



Universidad de Navarra

www.unav.es

Investigación e Industria Farmacéutica

Antonio Monge
Universidad de Navarra
C.I.F.A.

La Laguna, 14-15 de septiembre de 2006



La I+D de Medicamentos en el siglo XIX

"versus"

La I+D de Medicamentos en el siglo XX

Tabla I. Causas Principales de Muerte e invalidez en el mundo (1990-2020)

<i>Rank</i>	<i>1999</i>	<i>2020</i>
1.-	Enfermedad cardiaca isquémica	Enfermedad cardiaca isquémica
2.-	Enfermedad cerebral vascular	Depresión severa unipolar
3.-	Infecciones del tracto respiratorio inferior	Accidentes de tráfico
4.-	Enfermedades diarreicas	Enfermedad cerebral vascular
5.-	Trastornos perinatales	Neoplasia traqueal, bronquial y pulmonar

Tabla I. Causas Principales de Muerte e invalidez en el mundo (1990-2020)*

Rank	1999	2020
6.-	Neoplasia traqueal, bronquial y pulmonar	Infecciones del tracto respiratorio inferior
7.-	Tuberculosis (excluyendo VIH)	Tuberculosis
8.-	Sarampión	Heridas de guerra
9.-	Accidentes de tráfico	Enfermedades diarreicas
10.-	Cáncer de pulmón	VIH

** En 1990, más de 50 millones murieron en el mundo (53% varones): 10.912 millones en el mundo desarrollado y 39.554 en las regiones en vías de desarrollo.*

I+D DE MEDICAMENTOS

Las nuevas realidades

1.- Incremento en los costos de Investigación

- **1981 en I+D mundial. US\$ 5 billones.**
- **1995 en I+D mundial. US\$ 33 billones.**
- **Costo para la introducción en el mercado de una nueva molécula. US\$ 500 millones.**

2.- Control de precios

- **Ajuste de la relación costo - beneficio.**

3.- Presiones éticas y legales

P.e.: SIDA en África

4.- Cultura de seguridad

5.- Fin de patente para compuestos importantes.

Medicamentos con cifras de ventas en US \$ 40 billones perderán la protección en el año 2005.

**Fluoxetina: cifra de ventas US\$ 2000; 2.61 billones
US\$ 2002; 733 millones**

6.- Nuevas tecnologías

7.- Conocimiento de mecanismos biológicos

TABLA II. Compañías farmacéuticas transnacionales en 1981 y 2002 (Ranking por ventas farmacéuticas)^a

<u>1981</u>	<u>US\$BN</u>	<u>2002</u>	<u>US\$BN</u>	<u>Productos Principales</u>
Hoechst	2.56	Pfizer	28.28	atorvastatina (7972), amlodipina (3846), sertralina (2742), gabapentina (2269) sildenafil (1735) azitromicina (1516) cetirizina (1115) fluconazol (1112)
Ciba-Geigy	2.10	GlaxoSK	26.99	paroxetina (3083) salmeterol (2447) amoxicilina-clavulanato K (1787) bupropiona (1323) rosiglitazona (1214) sumatriptano (1197) fluticasona (1174) ondansetróna (1062)

<u>1981</u>	<u>US\$BN</u>	<u>2002</u>	<u>US\$BN</u>	<u>Productos Principales</u>
Merck & Co	2.06	Merck	21.44	simvastatina (5580), rofecoxib (2530), alendronato (2250), iosartán plus hidroclorotiazida (2190) montelukast (1505)
Roche	1.48	Aventis	18.29	fexofenadina (2111) enoxaparina (1625) docetaxel (1311)
Pfizer	1.45	AstraZenca	17.84	omeprazol (4623) esomeprazol (1978) quietapina (1145)
American Home Products	1.42	Johnson	17.2	eritropoietina (4269) risperidon (2146) influximab (1297) fentanil (1203) oflaxacina/levofloxacina (1032)

1981	US\$BN	2002	US\$BN	Productos Principales
Sandoz	1.42	Bristol Meyers Squibb	14.70	pravastatina (2266) clopidrogel (1890),
Eli Lilly	1.36	Pharmacia	13.99	celecoxib (3050)
Bayer	1.23	Novartis	13.55	vasartán (1665) ciclosporina (1037)
SmithKline Beckman	1.22	Wyeth (AHP)	12.38	venlafaxina (2072) <i>premarin</i> (1879) prantoprazol (11070)

^a La compañía farmacéutica Pfizer anunció una compra de 53 billones de dólares USA de la compañía Pharmacia en 2002. Ventas de la compañía ROCHE en 2002, 12.37 billones de dólares USA; con dependencia al cambio en dólares, las compañías ORCHE o Wyeth pueden ser consideradas como puesto No. 10

REACCIÓN DE LAS COMPAÑÍAS FARMACÉUTICAS

1.- Diferenciar el negocio

ICI; BASF; CIFA-GEIGY;... Separan las operaciones químicas de las farmacéuticas

2.- Fusión de compañías

Aventis (Hoechst's y Rhone Poulenc's)

Astra Zeneca

GSK (Glaxo Wellcome; SmithKline Beecham)

3.- Outsourcing

4.- Joint - Ventures

Astra-Merck - para omeprazol

Merck - Dupont - para Losartan

5.- Licencias

Celltech a Pharmacia una nueva droga para la artritis reumatoide en US\$50M (+% de beneficios. Ventas calculadas US\$230 M.)

LOS "BLOCKBUSTER" DEL SIGLO XX. (Ejemplos)

- .- Aspirina en la actualidad > US\$ 600 M. (Bayer)**
- .- Diazepan, el primer ejemplo.**
- .- Drogas que interaccionan con el receptor β -adrenérgico.**
 - Salbutamol β_2 -agonista selectivo)**
 - Propanolol (β -antagonista)**

- .- Antagonistas H₂**
 - **Cimetidina**
 - **Ranitidina**

- .- Antagonistas del receptor de estrógeno.**
 - **Tamoxifeno**

- .- Taxol (Paclitaxel)**

- .- Sildenafil.**

LOS "BLOCKBUSTER" DEL SIGLO XX (Ejemplos)

Se deben incluir: antiinfecciosos como penicilinas, cefalosporinas, sulfas isoniacidas, hormonas, como insulina, tirosina, estrógenos y antiestrógenos, corticosteroides, antidepresivos tricíclicos...

Puede afirmarse que la época de oro de la Química Farmacéutica se corresponde con los últimos 50 años.

***Nunca antes se descubrió tanto
Nunca después será igual.***

Razones del descubrimiento de medicamentos en los últimos 50 años

- **Aprovechamiento de los primeros líderes en el área de antiinfecciosos (p.e.: penicilinas)**
- **Reconocimiento del papel de los mediadores biológicos y de sus receptores (p.e.: Antagonistas H₂)**

- **Entendimiento del papel de los esteroides. (p.e.: hormona del crecimiento)**
- **Entendimiento de la importancia biológica de las enzimas (p.e.: Enzima convertidora de angiotensina)**
- **Desarrollo de la tecnología recombinante (p.e.: interferon)**
- **Desarrollo de la Química Médica.**

**Del primer compuesto (Actividad)
(First - in - class)**

**Al líder
(Best - in - class)**

***(Seguridad; eficacia; duración de la acción;
interacción, metabolismo)***

**Del producto activo
(p.e.: Histamina)**

**Al entendimiento de su biología
(p.e.: Antagonistas H2)**

QUÉ SE ESPERA EN LOS PRÓXIMOS AÑOS

- **Mejorar los medicamentos existentes.
(Perfiles biológicos y clínicos)**
- **Investigar en las nuevas áreas que están desarrollando la biología molecular.
(Cuidando la transferencia de la biología a la clínica)**
- **Nuevas dianas para enfermedades, resultado de la información genómica/proteómica.**

NUEVAS TECNOLOGÍAS

- **Genómicas.**
(Farmacogenómica; Toxicogenómica; Proteómica y Farmacoproteómica)
- **Síntesis de alto rendimiento (HTS).**
- **Ensayos virtuales.**
- **ADME y PK y Tox.**
(Absorción; distribución; metabolismo, excreción;
(Farmacocinética)
(Toxicología)
- Estudiar en las primeras etapas del proceso de descubrimiento.
- **Técnicas de Imagen.**

LOS GRANDES OBSTÁCULOS EN EL DESCUBRIMIENTO

- **TARGETS de alta confianza.**
(De los 2 ó 3 que aparecen al año, a los 5-10.000 que algunos estimen para los próximos 5 años, consecuencia de la genómica)
- **Utilización de diversidad química**
(A fin de obtener un adecuado flujo de moléculas químicas diversas)
- **Interrelación**
(Dentro de la organización e interorganizaciones)

CONCLUSIÓN

SIGLO XX

Producto Innovador → “me too” drugs.

SIGLO XXI

.- “Boom and bust”

(Arriba - abajo)

.- “Block-busters”

(Descubrimiento por serendipity)

.- Terapia individualizada.

.- “Not-so-ill patients”

EL GRAN PROBLEMA

- La mayor parte de las inversiones que realiza la empresa farmacéutica, lo hace en proyectos que finalmente no son rentables.**

LA SOLUCIÓN

- Diversificación de riesgos y capacidad intelectual y humana de los equipos.**
- La organización en base a proyecto que está atento a su entorno y que utiliza servicios externos.**