

Índice

ARS PHARMACEUTICA

Volumen 41, número 2; 145-233, 2000

ISSN: 0004-2927

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- GALLO, M. A.; DÍAZ, J. J.; CAMPOS, J.; ENTRENA, A.; DOMÍNGUEZ, J. F. Y ESPINOSA, A.: Los nuevos retos de la industria farmacéutica 149-157
- MARTÍNEZ, A. J. Y BLANCO, I.: Formación e identificación de carbamato de etilo en bebidas alcohólicas y alimentos fermentados 159-165

TRABAJOS ORIGINALES

- GALLARDO, V.; RUIZ, M^a A.; PARERA, A. Y HERNÁNDEZ, A.: Radiaciones solares: tipos y efectos 167-176
- RODRÍGUEZ LÓPEZ, M. A.; LÓPEZ MARTÍNEZ, M. C. Y BLANCA HERRERA, R. M.: Comercialización de los nuevos alimentos obtenidos por biotecnología 177-181
- KHALID, R. Y NAWAZ, M.: Cinéticas de absorción y disposición de tabletas de levofloxacina en voluntarios humanos 183-187
- OLIVAS ARROYO, C.; DUART DUART, M. J. Y MORENO FRIGOLS, J. L.: Cinética y equilibrio de la competición trazador-analito en radioinmunoanálisis de androstendiona ... 189-202

ACTIVIDADES DE LA FACULTAD 203-209

ACADEMIA IBEROAMERICANA DE FARMACIA
RAMOS-CORMENZANA, A.: Microorganismos Halófilos: Potencial Biotecnológico e interés farmacéutico 211-227

CRÍTICA DE LIBROS 229-231

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES 233

Los nuevos retos de la industria farmacéutica

New challenges of the pharmaceutical industry

GALLO, M. A.¹; DÍAZ, J. J.; CAMPOS, J.; ENTRENA, A.; DOMÍNGUEZ, J. F. Y ESPINOSA, A.

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia, c/ Campus de Cartuja, s/n.
18071 Granada. e-mail: magallo@ugr.es; fax: 958-243845

RESUMEN

En este trabajo se analizan los distintos retos de la industria farmacéutica moderna. La elevada competitividad del sector farmacéutico y las nuevas regulaciones dictadas por los diferentes gobiernos u organismos encargados de velar por la salud pública han generado la necesidad de idear nuevas vías en el descubrimiento de nuevos medicamentos. Por una parte, el diseño racional de fármacos ha adquirido un enorme protagonismo y, por otra, el desarrollo de la robótica han potenciado el desarrollo de la química combinatoria y del tamizado de alta producción. La futura industria farmacéutica debe ser más dinámica e innovadora. Uno de sus fenómenos observados ha sido el elevado número de fusiones de empresas farmacéuticas, ante la necesidad de reducir los costes de los productos.

PALABRAS CLAVE: diseño racional de fármacos, fusiones en el sector farmacéutico, gasto farmacéutico, genéricos.

ABSTRACT

Diverse challenges of the modern pharmaceutical industry are analysed in this paper. High competitiveness in the pharmaceutical sector and new regulations dictated by the different governments or organizations in charge of watching over public health have generated the need to devise new ways in the discovery of new drugs. On one hand, the rational drug design has acquired a leading role and on the other, the development of robotics has prompted the development of combinatorial chemistry and high production screening. The pharmaceutical industry of the future must be more dynamic and innovating. One of the observed phenomena has been the merging of a number of pharmaceutical fusions faced to the necessity of reducing production costs.

KEY WORDS: rational drug design, merging of firms in the pharmaceutical sector, pharmaceutical cost, generic drugs.

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica tiene un continuo y obligado compromiso para descubrir, desarrollar y comercializar nuevos medicamentos bien, con el objetivo de llenar un vacío terapéutico a ciertas patologías o, en otros casos, tratar de mejorar alguna farmacoterapia no enteramente satisfactoria. Sin embargo, el camino de un medicamento desde el descubrimiento de su principio activo hasta su aparición en el mercado farmacéutico es enormemente largo, muy tortuoso y económicamente bastante caro. Este dilata-

do proceso lleva emparejado, como promedio, la síntesis y evaluación biológica de unos 10.000 compuestos durante un período de doce años y con un coste empresarial de unos cien mil millones de pesetas. El esfuerzo científico también es monumental ya que requiere equipos multidisciplinares (químicos, bioquímicos, biólogos moleculares, farmacólogos, galénicos, tecnólogos y biotecnólogos) y pese a todo el éxito final, tanto en rentabilidad terapéutica como económica, no está ni mucho menos asegurado cuando se deci-

¹ Conferencia pronunciada en los Actos de la Festividad de la Patrona de la Facultad de Farmacia de Granada el 8 de diciembre de 1999.

de iniciar la aventura científica e industrial que supone la investigación y desarrollo de un medicamento ya que, en contadas ocasiones, la apuesta inicial se ve coronada con el éxito de encontrar un *prototipo* de fármaco, o *cabeza de serie*, que se convierta en un tratamiento estándar para una enfermedad concreta. Sólo así, la compañía farmacéutica recuperará la fuerte inversión y tendrá unos pocos años para obtener beneficios que, en algunos casos, son ciertamente millonarios.

Esta serie de hechos, unidos al incremento de la competitividad empresarial del sector farmacéutico y a las nuevas regulaciones dictadas por los diferentes gobiernos u organismos encargados de velar por la salud pública, ha generado la necesidad de idear nuevas vías, más aceleradas y eficaces, en el descubrimiento de nuevos medicamentos. Y si bien es cierto que cada nuevo fármaco tiene su propia historia, diremos que las viejas estrategias de un hallazgo azaroso de nuevos prototipos ya han sido desplazadas por otras técnicas de cierta racionalización tales como la manipulación molecular de cabezas de serie o las basadas en diferentes planteamientos bioquímicos y farmacológicos.

Un ejemplo clarificador lo tenemos en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América cuando, en 1960, inició un programa de *screening* antitumoral, analizando diferentes productos aislados de la recolección de plantas en diversos continentes. Se examinaron alrededor de unas 15.000 especies vegetales, realizándose ensayos de actividad en unos 125.000 extractos de planta, obteniéndose resultados positivos en tan solo dos ocasiones: el taxol, un sesquiterpeno tricíclico procedente del extracto de la corteza de un tejo del pacífico y la comptotecina, un alcaloide pentacíclico aislado de un árbol chino de hoja caduca. Evidentemente estos resultados no los puede soportar ninguna compañía farmacéutica, donde la innovación se ha convertido en una condición esencial del progreso terapéutico y la renovación de su arsenal farmacológico es vital para su propia subsistencia empresarial y comercial.

Como consecuencia de estos hechos diremos que los métodos que se han venido comparando con ciertas *ruletas terapéuticas* se han visto desplazados por otras técnicas sorprendentes basadas en el *diseño racional de fármacos*. Así, ciertas estructuras o grupos funcionales han sido asociados con determinadas acciones biológicas,

bien sea por sí mismas o potenciando la acción de otros fragmentos de la molécula original. Este tipo de análisis estructural ha dado lugar a la definición de constantes de sustituyentes y parametrizaciones de los diferentes descriptores fisicoquímicos, que han permitido desarrollar diversos métodos de modelización molecular y los correspondientes análisis de regresión lineal con los que se resuelve la cuantificación en las relaciones estructura actividad (metodología QSAR). De esta forma se ha llegado a la consecución de una enorme cantidad de datos estructurales sobre farmacóforos, topologías (2D), topografías (3D), distintos aspectos espacio-temporales (análisis conformacional, equilibrios tautoméricos, flexibilidad dinámica) y diferentes interacciones con el propio medio del entorno molecular. Dichos datos se encuentran almacenados bajo la denominación de auténticas *librerías* en la memoria de los ordenadores, de distintos centros y compañías farmacéuticas.

Por otro lado, con el desarrollo de la robótica y la miniaturización de los métodos de ensayo, se ha hecho posible la microsíntesis de gran cantidad de moléculas por combinación de una colección de entidades básicas. Si se dispone, por ejemplo, de x moléculas de construcción y se realizan y etapas de condensación, en el proceso final se habrán obtenido x^y compuestos diferentes. Esta técnica que en su formato normal se hace en bandejas con 40-90 micropocillos, realizándose todas las funciones de una forma mecánica, bajo soporte sólido o disolución homogénea y con la ayuda o no de grupos protectores fotosensibles, se viene denominando síntesis o *química combinatoria*. Esta misma técnica también se ha aplicado, en lo que se denomina *screening de alta producción*, para la determinación de las actividades de los diferentes fármacos en ensayos de fijación de radioligando, medidas de inhibiciones enzimáticas o recuentos en cultivos celulares.

Ahora bien, los fármacos no ejercen su acción si no se unen, de una forma reversible o no, a una determinada *diana* mediante varias interacciones moleculares de tipo fisicoquímico, que a su vez son de una marcada especificidad y con un evidente grado de complementariedad según los postulados quimioterápicos de Paul Ehrlich y el símil de Emil Fischer sobre la llave y la cerradura. Las dianas preferentes son enzimas, receptores celulares, proteínas transportadoras,

canales iónicos o diferentes señales de transducción. En consecuencia, los aportes científicos conseguidos con los avances realizados en la bioquímica y farmacología molecular, la microbiología e inmunología, y el desarrollo de la tecnología génica o la lectura del código genético han permitido clarificar los verdaderos mecanismos de acción de los fármacos así como también la secuenciación y la determinación de las estructuras tridimensionales de sus respectivas dianas farmacológicas.

Nacen así nuevos y sencillos modelos biológicos que van a permitir el diseño racional de fármacos asistido por ordenador. Por ejemplo, se pueden estudiar con relativa rapidez la unión de un radioligando específico (*binding*) a un receptor de membrana o la medición de las variaciones de las concentraciones del calcio citosólico en un cultivo celular, cargado con una sonda fluorescente, en respuesta a la activación de un determinado receptor o canal iónico. Cuando con estas estrategias se encuentren moléculas activas, se utilizarán como modelo estructural para el estudio de la aproximación e interacción (*docking/licking*) del ligando en el centro activo o la bolsa de enlace del sistema receptorial. Este modelo admite el análisis de la complementariedad geométrica y la caracterización de las distintas interacciones electrónicas del ligando o sus respectivos derivados con la correspondiente diana de tal modo que, mediante complejos cálculos mecánico-cuánticos, se diseña el ligando óptimo y permite obtener un nuevo compuesto que, una vez optimizado, constituirá un nuevo fármaco con las propiedades farmacológicas adecuadas.

Otras veces ocurre que el sistema receptorial está bien caracterizado desde el punto de vista farmacológico o bioquímico, pero se desconoce su estructura macromolecular bien por problemas de aislamiento y purificación o por falta de cristalización para su posterior estudio de difracción de rayos X. Cuando esto sucede el diseño será a la inversa; a partir de una *serie o set* de ligandos selectivos de dicha diana se recoge la información molecular que los compuestos tienen en común, a pesar de ser estructuras químicas diferentes, con el objetivo de describir diferentes puntos de unión e interacciones que sugieran un *tratado de mapas receptoriales* (recognition site mapping) de gran utilidad para posteriores estudios. Un ejemplo de este tipo lo tenemos en la enorme complejidad y diversidad de los re-

ceptores serotoninérgicos que han permitido encontrar fármacos altamente selectivos con claras indicaciones en el tratamiento de la ansiedad (buspirona; 5-HT_{1A}), la migraña (sumatriptan; 5-HT_{1B/D}), la hipertensión y el ángor (ketanserina, 5-HT₂), la esquizofrenia (risperidona, 5-HT₂/D₂), la emesis secundaria provocada por la quimioterapia antineoplásica (ondansetróna; 5-HT₃) o la motilidad intestinal (cisaprida; 5-HT₄).

Sin embargo, la futura farmacoterapia del siglo XXI será fruto de nuevas metodologías emergentes que se están desarrollando en la actualidad. Así hablaremos de *biofármacos* como productos biotecnológicos que abarcan desde las proteínas recombinantes hasta los anticuerpos monoclonales y que proceden de cultivos celulares que se comportan como auténticos *obreros químicos* o la denominada *granja farmacéutica*, a través de animales y plantas transgénicas. También nos referiremos a otros nuevos fármacos, los *farmacogenes*, mediante terapia génica en células somáticas y germinales dirigidas hacia las células enfermas a través de vectores o transportadores de genes. La era genómica y el desarrollo del proyecto Genoma Humano, que se espera concluya en el año 2005 y con unos costes totales de unos tres mil millones de dolares (el mayor proyecto de investigación conocido hasta ahora), permitirá desarrollar las vacunas génicas y el tratamiento de una serie de enfermedades monogénicas (Corea de Huntington, fibrosis quística, retinosis pigmentaria, etc...) mediante la transferencia del gen terapéutico que normalmente es una copia correcta de un gen defectuoso causante de la patología que se pretende corregir, pero también puede ser un gen que produzca un ARN con actividad catalítica (ribozima) o un oligonucleótido antisentido capaz de unirse específicamente, bien al ARN mensajero o, bien a la región del ADN correspondiente al gen que se pretende bloquear, formando en este último caso una triple hélice que impide su transcripción.

Ante este último horizonte de una gran acumulación de datos moleculares y genéticos se plantean ciertos problemas en la propia capacidad de memoria de los diferentes sistemas informáticos y las librerías (*quimiotecas o genotecas*) que almacenan los distintos datos científicos. Hasta ahora hemos venido hablando de la mimetización o del tratamiento aleatorio de combinaciones moleculares, peptídicas o nucleosídicas, basadas en un criterio de similitud secuencial o

molecular. Hoy día, sin embargo, se habla de un banco de datos en *librerías virtuales* ordenadas según criterios de diversidad ya que, como comentábamos en la química combinatoria, los ordenadores permiten hacer combinaciones virtuales (a la que se denomina *química del silicio*) y darán una gran información sin tener que obtener realmente todos los productos o secuencias que se estén diseñando.

Si bien resulta fácil afirmar que dos objetos son idénticos, no lo es tanto indicar en qué se diferencian. Así, por ejemplo, si se pretende describir a la humanidad bajo el punto de vista de la diversidad podremos decir que todos los seres humanos pertenecen a la misma especie, con lo cual son todos idénticos y su diversidad es nula. Ahora bien, si aplicamos el criterio de una dife-

renciación por el sexo se establecen dos grupos y si se afinan todavía más sus características, hasta llegar al código genético, se podrá llegar a la conclusión de que la especie humana está constituida por varios miles de millones de individuos, todos diferentes entre sí. Pues bien, asimilado el ejemplo anterior, diremos que es así como en el futuro se podrá almacenar un gran banco de datos dependiendo de lo restrictivo o no del criterio aplicado en la *diversidad molecular* o *genómica*. Llegaríamos así, en un hipotético caso, a inducir la síntesis de *proteínas de diseño* pudiendo hacer posible la generación de anticuerpos biespecíficos, cuyos dos brazos reconocieran elementos diferentes, por un lado se uniría a una célula tumoral y por el otro reconocerían una célula asesina (*killer*) del sistema inmunitario.

FUSIONES FARMACÉUTICAS

La industria farmacéutica nace como consecuencia de la gran demanda social del uso masivo de medicamentos que hace inviable la producción artesanal de las viejas recetas magistrales elaboradas por los farmacéuticos en sus reboticas. Sin embargo no es un logro particular sino que deriva de la explosión comercial en el mercado de los colorantes, cuando en la segunda mitad del siglo XIX un joven de 18 años William Henry Perkin descubre un nuevo colorante, la mauveína, con el que se inicia en Londres una floreciente industria química de colorantes que posteriormente se extendería por Europa, principalmente en Alemania y Suiza. Nacen así los grandes laboratorios europeos, tal y como indican los grandes titulares de la prensa británica en 1917 «*Colorantes y medicamentos deben ser asociados. Todo lo que sirva para la fabricación de colorantes sirve directamente para la salud nacional*», fundándose los célebres laboratorios ICI, hoy denominados Zéneca; o Bayer, Merck, Hoechst (en Alemania) y Ciba, Sandoz, Hoffman-La Roche, Geigy (en Suiza).

La segunda guerra mundial creó dificultades insuperables para la consecución de productos químicos y farmacéuticos, que hasta entonces procedían de Europa, de tal modo que la incipiente industria farmacéutica americana tuvo que modificar el enfoque y sus propias estructuras, dando lugar a las grandes multinacionales tales como Lilly, Searle, SmithKline & French, Squi-

bb, Upjohn, Abbot, Pfizer, etc..., cuyo liderazgo ya no lo han perdido, transformándose en uno de los mercados más dinámicos e innovadores de la estructura productiva, junto a los sectores de la aeronáutica, la informática y la automoción. A título de ejemplo baste decir que la industria farmacéutica innovadora gastaba en 1964, excluyendo capital empresarial, 500 millones de dólares, pasando en 1988 a unos 15.000 y, en la actualidad, se sobrepasan los 30.000 millones.

En cuanto a las cifras del mercado farmacéutico mundial diremos que en los inicios del próximo milenio se estiman en 300.000 millones de dólares a precios de venta del fabricante. Los Estados Unidos, Europa Occidental y Japón acaparan cerca del 82% del mercado mundial de los medicamentos aunque sólo tienen el 15% de la población. El mercado está repartido de la siguiente forma: Estados Unidos, un 33%; Europa, 29%; Japón, 18%; América Latina, 7% y el resto del mundo un 13%. Desgraciadamente, a la vista de todos estos datos, tendríamos que decir que quien más investiga y utiliza ese bien preciado que es el medicamento son precisamente los países y sociedades con un gran desarrollo económico y una consolidada calidad de vida o estado de bienestar. Esta disfunción existente entre la capacidad financiera para encontrar solución farmacéutica al tercer mundo, ya que no se trata de un problema de escasez de arsenal terapéutico sino de un déficit financiero, y la falta de distri-

bución de ciertos medicamentos que no llegan a los países subdesarrollados mientras que sí lo hacen, mediante un agresivo marketing farmacéutico, en exceso a las economías internacionales con un sólido desarrollo financiero e industrial hace que nos preguntemos si el futuro del sector farmacéutico necesita una industria del medicamento nueva para una sociedad diferente.

En efecto, las tendencias de la moda también se reflejan en el mercado de los laboratorios de medicamentos. Podríamos afirmar que la pasarela farmacéutica, al igual que nuestras pasarelas de moda Cibeles o Gaudí, impone su estilo. Que un medicamento esté bien diseñado, que siente bien y que tenga un precio razonable es una premisa que lo mismo sirve para una prenda de vestir que para un fármaco. En los tiempos de postguerra bastaba con tener un equipamiento para verano y otro para invierno que se repetían año tras año. En materia de salud, los ciudadanos de a pie no sabían de medicamentos: había pocos y el nombre sólo lo conocían los médicos. Actualmente los laboratorios y las pasarelas marcan las pautas de cada temporada con la crucial ayuda de los visitantes médicos, anuncios publicitarios y las comunicaciones de resultados en congresos y prensa científica. Los consumidores tienen más información y demandan más y mejor calidad de vida. El usuario del sistema sanitario llega a la consulta del médico de cabecera sugiriendo que le receten tal o cual medicamento con la coletilla de «me han dicho que ha salido una cosa nueva que va muy bien para lo mío».

Existen productos estacionales o de temporada. Con los fríos llegan los abrigos y los antigripales; la primavera trae las camisetas y los antihistamínicos. *El fondo del armario* es una selección de prendas básicas con las que salvar situaciones diversas. En todos los hogares siempre existe un botiquín básico: analgésicos, antiinflamatorios, laxantes, antiácidos, antimicrobianos, vitaminas y reconstituyentes. La mayoría añade un antibiótico. Administrarse sin prescripción facultativa una amoxicilina o su versión renovada asociada, con ácido clavulánico o sulbactam, es como ponerse un vestido de fiesta para ir al mercado, con el problema añadido de que cuando realmente se necesita el modelo exclusivo ya no causará el impacto deseado porque está demasiado visto. También cada edad tiene su moda, las mamás prevenidas compran a

sus hijos el chandal o las deportivas para ir al colegio y paracetamol para bajar fiebres inoportunas. Cuando todavía son bebés saben que periódicamente han de ponerse al día en "bodys" y calendario vacunal.

El avance moderno consigue que las modas se sucedan en poco tiempo: en menos de 10 años la cimetidina tuvo que ceder paso a la ranitidina o famotidina y éstos, a su vez, ven como los inhibidores de la bomba de protones (*prazoles*) intentan hacerse un hueco como antiulcerosos. También las estrellas de la pasada temporada, tales como fluoxetina (inhibidor de la recaptación de serotonina) y sildenafil (inhibidor de la fosfodiesterasa que corrige la disfunción eréctil), podrían verse desbancados pronto por nuevas novedades como fármacos antiobesidad (*orlistat*), antilipemiantes (estatinas), antialopécicos (*finasterida*) o la familia de los *sartanos* (inhibidores selectivos de los receptores AT₁ de la angiotensina II, muy empleados como antihipertensivos), los *lukast* (agentes antiasmáticos que actúan como antagonistas potentes de los receptores de leucotrienos) y, últimamente, los *coxib* (nuevos antiinflamatorios que inhiben selectivamente la COX-2).

Desde el punto de vista financiero las épocas de crisis agudizan el ingenio del consumidor: los jóvenes acuden a Zara y el Sistema Nacional de Salud a los genéricos, buscando productos de plena vigencia a precios razonables. No obstante, para grandes ocasiones merece la pena gastarse los dineros y así para una migraña utilizamos los *triptanes* que aunque resultan caros, como un diseño de Armani, son de eficacia inmediata. También se encuentra el modelo que te deslumbra en el escaparate pero que cuando te lo pones compruebas que te sienta fatal, como ocurre con las benzodiacepinas, que son una tentación en épocas de estrés o insomnio pero que, sin el debido control médico, pueden llegar a convertirse en la peor pesadilla de la adicción.

Pues bien, una vez hecha esta jocosa comparación de la industria farmacéutica con el competitivo mundo de la moda debemos decir que el mercado farmacéutico ha entrado en una espiral de violencia y agresividad desconocida hasta ahora en otros sectores del consumo. La industria ha endurecido su política y sobreexplota la prescripción con técnicas cada vez más sofisticadas, la distribución se expande tratando de arrebatar cuotas de mercado a los competidores

y la oficina de farmacia lucha contra una ordenación farmacéutica heterogénea y una libertad de horarios que incrementa la competencia hasta límites insospechados. El mercado sanitario, sin embargo, tiene otras peculiaridades como son la salud y calidad de vida, la equidad en los tratamientos, la reducción y prevención de enfermedades crónicas transmisibles, la educación infantil y juvenil para que adquieran buenos hábitos alimenticios, higiénicos y culturales que les permitan tener una vejez saludable, la prevención de traumatismos, accidentes y envenenamientos que consigan una salud laboral óptima, asistencia hospitalaria y psiquiátrica eficaz, etc..., que logren establecer estrategias nuevas que acaben con la situación de crispación en que vivimos.

En este contexto en el que los medicamentos no son mercancías en las que el consumidor influya con su decisión, sencillamente porque el médico que prescribe no se toma el medicamento y el que se lo toma sin haberlo elegido no lo paga en su totalidad, pagándolo el que ni lo ha elegido o tomado; el fabricante únicamente debe velar por la competitividad de sus productos que le permitan obtener unos buenos resultados económicos a final de año para de nuevo emprender y desarrollar futuros proyectos innovadores que amplíen el mercado farmacéutico y consolide la propia estructura empresarial. La era del conformismo y la continuidad ha sido firmemente reemplazada por la reestructuración global de la industria farmacéutica.

Un elevado número de pequeñas y medianas empresas farmacéuticas empiezan a enfocar nuevas iniciativas estratégicas para asegurar su futuro crecimiento. Existen dos tendencias muy diferentes: la primera se basa en un crecimiento externo a base de fusiones y adquisiciones para engrosar la investigación, el desarrollo y el marketing, para de esta forma asegurar el acceso al registro de nuevos productos competitivos; la segunda consiste en el aumento de diversas fuentes y habilidades mediante alianzas para elevar la penetración en el mercado, revalorizando los productos y accediendo a las nuevas tecnologías. Surge así el fenómeno de la concentración y convergencia de la industria farmacéutica como hecho característico de las postrimerías del siglo XX.

El mercado farmacéutico es tan duro que bastan dos años sin un éxito mundial o su colocación en los primeros puestos en ventas dentro del merca-

do nacional como para ir pensando en la absorción por otro laboratorio. Los últimos años son un buen ejemplo de esta afirmación, con la adquisición de SmithKline por Beeckam, Wellcome por Glaxo, Marion y Roussel por Hoeschst, Sandoz por Ciba-Geigy y la más reciente de Warner-Lambert por American Home con un ataque inesperado de Pfizer. Sin embargo, también han existido acercamientos sin éxito e, incluso, en Alemania los inversores creen que el sector estaría preparado para una gran fusión que podría involucrar a Bayer y Hoeschst y a Sandoz por Ciba-Geigy.

Entretanto cabe preguntarse ¿qué sucede en España? La industria farmacéutica española hunde sus raíces en la época de despegue del desarrollo industrial de postguerra y a diferencia de las grandes multinacionales surge de familias boticarias con inquietudes empresariales y espíritu emprendedor (Andreu, Cusí, Gayoso, Uriach, Esteve, Ferrer, etc...). Si bien la falta de una cierta dimensión y el excesivo proteccionismo le han impedido proyectarse hacia el exterior, tras la apertura de los mercados con la incorporación a la UE, el sector farmacéutico español viene realizando importantes esfuerzos para integrarse en el sector farmacéutico europeo y latinoamericano mediante el desarrollo de nuevos fármacos que satisfagan las nuevas necesidades del paciente actual o bien, remediando ciertas patologías de forma más efectiva y segura que con los medicamentos ya existentes.

El sector farmacéutico en España facturó en 1998 1,47 billones de pesetas de los que 1,27 billones se adquirieron a través de oficinas de farmacias, cuantificándose las importaciones de materias primas y medicamentos sobre los 400.000 millones y sus exportaciones se situaron en 255.000 millones, lo que arroja un déficit en la balanza de pagos de casi un cuarto de billón. En líneas generales, puede afirmarse que nuestro déficit comercial se explica por las elevadas diferencias entre los precios medios (20.000 ptas/kg) de las importaciones y las exportaciones (1.888 ptas/kg) debido a que los primeros son productos innovadores que se adquieren en el libre comercio europeo y exportamos los medicamentos más baratos de Europa junto con Francia. En cuanto a los nuevos prototipos diremos que en el último decenio hemos introducido 9 principios activos, lo que representa el 2,5 del total (EE.UU. 29%, Japón 28%, Reino Unido 10%, Alemania 7,5% y

Suiza 7%) con unos gastos en I+D de 53.000 millones, lo que representa un 7,5% de la cifra de negocios de la industria farmacéutica en el conjunto nacional (media UE 18%, EE.UU. 21%, Japón 13%).

Como consecuencia de estos datos se han iniciado políticas de fusiones de laboratorios españoles (Almirall-Prodesfarma) para alcanzar un puesto destacado en las ventas o alianzas (asociación de Esteve con la firma americana de biotecnología Sugen) con el objetivo de garantizar una posición estratégica en la investigación del próximo milenio. Además el actual gobierno

pretende hacer un esfuerzo presupuestario en I+D (medio billón de pesetas para el 2.000, lo que equivale a un 1% del PIB) tratando de elevarlo al 2% en el plazo de 5 años y, en concreto, los Ministerios de Industria y Energía junto al de Sanidad y Consumo han firmado un convenio denominado Acción Profarma (1.998-2.000) por el que incentiva con 52.000 millones la innovación farmacológica y aporta 21.000 millones para ensayos en investigación clínica, comprometiéndose a reducir el periodo de registro de medicamentos y aplicando una política de compras públicas hacia fármacos y/o fabricados en España.

CONTENCIÓN DEL GASTO FARMACÉUTICO Y MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Los numerosos comentarios y declaraciones sobre el gasto farmacéutico, que últimamente son difundidos con verdadera profusión en distintos medios de comunicación, están contribuyendo a sensibilizar a la opinión pública que considera el gasto farmacéutico como el primer elemento desestabilizador de la capacidad financiera del Sistema Nacional de Salud y se exige la reducción en los beneficios de los laboratorios, distribuidores o de las propias farmacias por considerarlos responsables directos del crecimiento del gasto realizado.

No obstante, defender que no han de adoptarse medidas para contener esta partida del gasto público constituiría una actitud obcecada e irresponsable, además de una ingenuidad. Pero esta necesidad no debe sustentarse, a nuestro modo de ver, en afirmaciones apriorísticas sino en base a un análisis objetivo de la realidad y de los motivos que imponen la necesidad de su modificación en base a un profundo estudio por parte de los correspondientes responsables sanitarios.

Es evidente que España es el país de la UE con un mayor porcentaje de gasto farmacéutico (24.3% en datos de 1998), sobre el gasto sanitario total de los miembros de la OCDE, pese a tener los medicamentos más baratos junto con Francia. El consumo farmacéutico público, en porcentaje sobre el PIB, vuelve a ser uno de los mayores, únicamente superado por Francia. Sin embargo, el gasto farmacéutico per cápita, que en España resulta ser de 31.500 ptas/año, está muy cercano al de Portugal, Grecia e Italia; significativamente superior al del Reino Unido e Irlanda, y por debajo de los países más ricos de

Europa. Otro dato significativo, es que el gasto farmacéutico se ha duplicado entre 1990 y 1998, siendo el acumulado entre enero-septiembre de 1999 ocho veces superior al de 1960. Finalmente hay que señalar que la participación del beneficiario en el gasto del medicamento está por debajo de la media de los países de la UE. Sólo son inferiores en Holanda, Noruega, Alemania y el Reino Unido.

Las causas de este excesivo consumo farmacéutico no son un secreto y se pueden resumir en el envejecimiento progresivo de la población, el desequilibrio existente entre el número de trabajadores activos y pensionistas, el aumento de la repercusión de las enfermedades crónicas, la incorporación de los avances terapéuticos y tecnológicos en el sistema sanitario e, incluso, el mayor nivel de formación y exigencia de los usuarios, haciendo que los costos sanitarios se hayan disparados en los últimos años y los gestores sanitarios hayan comenzado a racionalizar el gasto.

Nuestras autoridades sanitarias con competencia en el uso racional del medicamento han adoptado una serie de medidas que hasta ahora no han dado resultados positivos. Desde el año 1992 se han venido publicando varios decretos reduciendo los márgenes comerciales tanto del fabricante, como del distribuidor o el profesional farmacéutico e, incluso, han reducido el IVA a fin de rebajar el coste de las medicinas. También se han establecido dos normativas, los célebres *medicamentazos* del 22 de enero de 1993 (PSOE) y 24 de julio de 1998 (PP), sobre la exclusión de alrededor de 800 medicamentos de 64 y 36 subgru-

pos, respectivamente, de la financiación pública. Incluso se ha realizado acuerdos con la industria farmacéutica para la devolución del beneficio bruto diferencial obtenido a partir de un límite de crecimiento en ventas superior al 6%, estimado en 15.000 millones de ptas anuales y llegando a duplicarse dicho retorno en los dos últimos años, hasta que se rompió recientemente dicho compromiso ante la aparición del Real Decreto de 29 de junio en el que se establecen los precios de referencia.

Sin embargo, ninguna de estas estrategias han proporcionado una contención en el gasto farmacéutico. En cambio, una de la medidas que está en pleno apogeo en Europa, es el estímulo y la promoción del desarrollo de los denominados medicamentos *genéricos o multifuente*. Los genéricos son productos que tienen el mismo principio activo, la misma dosis y forma farmacéutica de administración que la especialidad de referencia, teniendo un perfil de eficacia y seguridad muy bien consolidado y establecido por su continuado uso clínico, debiendo acreditar la demostración de su bioequivalencia terapéutica con el medicamento original, que se comercializa utilizando la DCI/DOE seguida del nombre del titular o fabricante.

En Europa, quitando algunos países como Dinamarca, Alemania, Reino Unido, Holanda y quizás, algo, Irlanda la presencia del genérico es o sigue siendo irrelevante. En España no tienen una larga historia ya que las patentes europeas son de producto y nuestra anterior normativa era de procedimiento, hasta nuestra adhesión en el Convenio de Munich en 1973 en el que solicitamos un aplazamiento hasta el 7 de octubre de 1992. En las postrimerías de 1996 se incorporó una modificación a la ley del medicamento que permitió definir la especialidad farmacéutica genérica y en agosto de 1997 se autorizaron 6 principios activos, correspondientes a 11 EFG, con unos precios situados aproximadamente entre 20-40 % por debajo del precio del medicamento original. Como España carecía de una ley de patentes sobre productos (de ahí la importancia que han tenido hasta ahora los medicamentos copia con marca registrada) se optó como requisito para solicitar la autorización que el medicamento original llevara 10 años en el mercado o existiera un genérico en otro país de la UE donde hubiera existido una ley de patentes.

Actualmente disponemos de unos 400 genéricos autorizados que bien proceden de una mul-

tinacional implantada en España, un laboratorio nacional que crea su división o filial de genéricos, una multinacional que hasta ahora no disponía de productos comercializados aquí, un laboratorio especializado en genéricos o el fruto de alianzas entre laboratorios para la comercialización de dichos productos. El genérico, en general, representa un 20% del gasto farmacéutico aunque en España apenas alcanza el 1%. Mientras que en enero de 1998 el consumo fue sólo de 7.543 envases, en el mismo mes de 1999 se situaba en 335.503 y en el pasado mes de Octubre subió a 966.263, lo que supone un incremento acumulado en lo que va de año del 188 por ciento. Sanidad informa que el Insalud, que atiende el 38% de la población y consume el 60% de los envases genéricos, es el organismo del Sistema Nacional de Salud que tiene una política de prescripción en genéricos más activa.

Sobre el importe del consumo de especialidades farmacéuticas genéricas, en enero de 1998 fue de 12,4 millones de ptas, mientras que en octubre de 1999 esta cifra se elevó a 1.585 millones. Los principios activos que han alcanzado una mayor penetración en el mercado de genéricos han sido amoxicilina (21,5%), el antiulceroso ranitidina (21,6%), los hipotensores enalapril (19,4%), atenolol (17,2%) y captopril (17%), el antidepresivo fluoxetina (16,6%) y el antiinflamatorio diclofenaco (13%).

Deberá pasar un cierto tiempo para que la sociedad que los consume y que los médicos que los prescriben se habitúen a la nueva cultura de dichas especialidades farmacéuticas, cuyo perfil de seguridad y eficacia está suficientemente experimentado, ya que casi un 75% del gasto farmacéutico se produce en medicamentos cuya patente está caducada. Si las cosas se hacen bien las cotas de mercado podrían situarse, en tres o cuatro años, sobre un 10% y esto representaría un ahorro de 170.000 millones de ptas sin que el médico recete menos o el paciente se vea peor atendido en sus patologías. Ahora bien, tendrá que ampliarse el derecho de sustitución del farmacéutico, que es prácticamente inexistente, ya que tan sólo se contempla la sustitución por causa legítima o cuando el médico únicamente indique la DCI y si existe una obligada necesidad de sustituirlo cuando haya precios de referencia, para determinados principios activos y especialidades farmacéuticas concretas que no han sido rebajadas de precio.

CONCLUSIONES

A la vista de los anteriores comentarios podemos indicar que la actual industria farmacéutica presenta numerosos retos que han de transformarse en evidentes realidades a lo largo del siglo XXI. El primer aspecto que se debe destacar es que la futura industria farmacéutica debe ser más dinámica e innovadora, atendiendo principalmente a patologías emergentes o crónicas, apostando decididamente por las nuevas tecnologías e investigaciones y desarrollando con cierta rapidez los nuevos prototipos. Acortar este proceso significa alcanzar una mayor cuota de mercado y disfrutar durante un período más largo de la protección de la patente. Cada día que se retrase la presencia en el mercado de un nuevo producto puede significar 200 millones de pesetas menos en las ventas de dicho medicamento. Actualmente en la industria americana se están desarrollando cerca de un centenar de medicamentos destinados a combatir el cáncer, el sida y cinco de las principales patologías que afectan a las personas ancianas (Parkinson, Alzheimer, osteoporosis, diabetes y artritis), calculándose que si se retrasa en tan sólo 5 años la aparición de los efectos patológicos nos permitirá un ahorro de los gastos sanitarios de 117.000 millones de dólares anuales.

Otro de los fenómenos observados es el de la concentración industrial que tiene alcance global. Esta fusiónmanía nace ante la necesidad de reducir costes estructurales y competenciales, racionalización y ajuste de plantas de producción buscando el efecto frontera o los tropismos que generan los principales mercados y los grandes centros de decisión política y sanitaria; además de la objetiva necesidad de creación de grandes

grupos empresariales en el sector farmacéutico, teniendo en cuenta que las cinco primeras empresas farmacéuticas alcanzan escasamente el 20% del mercado, mientras que en el sector aeronáutico las cinco primeras controlan el 80% y la número uno de informática alcanza casi el 50%. Por otra parte, teniendo en cuenta que avanzamos hacia un mercado único facilitado incluso por sistemas modernos como *Internet*, se confirma en el sector farmacéutico español una lenta y constante disminución del número de empresas productivas y un aumento en el número de laboratorios comercializadores, con lo que el Gobierno deberá fomentar planes I+D a fin de potenciar la ciencia e innovación tecnológica que permita un mayor crecimiento del sector productivo que el del mercado interior.

Por último, debemos señalar un excesivo gasto en el consumo de medicamentos en España. De cada 5 ptas que se invierten en sanidad, una se la lleva el gasto farmacéutico. Nuestras autoridades sanitarias han apostado por el mercado de genéricos y los precios de referencia. Sin embargo, el reto de la industria farmacéutica consistirá, con toda seguridad, en desviar el mercado hacia especialidades que se encuentren protegidas por patentes o impulsar otros medicamentos que, por diversas razones, no estén sometidos a precios de referencia al no solicitarse el registro de genéricos. De todos modos hay que tener muy presente que quién consume, prescribe y dispensa permanece en su puesto, no así los que ejercen la política y dictaminan las normativas sanitarias, que son renovados de sus cargos periódicamente a consecuencia de los resultados electorales.