



CEU

*Universidad
San Pablo*

Facultad de Farmacia

La fabricación industrial de medicamentos. Razones de un cambio en España

Luis Alberto del Río Álvarez
Festividad de la Inmaculada Concepción
Diciembre de 2015



CEU | *Ediciones*

La fabricación industrial de medicamentos. Razones de un cambio en España

Luis Alberto del Río Álvarez

Festividad de la Inmaculada Concepción

Diciembre de 2015

**Facultad de Farmacia
Universidad CEU San Pablo**

La fabricación industrial de medicamentos. Razones de un cambio en España

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2015, por Luis Alberto del Río Álvarez
© 2015, por Fundación Universitaria San Pablo CEU

CEU *Ediciones*
Julián Romea 18, 28003 Madrid
Teléfono: 91 514 05 73, fax: 91 514 04 30
Correo electrónico: ceuediciones@ceu.es
www.ceuediciones.es

Maquetación: Luzmar Estrada Seidel (CEU Ediciones)

Depósito legal: M-37098-2015

Índice

La profesión farmacéutica industrial	6
Un breve apunte sobre el medicamento	9
La crisis de la Farmacia producida por la aparición de la industria farmacéutica	13
La industria farmacéutica	16
Innovación en los procesos de fabricación	19
La industria farmacéutica española	24
¡Houston, tenemos una fábrica!	26
Epílogo	32
Referencias	33

Excelentísimo y Magnífico Sr. Rector de la Universidad CEU San Pablo

Excelentísimo Sr. Vicepresidente del Patronato de la Fundación San Pablo CEU

Excelentísimos Sres. Vicerrectores

Ilustrísima Sra. Decana de la Facultad de Farmacia

Ilustrísimo Sr. Decano de la Facultad de Medicina

Ilustrísimos Sres. Vicedecanos y Secretarios Académicos

Ilustrísima Sra. Vicepresidenta del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

Directores de Departamento

Profesores, Personal de Administración y Servicios

Queridos alumnos y familiares

Compartir este momento es motivo de doble alegría. Cuando nuestra Decana me propuso de esta manera la invitación, solo acertaba a responder con un “Es un honor”. Y es un honor por poder estar presente en el Homenaje a nuestra Patrona La Inmaculada Concepción. Dejo mejor a nuestro querido Pater el haber cantado las Virtudes y Motivos del Sagrado Dogma que como todos los años por su Festividad, Boticaria entre todos los que somos sus aprendices de boticarios, nos regala los oídos en la Santa Misa.

Es, también, una gran responsabilidad ante el Claustro de profesores porque la formación del profesor es un continuo peregrinar por adquirir el conocimiento y porque parte de ese aprendizaje lo he tomado de vuestro trabajo, si mérito tengo que anotar a mi favor.

La profesión farmacéutica industrial

Una profesión está para servir a la sociedad. Aporta un conocimiento y experiencia concretos por los que se trabaja y recibe su remuneración para resolver un problema que tiene la comunidad. Farmacia es una profesión y no por un cúmulo de conocimientos técnicos sino por ser uno de los polos en el que giran las necesidades del paciente. La Farmacia es un servicio de salud y como tal la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias (LOPS) le dedica, en su Título I Del Ejercicio de las Profesiones Sanitarias artículo 4 punto 5, a la farmacia junto a las otras profesiones la obligación de:

“Los profesionales tendrán como guía de su actuación el servicio a la sociedad, el interés y salud del ciudadano a quien se le presta el servicio, el cumplimiento riguroso de las obligaciones deontológicas, determinadas por las propias profesiones conforme a la legislación vigente, y de los criterios de normo-praxis o, en su caso, los usos generales propios de su profesión”.

En particular y en su mismo Título, artículo 6. 2, encomienda que les:

“... Corresponde a los Licenciados en Farmacia las actividades dirigidas a la producción, conservación y dispensación de los medicamentos, así como la colaboración en los procesos analíticos, farmacoterapéuticos y de vigilancia de la salud pública”.

De este último párrafo se desprende que la preparación de medicamentos es una actividad secular, compleja y de alto valor social a la que se han ido incorporando los avances del saber científico y técnico, pasando de una preparación manual y artesanal a una producción industrial altamente tecnificada. La legislación de nuestro país ha confiado tradicionalmente la preparación de medicamentos al farmacéutico que en sus estudios universitarios adquiere los conocimientos básicos en ciencia y arte que le permiten prestar este singular servicio a la sociedad.

El farmacéutico industrial, en el conjunto de sus actividades y funciones, está, de esta manera, capacitado para investigar, desarrollar y fabricar medicamentos de acuerdo con las normas de legislación vigentes y según los avances tecnológicos. Esto se logra con unos estudios específicos en teoría y práctica galénica e industrial farmacéutica que formen de manera adecuada, no sólo al Director Técnico que contempla la legislación, sino a todo el personal farmacéutico que desde distintas responsabilidades es parte del equipo técnico necesario para producir medicamentos a escala industrial con altos niveles de calidad,

seguridad y eficacia. Tiene una responsabilidad suficiente para organizar, vigilar y controlar los procesos de elaboración industrial de medicamentos y coordinar el conjunto de departamentos que intervienen en la fabricación farmacéutica. Su conocimiento sobre las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos le lleva a garantizar su aplicación en todos los medicamentos de su ámbito concreto y aquéllos que provienen de una fabricación de terceros garantizando, además, que se imparte la formación necesaria a todo el personal a sus órdenes, permitiéndole evaluar que cada lote de medicamentos haya sido fabricado, controlado y conservado conforme a lo establecido por la ley y según los términos de la autorización de comercialización así como apoyarse con la realización de las validaciones adecuadas. Tiene capacidad para aprobar o rechazar, según proceda, las materias primas, los materiales de acondicionamiento, los productos intermedios, productos a granel y productos terminados y también, para autorizar la puesta en el mercado de cada lote de medicamentos, certificada su conformidad y formalizada su garantía de calidad mediante documentos y registros adecuados.

Una tarea importante es la de que estos profesionales conocen el diseño adecuado de las plantas industriales, impulsan su actualización y renovación, así como la modernización y el mantenimiento de los locales y equipos tomando las medidas medioambientales oportunas, incluida la gestión de residuos.

Es por lo tanto, la función de producción de medicamentos una actividad sanitaria, lo que siempre así se ha entendido pues detrás de cada unidad de medicamento hay siempre un enfermo. El Sistema Nacional de Salud necesita tener profesionales farmacéuticos altamente cualificados en la industria farmacéutica que conozcan bien la aplicación clínica y la dispensación real de los medicamentos que fabrica con la finalidad de poner en el mercado medicamentos adaptados a las necesidades de los pacientes lo que ayuda a la sostenibilidad del Sistema Sanitario.

De ahí se alcanza, según la citada LOPS en su Título I Del Ejercicio de las Profesiones Sanitarias artículo 4 punto 6, que:

“Los profesionales sanitarios realizarán a lo largo de su vida profesional una formación continuada, y acreditarán regularmente su competencia profesional”.

Este aspecto es fundamental para una profesión sanitaria y, por supuesto, de las instituciones encargadas de dicha misión. De hecho, una parte importante de la Formación más privilegiada depende del propio Ministerio de Sanidad,

Servicios Sociales e Igualdad y es la vía FIR que constituye las denominadas “Especializaciones Farmacéuticas” creadas en paralelo con las Especialidades Médicas y que permiten la obtención del título de Farmacéutico Especialista. Las Especializaciones farmacéuticas son objeto de planificación y de tutela por una Comisión Nacional ahora integradas en el Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud. Un caso particular de dinamismo lo ha representado la especialidad “más joven y diferente”, la de Farmacia Industrial y Galénica que se imparte en cuatro universidades, una como sabemos es la nuestra, con amplias garantías de empleo de los Especialistas formados en la industria farmacéutica. Esperemos que finalice su periodo de moratoria y se integre en el sistema de residencia con algunas singularidades similares a las ya adoptadas en otras especialidades médicas. El cambio en la formación que se quiere acometer da respuesta a las necesidades de nuestra época altamente competitiva. De hecho se incluye un módulo asistencial rotando por diversos servicios hospitalarios donde se adquieren los conocimientos derivados del empleo clínico (práctica clínica e investigación clínica) de los medicamentos fabricados industrialmente. El farmacéutico tendrá capacidad de realizar la monitorización de los ensayos de investigación clínica en el ser humano, la farmacovigilancia de los medicamentos fabricados y de promocionar la salud y el Uso Racional de los medicamentos en el ámbito de la calidad terapéutica en el Sistema Nacional de Salud. Todo ello en un dispositivo docente pivotal con criterios apropiados para adaptarse a lo establecido en la LOPS (localización de las Unidades Docentes, Comisiones de Evaluación, Dispositivos Docentes, etc). Su perfil va a cambiar puesto que a las tareas definidas anteriormente le siguen las de coordinar y responsabilizarse de la documentación técnica generada durante la investigación y desarrollo de un medicamento encaminada a la preparación y presentación del dossier de registro que permita la autorización sanitaria del medicamento fabricado.

Por otro lado, otro tipo de formación en Escuelas de Negocio, Colegios y Asociaciones puede llegar a formar a excelentes profesionales. Aplican, principalmente aspectos sobre Dirección, Gestión y Marketing. La Escuela de Postgrado del CEU lleva lanzando un MBA Internacional de Industria Farmacéutica. La formación tipo MBA es envidiable y los profesores son auténticos “primeros espadas”. Con una metodología fundamentada en el conocimiento de la realidad, el programa se ha diseñado para que el proceso de aprendizaje genere un intercambio de experiencias, puntos de vistas y propuestas a futuro entre todos los integrantes del programa.

No sorprende la realidad de los profesores y docentes implicados en resolver las necesidades reales de la profesión simultaneándolas con sus tareas propias pues ya Miguel Martínez de Leache lo escribía en una obra titulada *Tratado de las condiciones que ha de tener el boticario* (Zaragoza, 1662) en donde, por cierto, estableció cómo debían llamarse los practicantes de este noble arte. No le parecen apropiados los de *ungüentarius, aromatarius, pigmentarius, myropolas, foetidarius, apothecarius* y *pharmacopola*. Los nombres que sugiere son los de *pharmacopoeus* o *pharmaceuticus*, Figura 1.



Figura 1. La rebotica, de José Jimenez Aranda (1837-1903)

Un breve apunte sobre el medicamento

Es un común error considerar que los medicamentos antiguos parecen como algo sin sentido, arbitrarios y desconcertantes, cuando en realidad provenían de una terapéutica coherente y lógica vista desde los criterios de esos tiempos. Hablar de la Farmacia desde un punto de vista histórico implica conocer la evolución del medicamento y de las formas farmacéuticas. En la siguiente tabla, he recogido en un listado muy simplificado y por ello discutible de más de 100 preparaciones (me dejo bastante más de alguna) por orden alfabético según la constitución física aquellas formas farmacéuticas más empleadas, Figura 2, que se encontraban en las farmacias antes de los profundos cambios que se producirían en el siglo XIX.

Preparaciones Líquidas y Espirituosas	Aguas destiladas	Alcoholatos	Bálsamos	Cocimientos
	Confecciones	Confituras	Conservas	Cordiales
	Digestos	Elixires	Esencias	Espíritus
	Eterolatos	Extractos líquidos	Glicerolatos	Gotas
	Infusiones	Jarabes	Jugos	Julepes
	Leches	Macerados	Magmas	Mermeladas
	Mezclas	Oximieltos	Pociones	Pulpas
	Soluciones	Sueros	Suspensiones	Tés
Preparaciones Sólidas	Tinturas	Vinagres	Vinos	
	Aceites azucarados	Bolos	Electuarios	Extractos secos
	Glóbulos	Gomas	Grageas	Granos
	Gránulos	Magisterios	Masas	Mucílagos
	Obleas	Pastillas	Perlas	Píldoras
	Polvos	Sacarolatos	Sales	Sellos
Aplicaciones Medicadas	Sobres	Tabletas	Triturados	
	Apósitos	Aceites aromáticos	Baños	Bolsas
	Candelillas	Cataplasmas	Cáusticos	Cementos
	Cremas	Ceratos	Clísteres	Colodiones
	Conos	Duchas	Embrocaciones	Emplastos
	Emulsiones	Enemas	Esparadrapos	Fomentos
	Gargarismos	Gelatinas	Geles	Glicerogelatinas
	Inhalantes	Insertos	Inyecciones	Irrigaciones
	Jabones	Lápices	Lavados	Linimentos
	Lociones	Moxas	Oleatos	Oleoresinas
	Oleos	Papeles	Parches	Pastas
	Pesarios	Pincelaciones	Pomadas	Resinas
Rubeofacientes	Sinapismos	Supositorios	Ungüentos	
Vapores	Vaselinas	Vendajes	Vesicantes	

Figura 2. Formas farmacéuticas antiguas

Ahí quedan los Julepes de remembranza de juego de naipes al lado de las que impartirían ilustrado respeto como los Magisterios, sin olvidar las preciadas Perlas ni los olorosos vinos. Auténticos bazares y que todo buen boticario por

entonces conocía. No sé ahora. Quiero citar a nuestro Cervantes que bien demuestra conocer las artes, y que afana a nuestro inefable Sancho Panza al escribir una carta a don Quijote, desde su ínsula acerca de los inventos existentes sobre los medicamentos:

“Quiero enviar a vuestra merced alguna cosa; pero no sé qué envíe, si no es algunos cañutos de jeringa, que para con vejigas los hacen en esta ínsula muy curiosos”.

Esas jeringas solían ser de plata y servían para la inyección de la lavativa o “mlecina” y así conseguir un efecto purgante y la expulsión de los humores. Las personas adineradas solían tener uno propio y los menos afortunados... alquilaban el suyo en la botica.

Hoy se ha simplificado enormemente el listado, demasiado, por razones de armonización con la regulación europea. No congenio bien con estos aspectos que creo que guardan relación con la simplista terminología farmacéutica inglesa y que demasiado rápidamente acogemos y aplaudimos aquí.

Por otro lado, también mi experiencia cuenta al recordar ilusorias creencias curativas populares, hoy inútiles, que formaban parte del mundo que rodeaba mi infancia. Como contraste, pedía siempre ir a la farmacia por maravillosos medicamentos entre un olor mágico que lo inundaba todo donde, curiosamente se hallaba Agua de Vichy e, incluso, los yogures refrigerados, cosa que escandalizaría mucho ahora y no creo que la farmacia de entonces fuera mercantilista. Por entonces, encontraba en un apartado de la rebotica a un practicante (Don Joaquín) figura habitual para la población pues la antibioterapia oral no existía, preparando junto con los envases farmacéuticos requeridos de particular forma, el fuego fatuo de la desinfección a la llama de la jeringuilla embriagada en alcohol. Figura 3. Cuando la apagaba soplando y aventando microorganismos, la ilusión infantil también se desvanecía y entonces montando su aguja, ésta misma ya fatigada de anteriores trabajos, y armado con la decisión de un héroe de película del Oeste americano, encontraba una fuerte resistencia que no hacía sino empeorar las cosas. Esa farmacia de aspecto ilustrado y “cubierta de mucho misterio” la regentaba el Licenciado Moles con ayuda de su padre, y éste había sido precisamente uno de los más insignes científicos españoles de la historia, y es de quien de hecho toma gloriosamente ya su nombre el Premio Nacional de Química Enrique Moles.



Figura 3. El *ungüentum armorum* de Paracelso según visión infantil propia casi 500 años después

Un medicamento según la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en un largo texto es, en fin,

“Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar , corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico”.

Y que confía el médico en el boticario su dispensación por medio de una receta. Vuelta al humor socarrón de Sancho, éste insinúa con cierta sorna cuando se refiere a las recetas médicas.

“Pues hay físicos que con matar al enfermo que curan quieren ser pagados de su trabajo, que no es otro, sino firmar una cedula de algunas medicinas, que no las hace él sino el boticario”.

Los medicamentos al tener una influencia directa en la salud de las personas están sometidos a una estricta regulación con el fin de garantizar su calidad, eficacia y seguridad. Ya fueron resolutorias por Real Decreto de 18 de Abril de 1860 las llamadas Ordenanzas de Farmacia para acabar con el intrusismo y los remedios secretos que rodeaban al ejercicio profesional. Por este motivo, la comercialización de cualquier medicamento requiere la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y su inscripción en el registro

de medicamentos, o bien la autorización de conformidad con lo dispuesto en las normas europeas que establecen los procedimientos comunitarios para la autorización y control de los medicamentos que regula la Agencia Europea del Medicamento.

La crisis de la Farmacia producida por la aparición de la industria farmacéutica

Antes de abordarla, quiero situarme frente a Philibert Guybert, médico, y camarada del gran enemigo de los boticarios que fue Guy Patin (quien era el decano de la Facultad de medicina de París), y que publicó en 1625 una serie de libros como *L'Apothicaire charitable* y *Prix et Valeur des Médicaments* para la práctica (mejor dicho intrusismo de índole casero) de la farmacia, describiendo la elaboración de una serie de 150 remedios así como del utillaje necesario del modo más económico posible. Decía Guybert:

“Je ne décrirai pas ici certains remèdes que quelques Médecins ordonnent aux malades, lesquels à dire vrai sont inutiles, coûtent peu, et toutefois se vendent bien cher, comme sont certains juleps, apozèmes, élec-tuaires, poudres, et autres bagatelles, vu que les tisanes et bons bouillons faits en la maison, altérés et assaisonnés de bonnes herbes, racines, semences, etc. sont meilleurs, moins dégoûtants, et plus naturels au malade”.

El éxito fue rápido, y las obras fueron varias veces reimpresas, dando lugar a la ira de los boticarios. Fueron auténticos super-ventas de la vulgarización médica. Por cierto, fue nombrado Profesor de Farmacia en París. Dejo a la reflexión si algo así sucede parecido ahora de forma pública y notoria ante el poder divulgador de ciertos medios y de internet. Por otro lado, también recuerda ese afán economicista al del poder político por bajar el precio de los medicamentos a toda costa y en ciertos casos de no pagar su factura.

Creo que fue la primera gran crisis que experimento la Farmacia. Al mismo tiempo, sucedía la batalla (llegando a veces a las manos) entre los médicos galenistas y los yatroquímicos representando aquellos al reino vegetal y estos al mineral. La vetusta ciencia galenista empezaba a derrumbarse y los médicos y farmacéuticos de la Europa que quedaba al sur de Alemania no estaban dispuestos a cambiar.

El segundo gran declive de la farmacia vino como consecuencia del abandono de los tratamientos individualizados por el desarrollo científico que empezaba a establecer un modelo farmacodinámico de relación causa-efecto de la enfermedad. Ha sido estudiado por dos brillantes historiadores de la farmacia, Raúl Rodríguez y Antonio González. Ya, por entonces, dispuso la Medicina de poblaciones patológicamente homogéneas a las que se les podía prescribir de forma general los llamados remedios “específicos”. La formulación magistral de índole galenista empezaba a sentirse vapuleada. En un artículo del Farmacéutico Oriol Ronquillo en Apuntes sobre el Ejercicio de la Farmacia “Causas de su decadencia y medios para precaver su ruina” (Barcelona, 1867), éste se muestra pesimista dado que:

“Los adelantos de la química, no solamente han purgado el catálogo de medicamentos de las sustancias de virtudes inciertas, ineficaces o nulas, muchas de las cuales se despachaban con beneficio, sí que también han derribado los polifármacos cuya venta era lucrativa –Los adelantos de la industria, fomentando el establecimiento de fábricas en grande de productos químicos de aplicación a la vez a las artes y a la medicina, han cerrado, salvo poquísimas excepciones, el modesto laboratorio del profesor, quien se ha visto precisado a comprar, por economía, en el comercio los operatos que antes elaboraba, quedando así reducido a la humilde condición de mercader científico al por menor –Los adelantos de la higiene, cuyos preceptos seguidos con esmero precavan y curan al presente dolencias que antes alimentaban el negocio de las boticas, amenazan seriamente la suerte del farmacéutico –Los adelantos de la terapéutica, o mejor los diferentes sistemas inventados para el tratamiento de las enfermedades, han simplificado la medicación hasta ser en unos insignificante, y en otros nula, excluyendo en consecuencia la profesión de farmacia –Los adelantos de la medicina doméstica, vulgarizando la farmacia casera, afectan grandemente los intereses del boticario... He aquí como la civilización, que ha colmado de bienes a la sociedad indirectamente conspira contra la prosperidad de la farmacia por medio de la incesante propagación de las luces”.

La farmacia comenzaba a resultar una disciplina inútil como contundentemente había manifestado el economista francés Mangin, en “De la liberté de la Pharmacie” (Paris, 1864). Confieso que el texto en una bella lengua como la francesa no requiere de traducción y me escudo, además, en ello por la dureza de lo vertido:

“... le pharmacien ne fabrique, ne prépare presque aucune de ses matières premières: il a tout avantage à les acheter chez le droguiste et chez le fabricant de produits chimiques et pharmaceutiques... les préparations qu'il exécute sont des mélanges ou de combinaisons simples, dont la formule et les procédés lui sont donnés, soit par le Codex, soit

de manuel pratiques, soit même par les ordonnances des médecins ... Les fabricants de produits chimiques et pharmaceutiques et les droguistes, auxquels des connaissances profondes, tant théoriques que pratiques, son incomparablement plus nécessaires q'aux pharmaciens .. pour trancher le mot, la pharmacie est un art, une industrie de convention, reposant presque entièrement sur des fictions, sur de besoins imaginaires”.

Ante la nueva terapéutica basada en las composiciones químicas definidas, la farmacia estaba herida de muerte, la bala había ido a parar a su propio corazón: la Farmacia Galénica, depositaria de los saberes tradicionales del farmacéutico, esto es, la manipulación de las drogas con el objeto de elaborar medicamentos de composición química no definida. La tradicional polifarmacia estaba dando paso a un nuevo producto, fabricado a partir de principios activos obtenidos por aislamiento, generalmente, específico contra determinadas enfermedades.

La respuesta no se hizo esperar, la “restauración de los medicamentos galénicos” trataría de ser utilizada como argumento en favor de quienes se mostraban partidarios de la exclusiva preparación del remedio en las boticas, incapaces de proponer nuevas soluciones que no fuesen las de la limitación de boticas o la colegiación obligatoria; pero también serviría de estímulo para aquellos que pensaban que se abría un camino para la fabricación industrial de medicamentos. Sin embargo, los adelantos científicos que estaban a punto de causar la desaparición de la Farmacia, acabarían por posibilitar su reflote según avanzaba uno de los más insignes científicos que ha dado la farmacia española José Rodríguez Carracido. En su obra “La complejidad farmacológica en la prescripción médica” (Madrid, 1903) la Química permitiría el análisis de estas sustancias y la Farmacología trataría de justificar lo que antes únicamente se intuía, el mecanismo de acción de los medicamentos. Este fenómeno, se constituiría en tabla de salvación para la Farmacia y piedra angular de su reforma por la razón de la renovada adscripción sanitaria y, curiosamente la necesaria y cada vez mayor individualización de los tratamientos médicos, innegable en la actualidad.

Hoy en día, el farmacéutico se encuentra en un entorno competitivo con otros profesionales. Las ciencias médicas no están en crisis. Un simple indicador puede ser la amplia predilección de los futuros estudiantes españoles por las ciencias de la salud. La competencia hace sana a una sociedad y desarrolla más las habilidades de las personas. Hoy hablamos de atención farmacéutica en un contexto de profesionales que son verdaderos agentes sanitarios y del medicamento dentro de una farmacia más asistencial.

Quien por entonces había ganado la batalla, la industria farmacéutica, es la que iba a tener que cambiar ahora, y las razones se exponen a continuación.

La industria farmacéutica

El medicamento es un activo de extraordinario valor para los pacientes y representa una parte fundamental de los grandes avances terapéuticos de la medicina moderna. Es ampliamente conocido que en cáncer, la supervivencia a los cinco años era del 10% en 1960 y ha pasado al 50% en 1990. Más allá de mitigar el dolor leve, los analgésicos son una parte fundamental de la terapia del cáncer. En el SIDA, los antirretrovirales nuevos han convertido en crónica una enfermedad antes incurable. En Diabetes, el tratamiento para el control de la glicemia tipo I reduce al 50% la retinopatía y la neuropatía. Un arsenal de medicamentos antihipertensivos y contra el colesterol ayuda a reducir los riesgos de estas enfermedades, que incluyen la mitad de todas las muertes en España. Ello sin ahondar en la vacunación que ha supuesto un éxito sin precedentes. Según el Prof. Lichtenberg, en el periodo 1986-2000 los nuevos fármacos son los responsables del 40% de todo el aumento de la esperanza de vida y los costes farmacéuticos producen un ahorro en los costes sanitarios de siete veces en relación a su propio coste.

Todavía queda mucho por hacer. Mis compañeros farmacólogos sabrán perdonarme, pero una lectura de la farmacopea me lleva a la conclusión de que aquellos fármacos con propiedades para curar la enfermedad todavía no son muchos y ello sin entrar a valorar su mecanismo de acción. Estamos solo en el principio y hay trabajo para todos.

La industria farmacéutica está comprometida con la salud y con el bienestar de todos los ciudadanos. Por ello, cada vez más trabaja más en ámbitos como los de las enfermedades raras o las enfermedades que afectan a los países pobres. Su compromiso con la sociedad va mucho más allá. Es un sector implicado en la generación de innovación; en la creación de empleo cualificado y de calidad; en la formación continuada de los profesionales sanitarios y de los representantes de los pacientes; o, especialmente, en colaborar con la sostenibilidad del sistema sanitario. Las empresas se identifican con el desarrollo científico y tecnológico de nuestro país. Es un compromiso y una responsabilidad con la sociedad, que por tanto, trasciende del medicamento y pretende colaborar en la construcción de una sociedad más sana, más avanzada y más equitativa que no entienda de barreras.

Uno de los principales problemas que está preocupando a la industria y a la administración sanitaria mundial es el de los medicamentos falsificados. Nada nuevo bajo el sol, cuando leemos a nuestro clásico, Cervantes, pues ya ponía el dedo en la llaga de los medicamentos falsificados o ilusorios cuando se refiere a las «misturas» con varios ingredientes con los que:

“Suelen hacer algunas mujercillas simples y algunos embusteros bellacos, algunas misturas y venenos con que vuelven locos a los hombres”.

El desconocimiento sobre el uso de los medicamentos falsificados impacta dramáticamente en la seguridad del paciente, un negocio sucio que mueve unos 70000 millones €. Más que la cifra de ventas de los dos gigantes farmacéuticos Pfizer y GSK juntos. Estamos asistiendo a una batería de medidas legales para controlar la pandemia. Desde la policial hasta las regulaciones actuales que están constantemente siendo modificadas sobre el medicamento.

En un esfuerzo internacional sin precedentes, la Operación Pangea VIII dirigida por la Administración norteamericana FDA y la Interpol a principios de junio, cerró 2.800 sitios web a través de, 115 países. Estos implican desvío, robo y falsificación, principalmente en Asia. La OMS cree que hasta un 10% de los medicamentos vendidos en todo el mundo son falsificaciones y este número podría ser tan alto como el 50% en algunos países. El principal canal de distribución de estos productos son las farmacias ilegales que operan en internet.

El cártel del crimen de Miami ha distribuido ilegalmente más de 200 millones \$ en medicamentos. Un negocio más rentable que la venta de drogas de abuso. La venta de la falsificación de Viagra® (Sildenafil) puede ser hasta mil veces más rentable que la venta de cocaína. Hasta ahora, las sanciones penales por la venta de medicamentos falsificados han sido mucho menores que las sanciones por la venta de narcóticos ilegales. Sin embargo, es cuando los medicamentos falsos se mezclan con la cadena legal de suministro de medicamentos lo que representa un sinnúmero de historias de horror.

El aumento de medicamentos de mala calidad y el relacionado con la resistencia a tratamientos para enfermedades infecciosas es preocupante. La producción de antipalúdicos falsificados amenaza con socavar un tratamiento eficaz. Una situación particularmente triste, la distribución de una vacuna falsa para meningococo C tras un brote de la enfermedad pues dada la dificultad en la comprobación de la vacuna hace tales falsificaciones particularmente peligrosas. Se han distribuido versiones no aprobadas, de Altuzan de Roche, un medicamento

para el cáncer sin contenido en ingrediente activo. Versiones falsificadas de Orlistat (Alli®), para bajar de peso de GlaxoSmithKline, se distribuyen en internet, con Sibutramina en su lugar. Incluso apareció una nueva versión de Botox que dio lugar a parálisis respiratoria y la muerte de varios pacientes, incluyendo el médico que lo utilizaba para sí mismo. La lista sería interminable.

La historia necesita de héroes y villanos: héroes para confirmar la verdad y la inevitabilidad de su triunfo, villanos para subrayar la magnitud de la victoria. Es un problema reticente, ya en la práctica del medicamento ha habido notorios farsantes como el italiano Fioravanti y su bálsamo de fierabrás. Curioso resulta el hecho de la acción de este tipo de preparados, pues ya Cervantes mientras le sana con dicho bálsamo a su Caballero Errante tras una actuación enérgica (Capítulo XV), Figura 4, le ofrece a su escudero el sobrante de la misma olla (Capítulo XVII) y resulta con efecto bien diferente



Figura 4. Litografía (c. 1920) para Chocolates Amatller (Barcelona)

“...Tomándola a dos manos, con buena fe y mejor talante se la echó a pechos y... así, (Sancho Panza) primero que vomitase le dieron tantas ansias y bascas, con tantos trasudores y desmayos, que él pensó bien y verdaderamente que era llegada su última hora...”

El enfoque legal de las medidas que actualmente se toman se basa en controlar la cadena de suministro de los medicamentos autorizados. Esto no refleja el mercado negro. Mientras que la detección es sólo parte de la solución, se han diseñado leyes para la serialización de los productos, un sistema integral

de seguimiento y localización de medicamentos a través de toda la cadena de suministro para permitir la trazabilidad completa del producto desde el fabricante hasta el paciente. Una compañía farmacéutica como Merck Serono ya ha lanzado una aplicación móvil para la verificación del producto. En los últimos años las políticas para el cumplimiento de la seguridad de la cadena de suministro y trazabilidad de los materiales han aumentado notoriamente. El sistema de verificación por medio del Acto Delegado que desarrolla la Directiva Antifalsificación 2001/83/CE, establece disposiciones detalladas relativas a los dispositivos de seguridad que figuran en el envase de los medicamentos de uso humano, lo que evita la entrada de medicamentos falsificados en el canal legal y aprovecha el potencial de la receta electrónica. En España como es fácil de comprobar tal problema no existe pero sí la amenaza y supondrá un gran reto de innovación tecnológica para las cerca de 360 empresas farmacéuticas distribuidoras dadas de alta. Será una excelente oportunidad de modernización si se sabe aprovechar para un tipo de empresa muy pequeña y de escasa capitalización por su naturaleza cooperativista

Innovación en los procesos de fabricación

La utilización de fármacos de alta potencia, en general los que resultan a dosis menores de 1 mg/día, como consecuencia de los avances en oncología e inmunología supone alrededor del 50% de las nuevas entidades químicas en la I+D farmacéutica. La tasa de crecimiento prevista para este segmento del mercado mundial es del 15% anual, muy por encima del 3-4% del mercado farmacéutico general. Los fármacos de alta potencia tienen un papel cada vez más destacado en el cuidado de la salud, por lo que la fabricación farmacéutica debe responder a los retos que aparecen con su fabricación. La industria farmacéutica es testigo de grandes cambios y desafíos y necesita para los procesos de fabricación de medicamentos nuevas tecnologías que estimulen la innovación, la vitalidad competitiva y, no menos importante, la seguridad del paciente.

Para el formulador galénico, Figura 5, ha surgido la necesidad de contar con nuevos tipos de excipientes para optimizar los procesos farmacéuticos. Los de naturaleza lipídica modulable cuyas ventajas radican en su naturaleza sólida y líquida son adecuados para conseguir procesos con menor número de pasos al no requerirse agua o bien para activos sensibles a la humedad. Impacto más directo en la fabricación presentan los nuevos excipientes por sus mejoradas propiedades de fluidez, procesamiento, compresibilidad, estabilidad, etc. que

pueden facilitar y abaratar los procesos farmacéuticos. Dichos ingredientes funcionales se incorporan al mercado paulatinamente y van apareciendo otros como mezclas coprocesadas de distintos excipientes, aún no recogidos en las farmacopeas, con gran valor añadido para la fabricación de medicamentos con principios activos de alta potencia. El lanzamiento de nuevos fármacos incluye a muchos compuestos difíciles de solubilizar que requieren de excipientes con capacidad para mejorar una absorción comprometida. Al mismo tiempo se desarrollan plataformas de sistemas multiparticulares que ofrecen una amplia gama de oportunidades de enmascaramiento de sabor y liberación específica del fármaco. Por último, para moléculas clásicas, hay énfasis en la reformulación por las posibilidades de menores costes, más rápido desarrollo, con extensiones de patente o exclusividad de mercado.



Figura 5. *Fiat secundum artem*

El aumento de los costes presiona a los fabricantes a disponer de nueva maquinaria altamente productiva en términos de flexibilidad, automatización y fácil cambio de formatos. Las compañías farmacéuticas que invierten en maquinaria y servicios a lo largo de la cadena de valor tienen clara ventaja para llevar a la industria a un futuro de oportunidades. Al mismo tiempo, las regulaciones para los operarios y la seguridad del medio ambiente son cada vez más estrictas y por lo tanto, se presentan nuevos retos en la contención de estas sustancias en donde se requieren instalaciones dedicadas a minimizar el riesgo de la contaminación cruzada. La validación de la limpieza de los equipos y las instalaciones puede aportar seguridad para el paciente y a la industria le puede permitir fabricar distintos medicamentos en una misma instalación no dedicada, tabú roto hace tan solo un año para compatibilizar un producto en una línea multiproducto definiendo el riesgo de contaminación cruzada. La innovación en el aislamiento de los procesos pasa por el empleo de las tecnologías de barrera que deben aplicarse de manera efectiva por medio de la automatización, contención y flujo de los materiales en vertical para reducir el contacto humano

con las sustancias que se están fabricando, Figura 6. Los aisladores ofrecen mucha mayor garantía de esterilidad que las salas blancas convencionales, y tienen menores costes asociados.



Figura 6. Las zonas de producción o zonas limpias están localizadas entre dos plantas técnicas. La transferencia de los productos es por gravedad lo que representa ahorro de superficie construida

Para seguir el ritmo de estos avances, debemos esforzarnos en adquirir conocimientos de ingeniería para diseñar equipos interaccionando con las salas de manera más flexible y racional y se pueda fabricar con pocas operaciones y máquinas y de forma automática, eliminando la intervención humana con una mejor eficiencia de producción, costes y garantía de seguridad.

Por otro lado, la llamada Tecnología Analítica de Procesos, del inglés PAT, propuesta por la Agencia Norteamericana FDA (2004) a partir de las Normas de Correcta Fabricación, es un sistema para diseñar, analizar y controlar la fabricación a través de mediciones puntuales (es decir, durante el procesamiento) de atributos críticos de calidad de las materias primas y los productos intermedios con el objetivo de garantizar la calidad del producto final. Incluye determinaciones químicas, físicas, matemáticas y de análisis del riesgo realizadas de una manera integrada. El control en proceso del 100% se está convirtiendo no en una aspiración sino en un logro con el desarrollo de soluciones totalmente automatizadas ya sea con sensores físicos como los de pH, temperatura, presión, par

de torsión, dimensiones, morfología, ultrasonidos y de densidad y con sensores espectroscópicos como NIR, Imagen, IR, Raman, UV-Vis y Rayos X. Además, esta herramienta será de valor primordial para controlar la fabricación en continuo si procede dar el salto.

En efecto, la fabricación por lotes sigue siendo el proceso predominante dentro de la industria farmacéutica. Los costes de fabricación consumen una gran parte de los ingresos para muchas empresas farmacéuticas, un 30%. Los procesos de fabricación de los productos farmacéuticos siguen siendo poco comprendidos, en comparación con los de otras industrias. Cada ingrediente farmacéutico tiene su propio conjunto de propiedades físicas y químicas que puede afectar a las rutas de fabricación lo que ha sido siempre la justificación para no llevarse a cabo. Desde una perspectiva económica, los procesos continuos requieren equipos más pequeños que los procesos por lotes. Esto se corresponde con una menor inversión en planta. Los procesos continuos se escalan más fácilmente reduciendo la necesidad de estudios durante el proceso de desarrollo.

Existe cada vez más una mayor confianza en la evolución de la fabricación farmacéutica de sólidos en continuo. La actual rentabilidad de la fabricación ha sido tal que las empresas no han estado incentivadas a innovar ni desarrollar nuevas tecnologías de fabricación. Un reto que aquí representamos, todavía imposible por el elevado número de procesos sería el de una fabricación de comprimidos recubiertos. Ésta consta de siete operaciones principales y en donde se recoge el producto después de cada una de ellas y se ensaya una vez que se ha terminado, ya fuera, pasados fácilmente cuatro días. La solución pasa por fijar etapas concretas adaptables a la filosofía propuesta, como se traza en la Figura 7, y luego desarrollarlas convenientemente por medio de equipos multidisciplinarios. De esta manera estimamos que se podría reducir el tamaño de la maquinaria y los tiempos una tercera parte sobre los planteados originalmente. El centro especializado de fabricación de Novartis-Massachusetts Institute of Technology de Boston ha construido un prototipo de línea de fabricación continua y completa de comprimidos recubiertos con un sistema de control que utiliza tecnología PAT.

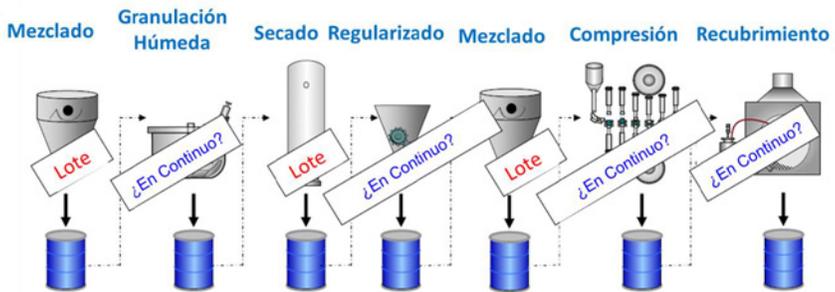


Figura 7. Un ejemplo de proceso habitual de fabricación de comprimidos recubiertos que permitiría su conversión parcial a un proceso en continuo

Es un hecho destacable que la innovación dentro de las ciencias biomédicas pasará por el paradigma de la medicina molecular; es decir, por la profundización en el conocimiento de los mecanismos patogénicos a escala molecular. Un medicamento personalizado para la FDA se trata de aquel adaptado a las características individuales, a las necesidades y las preferencias de un paciente durante todas las etapas de la prevención, diagnóstico, tratamiento, y seguimiento de su enfermedad. Con el medicamento de producción típicamente industrial es el paciente el que se adapta al medicamento, frente al medicamento individualizado donde es éste el que se adapta al paciente. La incuestionable utilidad de los medicamentos de sentido productivo clásico no debe restar un ápice de importancia a la formulación de medicamentos individualizados, que constituye una práctica fundamental y creciente tanto desde el ámbito profesional como desde el estrictamente sanitario.

Los tratamientos que tengan en cuenta las variaciones genéticas cubrirán un gran número de pacientes para recibir su medicamento individualizado en un futuro próximo. Se requerirán, por lo tanto, procesos de fabricación de pequeño tamaño, tiempos de puesta en marcha cortos y los cambios fáciles, automatizables y versátiles. La maquinaria será más costosa por su singularidad pero, por otro lado, se podrá cubrir casi todo el proceso de fabricación en un solo equipo. Los componentes de un solo uso se ensamblan y conectan al producto a través de conexiones estériles que se ponen y quitan fácilmente sin romper la contención evitando la exposición del producto al ambiente. No deja de ser una alternativa que los fabricantes farmacéuticos ante procesos que consumen tiempo de limpieza, esterilización y validación se inclinen cada vez más por los

sistemas de un solo uso desechables con fármacos de altísimo valor añadido. En la industria farmacéutica está muy claro que no se puede hacer el trabajo de hoy, con los métodos y las herramientas de ayer y esperar mantenerse dentro del mercado mañana.

La industria farmacéutica española

En España, la industria farmacéutica nacería a partir de la propia venta de productos importados por parte de las farmacias, y de las agencias comerciales de las empresas alemanas y luego suizas que lideraban todo el negocio en Europa.

Fue el modelo alemán, el integrador de las actividades de obtención química de las materias primas por un lado y por otro de las operaciones galénicas. Eran las grandes fábricas de colorantes donde surge la síntesis de fármacos como una actividad más y a su vez, la elaboración de las formas farmacéuticas. Hablar de los orígenes de la industria farmacéutica es hablar del predominio alemán. En 1914 ya se empleaban, por citar un gran país industrial como Francia unos 200 fármacos procedentes de Alemania lo que provocaba ciertos sentimientos encontrados de envidia y resentimiento, cuanto menos.

En principio, la naciente industria farmacéutica española se decantó por el área galénica ya que estaba sostenida por los propios boticarios en forma de pequeños laboratorios, de gestión familiar, junto a las oficinas de farmacia. Lo que se perseguía eran las propias operaciones medicamentosas, no la síntesis química. Este modelo era típico también de Francia e Italia.

El entorno científico español era pobre. La gran ocasión de fortalecer la industria española a causa del conflicto armado europeo de 1914-18 sin embargo fue frustrante. Denuncia en 1918 el farmacéutico Obdulio Fernández que para proceder así a la síntesis del ácido acetilsalicílico que faltaba en el comercio y que podía ser un buen negocio, faltaba el ácido salicílico y a su vez para obtener éste, el fenol. A su vez faltaba el cloruro de acetilo pues no podía fabricarse por falta de un ácido acético de buena calidad y de pentacloruro de fósforo. En fin, un cúmulo no de despropósitos sino de una terca realidad.

Mientras tanto, las universidades españolas que contaban a la vista de todos con espectaculares claustros, sin embargo, según denunciaba Uthhoff en 1924 desde el Instituto de Química Aplicada de Barcelona, sus laboratorios eran oscuros y escasos, las clases teóricas poco reales, las prácticas no aptas ni para formar al

futuro investigador ni para la industria, el alumno llegaba tarde y salía antes y el profesor brillaba por su ausencia.

La industria española estaba muy influida por la acción estatal. Los dos planes de 1917 y 1939 la designaron junto a la química como industria de interés nacional. Ello se tradujo en que las empresas extranjeras tuvieran que establecerse buscando socios nacionales. Se logró que la demanda interna se cubriera casi en un 100% pero la actividad exportadora española fue prácticamente nula al no existir especialización ni actividad investigadora. Una excepción resultó la fundación de los Laboratorios IBYS en 1919 por los discípulos de Ramón y Cajal, empresa cerrada no hace mucho.

Tras la Guerra, surgieron dos laboratorios farmacéuticos con una actividad completa de síntesis química y galénica como fueron la Fábrica Española de Productos Químico-Farmacéuticos (FAES) en Vizcaya y los Laboratorios Abelló en Valladolid y Madrid. El Estado promovió la creación de una industria farmacéutica nacional entre los bancos y determinadas familias de empresarios, atraídas por los altos márgenes farmacéuticos con la creación de empresas con nombres en Madrid como Alter, Antibióticos, Juste, Andrómaco y Rovi, pero de mucho menor peso que los de Barcelona. Entre 1960 y 1970 España experimentó uno de los mayores crecimientos mundiales, entre el 7% anual.

Sin embargo, las empresas fueron acomodaticias y poco innovadoras y aprovecharon la antigua ley española de patentes que les permitía poseer excelentes portafolios de productos, simplemente como copias de aquellos más rentables. Era una época de oro, se buscaban nuevas rutas sintéticas relativamente originales sobre el papel para dichos fármacos que permitieran acogerse a nuevas patentes de proceso pero los fármacos venían elaborados según los procesos reales tomados del laboratorio innovador y, por su puesto, todo el conocimiento científico.

La actual estructura que nos encontramos ahora es de grandes compañías farmacéuticas mundiales con plantas productivas e investigación. Las multinacionales medianas presentan escasa investigación. Todas estas actividades están supeditadas a la comercialización de los productos farmacéuticos por lo que sirven como moneda de cambio entre multinacionales y gobierno. Tampoco la actividad productiva es de “plantas estratégicas” puesto que no se encargan de fabricar los nuevos productos, excepción hecha de Lilly S. A. y algún laboratorio más. En todo caso el nivel de empleo directo, es satisfactorio, con unas 40.000 personas empleadas y otro indirecto e inducido que llega a triplicarlo. A

consecuencia del abandono y desinversión de la actividad productiva de parte de esas multinacionales farmacéuticas han surgido plantas de fabricación locales a terceros.

Por otro lado, los laboratorios farmacéuticos españoles son más pequeños con cifras de negocios menores de 20 millones € y se centran en medicamentos genéricos y publicitarios y cuando resultan de marca es tras la búsqueda de nuevas formulaciones galénicas. Una pequeña parte de ellos se dedican a productos cosméticos y publicitarios, por el mejor precio que éstos representan.

Los fabricantes de materias primas químicas prácticamente han desaparecido como consecuencia del desplazamiento mundial hacia China y la India. Aquí, las historias horribles que podemos contar como consecuencia de un mercantilismo desahogado promovido por las políticas gubernamentales de bajos precios, es el peligro al que nos exponen. Tuvo que ser la FDA americana la que ha puesto coto a ello, cuando personalmente creo que desde Europa se sigue mirando a otro lado.

¡Houston, tenemos una fábrica!

A partir del Informe del Programa Gubernamental Profarma en su Convocatoria 2014 podemos hacernos una idea de la situación de las empresas en España más comprometidas con el avance tecnológico. Así, la presencia de empresas españolas y de multinacionales está repartida al 50%. La localización tradicionalmente estaba situada en Barcelona. De tan solo hace unos pocos años a esta parte, Madrid ha invertido esta posición y ahora lidera la representación industrial mayoritaria. En lo que respecta a la balanza comercial, hay un grupo de empresas nacionales que aporta valor añadido local, con balanza positiva, mientras que las multinacionales presentan una balanza comercial negativa, especialmente el grupo estadounidense. Hecho que no conviene dejar de lado.

Nuestra posición dentro del mercado farmacéutico mundial es la octava habiéndose perdido el año pasado un puesto. Dentro del entorno europeo, España es el quinto país más importante en volumen de ventas (tras Francia, Alemania, Italia y Reino Unido), y el séptimo mercado de la Unión Europea en términos de producción (tras Suiza, Alemania, Italia, Irlanda, Francia y Reino Unido). Sin embargo es llamativo que nuestra balanza comercial sea negativa, y que hasta nueve países europeos, incluso con mercados menores, nos superen. Los precios de nuestros medicamentos son muy bajos, alarmantemente bajos en Europa.

Países con gran potencial de fabricación como Alemania e Irlanda tienen los precios de los medicamentos, de un 10 a un 20% más caros. Es un hecho muy significativo y tiene que ser parte importante de crítica pero de reconocimiento industrial por el esfuerzo realizado, también. Así en el año 2000 la industria farmacéutica era el 17º sector más exportador de la economía española y en 2013 ha pasado a ser el 5º sector más exportador, según la patronal Farmaindustria a partir de datos de la Secretaría de Estado de Comercio.

Algunos se escandalizarán sobre si se gasta mucho en farmacia. Bien, el mercado español se está recuperando rápidamente frente a años pasados, olvidando más rápidamente aún a los responsables (más bien irresponsables) que nos llevaron a la crisis. Con todo y eso, el gasto per cápita es un 20% inferior a la media europea. Estábamos en el estandarizado 22% que suponen los gastos de farmacia con respecto del total sanitario y ahora farmacia ha bajado al 17%. ¿Por qué ha bajado? ¿Qué es lo que ha subido? Y ¿por qué se culpabiliza tanto a la farmacia? Sobre las preguntas hay respuestas.

No hay gran rivalidad tecnológica entre las empresas españolas. Hemos sido siempre un mercado cautivo. Como hemos narrado que hace un siglo sucedía. Tuve ocasión de asistir en el pasado mes de octubre a la Feria Mundial de la Industria Farmacéutica celebrada en Madrid. Más de 2500 empresas y 35000 visitantes. No éramos muchos los españoles (oficialmente un 2%) ni habría más de unas pocas decenas de stands de empresas originariamente españolas.

El esfuerzo en I+D de la industria farmacéutica ha vuelto a crecer (+2.4%) en 2014 tras tres años seguidos de caídas, registrando su mejor evolución desde el año 2008 según la Encuesta de la patronal española de laboratorios innovadores Farmaindustria. El número de investigadores en las empresas sigue en caída aunque hay una creciente colaboración con centros externos subcontratados lo que debe suponer una excelente oportunidad para las universidades y este número crece aunque no esté cuantificado. Según el desglose de los casi 1000 M € destinados a la I+D, casi la mitad se destina a la investigación en ensayos clínicos, Figura 8. Es un hecho que nuestros hospitales son referencia mundial pero creo que se prefiere contratar dichas tareas de investigación clínica que desarrollar las restantes. De esta manera, el registro farmacéutico se facilita pues se está investigando y... el posterior poder de receta de los clínicos líderes de opinión participantes, se nota. El Desarrollo Farmacéutico y Tecnológico es una partida pequeña, tan solo un 10%. En las empresas nacionales la investigación galénica es superior a la básica, al revés que las multinacionales y la preclínica es inferior

en ambos tipos de empresas. Nuestra, parece que humilde investigación farmacéutica, es en España el sector comercial que destina mayores recursos (un 20,2 %, encuesta del I.N.E. en 2012) porcentualmente por encima de Vehículos, Química, Alimentación y un largo etc. Asimismo la industria farmacéutica es líder absoluto en empleo en I+D (I.N.E. en 2012).

Encuesta I+D en la industria farmacéutica 2014

Desglose del gasto en I+D por fases de investigación (2014)

La principal fase por volumen de gasto en I+D fue la de **ensayos clínicos** (486 millones de euros) y se invirtieron más de 126 millones de euros en investigación básica.

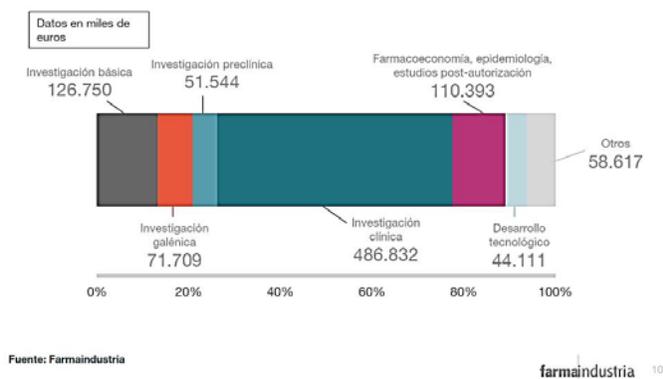


Figura 8. Desglose del gasto en I+D por fases de investigación (2014), según Farmaindustria

Un hecho paradójico, España se adelantaba en el avance tecnológico de las Patentes cuando el rey Carlos III mandaba por Real Cédula de 20 de mayo de 1788, Figura 9, que los inventores de remedios para la salud revelaran la composición de los medicamentos pero por medio de un procedimiento que guardara el secreto.

“... Entregando en un pliego que se cierre a su presencia y la de un Ministro de mil Consejo el análisis y composición de su medicamento...”.

LEY IV.

D. Cárlos III. en Aranjuez por resol. á cons. de 20 de Abril, y céd. del Consejo de 20 de Mayo de 1788.

Uso y conservacion de los nuevos específicos para la salud, sin perjuicio de su inventor.

Con motivo de un recurso que se me hizo, solicitando la aprobacion y libre uso de un específico anti-venereo, sobre cuya bondad no quiso el Tribunal del Proto-Medicato dar su dictámen, por excusarse su autor á manifestar los simples de que se componía; he venido en mandar por regla general, que para que el secreto de semejantes medicamentos no perezca, ni el inventor caiga en la desconfianza de manifestarle á Facultativos que le aprovechen en su perjuicio, se haga por el mismo autor la manifestacion, entregando en un pliego, que se cierre á su presencia y la de un Ministro del mi Consejo, el analisis y composicion de su medicamento, colocándose en el archivo, con la obligacion de guardar secreto de su contenido durante la vida del mismo autor, y diez años mas que concedo á favor de sus herederos: que en quanto á la califica-

Figura 9. Real Cédula de 20 de mayo de 1788 que supuso el principio de la legislación de patentes en España

bre en la liberación de los lotes y si se va ganando conocimiento de los procesos durante la vida del producto es en razón de las desviaciones que se producen, los resultados fuera de especificaciones, el rechazo de los lotes y los consiguientes reprocesos.

Confieso que una de las frases más lapidarias que oí en la industria fue la de un colega de Marketing en la lucha por arrancar presupuesto a las partidas industriales en favor de las suyas. Se refería al valor que tiene una fábrica frente al que para él suponían las rentables actividades comerciales y me lo comentaba con un orgullo solo semejante al que muestra un patán ante su propio descubrimiento.

FÁBRICA – MARKETING = “CHATARRA”

Sin embargo, las patentes han sido siempre pocas y débiles en España y no se beneficia a la industria a pesar de la buena ciencia que existe. Son precisamente aquellos países más avanzados a los que queremos parecernos los que cuentan con un firme compromiso en su redacción por parte de sus universidades.

La industria española debe promover mejoras en el proceso (rendimientos, condiciones operativas, parámetros de funcionamiento, tiempos de ciclo). El marco actual, a pesar de su énfasis en la calidad por diseño (QbD) y la aplicación del “enfoque basado en el riesgo” no puede proporcionar una cultura de mejora continua. Todavía observo, dificultades en la fabricación y un diseño empírico basado en estrategias de prueba y error. Existe poco conocimiento de los procesos que impactan en la calidad del producto lo que produce un elevado nivel de incertidum-

Serían proféticas esas palabras para luchar contra ello en mi actuación profesional. El madrileño Laboratorio farmacéutico Llorente con más de 100 años de historia cerraba por una serie de causas fundamentadas en calidad y a cuya planta pude asistir a reuniones en los años 80 en plena actividad. En visita comisionada hace unos pocos años por nuestro Decanato, me impactó enormemente a lo que llega una planta cerrada, abandonada, totalmente en ruinas como una gloria de viejos tiempos pasados y su aspecto semejaba en cierta manera a un Titanic sumergido en la ignominia y los escombros. No quiero ver más esa imagen en otras empresas aunque pueda pensarse que no vaya a ocurrir nunca.

La industria farmacéutica debe esforzarse por lograr una mayor transparencia en todo el ciclo de vida del producto pero no a costa de un asfixiante Sistema de Gestión de la calidad y de Registro en busca de unas mejoras que no parecen como tales. El énfasis en su aplicación conduce a renunciar a la innovación y a las nuevas tecnologías y está surgiendo en las empresas un movimiento como respuesta que se ha dado en llamar la excelencia operacional para contribuir a un medicamento seguro y eficaz para el paciente y atractivamente rentable para la empresa.

De igual modo, decisivo en la competitividad exigida hoy en día en las empresas es el mantenimiento industrial clave en el rendimiento de las plantas, pero también, y de forma muy decisiva en la propia gestión de la producción. El compromiso de los Departamentos de Ingeniería y Mantenimiento debe ser mayor pues su función ha sido principalmente hasta ahora de actividades CAPA, esto es, preventivas y correctoras pero escasamente predictivas. Mientras tanto, la ingeniería de los procesos no ha sido suficientemente tenida en cuenta cuando está resultando hoy el elemento de mejora competitiva ante unos costes de mano de obra que son competitivos de cara a los países de nuestro entorno pero no a los países, de economía emergente cuyos productos están desembarcando por cuestión de precios.

La industria farmacéutica cuenta con normas precisas para conservar sus datos: se mantienen los registros detallados de muchos aspectos de las actividades de producción, incluyendo las operaciones, procedimientos, puestas a punto, materiales y eventos de producción. Esto ha llevado al almacenamiento de importantes volúmenes de datos o Big Data. Puede ser un elemento útil para diagnosticar y solucionar problemas el descubrimiento de relaciones aun cuando no sean inmediatamente evidentes, especialmente cuando las variables pertenecen a distantes etapas del proceso productivo. La información puede utilizarse

tanto para la gestión de la producción de forma más precisa y sensible, así como para la optimización y mejora del proceso en tiempo real y la toma de decisiones basadas en sistemas inteligentes con trazabilidad específica y aplicaciones de seguimiento.

Creo que la futura estrategia será la del concepto de la cadena de suministro por medio de la búsqueda de operaciones de soporte de bajo riesgo controlado por subcontratación de la I+D, recursos humanos y fabricación por terceros para llegar a incluirlos como socios estratégicos en el lanzamiento de los productos, tanto en su desarrollo como en su comercialización. Debido al vencimiento de las patentes y cierre de centros en los últimos años, se considera estratégico depender cada vez más de los proveedores de servicios subcontratados para cumplir tareas específicas, resolver problemas, y mejorar la eficiencia y la productividad. Sin embargo, encontrar el socio externo adecuado será un reto. En su selección, será crítico examinar sus sistemas de calidad, de cumplimiento como proveedor de servicios, así como su historia en la tecnología de transferencia de proyectos. Será una oportunidad interesante para la universidad por medio de sus grupos competitivos o bien para aquellos que, por el contrario, se han preocupado por conseguir relaciones de confianza abiertas y colaborativas con la industria, esto es, que están abiertos a la sociedad, a la profesión.

Epílogo

Asistimos al hecho de que nuestros principios tratan de ser reemplazados por un singular mundo de sentimentalismo y nihilismo, políticamente correctos y en donde el mercado ya no es un instrumento para la prosperidad del mayor número posible de ciudadanos, sino un dios al que hay que adorar y obedecer por su propio poder. En este entorno, la palabra “crisis” que viene del mismo término griego, (“κρίσις”) significa una variedad de conceptos como “disputa”, “decisión”, “resolución” y está relacionado con otros términos como criterio y crítico, en principio, sin un significado negativo. La crisis es el momento en el que la rutina ha dejado de servirnos como guía y necesitamos optar por un camino y renunciar a otro. Crisis es todo lo contrario a aceptar un destino inevitable. El tiempo de la crisis es el de la decisión, la inteligencia y la valentía.

Si no reconocemos que este es un tiempo de crisis, no tomaremos ninguna decisión con criterio. Peor que una citada crisis económica, siempre resulta una de ideas y oportunidades, basadas en ciertas comodidades de antaño que conocemos. En este caso, el farmacéutico al que no hemos cejado en nuestro empeño de mejorar su contribución sanitaria y dado que posee una compleja formación en origen, tiene atractivos elementos en su mano para el desarrollo de su compromiso industrial.

Vale.

Referencias

ALBOU, P. (1998) Histoire des “Oeuvres charitables” de Philibert Guybert, Histoire des Sciences Medicales, Tome XXXII, n° 1.

BASU, P. *et al.* (2008) Analysis of manufacturing costs in pharmaceutical companies, Journal of Pharmaceutical Innovation 3.1: 30-40.

BENNYAHIA, B.; LAKERVELD, R.; BARTON, P. I. (2012) A Plant-Wide Dynamic Model of a Continuous Pharmaceutical Process, Industrial Engineering Chemistry Research, 51 (47), 15393-15412.

FDA (2004) Guidance for Industry PAT -A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. Center for Drug Evaluation and Research Rockville, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070305.pdf> (acceso 1.04.2015).

FDA (2013) Paving the Way for Personalised Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development. U.S. Department of Health and Human Services. Rockville.

FERNÁNDEZ, O. (1918). La reorganización industrial de España. La Farmacia Española. 50 (33).

LICHTENBERG, F. R. (2007) Benefits and Costs of Newer Drugs: An Update. Manag. Decis. Econ. 28, 485-490.

Ministerio de Economía y Turismo. PROFARMA. CONVOCATORIA 2014. Fomento de la competitividad en la industria farmacéutica. Informe de resultados. <http://www.minetur.gob.es/PortalAyudas/profarma/Descripcion/Resultados/Convocatoria%202014/3-%20Informe%20de%20Resultados%202014.pdf>

Real Decreto de 18 de Abril de 1860. Ordenanzas para el ejercicio de la profesión de farmacia, comercio de drogas y venta de plantas medicinales. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 24 Abril 1860).

Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. <http://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pdf>

RODRÍGUEZ, R.; GONZÁLEZ, A. (2015) Entre el arte y la técnica. CSIC, Madrid.

UHTHOFF, J. (1924) El químico en nuestro país. Lo que es y lo que debe ser. Química e Industria (2). Barcelona.

Luis Alberto del Río Álvarez (Madrid, 1959). Es Profesor Agregado de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad CEU San Pablo.

Licenciado en Farmacia (Colegio San Pablo CEU y Universidad Complutense de Madrid) y Doctor en Farmacia (Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad Complutense de Madrid). Farmacéutico Especialista en Farmacia Industrial y Galénica (Ministerio de Educación, Cultura y Deporte) y Farmacéutico Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas (Ministerio de Educación, Cultura y Deporte). Experto en la Seguridad de Productos Cosméticos (Universidad CEU San Pablo).

Actualmente desempeña en la Universidad CEU San Pablo la responsabilidad del Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia y es Director de la Escuela de la Especialización FIR en Farmacia Industrial y Galénica. Presidente de la Comisión Docente ante el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. Es Responsable de la Especialidad de Industria Farmacéutica en el MBA Internacional de la Escuela de Postgrado CEU.

En la industria trabajó como Director Técnico y Responsable de Farmacovigilancia de los Laboratorios Centro Atlántico del Medicamento S. A. Jefe de Galénica de Laboratorios Andrómaco S. A. - Grünenthal GmbH. Jefe de Tecnología Farmacéutica de los Laboratorios Glaxo S. A.-GSK. Jefe de Investigación Galénica de los Laboratorios Rhône Poulenc Rorer S. A. Ha realizado diversas estancias por Alemania, Bélgica, Reino Unido y Francia. Consultor para unos 20 Laboratorios farmacéuticos e Instituciones. Auditor Externo para la Entidad Nacional de Acreditación ENAC.

Autor de 6 patentes entre españolas, europeas y mundiales y más de 20 publicaciones. Miembro de Comité Organizador de más de 30 Congresos y Cursos. Premio compartido de Tecnología Farmacéutica Normon S. A. de la Real Academia Nacional de Farmacia y Premio compartido de Innovación Docente de la Universidad CEU San Pablo por la experiencia acumulada con los más de 70 Farmacéuticos Especialistas que han pasado por la Escuela FIR.

Antes de mi 50º cumpleaños, cumplí con ese sueño de acercarme al cello barroco. Desde entonces he asistido a las clases buscando la práctica del arco sin tener que educar una voz indoculta de la entonación. He podido apreciar que la teoría siempre se entiende mejor si se ejercita en las situaciones reales y que la bondad nace de la obra del ser humano, espejo del Señor. Ahora en mi familia pasamos ratos charlando sobre los aspectos que nos gustan de la música y aprovechamos para acercarnos siempre que podemos a este arte.