

EXPERIÈNCIES ENTORN DE LA QUÍMICA FARMACÈUTICA

Discurs llegit en l'acte de recepció de l'Acadèmic corresponent
Il·lustre Sr. Josep Miquel Ribalta i Baró
celebrat el dia 25 d'abril de l'any 2001

Barcelona
2001

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les
publicacions de les que és responsable
l'autor.*

Presentació de l'Acadèmic electe
Il·lustre Sr. Josep Miquel Ribalta Baró
pel
Molt Il·lustre Prof. Dr. Ramón Salazar Macian
Acadèmic numerari

**Excel·lentíssim senyor President,
Molt Il·lustres senyores i senyors acadèmics,
Senyores i senyors,**

De primer antuvi, he d'agrair als meus il·lustres companys que m'hagin donat l'oportunitat de presentar oficialment a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya al Sr. Miquel Ribalta Baró.

És per mi especialment un moment de goig i joia no solament per l'amistat personal que tinc amb Miquel Ribalta, sinó i sobretot perquè, igual que jo, és un home "Esteve". És a dir, de Laboratoris "Esteve".

Miquel Ribalta nasqué a Barcelona, i va seguir estudis universitaris a la mateixa ciutat, a l'Institut Químic de Sarrià, assolint la titulació d'enginyer químic especialitzat en Química Orgànica, l'any 1973.

Després d'una trajectòria professional molt brillant a la indústria al desembre del 1985 s'incorpora al Grup Esteve, concretament com a director d'I+D d'Esteve Química, S.A.

Des d'aleshores hem tingut una relació professional molt correcta. Si bé no es pot dir que treballéssim plegats, sí que teníem reunions de grup en relació a diversos temes, els quals els més adients per a mi foren els que tractaven sobre qualitat. Recordo algunes reunions de planificació estratègica, que encara enyoro. D'aquestes reunions, sense oblidar a cap company d'Esteve, he de recordar a Tadeo Orós, gran amic meu i aleshores director tècnic d'Esteve Química.

Doncs bé, des del primer dia, vaig tenir la sort de “lligar” intel·lectualment amb Miquel Ribalta. I dic sort perquè he de dir que jo no qualifico les persones únicament per la seva categoria intel·lectual sinó sobretot per la seva capacitat humana, i sens dubte, en Miquel compleix amb escriure les meves expectatives.

Com a anècdota personal, vull dir que gràcies als contactes internacionals del Sr. Miquel Ribalta, l'any 1989 vaig ésser convidat per primera vegada a una Conferència Plenària al Congrés Internacional de Farmàcia i Bioquímica Industrial a l'Argentina. Amb això, amb aquest exemple, vull dir senzillament que és un home que treballa en equip i per a l'equip, ja que la seva recomanació d'anar a aquell congrés estava justificada per les relacions que teníem aleshores amb un laboratori argentí de gran projecció internacional.

Lligat des del començament de la seva trajectòria professional a la Indústria Farmacèutica, ha seguit nombrosos cursos i seminaris a nivell nacional i internacional sobre Química Orgànica, Química Farmacèutica, Documentació i Patents, Gestió d'I+D, Seguretat i Medi Ambient i *Outsourcing* de principis actius.

Fruit de la seva tasca de recerca ha presentat 11 comunicacions a congressos nacionals i internacionals sobre temes de Química Farmacèutica de gran actualitat.

Té 8 treballs publicats en revistes de gran prestigi científic arreu del món. Li han concedit 22 patents relacionades totes elles amb la “Química Fina”.

A més, és responsable de nombrosos projectes d'investigació concertats amb diversos centres oficials, entre els quals podem citar “Investigación, Desarrollo, Pilotaje y Puesta a punto Industrial de Procesos de Síntesis para obtener Ariloxipropanolaminas”, que fou concedit pel C.D.T.I. l'any 1989.

És membre de l'Associació de Químics de l'Institut Químic de Sarrià, de la Societat Catalana de Química i de la Societat Espanyola de Química Terapèutica.

La dedicació progressiva a tasques de gestió, l'han portat també a complementar la formació en estudis de Gestió d'Empreses Químiques a l'Institut Químic de Sarrià i especialment a cursar un programa de Direcció General a l'Institut d'Estudis Superiors de l'Empresa (IESE).

Dintre de la seva activitat professional es poden distingir tres períodes:

- Una primera etapa com a investigador dedicat a la síntesi de noves molècules amb potencial d'activitat terapèutica.
- En segon lloc, desenvolupant processos químics per a l'obtenció de principis actius farmacèutics. Va ser en aquesta etapa quan el vaig conèixer, en incorporar-se a Esteve per crear i dirigir un grup d'I+D de procés químic dintre de l'empresa química del Grup.
- Finalment en assolir la direcció tècnica i la sotsdirecció general d'Esteve Química, les seves responsabilitats s'extenen a totes les activitats tècniques de l'Empresa, i de manera especial a nombrosos projectes internacionals.

Encara que la seva tasca ha sigut fonamentalment dirigida a la Indústria, ha participat en moltes taules rodones i col·loquis sobre Química Farmacèutica i relacions Universitat-Empresa.

La Secció Primera d'aquesta docta corporació s'enriquirà amb l'experiència del nou acadèmic, veritable expert en la recerca de la Química Farmacèutica i en les noves tecnologies d'aplicació industrial a la Química Fina.

Estic convençut que el nou acadèmic aportarà a aquesta docta corporació els coneixements i l'entusiasme d'un químic professionalment unit al món del medicament.

Vull acabar expressant en nom propi i de l'Acadèmia la satisfacció de poder comptar amb ell i el molt que esperem de la seva col·laboració.

Moltes gràcies.

A la Núria

Excel·lentíssim senyor President,
Molt Il·lustres senyores i senyors acadèmics,
Senyores i senyors,

Vull expressar el meu agraïment a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya per haver-me acollit com a acadèmic corresponent d'aquesta Institució i de manera especial al Dr. Josep Esteve i Soler, juntament amb el Dr. Ramon Salazar Macian i el Dr. Miquel Ylla-Català i Genís per haver recolzat la meva candidatura.

La meva especial gratitud per a en Rossend Tost i Imas, que m'ha ajudat moltíssim a créixer professionalment i m'ha fet participar en un projecte empresarial molt engrescador al llarg dels últims quinze anys.

Gràcies a tots els companys i companyes dels darrers 27 anys viscuts plenament treballant a l'Indústria química farmacèutica de Catalunya.

Finalment, la meva família. La mare, els germans i el record del pare m'acompanyen avui. La meva estimada Núria i els nostres fills Jordi, Lluís i Martina són el més important de la meva vida.

ÍNDEX

INTRODUCCIÓ	Pàg. 15
INVESTIGACIÓN TÉCNICA Y APLICADA, S.A.	Pàg. 16
DESENVOLUPAMENT QUÍMIC	Pàg. 17
QUÍMICA FINA FARMACÈUTICA	Pàg. 18
ESTEVE QUÍMICA, S.A.	Pàg. 20
PENICIL·LINA	Pàg. 21
EVOLUCIÓ EN EL TEMPS	Pàg. 24
PANORÀMICA GENERAL	Pàg. 25
INTERNACIONALITZACIÓ	Pàg. 26
FACTORS D'ÈXIT	Pàg. 28
SELECCIÓ	Pàg. 28
MANTENIMENT	Pàg. 29
FUTUR	Pàg. 29
CONCLUSIONS	Pàg. 30
BIBLIOGRAFIA	Pàg. 31

INTRODUCCIÓ

Els meus estudis a l'Institut Químic de Sarrià em van donar la titulació d'enginyer químic, encara que em considero fonamentalment un químic orgànic.

Aquells anys de formació universitària, 1968-1973, varen ser complexos social i políticament al nostre país. Dels tres primers anys recordo més el clima polític i el descobriment del català de la mà de les cançons d'en Raimon i en Serrat que no pas de les matèries rebudes. Fins i tot vaig arribar a dubtar si havia escollit bé el camí a seguir.

Al quart curs vaig trobar un mestre excepcional, encara que no sempre ben apreciat per molts dels seus alumnes. Gràcies al difunt pare jesuïta Dr. Pedro Victory Arnal vaig descobrir les immenses possibilitats de la Química Orgànica. Tots els dubtes sobre el meu futur professional es van esvaïr.

D'aquella època guardo també un bon record, mantingut al llarg dels anys, del Dr. Juan Julio Bonet Sugrañes, que em va dirigir el treball de fi de carrera, l'estudi d'una reacció fotoquímica en compostos esteroides.

Quasi vint anys més tard, 1992, una altra gran escola barcelonina, l'IESE afegiria, amb el Programa de Direcció General, un complement de gestió empresarial a la meva formació tècnica.

Tota la meua trajectòria professional des de 1974 fins avui està lligada a l'Indústria químic farmacèutica. En una primera fase dedicat a la recerca de noves molècules amb potencial terapèutic;

després centrat en el desenvolupament químic de procés i finalment amb responsabilitats directives, sobretot el conjunt d'activitats tècniques associades al desenvolupament i fabricació de principis actius farmacèutics. El tema del discurs són algunes breus reflexions sobre aquestes activitats tamisades per la meua pròpia experiència.

INVESTIGACIÓN TÉCNICA Y APLICADA (ITA)

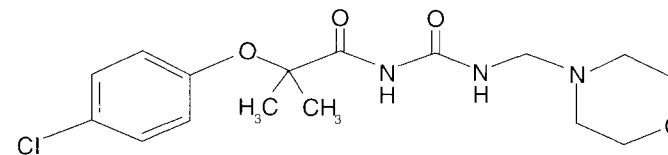
4 de novembre de 1974. A la plana 43 del meu primer diari de laboratori com a investigador a la indústria farmacèutica, apareix descrita per primer cop i realitzada per la meua ajudant Àngels Bosch, la síntesi del ITA-104, referència corresponent a la 1-p-clorfenoxi isobutiril -3-morfolinometilurea (1).

Tot just feia pocs mesos des del juny que havia començat a treballar sota la direcció del Dr. Joan Josep Artús a Investigación Técnica y Aplicada, S.A. (ITA).

Quatre laboratoris, ROGER, HERMES i FIDES de Barcelona i Dr. ARISTEGUI de Bilbao, i una comercial RICORVI havien decidit sumar esforços per dotar-se d'una estructura d'investigació més forta de la que cadascú es podia permetre separatament.

Vaig ser el segon col·laborador d'una aventura científica i empresarial que al llarg de quasi vuit anys va aplegar molts investigadors joves plens d'entusiasme i que dissortadament no va superar la crisi econòmica que aviat comportaria la desaparició o venda de moltes empreses farmacèutiques mitjanes espanyoles.

Però el Plafibríde (2.3.4) o ITA-104 va representar un petit triomf moral perquè va superar totes les fases de desenvolupament químic, farmacològic, toxicològic i clínic per arribar a comercialitzar-se com antiagregant plaquetari.



Plafibríde

Cap al final d'aquesta etapa, 1981, assistia a un curs de Química Medicinal a la Universitat de Nottingham (5). Acabava d'arribar i compartia un discret sopar anglès amb altres col·legues. Portat pel meu entusiasme vaig explicar al veí de taula les meravelles dels productes antiúlceres (6) que estàvem desenvolupant a ITA. Modestament, l'anglès que seia al meu costat va afirmar que ell i el seu equip també estaven obtenint bons resultats en aquesta activitat terapèutica.

L'endemà em volia fondre a l'adonar-me que qui tan pacientment m'havia escoltat no era altre que el professor Robin Ganellin, el químic de SmithKline descobridor de la Cimetidina. La lliçó magistral del seu col·lega el farmacòleg Sir James Black, que abans d'establir el concepte dels antagonistes H₂ ja havia desenvolupat els primers β-bloquejants a ICI, va ser extraordinària.

Esperit innovador i capacitat industrial han d'anar de la mà per portar a bon terme tot el procés des del descobriment d'una nova molècula amb activitat farmacològica fins a convertir-la en un fàrmac a l'abast de qualsevol client en una farmàcia o centre hospitalari.

DESENVOLUPAMENT QUÍMIC

Els dos anys següents, 1982 i 1983, van representar un canvi professional molt gran. La manca d'oportunitats en l'àmbit de recerca em va adreçar cap al desenvolupament químic. Va ser a Ranke, S.A., del Grup Almirall, on vaig aprendre que des de la preparació dels primers mil·ligrams fins a la comercialització d'un nou medicament hi ha un llarg camí científic, tècnic i comercial.

Treballant de la mà del Dr. Josep Boix, vaig descobrir la satisfacció de veure com es pot modificar i millorar un procés per fer-lo reproducible i escalable. Conèixer a fons una molècula, el seu procés d'obtenció, els intermedis, els productes secundaris, les característiques químiques i físiques. Alhora saber que les primeres quantitats permetrien confirmar l'activitat farmacològica o clínica i ajudarien a establir el perfil toxicològic del nou producte.

Entre d'altres treballs, recordo el primer lot de pilotatge de l'antiinflamatori Piketoprofeno (7) a la planta de producció, i l'obtenció al laboratori del primer quilogram de Cinitaprida (8).

QUÍMICA FINA FARMACÈUTICA

Un cop donat el pas de dedicar-me prioritàriament al desenvolupament, era lògic el canvi cap a una companyia en la qual el procés químic fos el valor fonamental. Això em va portar l'any 84 i 85 a Uquifa, S.A.

Era un cas curiós de reconversió d'una empresa d'origen farmacèutic (Leti-Uquifa) amb experiència en la química extractiva i sintètica d'alcaloides que va decidir apostar fort per la Química Fina Farmacèutica, sota la direcció d'Isidre López Molina i en uns terrenys a Lliçà de Vall amb tradició de síntesi orgànica que havien acollit abans les empreses Deretil, S.A. i posteriorment Vallés Química, S.A.

Van ser dos anys fantàstics professionalment i amb un projecte que em va ocupar quasi el noranta per cent del meu temps: Ranitidina (9), un fàrmac antiulcerós que esdevindria per molts anys el més venut a nivell mundial.

Teòricament, el producte estava ja traspasat a producció, però les vendes van canviar de centenars de quilos a moltes tones en

poc temps, i el procés es va regirar moltes vegades, a l'hora que es satisfien les creixents necessitats comercials.

Pilotàvem directament en reactors de 2.000 a 5.000 litres en una planta molt petita i atapeïda. Cada dia pujava i baixava desenes de vegades les escales entre el laboratori i la planta. Vaig aprendre molt al costat d'operaris veterans que treballaven dia i nit en condicions difícils amb una gran professionalitat. Era molt engrescador veure com es produïa de ràpid el traspàs dels coneixements adquirits al laboratori cap a la producció industrial, encara que més d'un cop la precipitació ens va portar a situacions complicades.

Per primer cop vaig comprendre que la Química Fina, com ja es començava a anomenar no era només una qüestió de químics orgànics, com encara es segueix predicant des de moltes institucions pedagògiques.

No serveix de gaire augmentar el rendiment d'una reacció del 78 al 81 per cent si es redueix la productivitat a la meitat i a més s'utilitzen matèries primeres econòmiques. No cal posar més reactors si no es disposa de capacitat per assecar els productes. S'ha de tenir un bon equip humà i instrumental analític adequat. Un bon manteniment, preventiu i curatiu, es peça clau del sistema.

I no diguem de la direcció general i comercial. Un dels grans defectes de l'època era el voler fer-ho tot. Qualsevol petició rebuda per un comercial engegava un procés d'estudi al laboratori i sovint la precipitada posta en marxa a fàbrica, per descobrir, seguidament, la manca d'interès definitiva del producte.

En canvi el projecte Ranitidina ha justificat posteriorment totes i cadascuna de les hores dedicades a dissenyar-lo i millorar-lo. Plenament conscient dels grans canvis introduïts en el procés i les instal·lacions després de la meua estada, em sento molt orgullós d'haver participat en la fase inicial del projecte.

ESTEVE QUÍMICA, S.A.

A l'any 1986 es produeix la meva incorporació al grup Esteve. De la meva etapa investigadora a ITA coneixia l'equip de síntesi de Lab. Dr. Esteve amb els Drs. Joan Parés, Jordi Frigola i el difunt August Colombo. La sintonia era molt bona i això em va animar a incorporar-me a la Divisió Química, aleshores constituïda per diverses companyies que s'agruparien poc després sota el nom d'Esteve Química, S.A.

Han estat fins el present quinze anys extraordinaris professionalment, els sis primers com a creador i responsable del grup d'I+D, i els nou següents com a director tècnic. Els darrers cinc anys amb la responsabilitat afegida de la sotsdirecció general.

Ha estat un període en el qual, sota la direcció imaginativa d'en Rossend Tost com a director general, s'ha produït la transició d'una fàbrica creada per donar un servei intern al Grup, a una companyia netament exportadora amb clara vocació internacional.

L'activitat com a fabricants de principis actius farmacèutics (API) es reparteix entre tres grans línies:

- a) Producció de noves molècules ESTEVE.
- b) Fabricació de productes genèrics, principalment pels mercats EUA, Unió Europea i Japó.
- c) Desenvolupament i fabricació per a tercers, principalment companyies multinacionals farmacèutiques.

Explicar els projectes i la història de tots aquests anys seria una tasca molt engrescadora però feixuga i difícilment suportable per a l'auditori. Prefereixo abandonar el terreny personal, relatar un exemple històric, i després donar unes pinzellades breus i esquemàtiques sobre el present i possible futur de la fabricació d'API a nivell internacional.

PENICIL·LINA

Permeteu-me ara rescatar una vella història per il·lustrar millor la importància de les etapes de descobriment i desenvolupament d'un nou fàrmac. Es tracta de la penicil·lina (10,11), de la que es coneix molt més l'anècdota que va provocar el seu descobriment que no pas el dur camí fins a convertir-la en un dels fàrmacs més exitosos del segle XX.

1928. 3 de setembre. Al tornar després de l'estiu al seu laboratori del St. Mary Hospital de Londres, Alexander Fleming observa inhibició del creixement d'una colònia de bacteris *Staphylococcus* en una de les plaques Petri. La seva preparació com a bacteriòleg li permet adonar-se de l'importància del fet i descobrir seguidament que el fenomen era degut a contaminació per *Penicillium notatum*. Va denominar penicil·lina a la substància causant de l'efecte inhibidor.

1929. Fleming publica el primer article sobre la penicil·lina en el *British Journal of Experimental Pathology*. El treball no és considerat rellevant i se li nega l'acceptació com a membre de la Royal Society. Harold Raistrick, bioquímic, obté extractes en èter que perden activitat al ser evaporats.

1934. Lewis Holt, químic del laboratori de Fleming, torna a intentar-ho. Descobreix que la penicil·lina es pot extreure amb solvents orgànics a partir de solucions lleugerament àcides. Utilitza acetat d'amil i contraextraccions amb bases diluïdes. Segueix tenint problemes d'inestabilitat.

1938. Ernst Chain, un jove jueu fugitiu d'Alemanya comença a l'estiu a treballar amb penicil·lina a la Sir William Dunn School of Pathology d'Oxford, encoratjat per l'australià

Howard Florey. Comprova a través de les propietats físiques que no es tracta d'una proteïna com havia cregut, i que sembla ser una petita molècula.

1939. L'inici de la guerra mundial augmenta l'interès per l'estudi de les infeccions i sobre la penicil·lina. El Medical Research Council dona a Chain 400 lliures anuals durant tres anys per les seves investigacions. Seguidament, la Rockefeller Foundation li dona a Florey 5.000 dòlars anuals durant cinc anys.

1940. A mitjans de març, Chain disposa de 100 mg. de pols marró obtinguts per procediments extractius i finalment liofilització, un procés desenvolupat a Suècia pocs anys abans. El dissabte 25 de maig, Florey injecta vuit ratolins amb una quantitat mortal de *streptococci virulents*. Quatre van ser injectats amb diferents dosis de penicil·lina. Els quatre no tractats van morir ràpidament, al igual que dos dies després el que va rebre només una dosi de penicil·lina.

Els altres van sobreviure. Els resultats es publiquen a Lancet el 24 d'agost. Han passat 12 anys des de l'afortunada observació de Fleming fins a la primera demostració de potencial terapèutic.

1941. 12 de febrer. Albert Allexander, policia anglès de 43 anys a punt de morir per infecció de *streptococci*, és injectat durant sis dies, els tres darrers amb producte recuperat de la seva pròpia orina. La resposta va ser bona, malgrat que va morir al cap d'un mes per altres complicacions. A finals d'any comença als Estats Units la fermentació a gran escala a Peoria, Illinois, en instal·lacions del Departament d'Agricultura. La utilització d'un residu de la molturació de blat de moro com a nutrient incrementa molt la productivitat.

Es forma un consorci entre les companyies Merck, Squibb, Pfizer, Abbot, Eli Lilly, Parke Davis i Wyeth per col·laborar en el projecte.

1942. 28 de novembre. Gran foc en el Coconut Grove Night-club de Boston. Més de 500 morts i 220 ferits greument cremats. L'ús de penicil·lina és autoritzat amb molt bons resultats. El públic no va saber-ho, ja que aleshores estava classificada com a secret militar. A Anglaterra, Boots, Burroughs Wellcome, Glaxo, ICI i altres laboratoris es coordinen per produir massivament el producte.

1943. Oskar Wintersteiner i el seu grup d'Squibb purifiquen la penicil·lina per cristal·lització. Paral·lelament ho fan els investigadors anglesos a Oxford. Comproven que tenen cadenes laterals diferents. La recerca de la varietat òptima de fong culmina amb l'utilització del *Penicillium chrysogenum* trobat per la Sra. Mary Hunt en un meló florit del mercat de fruita de Peoria.

1944. Al gener, la companyia Charles Pfizer prepara 4.000 milions d'unitats. Al final d'any produiria 100.000 milions d'unitats mensuals. Quan al juny comença l'invasió de França a Normandia, es disposa de suficient penicil·lina per cobrir totes les necessitats de l'exèrcit aliat.

1945. Els estudis cristal·logràfics de l'equip de Dorothy Hodgkin a Oxford, confirmen l'estructura de la penicil·lina amb el sistema d'anell betalactàmic. Fleming, Florey i Chain comparteixen el premi Nobel de Medicina.

Han sigut 17 anys plens d'esforços per conèixer (*ciència*) i per aplicar aquests coneixements (*tècnica*) a la millora de la salut.

EVOLUCIÓ EN EL TEMPS

Ha passat més de mig segle des de aquells temps pioners. S'han afegit moltíssims nous fàrmacs a l'arsenal terapèutic. En la dècada dels cinquanta destaca el descobriment fortuït de les benzodiazepines, els coneguts Librium i posteriorment el Vàlium.

Metildopa, Captopril, Atenolol, Nifedipina, Diltiazem, Losartan i molts altres en el camp cardiovascular. Cimetidina, Ranitidina y Omeprazol per les malalties gastrointestinals. Antivirals com l'AZT. El desenvolupament de la Quimioteràpia per al tractament del càncer. Productes per alleujar el dolor i la inflamació, des dels clàssics Paracetamol i l'àcid acetilsalicílic fins als recents inhibidors de la COX-2.

En la dècada dels noranta, l'objectiu ha sigut ampliat incloent millores en la qualitat de vida com el tractament de l'alopecia o caiguda del cabell amb Minoxidil o Finasteride, tractament de l'obesitat o l'explosió mediàtica que ha provocat el sildenafil, més popularment conegut com a Viagra.

La Química segueix contribuint decisivament a noves prestacions terapèutiques i acompanyarà a la Biotecnologia en els propers desenvolupaments.

També han canviat molt les condicions de la fabricació de principis actius farmacèutics. Com en moltes altres activitats industrials, la fase inicial creativa ha donat lloc a problemes derivats d'un creixement ràpid i en ocasions poc controlat, com va ser el cas de contaminacions creuades en la fabricació de productes farmacèutics o el fracàs de la Talidomida pel desconeixement dels seus efectes en dones embarassades.

La publicació l'any 1963 de les primeres GMP (Good Manufacturing Practices) per part de la FDA (Food and Drug Administration) dels Estats Units va assentar les bases per una producció de medicaments molt més segura i eficaç.

La creació de la Agència Europea del Medicament i els esforços per unificar criteris entre els països més desenvolupats (ICH-International Conference on Harmonization) permetrà garantir un alt nivell de qualitat internacional.

PANORÀMICA GENERAL

La meua activitat professional m'ha permès visitar fàbriques i laboratoris a més de vint països de tres continents: Amèrica, Àsia i Europa. Alguns pertanyien a les companyies farmacèutiques més poderoses com Merck, Pfizer, Roche, Bristol Myers Squibb, Janssen, Wyeth, Hoechst i Rhône Poulenc. Altres a col·legues i competidors catalans o de la resta de l'estat espanyol, italians, holandesos, anglesos, francesos i israelites. Instal·lacions a Centre i Sud-amèrica. Al continent asiàtic, Iran, Japó i, sobretot, Índia i Xina.

No hi ha un model únic universal. No té res a veure una super planta d'una multinacional dels EUA o Irlanda dedicada preferentment a pocs productes que sovint tenen una rendibilitat altíssima, amb moltes petites fàbriques del cinturó de Bombai, Hyderabad o de la zona propera a Shanghai. El meu respecte químic per totes elles. I la meua sincera admiració per tots aquells que amb mitjans molt magres produeixen intermedis pel mercat internacional i aprovisionen els seus mercats interiors de fàrmacs moderns.

Per altra banda l'adquisició a finals de 1991 d'una planta química a les rodalies de Ciutat de Mèxic per constituir l'empresa Sintenovo, S.A. de C.V. que pertany 100% al Grup Esteve, i la recent participació el juliol del 2000, amb el 25%, en una nova companyia química xinesa a Yiwu (Zhejiang) en règim de joint venture, són referències encara més directes sobre altres tipus d'instal·lacions i organitzacions.

INTERNACIONALITZACIÓ

La creixent internacionalització de la fabricació de principis actius farmacèutics va lligada principalment a dos fenòmens:

Genèrics

En primer lloc el desenvolupament del mercat de productes genèrics als EUA. Els laboratoris que preparen aquestes especialitats, tradicionalment no tenien equips potents de recerca ni tampoc estructura industrial química. La manca de fabricants nord-americans independents de les grans multinacionals del sector els va portar a buscar proveïdors externs del producte *bulk*, principalment a Europa. El país capdavanter va ser Itàlia que fins a 1978 no tenia limitació de patents per fabricar API. La nova legislació que impedia la preparació de “copies” pel mercat nacional va impulsar a diverses companyies italianes a fabricar i exportar principis actius per a la indústria als EUA del medicament genèric.

La manca de patent de producte a Espanya fins al 1986 va endarrerir la nostra plena incorporació al mercat internacional, però va permetre originar les primeres empreses de Química Fina Farmacèutica. Algunes estaven lligades a grups nacionals farmacèutics amb l'objectiu prioritari d'aprovisionar les necessitats internes i altres van ser creades ja amb clara vocació exportadora.

Itàlia i Espanya son actualment els principals fabricants de principis actius, segons reflexen les dades d'Aschimfarma (12), l'associació italiana de fabricants d'intermedis i API.

Producció d'API a Europa Occidental, 1999

País	Millions USD	%
Itàlia	2.500	29,4
Espanya	1.600	18,8
Altres països	4.400	51,8
Total	8.500	100,0

Outsourcing

La dècada dels noranta ens ha portat noves tendències. La paraula anglesa “*outsourcing*”, s'ha popularitzat en els darrers anys i es refereix entre d'altres activitats, al desenvolupament i fabricació de fàrmacs per a tercers.

Les grans companyies farmacèutiques concentren els seus esforços en els dos extrems de la cadena: la recerca i el màrqueting. La recerca és fonamental per al descobriment de nous fàrmacs, i encara que es subcontractin moltes tasques, les companyies tendeixen a mantenir el control intern d'aquesta activitat clau. Per altra banda, el màrqueting reforça la imatge del “nom” de la companyia i incentiva la prescripció del medicament. Tot allò que es troba entre la recerca i el màrqueting es pot subcontractar (13).

Guanyar temps per introduir el més aviat possible un nou producte en el mercat es converteix en l'objectiu prioritari. La creixent complexitat dels processos d'obtenció dels nous productes fan que la component tecnològica sigui també important per oferir serveis d'*outsourcing*, però sempre acompanyats de suficient capacitat productiva amb garanties regulatòries, és a dir sota normes de bona manufactura (cGMP).

Les dificultats associades a la legislació de patents i certificats d'extensió de registres farmacèutics, així com la incorporació en el mercat de productes *bulk* per genèrics de fabricants d'Índia i Xina, han provocat una forta reorientació del sector europeu de Química Fina Farmacèutica cap a aquesta activitat.

Un cop més els italians s'han situat com a capdavanters en el sector de *Contract Synthesis*, seguits per espanyols i diversos grups internacionals.

Un altre element important ha sigut l'explosió de necessitats associades a l'aparició de més de 1.500 companyies de

Biotecnologia (14) que no disposen habitualment d'estructura química industrial.

FACTORS D'ÈXIT

Enrico Polastro, consultor i analista expert en Química Fina Farmacèutica aporta la seva visió (15) dels requeriments del mercat.

Des de la perspectiva de la multinacional farmacèutica una política òptima d'aprovisionament de principis actius va lligada a l'equilibri entre els següents factors:

1. Seguretat del subministrament.
2. Control de la qualitat del producte acabat.
3. Puntualitat en els lliuraments.
4. Cost adequat.
5. Flexibilitat.
6. Ús efectiu de les instal·lacions.

Això porta a la pràctica, a combinar la producció *in house* amb *l'outsourcing*. Les consideracions sobre el *time to market* són prioritàries en la fase de desenvolupament, mentre que l'efectivitat financera predomina en les decisions quan el producte està madur comercialment.

SELECCIÓ

La selecció del *partner* adequat que ompli les expectatives indicades anteriorment a nivell general, així com els requeriments específics d'un projecte en particular, esdevé la tasca de grups especialitzats que combinen experiència tècnica amb coneixements comercials i legals.

Es poden citar (16) com elements positius del possible seleccionat, els següents:

1. Historial
2. Bon *project management*. Flexibilitat i capacitat de resposta
3. Estil obert
4. Capacitat disponible a diferents escales
5. Habilitat tècnica: química i analítica
6. Fortalesa en tecnologia o matèries primeres
7. No requeriments inicials de capital
8. Preus competitius
9. Disposició a signar acords standard sobre
 - *secrecy*
 - canvis de procés
 - drets de propietat intel·lectual

MANTENIMENT

Aconseguir un nou projecte és molt engrescador però encara és més important el manteniment de la relació al llarg de la vida del mateix.

Tal i com assenyala Christina Ayllon de Wyeth (17) és vital establir una relació que incentivi l'intercanvi mutu de desenvolupaments científics, les activitats de laboratori en col·laboració, i un intercanvi obert d'informació sobre els proveïdors de matèries primeres crítiques.

La comunicació és clau per a l'èxit del projecte. S'han de crear els mecanismes adequats a través dels equips de projecte. La comunicació es pot potenciar amb contactes directes, documents escrits i videoconferències.

FUTUR

La fabricació d'intermedis avançats i principis actius farmacèutics està creixent (18) entre el 6 i el 9%. Alguns analistes

s'atreveixen a pronosticar creixements incloent superiors, de fins al 14%. El valor actual del negoci, segons Gerhart Schreiner, director general de Lonza, se situa entre 7.500 i 9.000 milions de dòlars USA.

Més del 70% de la demanda procedeix d'Europa Occidental i Amèrica del Nord, aproximadament la meitat de cadascuna. Però mentre Europa és un exportador net, els EUA són principalment importadors. Espanya té i ha de seguir tenint un paper capdavanter en aquest mercat globalitzat.

Polastro (19) en un article titulat significativament "No és el camí cap a El Dorado", adverteix als que busquen un enriquiment ràpid amb aquesta activitat. Només prosperaran els jugadors preparats per afrontar el llarg termini. La Química Fina Farmacèutica és, sens dubte, un negoci atractiu però la seva rendibilitat no s'aproparà a la del producte final farmacèutic.

Després d'incidir sobre els diferents factors clau d'èxit, torna a remarcar la importància de la relació proveïdor-client en aquesta activitat.

CONCLUSIONS

La Química Fina Farmacèutica permet sintetitzar aquells principis actius que son l'element més important del fàrmac o medicament. La Química al servei de la Farmàcia i la Medicina, en definitiva al servei de la salut.

Com a professional em sento orgullós d'haver dedicat tota la meua activitat laboral a aquest objectiu. En primer lloc com a modest investigador a la recerca de noves molècules, després com a responsable de desenvolupament, i finalment amb responsabilitats globals tècniques i empresarials.

El món s'està fent cada vegada més petit. Al mateix temps, ningú no pot aspirar a ser autosuficient en tot. Es produeixen macrofusions de grans companyies farmacèutiques per crear autèntics gegants del sector i paral·lelament els mateixos protagonistes subcontracten cada vegada més per centrar-se en les competències clau del negoci.

Per tant, existeix espai per aquelles empreses amb vocació internacional que siguin capaces de portar la seva activitat arreu del món, assolint altíssims nivells d'excel·lència. Això constitueix per mi un repte i un atractiu addicional.

BIBLIOGRAFIA

1. RIBALTA, J.M. *Investigación Técnica y Aplicada*, S.A. Diari de laboratori núm. 1, p. 43, 04/11/1974.
2. RIBALTA, J.M., BRUSEGHINI, L. Plafibrinde. *Drugs of the future* 4(1), 1979.
3. RIBALTA, J.M., ARTÚS, J.J., SALVADOR, LL., ROMA, E., VILAGELIU, J., FREIXES, J., BRUSEGHINI, L., *Synthesis and Pharmacological Evaluation of N-Morpholino-Methylurea derivatives with Platelet Antiaggregant activity*. *Arzneimittel Forschung-Drug Research* 31 (II), 1782, (1981).
4. Plafibrinde. 7673. *The Merck Index*. 12th Ed. Merck & Co. Whitehouse Station, N.J., USA, p. 1294, 1996.
5. "Medicinal Chemistry". Organ. C.R. Ganellin i A.M. Roe University of Nottingham. U.K., Març 1981.
6. ADSARÁ J., BRUSEGHINI L., RIBALTA J.M. *Procedimiento de obtención de ureas y fioureas con actividad farmacológica*. Pat. Esp. 474449.
7. Piketoprofeno. 7576. *The Merck Index*. 12th Ed. Merck & Co. Whitehouse Station, N.J., USA, p.1277, 1996.
8. Cinitaprida. 2352. *The Merck Index*. 12th Ed. Merck & Co. Whitehouse Station . N.J., USA, p. 386,1996.

9. Ranitidina. 8286. *The Merck Index*. 12th. Ed. Merck & Co, Whitehouse Station, N.J., USA, p. 1395, 1996.
10. SNEADER, W. *Drug Discovery: the evolution of modern medicines*, John Wiley, Chichester, U.K., p. 298, 1985.
11. ROBERTS R.M. *Serendipity-Accidental discoveries in Science*. John Wiley, New York, USA, p. 159, 1989.
12. *Overview on Italian Manufacturers of APIs*. Federchimica-Aschimfarma, p. 8, 1999.
13. "Growth in demand for outsourced synthesis", *Manufacturing Chemist*, p.13, 1996.
14. ZAHR, S.A., *Chimica Oggi*, p. 8, may 2000.
15. POLASTRO, E.T. "Critical success factors for custom synthesis". *Chem. Management Review*, vol 1(1); p. 24-30, 1999.
16. THORNTON, J., "Selecting an outsourcing partner". Conferència: *Outsourcing of APIs*, London, 16-17 set. 1998.
17. AYLLON, C., "Maintenance of an outsourced product". Conferència: *Outsourcing of APIs*, London, 16-17 set. 1998.
18. CHARLISH, P., "The future of contract manufacturing". *Scrip Magazine*, p. 31, march 2000.
19. POLASTRO, E.T., "No way to El Dorado", *European Chemical News*, p. 24, 5-11 june 2000.