

El fármaco y su desarrollo: diez preguntas y una consideración

Resumen: En el artículo se revisan los conceptos de fármaco y medicamento, así como el proceso de desarrollo de un nuevo fármaco, y los costes que ese proceso implica para la empresa que lo promueve. En función de las características del proceso de desarrollo, el mercado de productos farmacéuticos tiene unas características que se ven reflejadas en la evolución reciente de la estructura de las empresas. Se discuten además varios casos de la influencia de la innovación y sus riesgos, en la evolución de las empresas farmacéuticas.

1. ¿Qué es el fármaco?

Cuando se utiliza la palabra fármaco, hay que preguntarse con precisión de que se está hablando. Tomando una fuente bien accesible^[1], fármaco aparece definido como:

"..... se entiende por **fármaco**, cualquier sustancia biológicamente activa, capaz de modificar el metabolismo de las células sobre las que hace efecto. En el campo de la medicina se utilizan con fines terapéuticos, diagnósticos o preventivos (profilaxis)....."

Otra definición más detallada^[2] indica: "Un **fármaco** o principio activo se define como una sustancia pura, químicamente definida, extraída de fuentes naturales o sintetizada en el laboratorio, dotada de una actividad biológica, que puede o no ser aprovechada por sus efectos terapéuticos. La lengua castellana, a diferencia de otras, distingue entre fármaco y droga, que estrictamente significa una materia prima de origen vegetal o animal que contiene uno o varios principios activos y que no ha sufrido manipulación, salvo la necesaria para su conservación". La asociación del fármaco o fármacos con todos aquellos componentes necesarios para proporcionar una forma farmacéutica adecuada da lugar al **medicamento** (3). Este permite la administración del fármaco al paciente, por la vía y en las dosis necesarias.

Los medicamentos son herramientas terapéuticas fundamentales de la medicina actual. Sin ellos, la mortalidad en los países desarrollados no se hubiese reducido espectacularmente, como ha sido característico en los últimos cien años.

En la figura 1, aparece un ejemplo de fármaco, Atorvastatina, que lleva los últimos tres años siendo número uno en el ranking mundial de ventas. El producto, que aparece con representación estructural bi- y tridimensional, tiene, como todo producto químico, un nombre sistemático, siguiendo las normas de la IUPAC, que relaciona inequívocamente el nombre con la estructura del producto.

Pero al mismo tiempo, como a todos los fármacos, se le adjudica una denominación común internacional (DCI)^[4],



Ana M. Cuadro

Carolina Burgos



Julio Alvarez-Builla

que está relacionada con su actividad terapéutica, y que se aplica cuando el producto tiene la calidad adecuada para ser utilizado como fármaco, tal como la definen las farmacopeas oficiales correspondientes.

El producto, denominado Atorvastatina, se formula en forma de comprimidos de uso oral, y ya como medicamento, recibe un nombre comercial –Lipitor– ligado a la empresa que lo explota –Pfizer– y se utiliza como hipocolesteremiante, es decir, como un producto para disminuir los niveles de colesterol en sangre.

2. ¿De dónde proceden los fármacos?

Una vez definido lo que es el fármaco, queda por responder la siguiente pregunta: ¿De dónde proceden los fármacos que utilizamos?. En la figura 2, aparecen dos diagramas con las fuentes de procedencia de los nuevos fármacos que han llegado al mercado mundial en el periodo 1990–

2003^[5]. Como es posible ver en el primer diagrama, a lo largo de esos años, el 73% de los nuevos fármacos proceden de la síntesis orgánica, junto a menores proporciones de productos de semisíntesis (13%), productos de biotecnología (12%) y productos naturales (2%).

Sin embargo, el segundo diagrama muestra los porcentajes del último año, 2003, que representan las tendencias más recientes del sector. La diferencia más notable que se aprecia con respecto al diagrama anterior es el aumento espectacular de los productos obtenidos por biotecnología (36%) frente a los productos de síntesis orgánica (56%), que siguen siendo mayoría, pero más reducida que en el caso anterior.

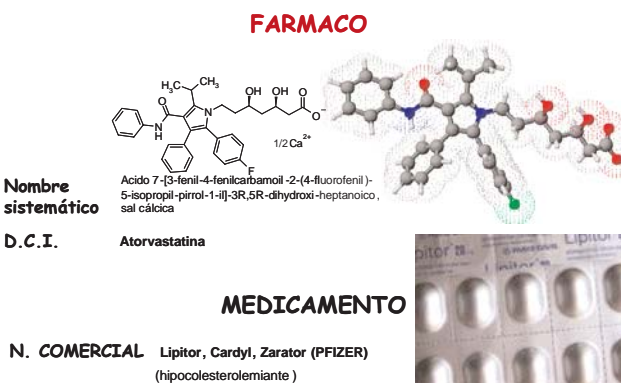


Figura 1. Un ejemplo de fármaco y medicamento.

Depto. de Química Orgánica. Facultad de Farmacia.
Universidad de Alcalá.
28871 Alcalá de Henares. Madrid.
C-e: julio.alvarez@uah.es

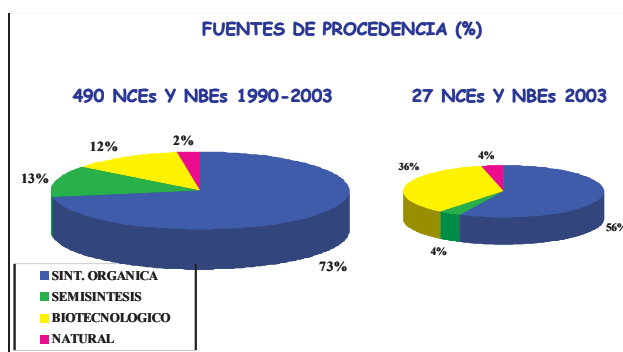


Figura 2. Fuentes de procedencia de los fármacos llegados al mercado mundial en el periodo 1990-2003.

3. ¿Cuántos nuevos fármacos llegan al mercado?

Y la siguiente pregunta sería: ¿Cuántos nuevos fármacos llegan al mercado por año?. La respuesta aparece en la fig. 3, donde se muestra el número de nuevos fármacos que se han lanzado anualmente al mercado mundial, en el periodo 1988-2003^[5]. Todo ello sin diferenciar los clasificados como nuevas entidades químicas (NCE) de aquellos considerados nuevas entidades biológicas (NBE). Como se puede apreciar, con altibajos dependiendo de los años, las cifras por encima de 35 nuevos productos anuales, se han reducido, en los años más recientes, a cifras habituales por debajo de 30. Si esto es una tendencia pasajera o el indicio de una crisis general, sólo el tiempo puede decirlo, pero aunque la tecnología mejora, el número de productos que alcanza el mercado no aumenta. Sin embargo, estudios recientes^[6] parecen indicar que en las fases anteriores de desarrollo el número de productos aumenta, lo que podría augurar una mejora en los próximos años.

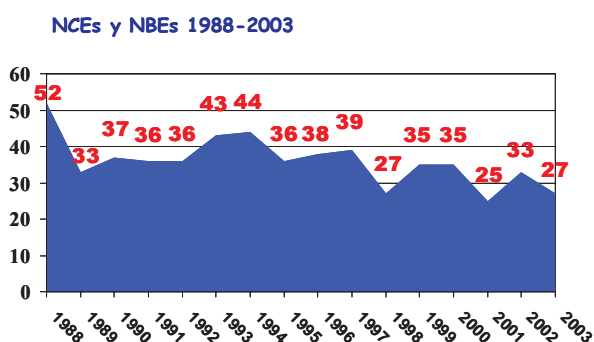


Figura 3. Fármacos que han llegado al mercado mundial (1990-2003).

4. ¿Cómo se desarrolla un nuevo fármaco?

La siguiente pregunta sería: ¿Cómo es el proceso de desarrollo de un fármaco? El proceso, siguiendo un esquema descrito recientemente^[7], puede resumirse en cuatro grandes fases, esquematizadas en las figuras 4-7: a) Descubrimiento, b) Desarrollo preclínico, c) Desarrollo clínico, d) Registro y salida al mercado.

4.1 Descubrimiento

La fase de descubrimiento está representada en la figura 4. Esta fase es la más arriesgada –es donde quedan el 80% de los proyectos industriales– y es la que tiene una duración menos

predecible –entre 2 y 20 años es una aproximación frecuente–. Esta fase suele comenzar por una decisión empresarial, identificada como "objetivo terapéutico". La expresión de este objetivo –cuyo diseño depende de muchos factores, tanto internos de la empresa como externos– podría establecerse sobre la frase: ¿Qué queremos desarrollar como productos futuros de la empresa, que garanticen o mejoren su posición en el mercado? Es una decisión de gran riesgo, sobre todo si se tiene en cuenta que el desarrollo de los nuevos productos va a requerir, como mínimo, más de diez años, hasta que los nuevos productos estén en el mercado, en condiciones de recuperar la inversión realizada.

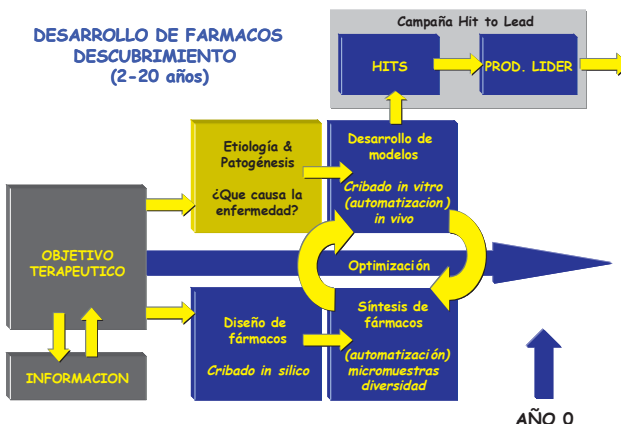


Figura 4. Desarrollo de fármacos: Fase de descubrimiento.

Una vez establecido el objetivo terapéutico, los equipos de investigación de la empresa han de revisar la etiología y patogénesis del proceso relacionado, en lenguaje vulgar, hay que preguntarse: ¿Qué causa la enfermedad?. Sobre esa base, hay que diseñar modelos de laboratorio, tanto *in vitro* como *in vivo*, del proceso morboso, que sirvan para valorar, siguiendo las técnicas de alta productividad, los productos que hayan de pasar el cribado de actividad. La utilización de técnicas de alta productividad –con altos grados de miniaturización y automatización– es necesaria para poder pasar por los tests correspondientes, grandes colecciones de productos –muestrotecas– que es la vía más frecuente para encontrar nuevos prototipos –hits– que se perfilen como posibles futuros fármacos.

Mientras tanto, y en paralelo con los trabajos más puramente biológicos, se va poniendo a punto la tecnología que permite acometer lo que se denomina diseño de fármacos (Fig 4). Este diseño de fármacos puede abordarse desde técnicas que utilizan modelos empíricos –como los de Hansch– o mediante técnicas de docking –que permiten, mediante cálculos de química computacional, representar la estructura tridimensional del receptor, y calcular la energía liberada por la formación del complejo fármaco-receptor. El perfeccionamiento de estas técnicas permite el denominado cribado *in silico*, es decir el paso por el modelo de receptor de una muestroteca de productos virtuales. Del mismo modo, el perfeccionamiento de estas técnicas va a permitir la optimización de la actividad, en fases posteriores del proyecto.

Simultáneamente al trabajo de diseño, hay que poner a punto métodos de síntesis que permitan la preparación de los productos con más posibilidades de producir actividades biológicas de interés. Estos métodos de síntesis, preferentemente de alta productividad –lo que implica de nuevo alto

El fármaco y su desarrollo: diez preguntas y una consideración

grado de miniaturización y automatización, con uso de técnicas de síntesis en paralelo— permiten la producción de colecciones de productos —muestrotescas— que serán pasados por los ensayos biológicos *in vitro* correspondientes. El paso de muestrotescas de productos por los ensayos biológicos no es un proceso lineal, sino cíclico, dado que desde los primeros ensayos van apareciendo relaciones estructura-actividad, que permiten identificar los grupos funcionales, los fragmentos, o las propiedades moleculares que favorecen el que algunos productos de las muestrotescas resulten activos en los tests. Esto, y las técnicas de diseño de fármacos citadas van mostrando productos más activos. En conjunto, este proceso cíclico va permitiendo la optimización de la actividad de los productos ensayados en el cribado biológico.

De manera global, los productos que dan positivos los ensayos biológicos correspondientes, sean cuales sean los valores cuantitativos de actividad, se denominan prototipos (*hits*). Estos productos tienen interés porque informan sobre los requerimientos estructurales necesarios para interactuar con el receptor. Sin embargo, su actividad puede ser débil, pueden ser químicamente inestables, tóxicos o poco selectivos. Cuando después de un proceso de optimización, aparece un producto con un perfil general que permite pasar a fases posteriores de desarrollo, se dice entonces que se ha llegado a un producto líder (*lead*). La mayoría de las empresas farmacéuticas innovadoras emplean una gran cantidad de recursos en sus campañas "*hit-to-lead*", para hacer la estrategia de optimización más eficaz. Cuando los primeros productos líderes comienzan a pasar a la fase preclínica, empieza a contar el año cero del periodo de desarrollo predecible, concluyendo la fase de descubrimiento.

4.2 Desarrollo preclínico

La fase de desarrollo preclínico se realiza, en parte con ensayos *in vitro*, y en parte mediante ensayos con animales de laboratorio, con el objetivo de garantizar la seguridad de los productos en desarrollo —los productos líder de la fase anterior— antes de utilizarlos en humanos (fig. 5). El objetivo de esta fase es la determinación de las características físico-químicas de los productos así como determinar sus efectos y seguridad en organismos vivos.

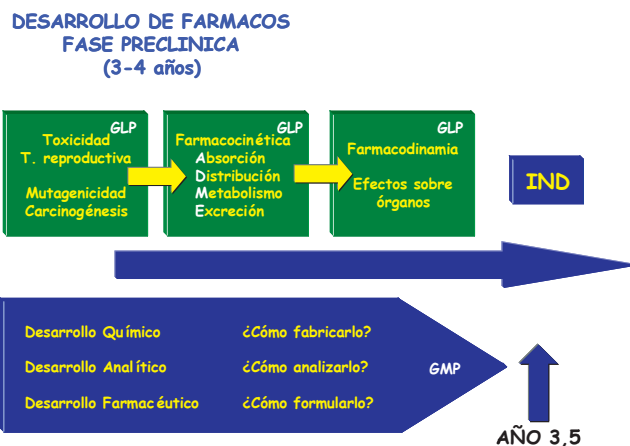


Figura 5. Desarrollo de fármacos: Fase preclínica.

La estrategia de trabajo en esta fase comienza, en el área biológica, con ensayos de toxicidad, así como de identi-

cación de la farmacocinética de cada producto —modelo ADME: absorción, distribución, metabolismo y excreción—. Adicionalmente, se estudian e identifican las características farmacodinámicas de cada producto, lo que implica el reconocimiento de los efectos sobre los diferentes órganos de los animales de laboratorio utilizados. En paralelo, el desarrollo químico continúa, esta vez centrado ya en menos moléculas, de las que se preparan lotes más grandes, y para las que hay que poner a punto: métodos de síntesis mejorados, métodos de análisis validados y formulaciones adecuadas para que los principios activos cumplan su función con mayor eficacia. De manera habitual, esta fase dura globalmente unos 3–4 años.

Como es posible comprobar en la fig. 5, a partir de esta fase de desarrollo es importante que todas las operaciones estén validadas, siguiendo las normas de calidad habituales, GLP —*Good Laboratory Practices*— para los ensayos biológicos y GMP —*Good Manufacturing Practices*— para los desarrollos químicos realizados. Al terminar la fase de desarrollo preclínico, la empresa entrega el IND^[8] a la administración correspondiente.

4.3 Desarrollo clínico

Hay que tener en cuenta que cada producto que presenta una toxicidad mayor de los niveles prefijados, o que se absorbe con dificultad, o que se metaboliza produciendo productos tóxicos, etc. es eliminado del proceso de desarrollo, por lo que cada vez son menos los productos que llegan a los niveles más avanzados. Sólo los compuestos que han salvado todos los filtros de las fases anteriores y han demostrado en los modelos animales que tienen actividad biológica adecuada y efectos secundarios controlables, pueden pasar a utilizarse sobre humanos, pasando a las denominadas fases clínicas I, II y III. Las fases clínicas (figura 6) poseen unos protocolos, fijados de antemano, para que los participantes en el estudio (voluntarios, en todos los casos) sean informados del objeto del ensayo al que se van a someter, y corran los mínimos riesgos posibles.

Aunque la estructura detallada de las fases clínicas (fig. 6) quede fuera del objeto de un artículo de divulgación, podemos comentar como la denominada Fase Clínica I, se realiza sobre un grupo de voluntarios sanos, para determinar que niveles de concentración se alcanzan en sangre, para un determinado compuesto, así como la reproducibilidad de los parámetros ADME determinados en modelos animales previos, todo ello a diferentes dosis de producto. Esta fase permite diseñar los protocolos de dosificación, lo que va a servir de cara a las fases clínicas posteriores.

Las fases clínicas II y III se realizan sobre grupos de pacientes voluntarios, para comparar los resultados de la nueva terapia propuesta con los de las convencionales. Sus objetivos fundamentales son la determinación de la dosificación más eficaz, así como el estudio de la efectividad de los productos y sus efectos secundarios.

La gestión de calidad requerida hace que todas las fases clínicas hayan de ser realizadas de acuerdo con normas GCP —*Good Clinical Practices*—. En paralelo, los Desarrollos Químico, Analítico y Farmacéutico continúan, con el fin de optimizar tanto los métodos de síntesis, como los de análisis —hay que tener en cuenta que los requerimientos de calidad son más altos para los productos que han de ensayarse en humanos— como las formulaciones galénicas que habrán de utilizarse en el medicamento final.

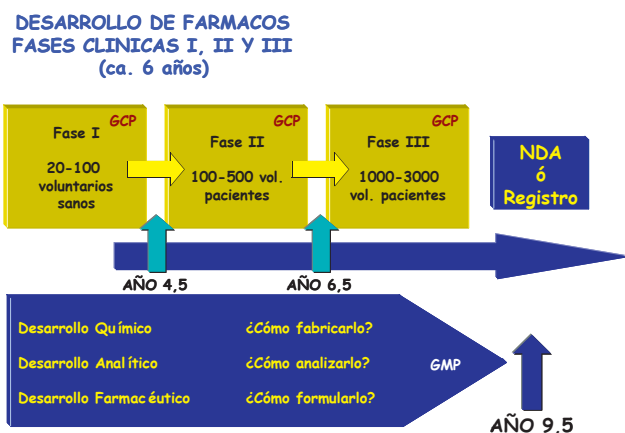


Figura 6. Desarrollo de fármacos: Fases clínicas.

El promedio de duración de las fases clínicas combinadas es de unos 6 años, con lo que la fase puramente de desarrollo (Fase Preclínica+Fases Clínicas I-III) alcanza en este punto unos 9–10 años. En este momento, la empresa termina la documentación denominada "registro", donde la compañía muestra todos los datos obtenidos del producto, y lo presenta ante la Administración correspondiente –Agencia Española de Medicamentos en España, EMEA en Europa o FDA en Estados Unidos^[9]–. A estas alturas, generalmente, sólo un producto ha llegado a los estadios finales, y el órgano administrativo correspondiente deberá juzgar si este candidato se justifica en el mercado terapéutico o no.

4.4 Registro y salida al mercado

Una vez que el registro ha sido presentado en la Administración correspondiente, la revisión y aprobación, en su caso, supone unos 2–3 años (Fig. 7). En el caso de que el producto reciba la aprobación, se convierte en fármaco innovador, la empresa realiza el lanzamiento de los medicamentos derivados y durante su explotación, deberá recuperar lo invertido hasta el momento. En total, el proceso de desarrollo ha durado unos doce años, más la duración, poco previsible, de la Fase de Descubrimiento.

Pero la responsabilidad de la empresa con el producto que ha generado, continúa. De hecho, con su lanzamiento al mercado comienza lo que se denomina Fase Clínica IV, que



Figura 7. Desarrollo de fármacos: Fase de explotación.

implica el seguimiento de los efectos del producto. La razón de este seguimiento, está en el hecho de que, aunque el producto se haya estudiado en sus fases clínicas sobre grupos de pacientes relativamente grandes, cuando sale al mercado, su uso se expande a muchos miles de pacientes en todo el mundo, con una diversidad genética y una variedad de condiciones y de posibles interacciones como no se ha dado en ninguno de los grupos utilizados en su fase de desarrollo, por muy compleja que ésta haya sido. Por todo ello, la empresa realiza un seguimiento detallado de las incidencias que el uso del producto pudiese generar, bien para modificar la información técnica relativa al producto, bien para modificar las recomendaciones de uso, o bien para retirar el producto del mercado, en caso de que apareciesen efectos secundarios incontrolables.

En este último caso, la empresa debe ser la primera interesada en retirar un producto que puede generar demandas judiciales de los afectados, con resultados no sólo de imagen sino también financieros, desastrosos.

La fase de explotación acaba con la salida del producto innovador de patente, y su conversión con ello en un producto genérico^[10], disponible para ser fabricado por otras empresas.

5. ¿Cuántos productos inician el proceso de desarrollo de un fármaco?

Una nueva pregunta sería: ¿qué criba de productos supone todo el proceso de desarrollo de un nuevo fármaco? La figura 8 recoge las cifras que Littlehales ha descrito hace unos años^[11]. Así, el proyecto suele empezar por el cribado de una muestroteca de 10000–20000 productos –en estos momentos estas cifras probablemente se quedan cortas– y de éstos, unos 250 pasan a la fase preclínica. De esta fase pasan a las fases clínicas unos 5 productos, de los cuales se registra uno. Las razones de esta criba son múltiples: desde productos que quedan fuera por falta de actividad, hasta otros que siendo muy activos son poco selectivos y producen efectos secundarios no deseados, hasta otros que presentan alta toxicidad, o que son inestables químicamente, o que simplemente son mas caros de fabricar. Todas estas razones provocan el que solo unos pocos candidatos –uno, para cada proceso de desarrollo, en el caso mas favorable– pasen de ser tales a convertirse en fármacos y formulados adecuadamente, pasen a ser medicamentos, que mejoren la salud de muchos pacientes.



Figura 8. Desarrollo de fármacos: cribado de moléculas a lo largo del proceso.

6. ¿Cómo es el ciclo de vida comercial de un fármaco?

El rendimiento comercial de un nuevo fármaco, para la empresa que lo lanza al mercado, es el resultado de sumar los costes generados en su desarrollo y los beneficios obtenidos en su explotación^[11]. La figura 9 indica un gráfico de explotación un fármaco hipotético A, que genera unos costes –sin beneficios– hasta su lanzamiento, y que después tiene un periodo de explotación marcado por la vigencia de su patente.

La duración de la patente de un fármaco innovador, suele ser, con pequeñas diferencias según el país, de unos veinte años. Sin embargo, la realidad es un poco más difícil para las empresas farmacéuticas que, dado el largo periodo de desarrollo de cada producto, no patentan cuando el producto se lanza comercialmente, sino cuando el proyecto de desarrollo empieza a generar material "sensible" –en la práctica a mitad del periodo de desarrollo o al comienzo de las fases clínicas–. Esto supone que, habitualmente, las empresas consumen fácilmente 5–7 años o más del periodo de patente, durante la fase final de desarrollo del producto. Cuando el producto sale de patente, se convierte en un genérico, y puede ser producido por otras empresas a precios más baratos –éstas ya no tienen que recuperar gastos de desarrollo– y esto hace perder a la empresa matriz, las ventas del producto, en favor de las empresas de genéricos, en pocos meses.

CICLO DE VIDA DE UN FARMACO

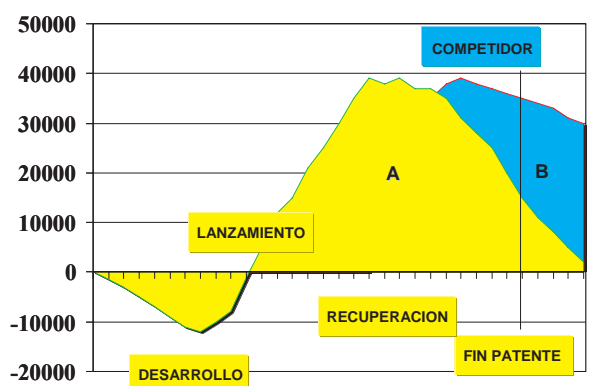


Figura 9. Ciclo de vida comercial de un fármaco.

Además de la amenaza del fin de patente, con frecuencia, una empresa tiene que sufrir la amenaza de los competidores. Cuando una empresa lanza un fármaco realmente innovador, y éste tiene buenas perspectivas comerciales, otras empresas competidoras intentan desarrollar productos similares mejorados. Por ello, tal como la fig. 9 indica, el producto A comienza, al cabo de unos años a estabilizar y descender en sus ventas, a partir de la aparición de un análogo B –normalmente con prestaciones mejoradas con respecto a A–.

Un ejemplo, traído del mercado español reciente, está representado en la fig. 10, con productos activos frente al síndrome de impotencia masculina (SIM). El primer producto que apareció en España fue Sildenafil, en 1998. Tres años después en 2001, apareció Apomorfina, un producto que se utilizaba para otros usos terapéuticos, pero que era activo en algunos casos de SIM, por lo que era un competidor parcial.

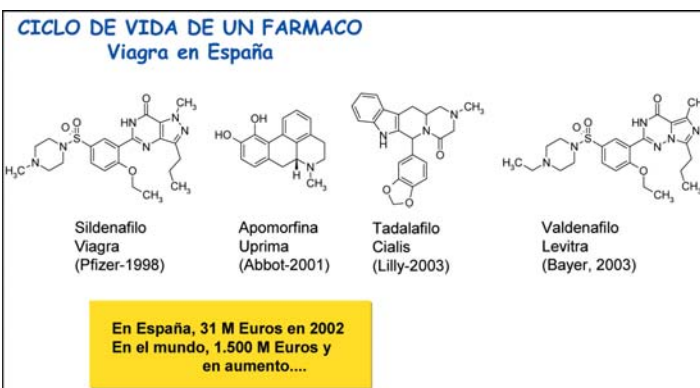


Figura 10. Llegada al mercado de competidores.

Pero al comienzo de 2003, aparecía Tadalafilo, un producto de nueva generación y a finales del mismo año, aparecía Valdenafilo, otro competidor. En cinco años, un mercado –globalmente creciente en los últimos años, desde luego– para un único producto, se ha convertido en un mercado a repartir entre cuatro, lo que hace más difícil la rentabilidad.

7. ¿Cuánto cuesta el desarrollo de un fármaco?

Dentro de la evaluación de costes medios del desarrollo de un nuevo fármaco, lo primero es saber cual es el coste relativo de cada una de las fases. Es difícil contar en este terreno con cifras fiables, pero un esquema clásico^[12] puede resultar orientativo, aunque con grandes variaciones en relación con cada caso. Como es posible ver, casi la mitad del coste total se consume en la fase de descubrimiento, la más insegura, y en la que fracasan la mayoría de los proyectos. Después, la fase preclínica consume un 10%, un 7% la fase clínica I, un 20% la fase clínica II, y un 13% la fase clínica III.

DESARROLLO DE FARMACOS COSTE DE LAS FASES

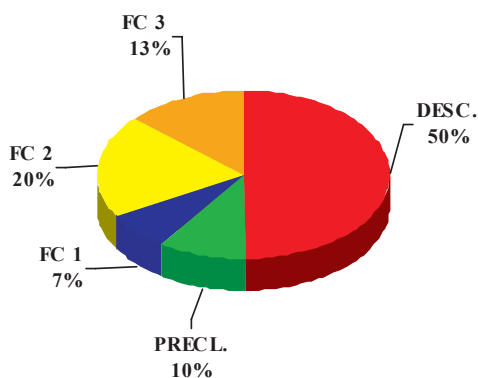


Figura 11. Desarrollo de fármacos: coste porcentual de las fases.

Además, sobre el coste total de desarrollo hay un trabajo notablemente orientativo^[13] publicado por DiMasi. En este estudio se han valorado los costes de I+D por cada fármaco que sale al mercado, contabilizando por tanto dentro de éstos los proyectos fallidos –solo en relación con las fases más predecibles, es decir, dejando fuera la fase de descubrimiento–. La figura 12 ilustra los costes, antes de impuestos, en dólares constantes ajustados al año 2000. Utilizando sólo el último conjunto de barras, referido al coste total, es posible compro-

bar como, en el año 1979, lanzar un producto al mercado costaba unos 138 millones de dólares –trabajo realizado por Hansen, siguiendo la misma metodología, y citado por DiMasi–. Esta cantidad se había convertido en 318 en 1991 y en 802 en 2001. En estos momentos, las estimaciones superan los mil millones de dólares de media.

COSTE I+D/FARMACO

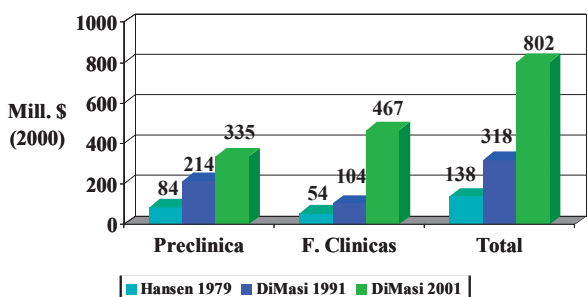


Figura 12. Desarrollo de fármacos: coste del proceso.

8. ¿Cómo reaccionan las empresas ante el aumento de costes de I+D?

Ante este esquema de aumento de costes de desarrollo de cada nuevo producto, las empresas farmacéuticas innovadoras -aquellas que basan su negocio en la explotación de nuevos fármacos- están sufriendo, desde los años noventa, un proceso de fusión destinado a reducir costes de explotación ¿Por qué de explotación? para poder financiar los procesos de desarrollo de nuevos productos.

La figura 13 muestra una tabla publicada recientemente donde se reflejan las fusiones empresariales más importantes producidas en los últimos años^[14]. En la primera columna aparecen los nombres de las diez primeras empresas del mercado farmacéutico en 2003, y en la cuarta, las empresas que han formado, por fusión la empresa correspondiente. La columna 2 muestra el porcentaje de las ventas mundiales de 2003 que las empresas actuales cubren, mientras que la columna 3 indica el mismo porcentaje, de las ventas de 1998, generadas por las empresas antes de la fusión.

**INDUSTRIA FARMACEUTICA
FUSIONES RECIENTES**

	% DE MERCADO		COMPAÑIAS PRINCIPALES
	V. 2003	V. 1998	
Pfizer	10,1	9,0	Pfizer, Pharmacia, Upjohn, Warner-Lambert, Searle
GlaxoSmithKline	6,6	7,2	Glaxo, Wellcome, SmithKlineFrench, Beecham
Sanofi-Aventis	5,4	5,8	Sanofi, Synthelabo, Hoechst, Rhône-Poulenc, Fisons
Merck&Co	4,8	4,2	
Johnson&Johnson	4,8	3,6	
Novartis	4,3	4,2	Ciba-Geigy, Sandoz
AstraZeneca	4,1	4,3	Astra, Zeneca
Bristol-Myers Squibb	3,4	4,2	Bristol-Myers Squibb, DuPont Pharma
H. La Roche	3,3	3,1	
Abbott	2,8	3,3	Abbott, BASF Pharma (Knoll)
10 PRIM. EMPRESAS	49,6	48,9	

Figura 13. Fusiones recientes en la industria farmacéutica.

Como es posible comprobar por los porcentajes, aunque los resultados para cada empresa son variables, el porcentaje de ventas sobre el total no ha variado sensiblemente con la fusión, afectando mas bien a la reducción de gastos de explotación. Además, es posible comprobar como la mayor

parte de las empresas mas importantes de este mercado son resultado de fusiones de las ya grandes multinacionales farmacéuticas anteriores.

En un estudio publicado recientemente (16), aparecen las compañías farmacéuticas líderes del mercado, para el periodo Jul 2004-Jun 2005, tal como aparecen ordenadas en la figura 14. Las concentraciones recientes han provocado el que las diez primeras empresas copen para este periodo, un 47,4% del mercado mundial, una proporción mucho mayor de la que eran capaces de copar las diez empresas líderes de hace diez años. En cuanto a los países de procedencia –aunque hoy sea difícil hablar de países en grandes organizaciones empresariales globalizadas– cinco compañías proceden de Estados Unidos y cinco de Europa, mostrando un liderazgo que ya es tradicional en este sector productivo.

**MERCADO FARMACEUTICO
COMPAÑIAS CON MAS VENTAS
(JUL 2004-JUN 2005)**

2004-2005			
	COMPAÑIA	PAIS	%MERC.
1	Pfizer	USA	9,1
2	GlaxoSmithKline	UK	6,2
3	Sanofi-Aventis	FR	5,3
4	Novartis	SUI	4,8
5	Johnson&Johnson	USA	4,6
6	Merck	USA	4,3
7	AstraZeneca	UK	4,2
8	Roche	SUI	3,4
9	Abbot Labs.	USA	2,8
10	Bristol-Myers Squibb	USA	2,7
DIEZ PRIMEROS			47,4

Figura 14. Compañías con mas ventas en el mercado farmacéutico mundial.

9. ¿Cómo esta estructurado el mercado farmacéutico actual?

Del mercado farmacéutico actual, lo primero que es interesante revisar es la distribución de ventas anuales en función del área geográfica. La figura 15 muestra los datos recogidos en un trabajo reciente^[15], donde se muestra como en 2001, Estados Unidos y Canadá absorbieron el 50% de las ventas mundiales, Europa el 24% y Japón el 13%.

El resto del mundo contribuye al mercado mundial con porcentajes mínimos en relación con las áreas predominantes. El crecimiento de los mercados en relación con el año anterior, muestra como las zonas consumidoras principales tienen también un mayor dinamismo en el crecimiento, mientras que las zonas de menor consumo tienen un crecimiento inferior, con

**MERCADO FARMACEUTICO
VENTAS GLOBALES Y CRECIMIENTO
(2001)**

MERCADO	VENTAS 2001 (1000 Mill \$)	%VENTAS	%CRECIMIENTO
USA y Canada	181,8	50	17
Europa	88,0	24	10
Japón	47,6	13	4
Asia, Africa, Australasia	27,9	8	9
América Latina	18,9	5	0,1
TOTAL	364,2	100	12

Figura 15. Mercado farmacéutico mundial.

El fármaco y su desarrollo: diez preguntas y una consideración

excepción de la zona de Asia, Africa y Australasia, donde el crecimiento en la zona asiática se hace notar en un aumento de consumo relativamente elevado.

Una visión alternativa^[16] presenta la contribución a las ventas mundiales en un periodo de doce meses –Jul 2004 a Jun 2005–, y los resultados aparecen en la figura 16. Como detalles mas significativos aparece el liderazgo de Estados Unidos en el mercado –45%–, con un crecimiento –en relación con los doce meses anteriores– moderado. Después aparece Japón –11%– y, a continuación los países más grandes

de la Unión Europea: Alemania, Francia, Reino Unido e Italia. España aparece como séptimo mercado mundial.

Es de destacar la aparición de China, como noveno mercado, con un crecimiento anual de un 30%, que parece augurar una rápida subida en las posiciones de la clasificación. Es llamativo, para darse una idea de la concentración de mercado existente, como los diez primeros mercados mundiales suman un 81,9% de un mercado mundial de unos 550.000 millones de dólares.

10. ¿Cuáles son los farmacos líderes en ventas?

En cuanto a los fármacos que son líderes del mercado, haciendo uso de los mismos datos que en el caso anterior (16), la figura 17 muestra los diez primeros, con Atorvastatina en primera posición en los últimos años. No solo es interesante la cifra total de ventas de cada producto en el periodo Jul 2004-Jun 2005, sino la última columna de la derecha, que muestra la tendencia de las ventas en el periodo de doce meses anterior. Desde este criterio, se separan muy fácilmente productos todavía en fase ascendente, –recordando la figura 9–, como Atorvastatina –12–, Esomeprazol –21–, la asociación Fluticasona& Salmeterol –22– o la Risperidona –14–, que muestran aumentos de dos dígitos. Frente a estos productos, es posible diferenciar los que están en fase descendente, bien por tener competidores en el mercado o por estar a final de patente, como Simvastatina (-8%), Amlodipino (0%), Olanzapina (-7%), Lansoprazol (-1%), o Eritropoietina (-9%), todos ellos con cambios en ventas cero o negativos.

En la figura 18 aparece un listado que recoge las estructuras químicas de los mismos productos. Pertenecen a diez empresas distintas –en algunos casos con asociación de empresas para desarrollar y explotar un mismo producto– y a ocho grupos terapéuticos diferentes, pero de los once productos –dos forman una asociación– uno es un producto biotecnológico, con una estructura de proteína relativamente grande, mientras que los demás son moléculas "pequeñas", ocho de ellas con sistemas heterocíclicos, confirmando una tendencia histórica de los productos farmacéuticos.

11. Una consideración, o de cómo las circunstancias hacen variar la cotización de las acciones.

Como se indicó anteriormente, es característico del paso de la fase III clínica a la comercialización de un producto, la multiplicación extraordinaria del número de pacientes que lo utilizan. Mientras en las fases clínicas el producto en desarrollo puede ser utilizado sobre unos 2–3000 pacientes, al comercializar-se esta cifra puede multiplicarse por 10 ó 20 en muy poco tiempo. Los pacientes, en el caso del producto comercializado, están distribuidos por todo el mundo, y en condiciones físicas muy desiguales, como nadie hubiese podido prever.

**MERCADO FARMACEUTICO
10 PRIMEROS PAISES
VENTAS GLOBALES Y CRECIMIENTO
(JUL 2004-JUN 2005)**

MERCADO	VENTAS (1000 Mill \$)	%VENTAS	%CRECIMIENTO
USA	246,4	44,7	7
Japón	60,0	10,9	3
Alemania	31,2	5,7	6
Francia	30,3	5,5	7
Reino Unido	20,3	3,7	3
Italia	19,4	3,5	0
España	14,8	2,7	8
Canada	12,7	2,3	10
China	8,6	1,6	30
Méjico	6,9	1,3	11
TOTAL	450,6	81,9	6

Figura 16. Estructura del mercado farmacéutico: principales países.

**MERCADO FARMACEUTICO
10 PRODUCTOS MAS VENDIDOS
(JUL 2004-JUN 2005)**

FARMACO	COMPAÑIA	INDICACION	VENTAS 2004-5 1000 Millones \$	% CREC.
1 Atorvastatina	Pfizer	Hipercolesterolemia	12,7	12
2 Simvastatina	Merck & Co.	Hipercolesterolemia	5,6	-8
3 Clopidogrel	Sanofi-Aventis	Arterioesclerosis	5,5	3
4 Esomeprazol	AstraZeneca	Úlcera gástrica	5,3	21
5 Fluticasona& Salmeterol	GlaxoSmithKline	Asma	5,2	22
6 Amlodipino	Pfizer	Hipertension	4,9	0
7 Olanzapina	Lilly	Esquizofrenia	4,9	-7
8 Lansoprazol	Takeda/Abbott	Úlcera gástrica	3,9	-1
9 Eritropoietina	J & J/Amgen	Anemia	3,9	-9
10 Risperidona	Johnson & Johnson	Esquizofrenia	3,8	14
DIEZ PRIMEROS			55,7	7

Figura 17. Mercado farmacéutico: productos líderes en ventas.

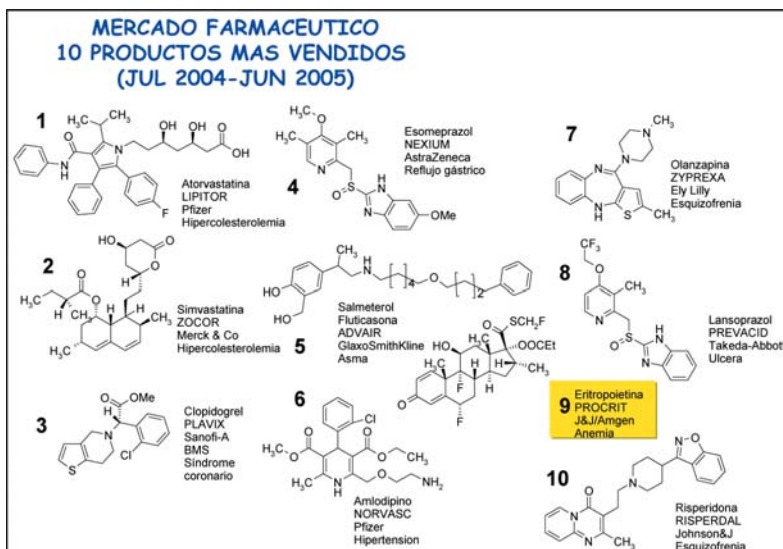


Figura 18. Mercado farmacéutico: productos líderes en ventas.

En este momento, el mayor temor de cualquier empresa es la aparición de efectos tóxicos inesperados, que la obliguen a retirar el producto del mercado y a hacer frente a las reclamaciones de los afectados.

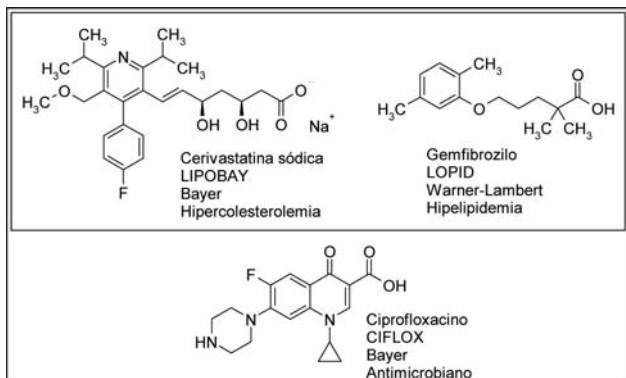


Figura 19. Año 2001: vaivenes en los productos de Bayer.

Estas situaciones, así como otros vaivenes de la realidad, hacen tambalearse a las empresas farmacéuticas actuales, reflejándose muy especialmente en sus cotizaciones bursátiles. Como ejemplo, la empresa alemana Bayer vió, en Agosto de 2001, como se hundía el valor de sus acciones, al comprobar que, pacientes que utilizaban su producto Cerivastatina –un inhibidor de la síntesis de colesterol que se utilizaba para reducir la hipercolesterolemia– fallecían cuando asociaban el tratamiento con Gemfibrozilo (Fig. 19), desarrollando un síndrome denominado rhabdomyolisis, en el que células musculares se rompían liberando su contenido al torrente sanguíneo, y provocando un fallo renal, mortal en muchas ocasiones. Las reclamaciones de los afectados han continuado estos años, deteriorando la posición de Bayer en el mercado^[17]. Sin embargo, un mes después, en Septiembre de 2001, se produjo el 11-S en Nueva York, y con ello aumentó, entre otras cosas, el temor al bioterrorismo, en concreto al ántrax, incrementándose enormemente las ventas y la demanda de Ciprofloxacino, el mejor producto contra esta infección^[18,19]. La compañía, en un mes, recuperó su cotización en bolsa, e incluso tuvo dificultades para satisfacer la demanda de producto.

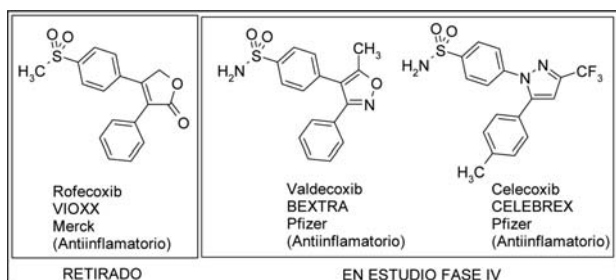


Figura 20. Año 2004: riesgos de en uso de inhibidores de COX-2.

En Septiembre de 2004, Merck sufrió una devaluación de sus acciones en un 50% por causa de Rofecoxib, un inhibidor de COX-2 (antiinflamatorio) que se comprobó que produce aumento del riesgo de accidentes cardiovasculares, tales como ataque cardíaco, en pacientes bajo tratamiento (Fig. 20)^[20]. Este efecto apareció con el producto ya en el mercado, y llevó a su retirada inmediata por la compañía, que está recibiendo desde entonces reclamaciones de los afectados.

A finales de 2004, la FDA y las autoridades europeas lan-

zaron una revisión sobre los datos clínicos de pacientes tratados con inhibidores de COX-2 análogos, lo que inmediatamente puso bajo observación a Valdecoxib y Celecoxib. De ninguno de los dos productos se ha demostrado aumento de riesgo cardiovascular, pero ambos están siendo sometidos a estudios clínicos mas amplios para descartar estos efectos. Recientemente, la FDA ha alertado sobre los inhibidores de COX-2 en general, recomendando su uso con precauciones, y obligando a la inclusión de avisos sobre riesgos en toda la documentación relativa a estos fármacos, incluyendo los prospectos con que se comercializan^[21].

Como último ejemplo, la evolución en el mundo de la gripe aviar, a lo largo de 2005, ha desatado la demanda del principal producto aplicable, un bloqueante de la neuraminidasa viral, llamado Oseltamivir fosfato o Tamiflu, de la compañía Roche^[22, 23]. La síntesis a gran escala del producto es difícil por el momento, y parte del ácido (-)-shikímico, un producto natural obtenido del anís estrellado, y no disponible en gran escala. Ante la previsible demanda, la compañía ha desarrollado, en colaboración con J. W. Frost, de la Michigan State University, una cepa de *Escherichia coli* capaz de producir ácido (-)-shikímico a partir de glucosa (Fig. 21).

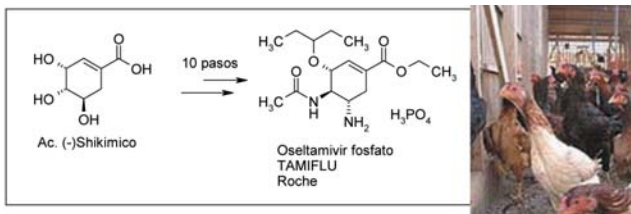


Figura 21. Año 2005: la gripe aviar y su tratamiento.

Todo esto, y los desarrollos sintéticos alternativos para intentar producir grandes cantidades del producto, han hecho subir las expectativas sobre la compañía, reflejándose en su cotización en las bolsas mundiales.

¿Es posible aguantar este ritmo de sobresaltos en las grandes compañías farmacéuticas? Es evidente que hoy, la industria farmacéutica vive como nunca antes, bajo la presión de la noticia. Y en función de lo que la noticia genera en la opinión pública, así cambian las expectativas de la empresa, su cotización y su cuenta de resultados.

Por otra parte, como se ha indicado a lo largo del artículo, el desarrollo de un nuevo fármaco es un proceso largo y costoso, por lo que los nuevos fármacos son cada vez más caros, y por ello menos accesibles a grandes capas de población. Todos estos aspectos han generado en la industria una cierta sensación de crisis. Es imprescindible un gran salto tecnológico que altere cualitativamente los procesos de desarrollo, abaratándolos. De momento, las empresas farmacéuticas están buscando alternativas en los productos biotecnológicos. ¿Será esta una vía de cambio?, esperamos.

Estas y otras cuestiones conforman un mercado muy peculiar, de alta tecnología, que afecta a la salud de la humanidad, y en la que la química suministra una parte sustancial de las herramientas de innovación necesarias. Y esta innovación –que implica la generación de nuevos fármacos mejorados– es una demanda, no sólo de los médicos o de los servicios de salud, sino de la sociedad entera. Porque no sólo la humanidad sigue teniendo enfermedades sin tratamiento, sino que además, prácticamente ninguno de los fármacos que utilizamos actualmente es cien por cien seguro, hasta el punto de que no requiera ya mejora alguna.

El fármaco y su desarrollo: diez preguntas y una consideración

Referencias

- [1] Wikipedia <http://es.wikipedia.org>
- [2] Menendez, J. C., Avendaño, C. en "Introducción a la Química Farmacéutica" Avendaño, C. Coord., 2ª Ed. 2001, pag. 1.
- [3] Delgado, A., Minguillón, C., Joglar, J. "Introducción a la Química Terapéutica" 2ª Ed., pag. 1.
- [4] En inglés, INN (International Non-Proprietary Names) *WHO Drug information*, **2002**, 16, 194.
- [5] "To Market, To Market" *Ann. Rep. Med. Chem.* **1991–2004**. Recopilación de los autores.
- [6] Class, S. "Pharma Reformulates" *Chem. & Eng. News*, **2005**, Dec. 5, 15.
- [7] Ng, R. "Drugs: from discovery to approval" Wiley-Liss **2004**, 3.
- [8] *Investigational New Drug Application (IND)*. Después de completar el desarrollo preclínico, la compañía presenta a la FDA el IND, que incluye los resultados obtenidos hasta el momento, solicitando autorización para comenzar las fases clínicas. El IND se hace efectivo si en 30 días no se deniega por la FDA. En Europa, se presenta, desde 2004, y con un carácter muy similar, el Investigational Medicinal Product (IMP). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, <http://www.agemed.es>. European Medicines Agency (EMA), <http://www.emea.eu.int>. Food and Drug Agency (FDA), <http://www.fda.gov>.
- [9] Se denomina como tal aquel fármaco que ha consumido su periodo de patente, y por ello, puede ser fabricado, tanto él como sus medicamentos derivados, por otras empresas. Díez, M. V., Errecalde, M. F. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* **1998**, 22, 68.
- [10] Littlehales, C., *Modern Drug Discovery* **1999**, Jan-Feb, 21.
- [11] Ng, R. "Drugs: from Discovery to Approval" Wiley-Liss **2004**, 10.
- [12] Reuben, B. G., Wittcoff, H. A. "Pharmaceutical Chemicals in Perspective" **1989**, J. Wiley.
- [13] a) DiMasi, J. A., Hansen, R. W., Grabowski, H. G., *J. Health Economics*, **2003**, 22, 151. b) Ezzel, C., "The price of pills", *Scientific American*, **2003**, July, 25.
- [14] Class, S., "Health Care in Focus" *Chem. & Eng. News*, **2004**, Dec. 6, 19.
- [15] Class, S., "Pharma Overview" *Chem. & Eng. News*, **2002**, Dec. 2, 39.
- [16] Class, S., "Pharma Rephormulates", *Chem. & Eng. News*, **2005**, 5 Dic., 15.
- [17] Tuffs, A., "Bayer faces shake up after Lipobay withdrawn" *Brit. Med. J.* **2001**, 323, 828.
- [18] "Business Concentrates" *Chem. & Eng. News*, **2001**, 22 Oct., 15.
- [19] Short, P. L., "Bayer Seeks the Right Formula" *Chem. & Eng. News*, **2002**, Jan. 14, 11.
- [20] Marx, V., "Similar Medicines, Different Message" *Chem. & Eng. News*, **2004**, Oct. 25, 15.
- [21] Marx, V., "Doubts Escalate over Painkillers" *Chem. & Eng. News*, **2005**, Jan. 3, 7.
- [22] Hileman, B., "Preparing for Avian Flu" *Chem. & Eng. News*, **2005**, Apr. 4, 47.
- [23] Yarnell, A., "Complexity of Tamiflu Manufacturing May Hamper on Demand Production" *Chem. & Eng. News*, **2005**, Aug. 29, 22. (El otro producto aplicable es Relenza, de GlaxoSmithKline)



Convocatoria

La Sociedad Cubana de Química (SCQ) y la Federación Latinoamericana de Asociaciones Químicas (FLAQ) se complacen en anunciar el **XXVII Congreso Latinoamericano de Química** que, junto al **VI Congreso Internacional de Química e Ingeniería Química**, se efectuará en La Habana, Cuba, del **16 al 20 de octubre de 2006**, en el Palacio de Convenciones de La Habana, con el tema principal de "Química por la Vida".

El Comité Científico Asesor Internacional y el Comité Organizador garantizarán un Programa Científico del más alto estándar, dentro del que se incluirá la participación de varios Premios Nobel de Química en años recientes, así como un amplio Programa Cultural, cubano y latinoamericano, que seguro estamos serán del agrado de todos los visitantes a La Habana.

Comités Organizadores

Presidencia de Honor

José R. Balaguer Cabrera, *Ministro de Salud Pública*
Ulises Rosales del Toro, *Ministro del Azúcar*

María del Carmen Pérez, *Ministro en función de la Agricultura* .
Fernando Vecino Alegret, *Ministro de Educación Superior*
Luis I. Gómez Gutiérrez, *Ministro de Educación*
Fernando González Bermúdez, *Ministro en función de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente*
Ismael Clark Axer, *Presidente, Academia de Ciencias de Cuba*
Juan Vela Valdés, *Rector, Universidad de La Habana*

Presidente

Alberto J. Núñez Sellés, *Presidente, Sociedad Cubana de Química*
C-e: alberto.nunez@cqf.sld.cu
Fax. (537) 273 6471

Secretaría Ejecutiva

Anais Linen Pérez, *Centro de Química Farmacéutica.*
C-e: anais.linen@cqf.sld.cu

Organizador Profesional

Angel Salabarría Lay, *Palacio de Convenciones de La Habana.*
C-e: angel@palco.cu