

Tertulias tecnológicas con los amigos del profesor Ramón Salazar

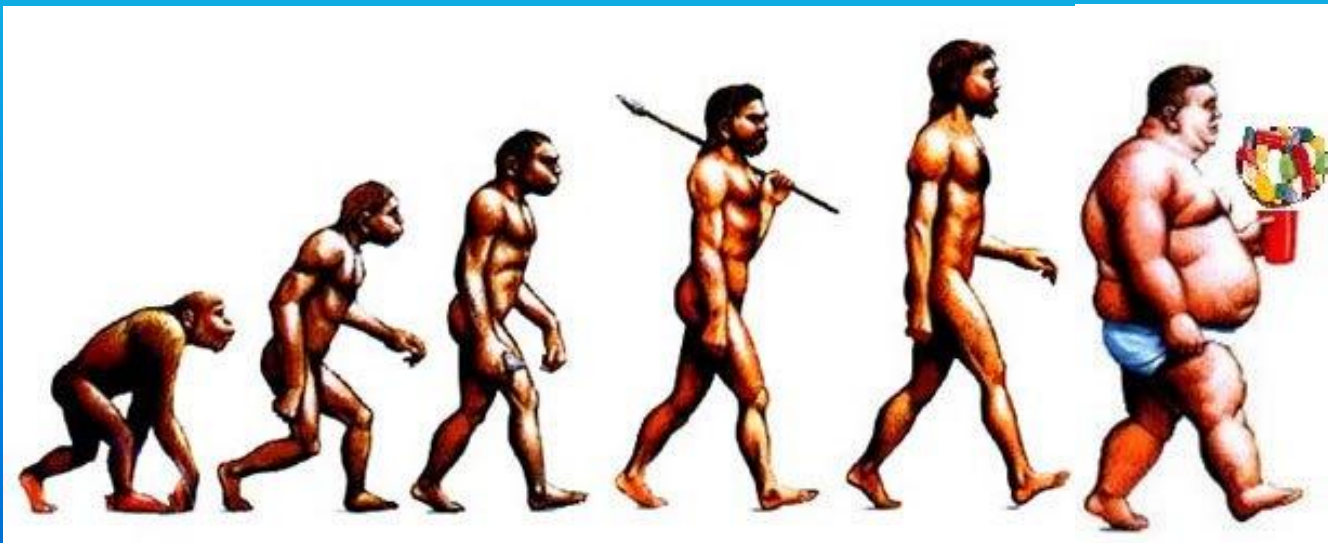
SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS: Situación europea y en países emergentes

RAFAEL BEAUS CODES

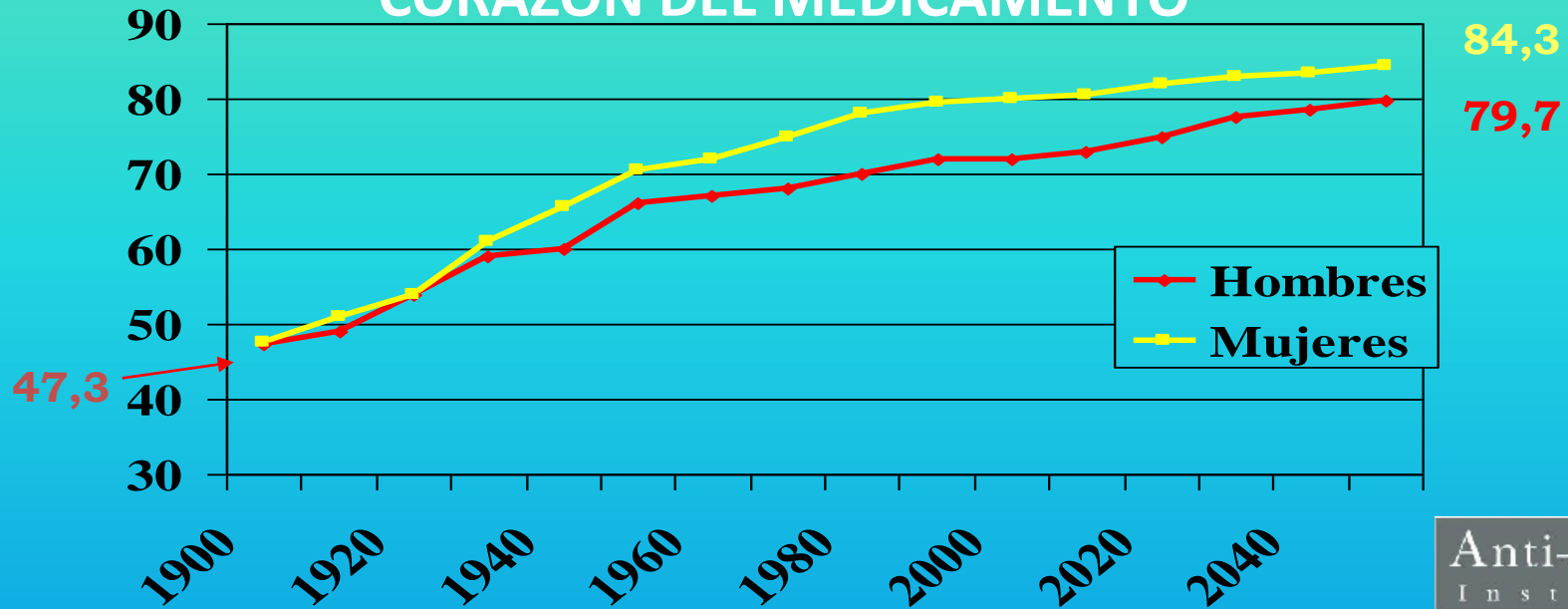
SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS CORAZÓN DEL MEDICAMENTO

- Observación de la naturaleza
- Desarrollo empírico
- Pociones, Extractos, Transformaciones simples
- Formulaciones galénicas (naturales, vegetales, minerales, se transforman para hacerlos más dosificables o aceptables)
- Alquimia → Química → Quimioterapia

Homínidos → Homo sapiens, sapiens → Homo *farmacofagus*



SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS CORAZÓN DEL MEDICAMENTO



- LA EXPECTATIVA DE VIDA AL NACER HA CRECIDO NOTABLEMENTE DESDE EL SIGLO XX
- LA ESPERANZA DE VIDA HA SIDO INFERIOR A 30 años EL 99,9% DEL TIEMPO DE EXISTENCIA DE LA ESPECIE HUMANA
- LA POBLACIÓN MAYOR DE 65 años SE EXPANDE AL RITMO DE 200%
- EN 1999 SE CENSABAN 100.000 MAYORES DE 100 años EN EL MUNDO
- PARA 2050 SE ESPERA CONTAR CON 2.200.000 >100 años

SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS EVOLUCIÓN

Evolución:

Las sustancias activas “eran” el medicamento desde el inicio de la humanidad

Los API, Sustancias Activas, pasaron en la segunda mitad del siglo XX, desde ser el inicio del medicamento con fabricación propia a ser fabricados por terceros y olvidadas (Química y no Farmacia)

Las incidencias, la especialización, el medioambiente y la globalización, han llevado su producción a ser actualmente una externalización del inicio del medicamento

SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS QUE INTERVIENEN EN UN MEDICAMENTO:

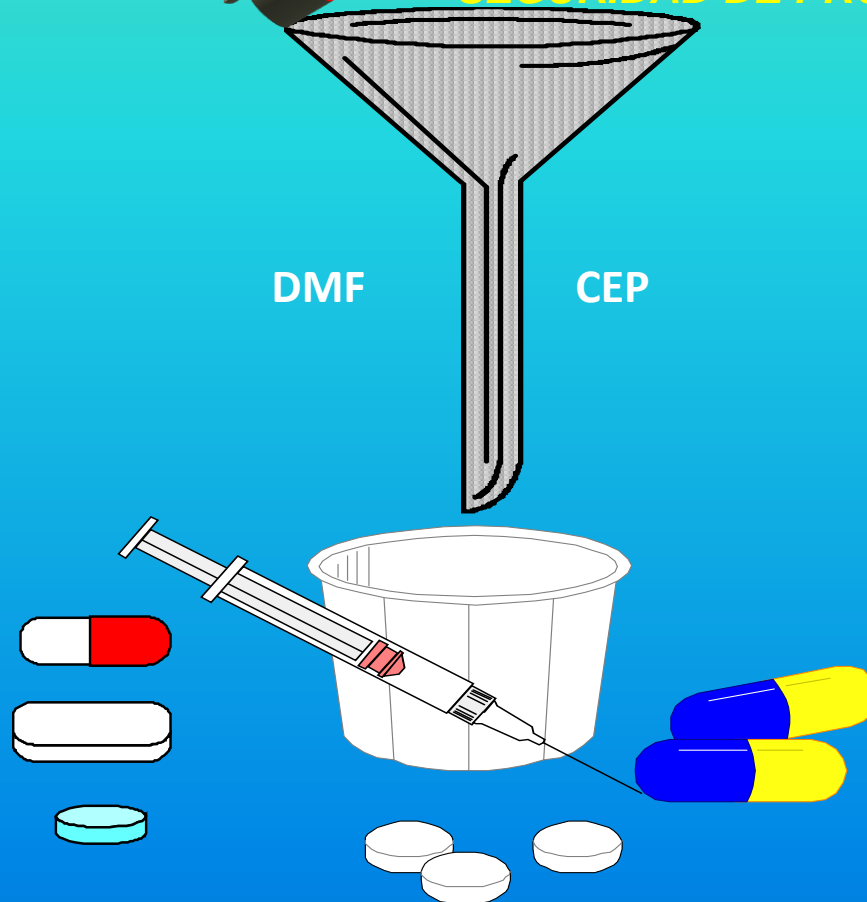
- 1. INGREDIENTES ACTIVOS: API(Active Pharmaceutical Ingredients)**
- 2. EXCIPIENTES CLÁSICOS: Diluyentes inertes, Disgregantes, Lubrificantes, Aromatizantes, etc.**
- 3. DISOLVENTES: Agua, Etanol, Propilenglicol, etc.**
- 4. COADYUVANTES EN LA FABRICACIÓN: Correctores de pH, Filtros, Adsorbentes y carbones, Ceras, etc.**

API's

PERFIL DE IMPUREZAS

ESPECIFICACIONES

SEGURIDAD DE PROCESO



MEDICAMENTOS: ACTIVOS, ESTABLES Y SEGUROS

SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS GLOBALIZACIÓN

Mercado global de las Sustancias Farmacéuticas

- La globalización del mundo del medicamento y muy especialmente del subsector de sus primeras materias, ha puesto la fabricación de Sustancias Farmacéuticas (especialmente de los API) distante de su consumo en los laboratorios farmacéuticos
- La mayoría de los fabricantes de sustancias activas farmacéuticas tienen clientes en múltiples países
- Muchos fabricantes de medicamentos desconocían la fábrica de sus Sustancias Activas

¡¡Los medicamentos solo pueden aspirar a ser tan buenos como sus materias primas!!

SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS PERFIL

Por razones de patentes de procedimientos, especialización química del fabricante, equipos de la fábrica, mejora de rendimientos y/o rentabilidad, los procesos son diferentes de uno a otro fabricante .

La gran cantidad de elementos no constitutivos de la molécula final que interviene en una síntesis, con rendimientos del 10% en volumen de reaccionantes y disolventes o rendimientos menores en muchos casos, condiciona el perfil de impurezas de cada fabricante.

Contaminaciones cruzadas durante el proceso de fabricación pueden aportar impurezas “no buscables” con posibles efectos secundarios.

Por todo ello, el proceso y sus equipos forman parte de las características de cada sustancia activa y deben estar bien definidos y caracterizados.

SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS REGULATORIO

Las autoridades sanitarias ya han establecido en muchos países la obligación de que todos los medicamentos deben estar fabricados con sustancias activas (y algunos excipientes especiales) que se hayan obtenido siguiendo las Normas de Correcta Fabricación para API descritas en la Parte II de las NCF (GMP) Farmacéuticas, siguiendo las ICH guidelines (Q7, Q8, Q9, Q10, Q11)

Los fabricantes del medicamento deben certificarlo tras auditoría.

Los excipientes cumplen voluntariamente con la Guía IPEC-PQG de GMP, similar al borrador de Directiva: *“Impacts of Good Manufacturing Practices (GMP)/ Quality System Requirements for Certain Excipients to be used in Medicinal Products for Human Use”*

Borrador en consulta hasta 30 Julio 2007 y todavía no aprobado

SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS INSPECCIÓN Y VIGILANCIA

Hay un registro del medicamento universalmente establecido. Se está incluyendo en ese registro a los fabricantes de las sustancias activas. Se exigen certificaciones a terceros países (WC) de la calidad del proceso y hay vigilancia estatal en la UE y USA, entre otros. Las sustancias farmacéuticas tienen dos modelos de vigilancia estatal:

1. Política de vigilancia por las autoridades: Modelo policial USA (FDA)
2. Modelo europeo responsabilizando al comercializador del medicamento y supervisado por autoridades: Auditorías e Inspecciones por las Agencias del Medicamento

SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS REGULATORIO

EXIGENCIAS EUROPEAS PARA IMPORTAR API

CLARIDAD:

- Conocimiento total del fabricante (directiva antifraude)
- Descripción clara del producto y sus materias de partida (*starting materials*)

CALIDAD:

- Conocimiento del proceso en detalle.- CEP/ASMF
- Inspección cumplimiento GMP
- Auditoría responsable (QP/DT) de fabricación del medicamento o en su nombre

MEDIO AMBIENTE:

- REACH (registro y evaluación sustancias químicas) para intermedios y otros reactantes
- Written Confirmation

SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS

¡¡¡Los BrIC!!!

- GLOBALIZACIÓN FÁCIL: Libre Comercio-Comunicaciones
- Crecimiento más o menos armonizado: Permeabilidad
- PRESIÓN COMERCIAL y SOCIAL SOBRE PRECIO FINAL
- PAÍSES EN RÁPIDO DESARROLLO: Los **BRIC**
- **Punto común: Convive una gran riqueza con mucha pobreza**

BRASIL

RUSIA

INDIA

CHINA

BRASIL EL PAÍS DEL FUTURO

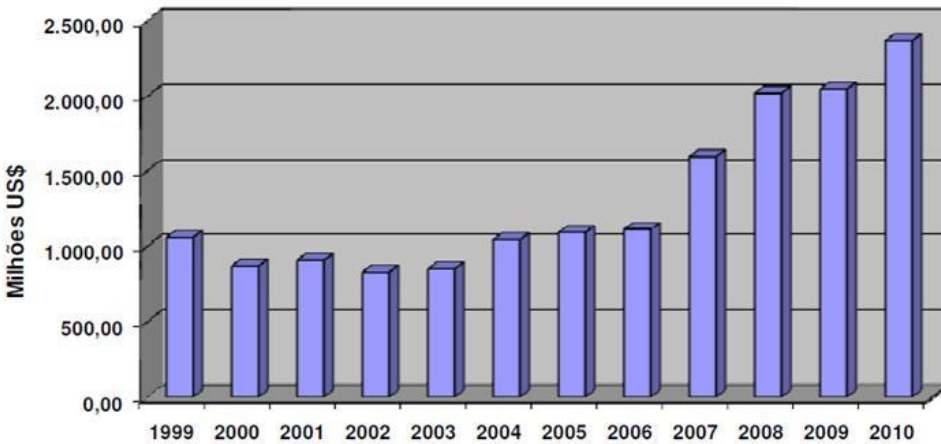


... De un informe de ABIQUIF:

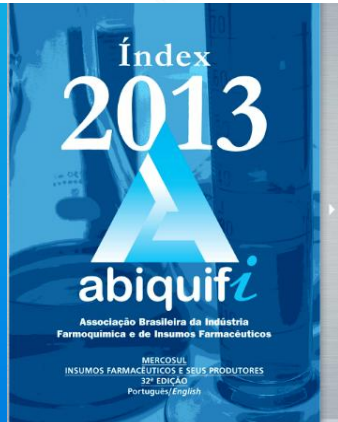
Hay un pequeño grupo de empresas nacionales y extranjeras que pueden ser el punto de partida de una futura retomada. Pero la fragilidad del sector es grande y muchas acciones son necesarias para la consolidación del segmento en el país, entre ellas un mayor control sobre la importación de productos asiáticos, sobre todo de China e India, fabricado con estándares bajos de calidad y en condiciones sanitarias que no siempre son favorables

BRASIL EL PAÍS DEL FUTURO

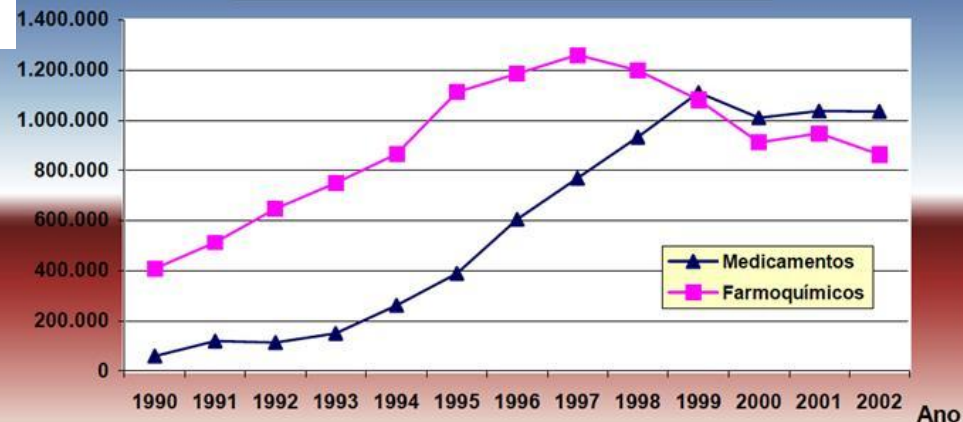
Importação de Farmoquímicos



Fonte: AliceWeb/MDIC

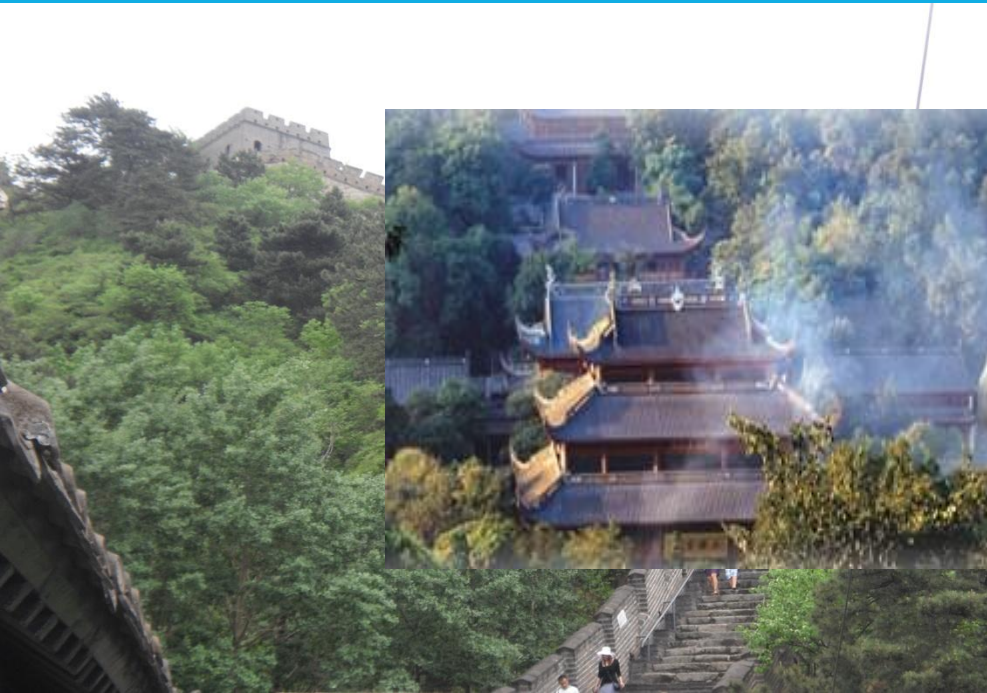
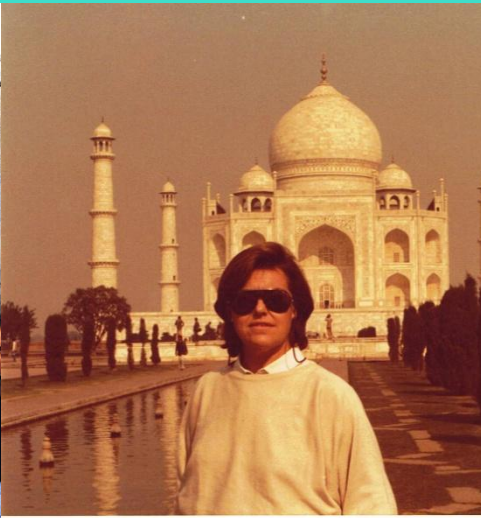
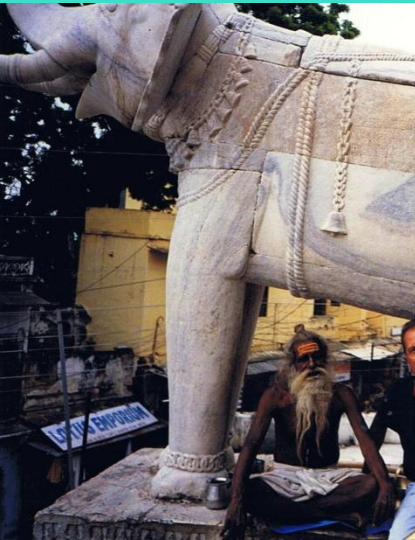


Série de Importações Período 1990 - 2002



69 empresas en Mercosur en el Index Farmoquímico de ABIQUIFI y 26 Asociados

ASIA MISTERIOSA Y ETERNA



11 diciembre 2013

ENAC
CERTIFICACIÓN
Nº 288/EI484

ASIA MODERNA Y POTENCIA ECONÓMICA

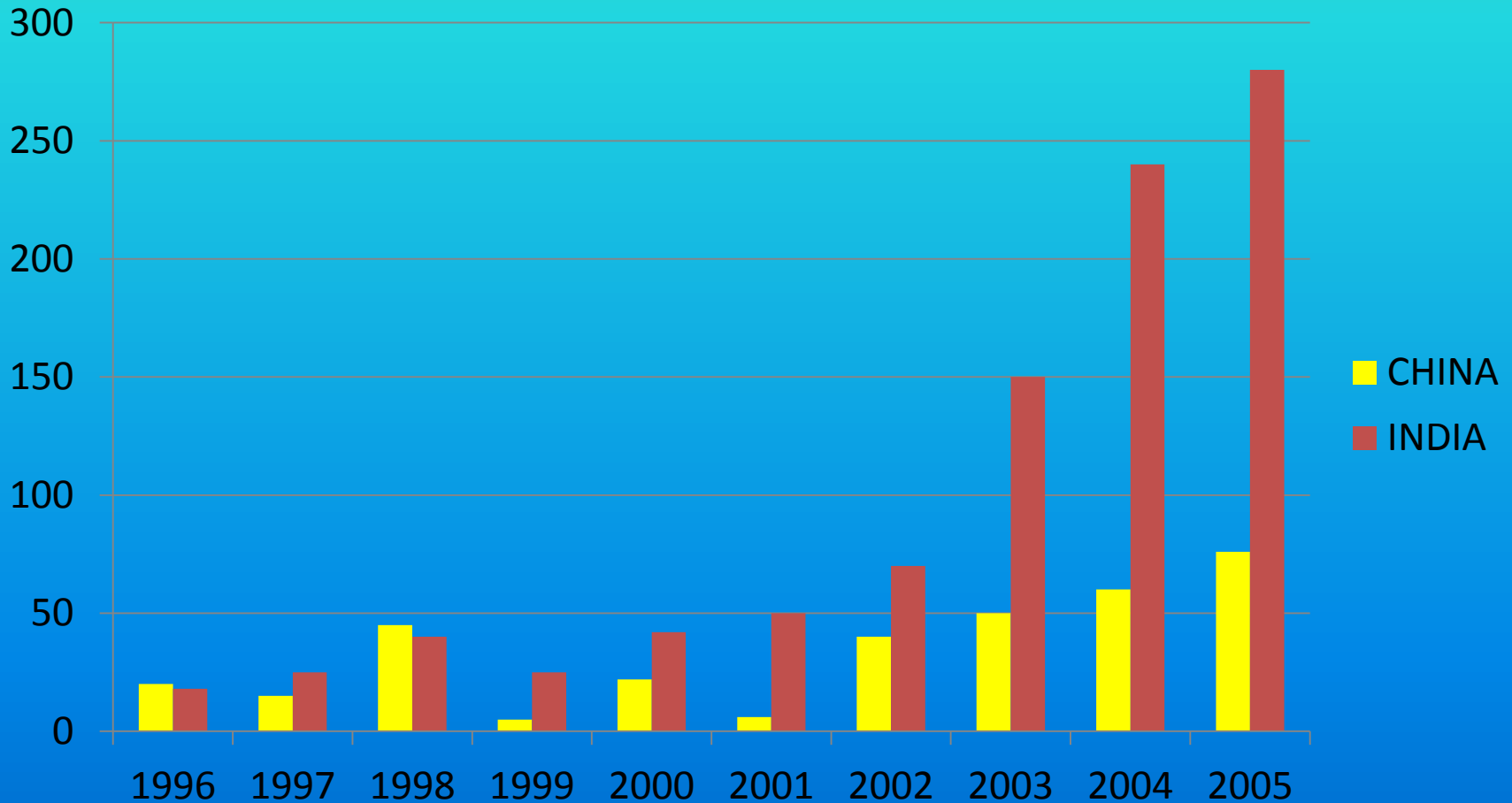


ABURRIDAS CIFRAS ECONÓMICAS

DATOS en %	USA	UE	CH	IN
SUPERFICIE (M Km ²)	9,83	1,96	9,56	3,29
POBLACIÓN (M en 2009)	315	311	1.340	1.198
POBLACIÓN >60 AÑOS	18	24	12	7
ESPERANZA DE VIDA	76	78	72	63
MÉDICOS (/10.000 habitantes)	27	35	14	6
CAMAS DE HOSPITAL (/10.000 habitantes)	31	54	41	9
COMERCIO: EXPORTACIÓN (Millardos \$)	1.270	2.978	1.506	201
CRECIMIENTO MERCADO API (Global 8%)	2%		19%	17%

API importados a UE de origen INDIO y CHINO 67%

DMF ACTIVOS EN USA



FABRICAS DE 1986 a 2012

Opinión personal



CHINA 1986

Grandes fábricas químicas (>20.000 empleados)

Fabricación para mercado interno

Objetivo gran producción

Baja calidad de producto y pésimos equipos de producción

Estatales

Enfocadas al mercado interno

Administración poco eficiente

CHINA 2012

Grandes fábricas químicas (>20.000 emple.) y medianas (<3.000)

Fabricación para mercado interno y externo

Objetivo gran producción

Calidad en producto y fábricas variadas: nuevas y muy viejas

Semiestatales y privadas (y Bolsa)

Enfocadas al mercado interno pero exportando (dos calidades)

Administración está cambiando e incluye calidad (iniciando seriedad)

FABRICAS DE 1986 a 2012

Opinión personal

INDIA 1986

Muchas fábricas químicas y farmacéuticas

Fabricación para mercado interno

Objetivo diferenciarse y mejorar

Baja calidad de producto y pésimos equipos de producción

Propiedad privada

Abiertos al mercado internacional

Administración poco eficiente

INDIA 2012

Muchas fábricas farmacéuticas
Menos de 10 con >1.000 empleados

Fabricación para mercado externo

Objetivo diferenciarse y mejorar.
Esfuerzo en I&D

Calidad en producto y equipos de producción no mantenidos

Propiedad privada y en Bolsa

Abiertos al mercado internacional

Administración poco eficiente

SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS

PUNTOS DE FRICCIÓN

- **PUNTOS DE FRICCIÓN:**

- **Licencia** de fabricación e Inspecciones locales

Validación (Cualificación)

- USR
- Materiales (MOC)
- Cambios

Instalaciones:

- Coherencia
- Cualificación vs control
- Almacenes

Mantenimiento

- Externo e interno : limpieza y orden
- Operaciones de mantenimiento en equipo

- **Agua:**

- Origen, tratamiento, distribución...
- Válvulas, soldaduras
- Uso

Equipo:

- Ubicación
- Estructuras
- Limpieza y mantenimiento externo
- Zonas no accesibles, no “visibles”
- Aislamiento según Actividad/Toxicidad

Calibración:

- Estándares
- Simulaciones
- Rango de trabajo
- Externa: conocimiento métodos y resultados; reconocimiento
- Al día de forma conocida

ANÁLISIS DE RIESGOS PARA LA CALIDAD: SENTIDO COMÚN

EJEMPLOS: de distintas áreas EL SHOCK



**PESE A ELLO ASIA EXPORTA A EUROPA
MÁS DEL 60% DEL CONSUMO UE**

**Las nuevas GMP (ICH Q7) y la presión de
las autoridades mejorará los precios y
subirá los costes**

***(VISIÓN MUY PERSONAL TRAS 30 AÑOS
POR ASIA)***

AUDIT GMP PHARMA S.L.



CONCLUSIÓN PARA DISCUSIÓN

- Situación resumida en UE y BRIC: No hay países sino empresas/fábricas
- Hay modelos Seat 600 y modelos Ferrari circulando y todos llegan al mismo sitio con pequeñas diferencias de tiempo, confort y belleza... si el conductor lo guía bien y respeta las normas
- Hay inspecciones y auditorías serias, que elevan el nivel del sector y hay “auditurismo” o “aquí te pillo aquí te mato” que cubre el expediente
- Hay evaluadores serios, sometidos a criterios regulados y supervisados por organismos de acreditación (ENAC) tipo ITV y talleres rápidos sin fiabilidad

HABLEMOS EN TÉRMINOS DE NIVEL PROMEDIO DEL SECTOR API/EXCIPIENTES

- La UE hace algunos años que vive en un sistema regulado e intenta seguir unas GMP para API bien claras
- Los mercados emergentes han llegado recientemente a las GMP desde una óptica puramente química: Calidad del Producto, si cumple especificaciones es bueno. Recientemente, 10/15 años y después que los productores de UE, están aplicando ya las GMP y de forma desigual entre ellos.
- Existen dos mercados en Asia, el regulado (exportación) y otro para interior y países no regulados, que son más de la mitad del mundo

GRACIAS POR SU ATENCIÓN

RAFAEL BEAUS y A. RIVES
auditgmp@auditgmp.net