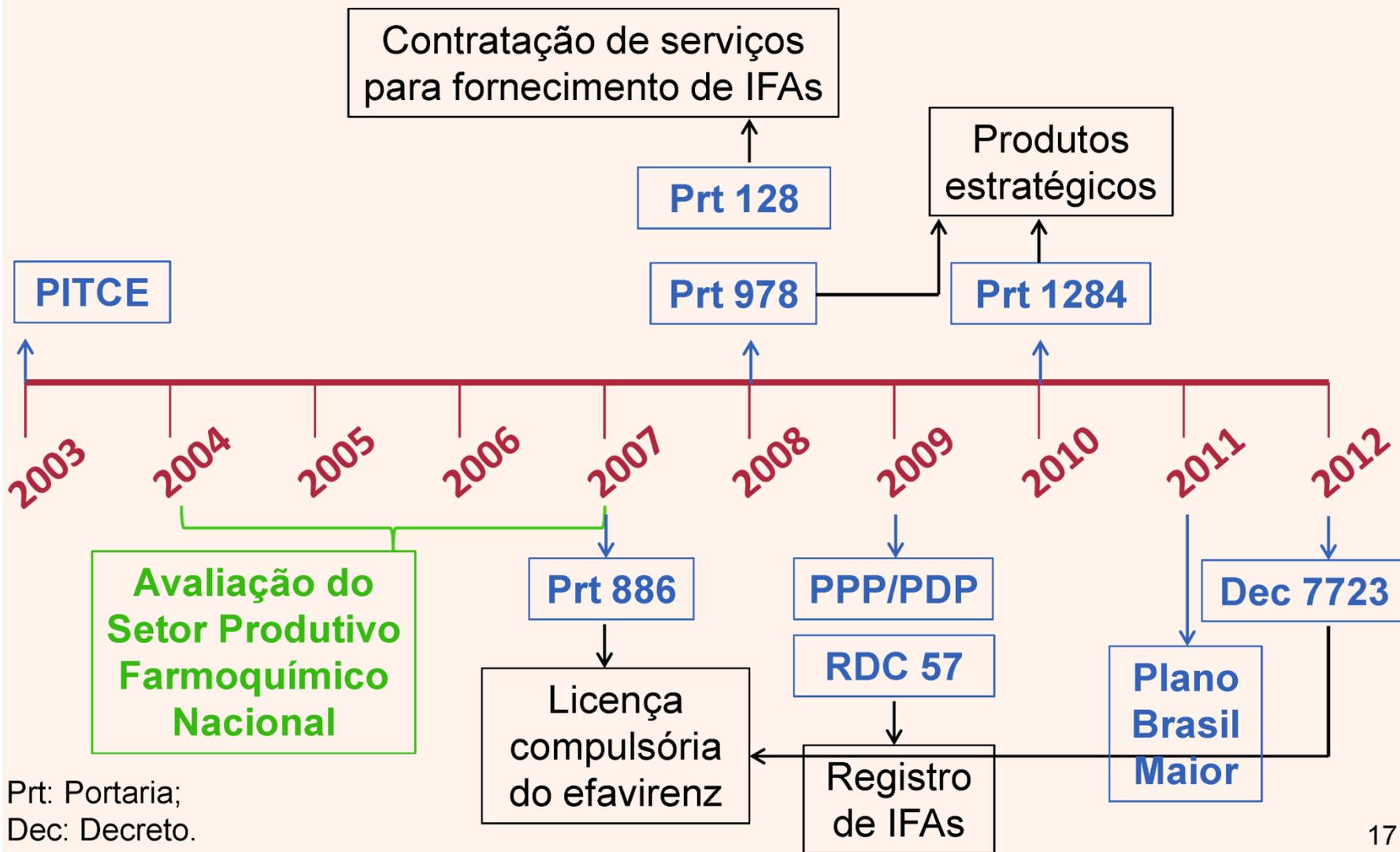
O Parque Farmoquímico Nacional

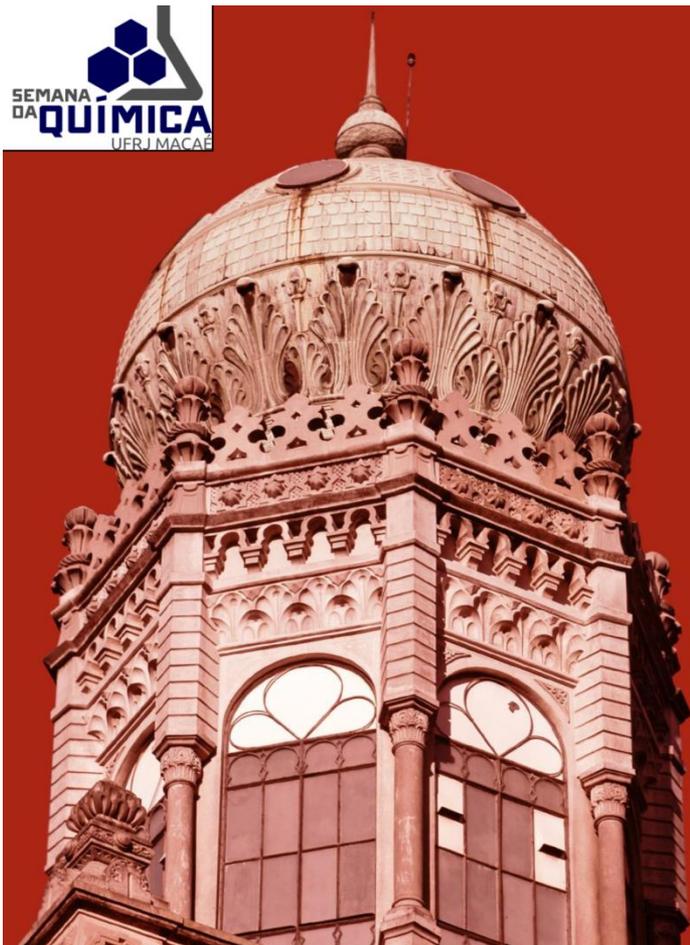
- Até os anos 90: estímulo ao setor:
 - ✓ Substituição das importações;
 - ✓ Não reconhecimento de patentes farmacêuticas;
 - ✓ Aumento das tarifas de importação de fármacos (Portaria Interministerial de Preços nº4/1984).
- Anos 90:
 - ✓ Abertura às importações;
 - ✓ Desativação de plantas farmoquímicas;
 - ✓ Consequência: déficit na balança comercial de fármacos de US\$ 2,4 bilhões (GIS/ENSP, 2010).

O Parque Farmoquímico Nacional (II)

- 2004-2007:
- Fiocruz: Projeto Inovação em Saúde;
- Avaliação do Setor Produtivo Farmoquímico Nacional;
- Identificou 23 empresas: diferentes capacidades instaladas e participações nos mercados.

A partir de 2003: mudança de cenário





Presidência da Fiocruz

Avaliação do Setor Produtivo Farmoquímico Nacional: Capacitação Tecnológica e Produtiva

José Barros, DSc

Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde
CDTS



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

RECIIS – Rev Eletron de Comun Inf Inov Saúde. 2014 out-dez; 8(4): 443-460
[www.reciis.icict.fiocruz.br] e-ISSN 1981-6278 | DOI:10.3395/reciis.v8i4.853.pt

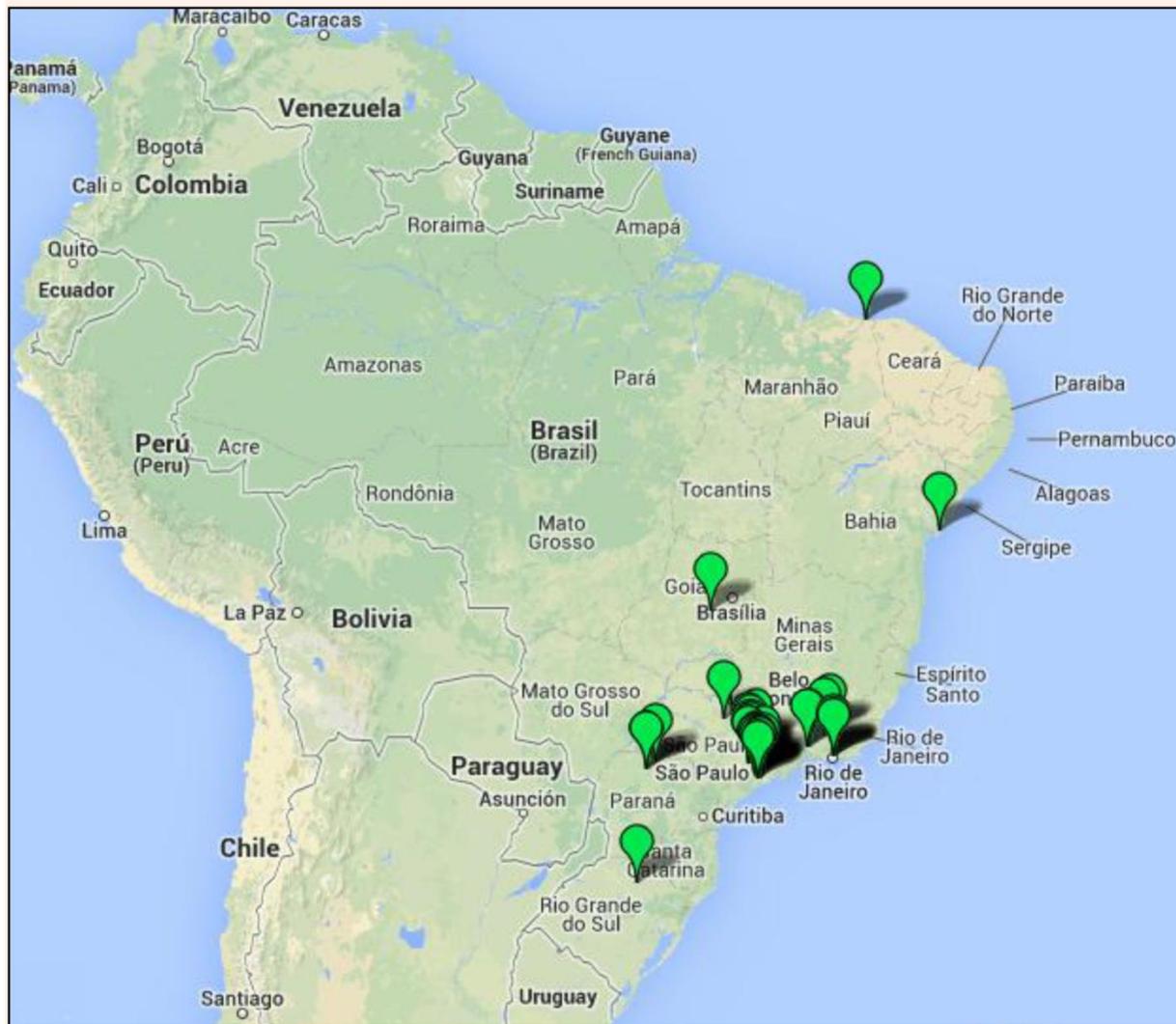
Empresas Identificadas (36)

Empresa	UF (*)	Empresa	UF (*)	Empresa	UF (*)	
Ajinomoto	SP	Cristália	SP (Campinas)	Alfa Rio	RJ	
Alpha Br		Croda		Hygeia		
Bioforte		CYG		Micrológica		
Blanver		Ecadil		Nortec		
Diosynth		EMS		Novartis		
Formil		Erythro		Servatis		
Libbs		Globe		Silvestre		
Medapi		Rhodia		Quiral		MG
Phibro		Labogen		Extrasul		PR (Maringá)
Prodotti		Champion		Solabia		
Qinova		ITF		Steviafarma		RS
NPA	SP (Ribeirão Preto)	Vegeflora	PI			

(*) região metropolitana.

- Empresas em parques tecnológicos: Cietec-USP (2) e BioRio-UFRJ (2)

Distribuição geográfica das empresas



36 empresas identificadas
30 empresas visitadas
Dez/2011- Set/2013



Quality at all times.

INICIAL | QUALIDADE | TECNOLOGIA | CONTROLE DE QUALIDADE | QUALIDADE DE PRODUÇÃO | PRODUTOS | INFRA ESTRUTURA | QUALIDADE DE VIDA | CONTATOS



Contatos

Kin Master in Brazil
Kin Master Produtos Químicos Ltda.
 Rua Manoel Portela, 780 - Passo Fundo
 Rio Grande do Sul - Brasil
 CEP 99010-115
 Phone/Fax: +55 54 3313-2700
 E-mail: km@kinmaster.com.br

Kin Master in Argentina
Kin Master Ar S.A.
 Lavalle 1672 Piso 3º Oficina 1.
 C.P. C1048AAN
 Ciudad Autonoma de Buenos Aires
 Phone/Fax: +54 11 52 38 22 77
 E-mail: kinmaster@kinmaster.com.ar

Name

E-mail

Telefone

Cidade

Mensagem



Quality at all times.

INICIAL | QUALIDADE | TECNOLOGIA | CONTROLE DE QUALIDADE | QUALIDADE DE PRODUÇÃO | PRODUTOS | INFRA ESTRUTURA | QUALIDADE DE VIDA | CONTATOS

**Empresa bastante aberta para
visitação!**

Produtos

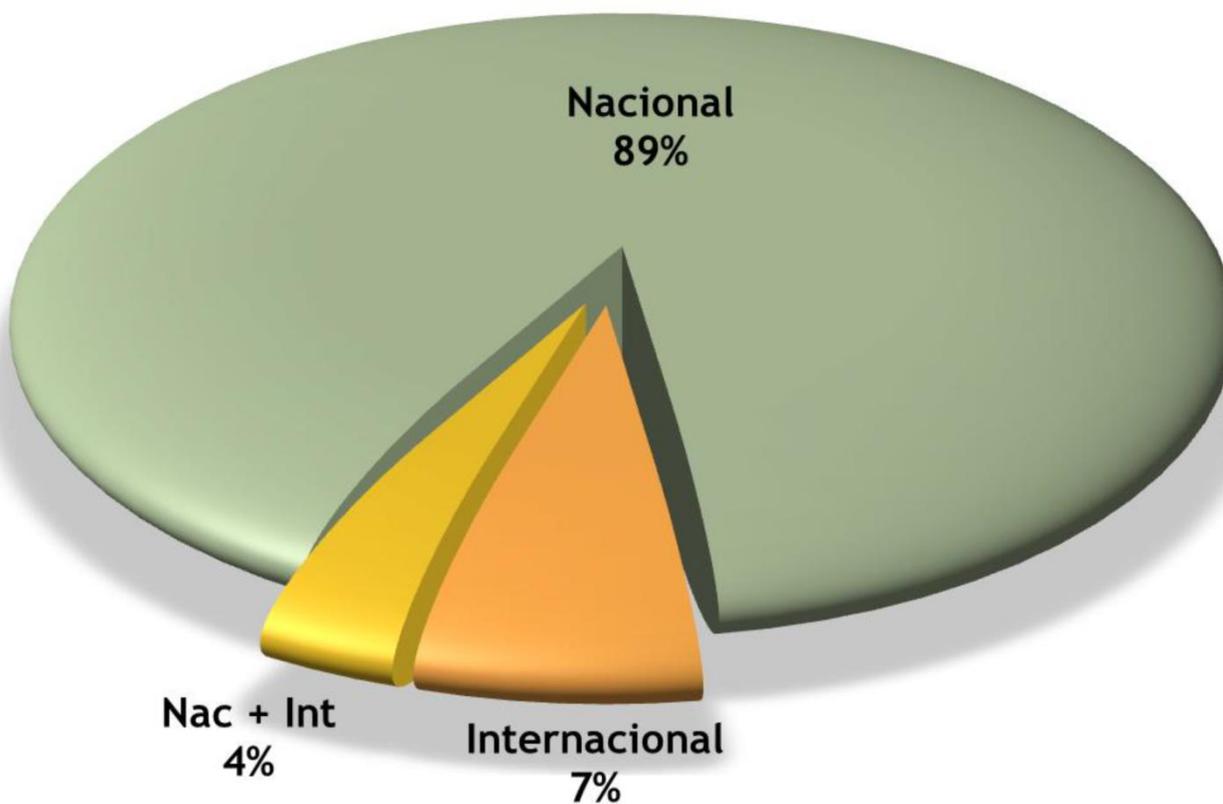
Glicosaminoglicanos
 Heparina Sódica Injetável
 Heparina Sódica Tópica
 Heparina Baixo Peso Molecular
 Heparinóide
 Ácido Mucopolissacarídeo Polissulfúrico Tópico
 Condroitin Sulfato A Oral
 Condroitin Sulfato A Injetável
 Mesoglicano Injetável
 Hialuronato de Sódio Cosmético
 Hialuronato de Sódio Oftálmico
 Hialuronato de Sódico Injetável
 Sulodexide

Enzimas
 Pancreatina 3NF
 Pancreatina 4NF
 Pancreatina 6NF
 Pancreatina 8NF
 Pancreatina FIP
 Pancreatina Granulada
 Pancreatina 10NF

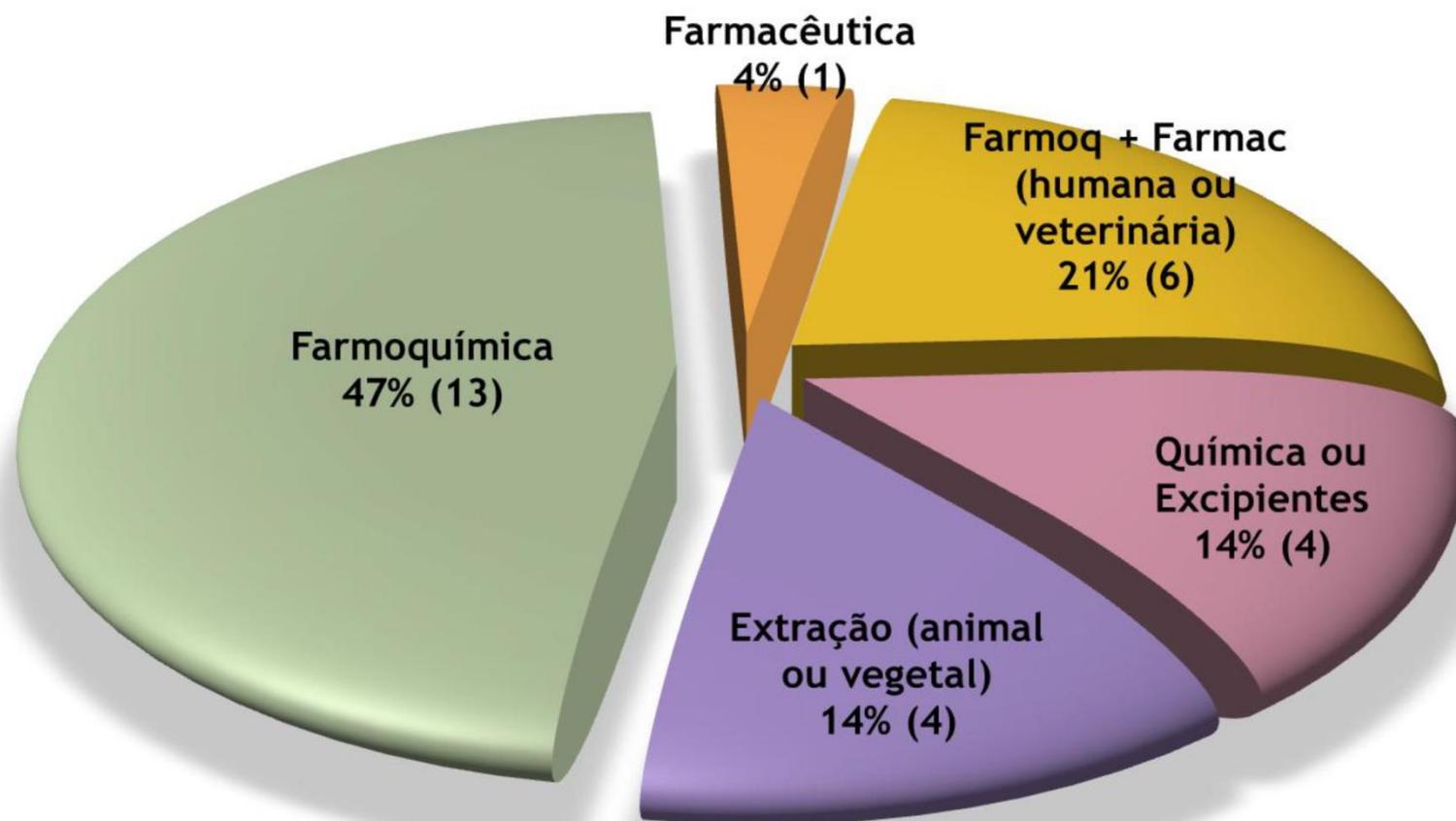
Extratos Hidrossolúveis
 Baço Pasta
 Baço Pó
 Cérebro Pasta
 Cérebro Pó
 Colágeno Pasta
 Colágeno Pó
 Coração Pasta
 Coração Pó
 Duodeno Pasta
 Duodeno Pó
 Embrião Pasta
 Embrião Pó
 Estômago Pasta
 Estômago Pó
 Fígado Pasta
 Fígado Pó
 Fígado Pó c/ Vit.B12
 Fígado 1:25 Pasta
 Hipotálamo Pasta
 Hipotálamo Pó
 Placenta Pasta



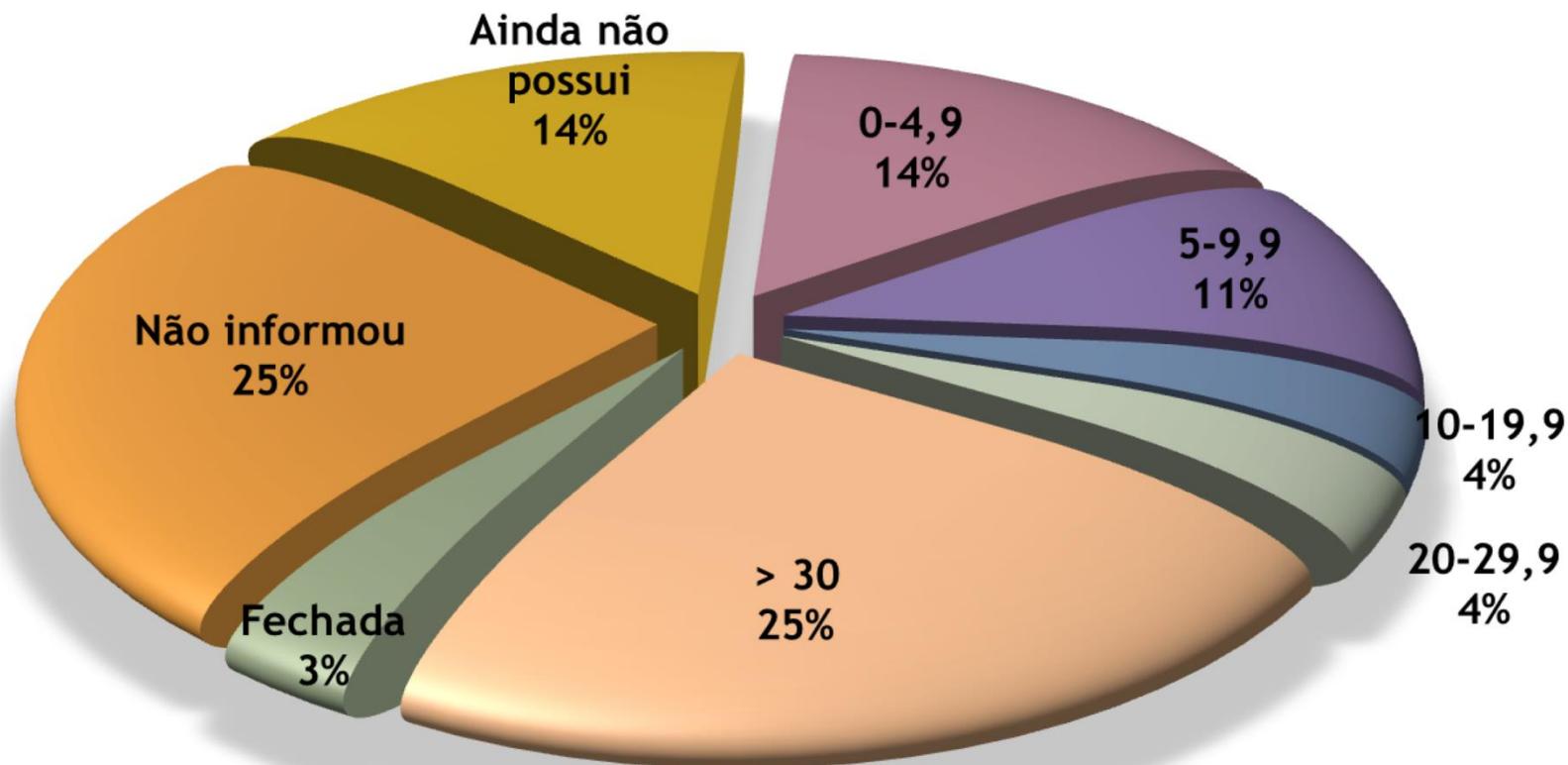
Classificação do capital das empresas



Classificação das empresas quanto a atividade produtiva

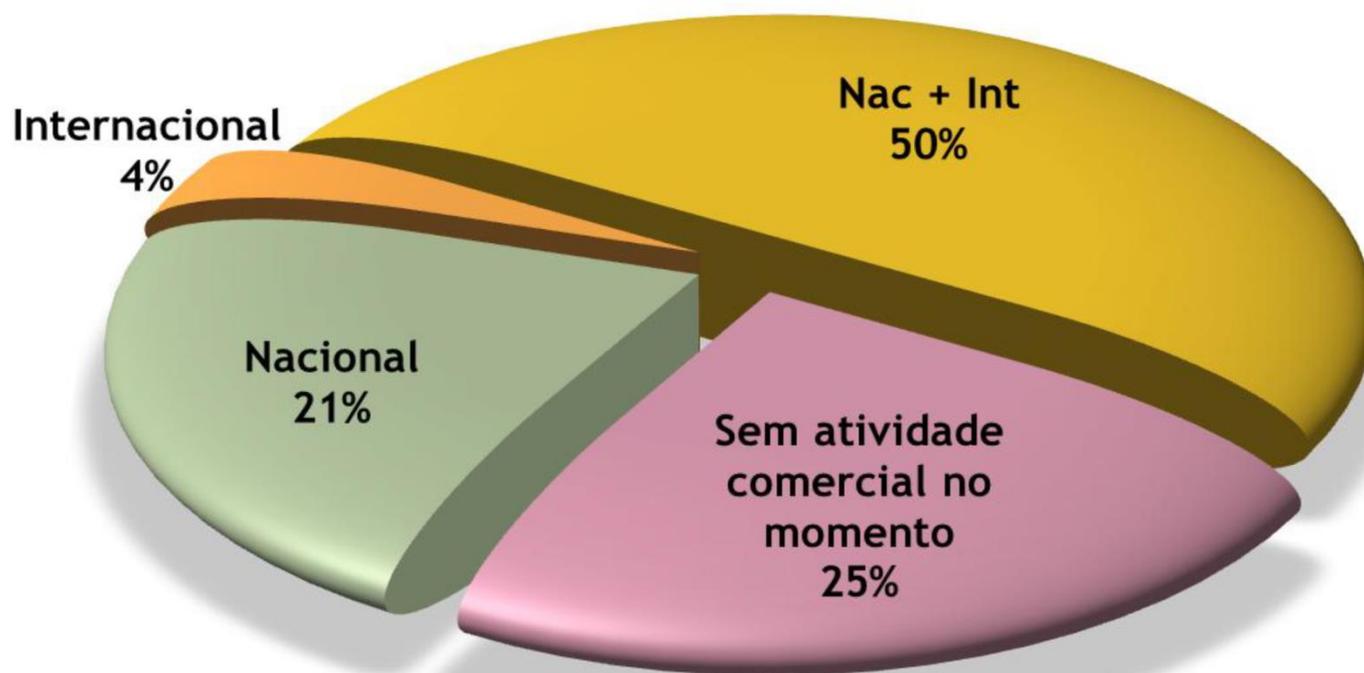


Classificação das empresas quanto ao faturamento em milhões de R\$/ano



R\$ 30 milhões: 2 farmoq; 2 farmoq + farmac; 1 farmac; 1 extr; 1 intermed

Atividade comercial das empresas quanto a amplitude de seus mercados



Órgãos de fomento para indústrias farmoquímicas

Órgão de fomento	% das empresas que utilizam esta forma de financiamento*
FINEP	36
BNDES	29
FAPESP	14
FAPERJ	4
Não utiliza ou nunca utilizou recursos públicos	39

* Não soma 100%: é possível utilizar mais de um órgão de financiamento

Absorção de força de trabalho

	2007	2012
Total de funcionários (inclui terceirizados)	2142	2047
Total de pós-graduados (%)	84 (4%)	146 (7%)
Total de graduados (%)	335 (16%)	383 (18%)

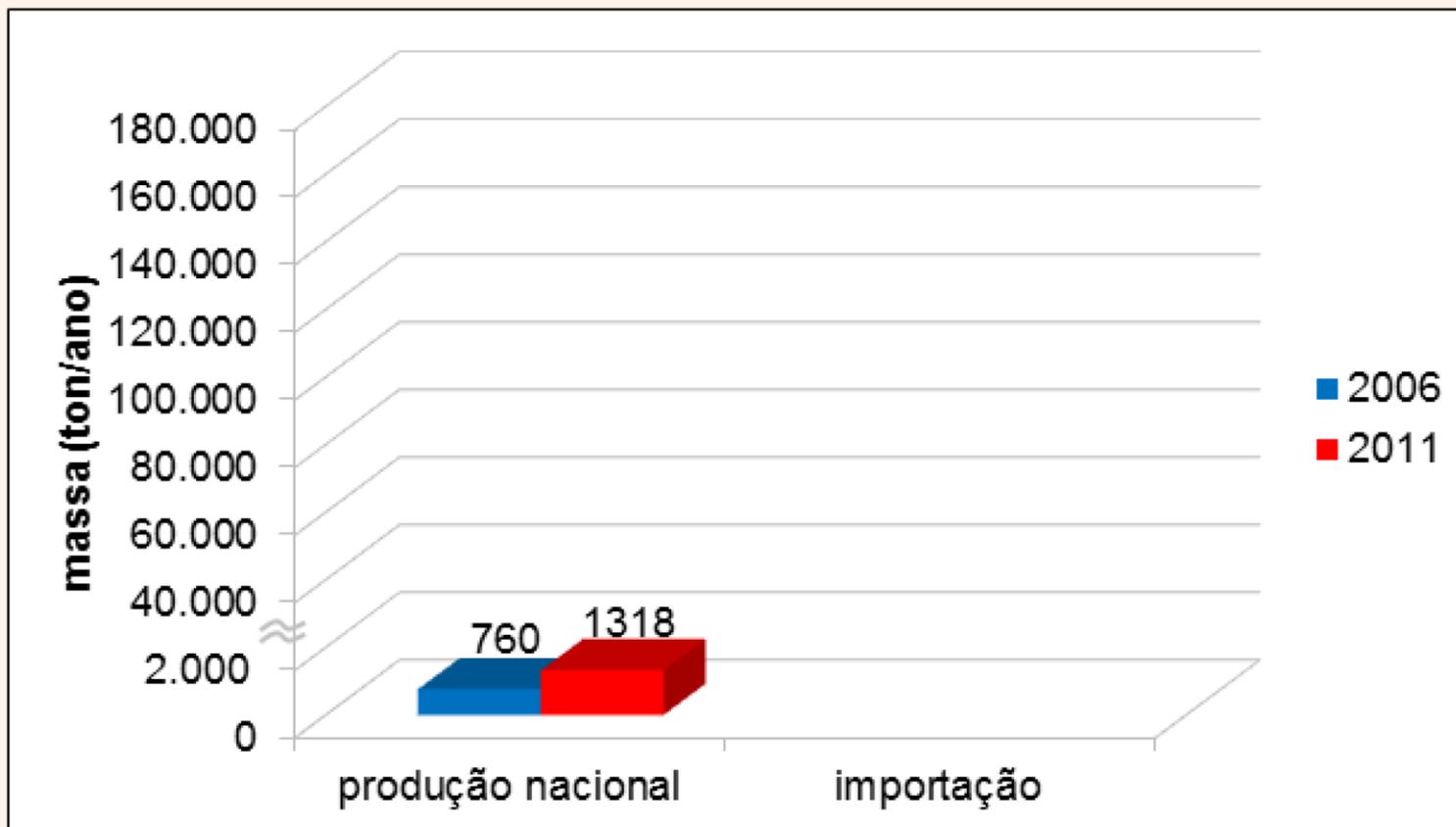
- Pequena retração na força de trabalho em relação a 2007, porém com ampliação no grau de especialização (principalmente pós-graduados);
- Setor farmoquímico: **NÃO** intensivo em recursos humanos, porém demanda mão de obra **ESPECIALIZADA**

Capacidade instalada (m³)

Atividade	Capacidade instalada (m ³)	Capacidade instalada NÃO OCUPADA (DISPONÍVEL) (m ³)
IFAs	661	166
Produtos químicos ou excipientes	258	19
Produtos de extração	907	325
TOTAL	1.826	510

- Capacidade instalada DISPONÍVEL leva em consideração a ociosidade;
- Para IFAs de origem sintética: pequeno crescimento da capacidade instalada (661 m³) em comparação com o estudo de 2007 (637 m³)

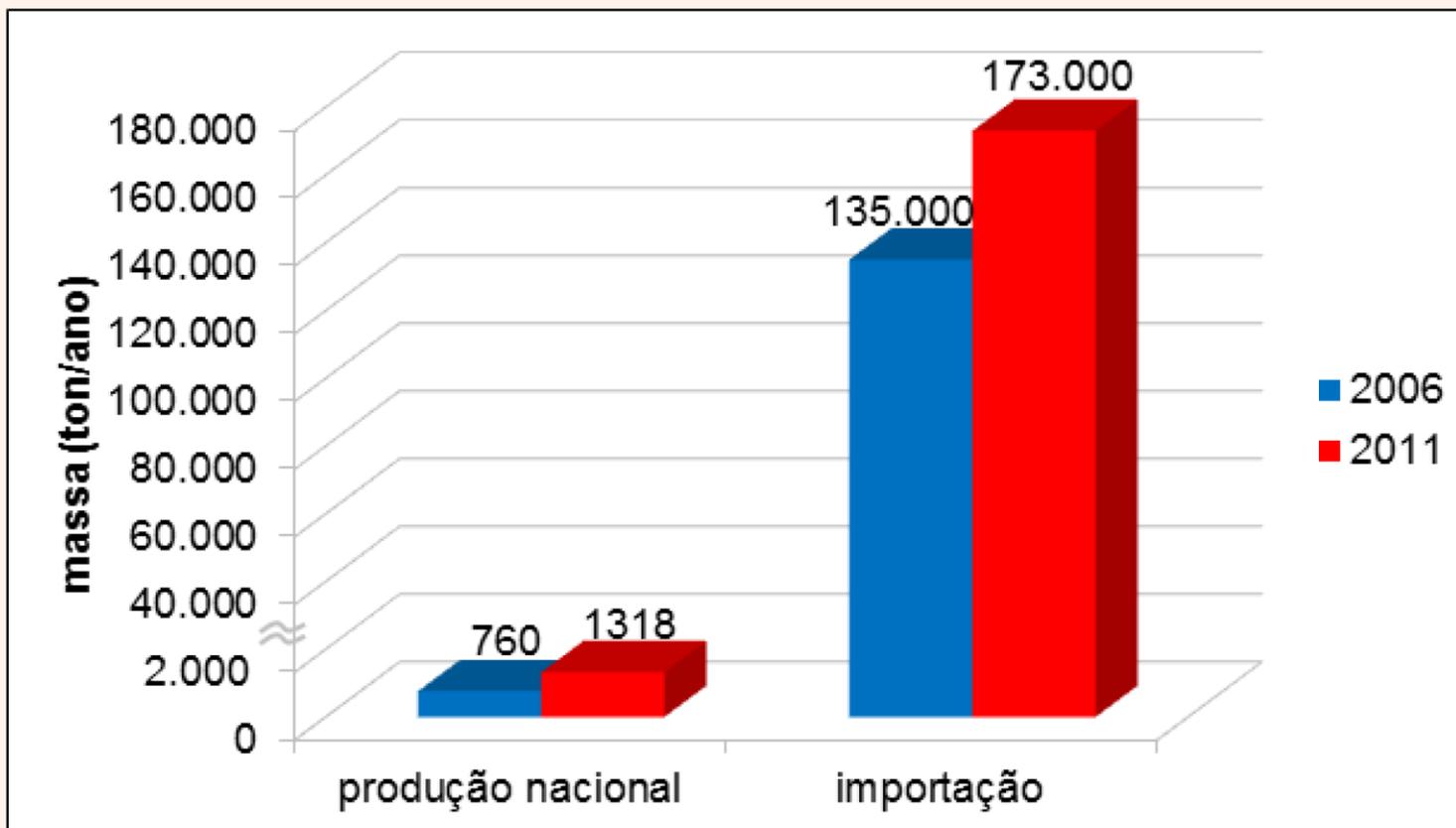
Estimativa da quantidade produzida de IFAs de origem sintética (ton/ano)



Fonte: elaboração própria utilizando dados da SECEX-Sistema AliceWeb

- Quantidade produzida duplicou desde 2006;
- Produção nacional corresponde a menos de 1% da massa importada

Estimativa da quantidade produzida de IFAs de origem sintética (ton/ano)



Fonte: elaboração própria utilizando dados da SECEX-Sistema AliceWeb

- Quantidade produzida duplicou desde 2006;
- Produção nacional corresponde a menos de 1% da massa importada

Principais processos realizados

Processos:

- Oxidação;
- Redução;
- Hidrólise;
- Esterificação/transesterificação;
- Halogenação;
- Condensação;
- Acilação de Friedel-Crafts;
- Adição
- Nitração.
- sulfonação

Fragilidades:

- Processos biotecnológicos;
- Processos enantiosseletivos.
- Processos a baixa temperatura
- Reações de acoplamento catalisadas por metais de transição

Oportunidades!!!!

Principais classes terapêuticas produzidas

Classes terapêuticas:

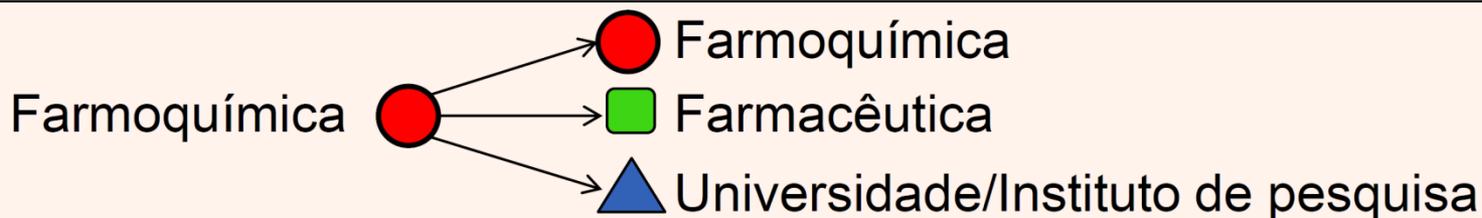
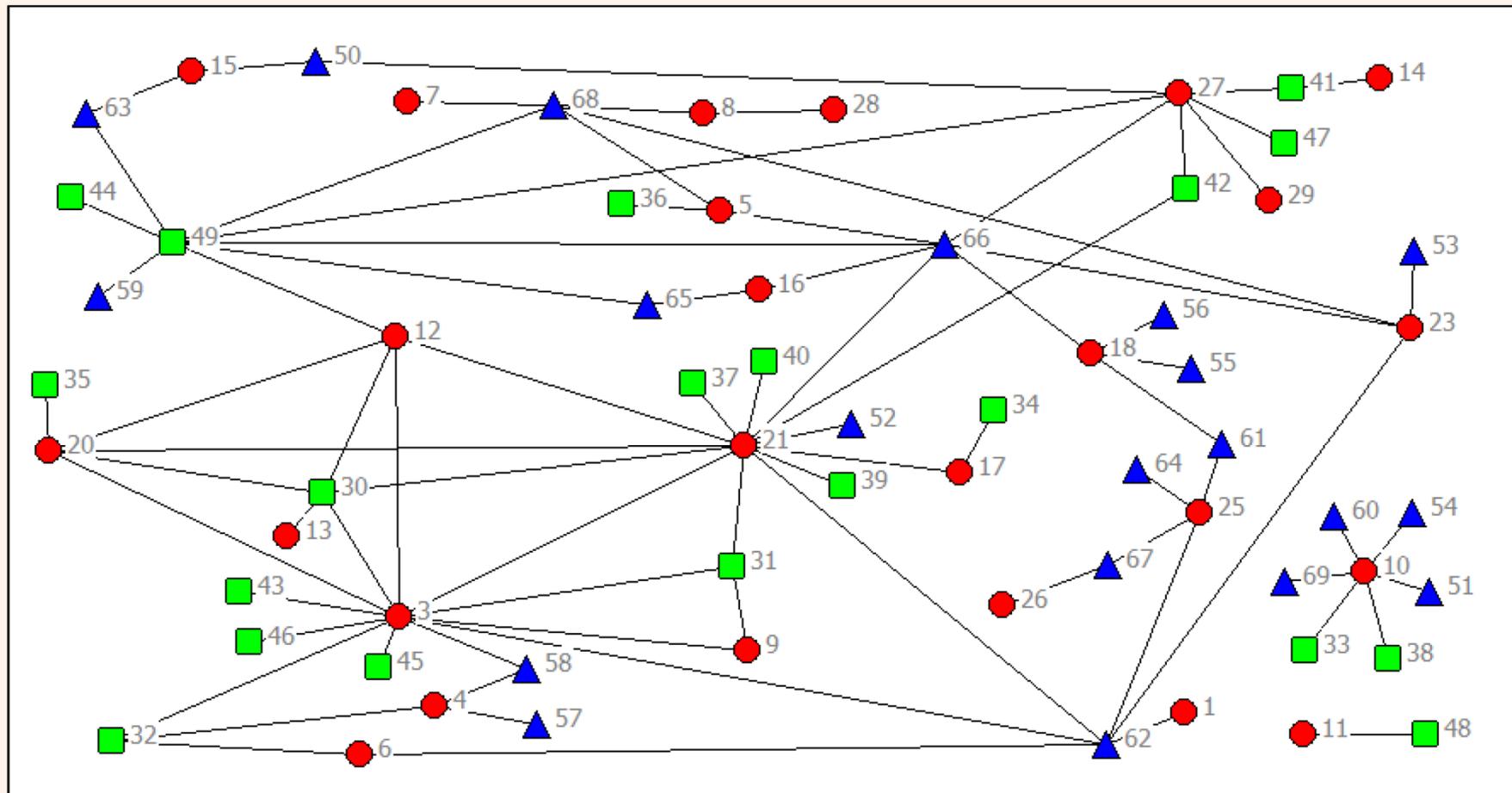
- Analgésicos;
- Anestésicos;
- Ansiolíticos;
- Antidepressivos;
- Antivirais;
- Anti-helmínticos.

Fragilidades:

- **Antineoplásicos:** ampliação e construção de novas unidades;
- **SNC, cardiovasculares e Doenças Negligenciadas:** ampliação;
- **Antibióticos: não há produção local.**

Oportunidades!!!!

Rede de parcerias



Agrupamento das empresas segundo escores

Itens avaliados:

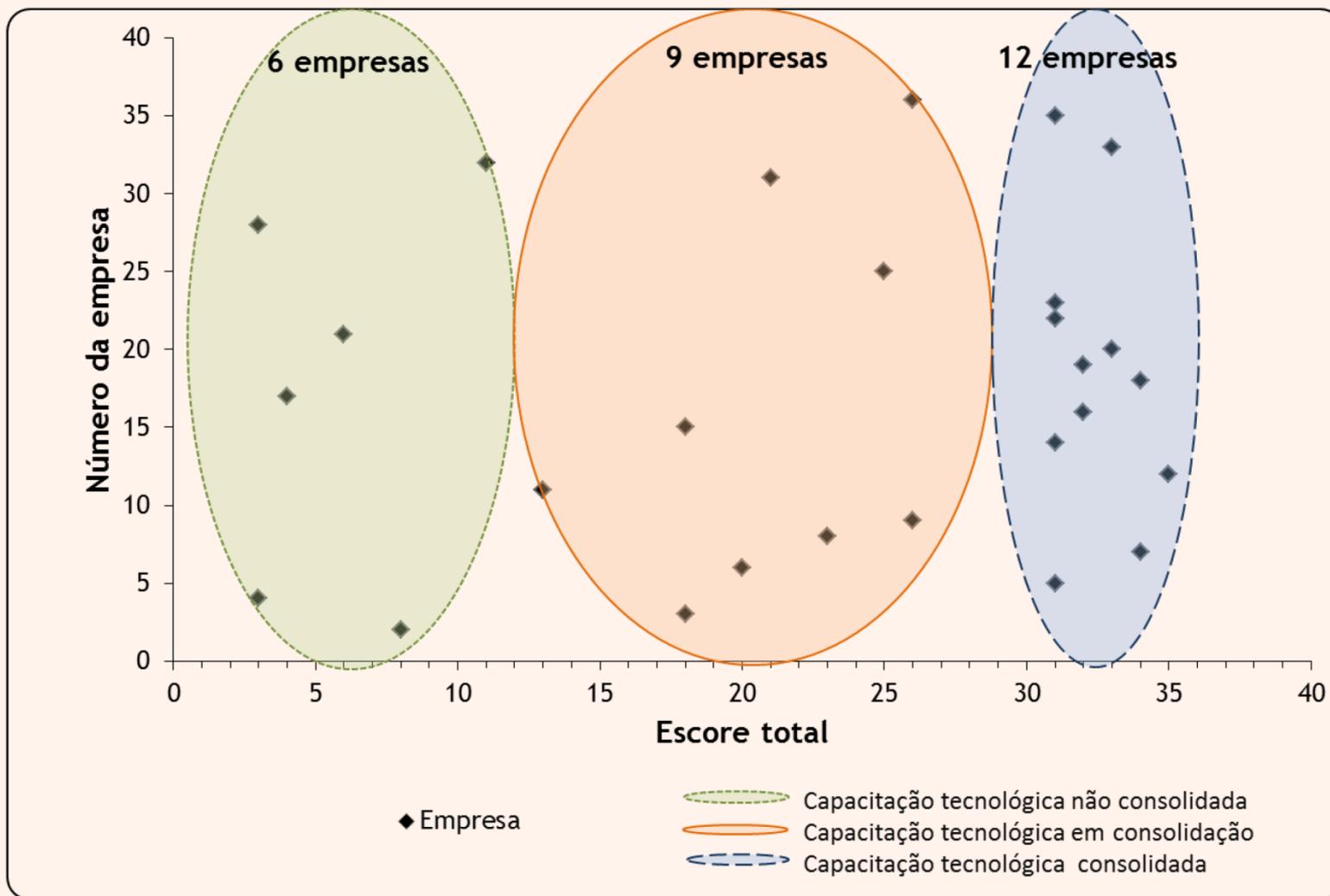
- 1. Planta industrial;
- 2. P,D&I;
- 3. Recursos humanos;
- 4. Produtos e processos;
- 5. Garantia da qualidade e certificações;
- 6. Política ambiental;
- 7. Comercialização.

Atribuição de escores:

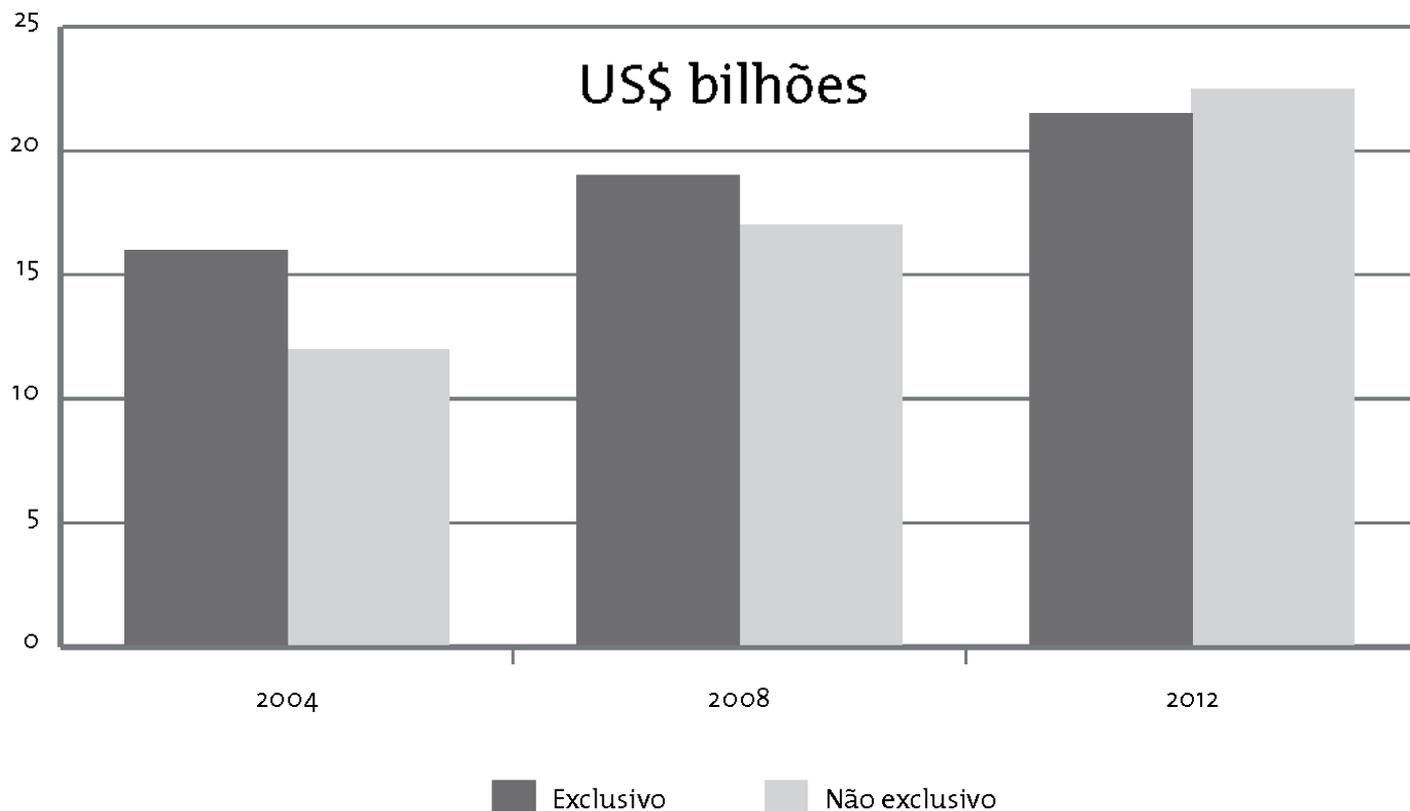
- 0: deficiente ou inexistente;
- 1: regular;
- 2: Bom;
- 3: Muito bom.

Dentro desses itens, foram também elencados sub-ítems sendo que o valor máximo possível = 36 escores.

Agrupamento das empresas segundo escores



Mercado Internacional de IFAs



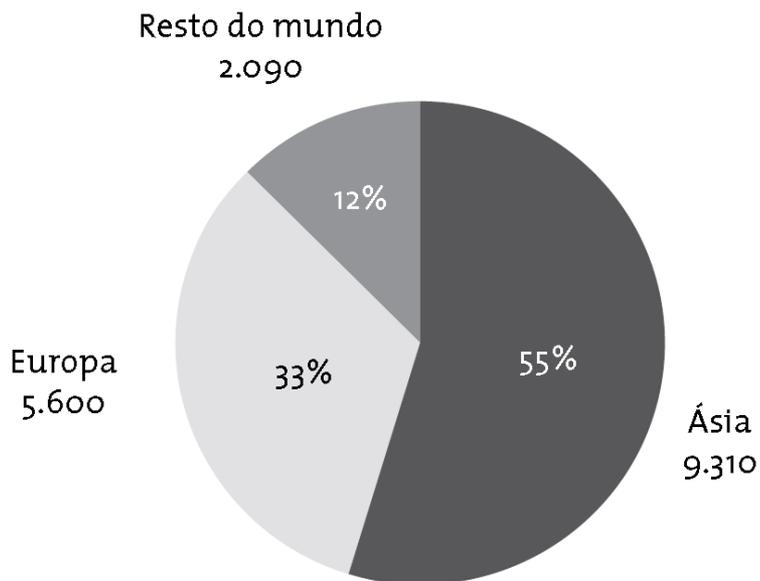
IFAs negociadas no mercado (39% do consumo mundial = U\$ 44 bilhões). Forte crescimento das IFAs que não encontram-se sob proteção de patentes (não exclusivas) em detrimento ao maior consumo dos mercados emergentes (genéricos).

Mercado Internacional de IFAs

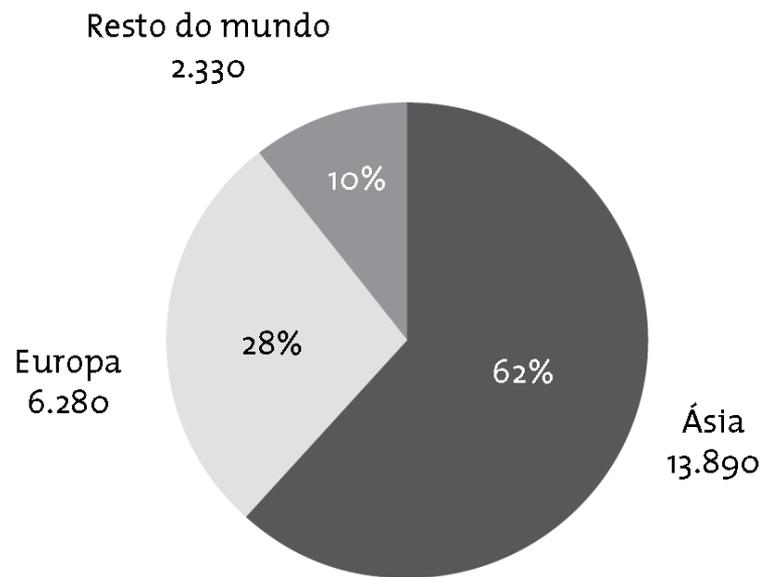
- Chineses e indianos – liderança em custo.
- 70% dos 2,3 mil produtores de IFAs (China e Índia).
- Anos 90: 60% produtores europeus (principalmente Italianos).
- 2012: Índia exportava 90% e china 75% das suas produções de IFAS.
- IFAs chinesas – economia de escala, liderança em custos = baixa qualidade (América Latina, África e Ásia).
- IFAs indianas – maior qualidade regulatória (mercados desenvolvidos). 2012: 24% das IFAs EUA.

Mercado Internacional de IFAs

2008



2012



IFAs não exclusivas no mercado internacional.

Complexo Industrial da Saúde

BNDES Setorial 41, p. 43-78

Mercado Internacional de IFAs



**Como competir com
o mercado chinês e
indiano???**

Mercado Internacional de IFAs

Como competir com o mercado chinês e indiano?

- America do norte, europa ocidental e Japão: 70% mercado mundial de IFAs (2012 – total U\$ 113 bi).
- EUA: 40% mercado de IFAs.
- 2012 – FDA (Generic Drug User Fee Act) aumenta o rigor regulatório de fiscalização.
- Forte impacto nos produtos indianos.
- Novo paradigma: qualidade!
- **Produtores necessitam se adequar ao padrão regulatório de países desenvolvidos.**

Complexo Industrial da Saúde

BNDES Setorial 41, p. 43-78

Mercado Internacional de IFAs

Tendências

Tabela | Mercado de IFAs não exclusivos por principais classes terapêuticas – 2008-2012 (em R\$ milhões)

Classes terapêuticas	2008	(%)	2012	(%)	Crescimento médio anual (%)
Oncológicos	625	4	1.390	6	22
Sistema cardiovascular	2.340	14	3.640	16	12
Sistema nervoso central	2.000	12	2.615	12	7
Antibacterianos	3.665	22	4.755	21	7
Gastrointestinal	2.485	15	3.220	14	7
Outros	5.885	35	6.210	28	1
Total	17.000	100	22.500	100	7

Expiração de patentes de medicamentos importantes como atorvastatina cálcica (Liptor ®Pfizer) – Colesterol.

Mercado Internacional de IFAAPs

Oportunidades para empreendedores e pesquisadores

- IFAs para terapias oncológicas (alta potência, baixa janela terapêutica). Consumo 2008-2012 8,2% aa (consumo médio de IFAs 5,6%).
- 83% obtidos por rotas de síntese.
- 80% são protegidos por patentes com expiração nos próximos anos.
- Conjugação com anticorpos monoclonais. (seletividade ao alvo terapêutico).
- Tipicamente produzidos por empresas de pequeno e médio porte.
- Escalas industriais necessárias de quilos por ano.
- Maioria dos produtores estão concentrados nos EUA e Europa Ocidental.
- Outras IFAAP interessantes: hormônios e oftalmologia (glaucoma).

Asiáticos no mercado nacional de IFAs

Oportunidades para empreendedores

- 78% das instalações que exportam IFAs para o Brasil localizam-se na China e Índia.
- 54 inspeções da ANVISA (2010-2012): 30 obtiveram certificado de BPF.
- Aumento das exigências pode resultar em oportunidades caso as farmoquímicas brasileiras consigam encontrar equilíbrio entre qualidade e competitividade.

Mercado nacional de IFAs

Oportunidades para empreendedores

- 2009-2013 foram assinadas 88 parcerias relacionadas a medicamentos (parcerias para o desenvolvimento produtivo – PDP).
- PDPs: parcerias entre laboratórios públicos (produção) e empresas privadas (transferência de tecnologia).
- 41 relacionadas à produção de medicamentos com IFAs oriundos de síntese orgânica, com verticalização.
- Ex.: antirretrovirais (Efavirenz – Licença compulsória).

Oportunidade para nova patente compulsória?

The screenshot shows the 'portal da saúde' website. The main navigation bar includes 'Cidadão', 'Profissional e Gestor', 'O Ministério', 'Serviços', 'Biblioteca', 'Acesso à Informação', and 'Suporte a Sistemas'. A secondary navigation bar lists 'Principal', 'Saúde para Você', 'Orientação e Prevenção', 'Ações e Programas', 'Comunicação', 'Legislação', 'Redes Sociais', and 'Entenda o SUS'. The article title is 'Ministério da Saúde oferecerá tratamento inovador para hepatite C'. The text states that the new treatment has a 90% cure rate and a 12-week duration, compared to 48 weeks for the previous treatment. A sidebar on the right titled 'Últimas notícias' lists several recent news items.

Últimas notícias

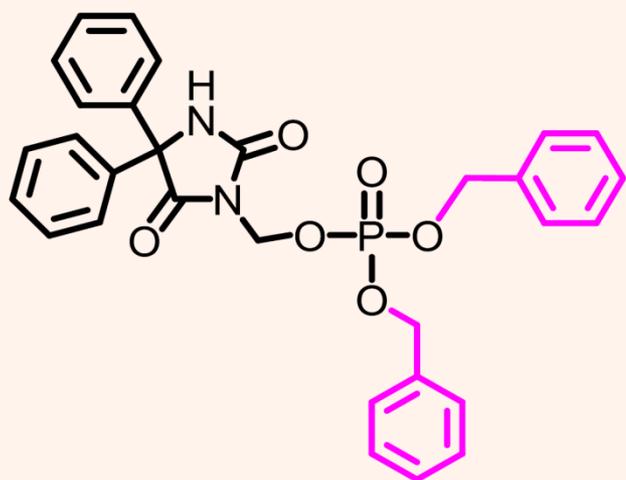
- 17/06/2015 SECA: Saiba quais são os cuidados para evitar complicações de saúde neste período
- 16/06/2015 Saúde lamenta morte do professor Ruy Laurenti
- 16/06/2015 PLANOS DE SAÚDE: ANS atualiza lista de procedimentos obrigatórios
- 16/06/2015 HEPATITE C: Novo tratamento garante 90% de cura
- 16/06/2015 SANGUE: Brasil é referência na área de doação entre os países da América Latina, Caribe e África

Notícias mais lidas

Sofosbuvir/Gilead – tratamento U\$ 1000/comprimido – total U\$ 84 000!

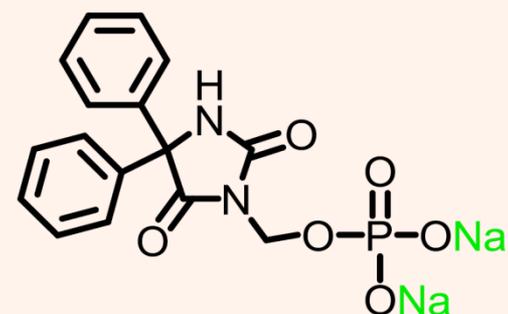
Existe inovação na farmoquímica brasileira (I)?

NORTEC QUÍMICA



Warner-Lambert (Pfizer):
 1) H₂(g), Pd/C, acetona;
 2) NaOH aq; 90%

Nortec Química:
 HCOONa, Pd/C, MeOH; 84%



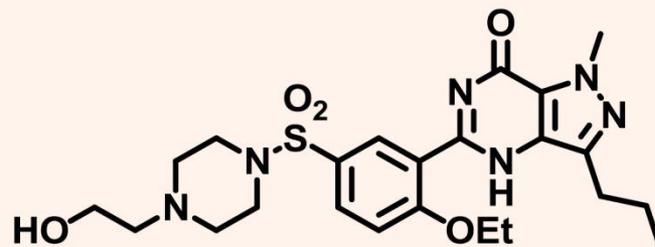
Fosfenitoína sódica
 (anti-convulsivante)

Inovação de
PROCESSO

Campo *et al.* (2007). PI 0704450-0 A2

40

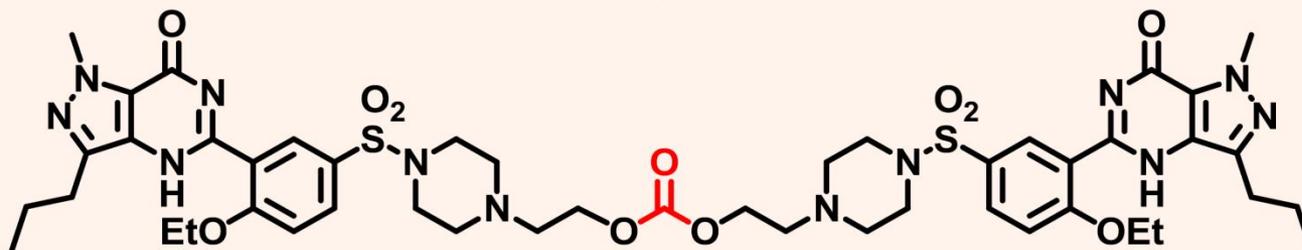
Existe inovação na farmoquímica brasileira (II)?



**Inovação de
PRODUTO**

cloroformiato de 4-nitrofenila

CH₂Cl₂, DMAP, NEt₃



**Carbonato de Iodenafila
(Inibidor de PDE4)**

Russo *et al.* (2006). US 7,148,350



Conclusões

- Atualmente o parque farmoquímico nacional é composto de 36 empresas, predominantemente produtoras de IFAs de origem sintética;
- Comparando com o estudo de 2007 houve crescimento de 30% no número de empresas visitadas. Observou-se pequena diminuição da força de trabalho no setor, porém crescimento no número de pós-graduados e graduados (aumento da especialização);
- Para IFAs de origem sintética, observou-se pequeno crescimento da capacidade instalada (m^3), porém acompanhado de duplicação na quantidade produzida (ton/ano); mudança de atores e aumento da demanda governamental.

Conclusões

- O parque farmoquímico é concentrado na região sudeste e predominantemente de capital nacional, com menos da metade das empresas operando somente como farmoquímicas;
- O grau de inovação em produtos é baixo, trabalhando a maioria das empresas com moléculas fora de proteção patentária. Porém, observa-se um esforço por melhorias incrementais nos processos de produção;
- O grau de consolidação das empresas do setor é heterogêneo, com um pequeno número de empresas emergentes e fortemente consolidadas, e um grupo maior de empresas em consolidação.

Conclusões

- A quantidade produzida de IFAs de origem sintética ainda representa menos de 1% da quantidade importada;
- Há disponibilidade para maior verticalização nas empresas do setor;
- Fragilidades segundo classes terapêuticas:
 - ✓ **Antineoplásicos:** necessário investimento na consolidação da produção de IFAs desta classe terapêutica;
 - ✓ **Sistema nervoso central, cardiovasculares e doenças negligenciadas:** necessário investimento na **ampliação** do parque fabril;
 - ✓ **Antibióticos:** **não há produção local.**

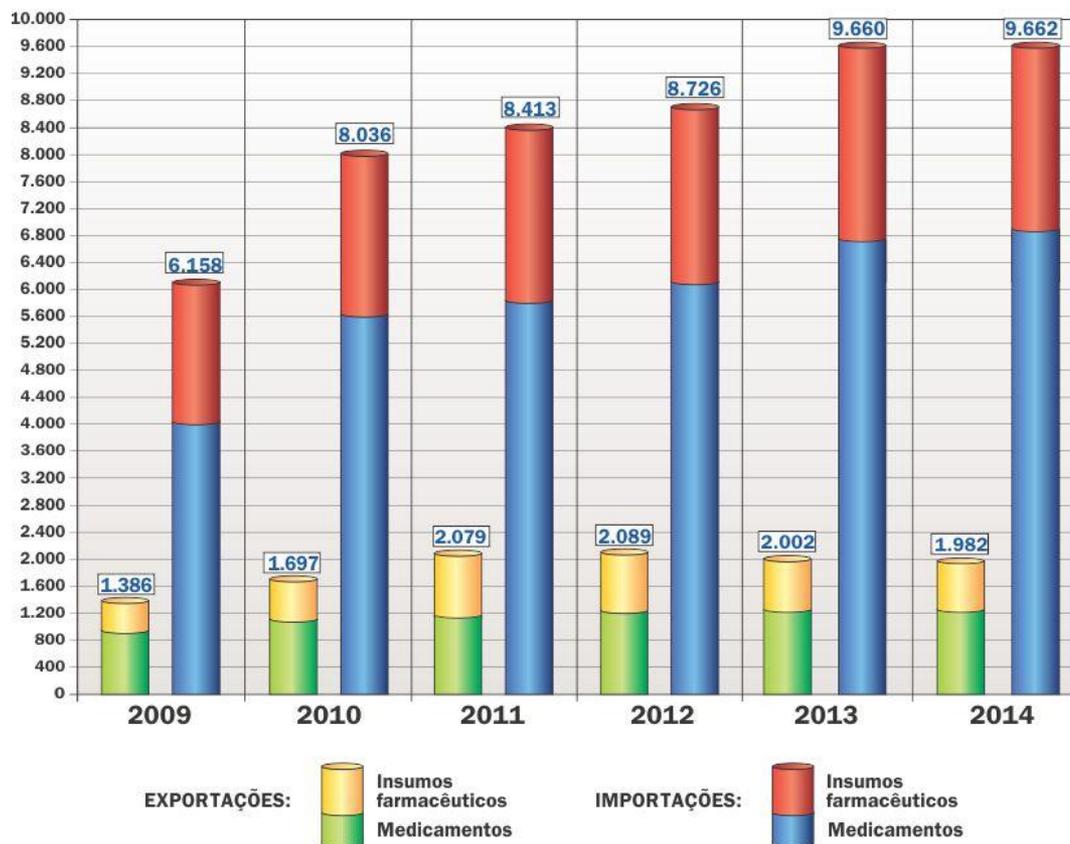


Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos

<http://abiquifi.org.br/>

Cadeia produtiva farmacêutica – importações e exportações de medicamentos e insumos farmacêuticos

US\$ FOB Milhões – 2009 a 2014



Farmacêuticas brasileiras continuam crescendo, porém o crescimento não é acompanhado pelas farmoquímicas!

Conclusões

- Indústria farmoquímica direcionada para IFAs de menor escala e maior valor agregado, com um posicionamento competitivo a relação entre custo e e qualidade equilibrada, reconhecida pelas principais agências reguladoras, parece ser o caminho desejável a ser construído no país.
- Exigência de registro de um maior número de IFAs no país com inspeções no exterior para obrigá-los a ter as mesmas exigências nacionais (BPF).

OBRIGADO!