

INNOVACIÓN ADAPTATIVA,
PROPIEDAD INTELECTUAL
E INTERÉS PÚBLICO:
CÓMO LA EXTENSIÓN DE PATENTES
CONDUCE A MÁS MEDICAMENTOS
MEJORES Y MÁS SEGUROS

International Federation
of Pharmaceutical
Manufacturers & Associations (IFPMA)

Fédération Internationale
de l'Industrie du Médicament (FIIM)

Federación Internacional
de la Industria del Medicamento (FIIM)



Nota al lector

Dos famosos científicos (un famoso naturalista, Charles Darwin, y un brillante economista, Alfred Marshall) expresaron un concepto similar utilizando una frase en latín, «*Natura non facit saltum*», es decir, generalmente “la naturaleza no hace nada a saltos”.¹ En otras palabras, la naturaleza, el cambio y la innovación reflejan movimientos incrementales en el curso normal de los acontecimientos. Esto también sucede en el curso del progreso de los fármacos y las vacunas. A menudo tienen lugar cambios en moléculas que pueden parecer triviales, pero que darán lugar a enormes cambios en el beneficio para el paciente. Por ejemplo, una formulación mejorada de un fármaco existente ha dado lugar a una nueva indicación que protege la vista de los pacientes. En otro caso, la adaptación de un fármaco existente para mejorar el acceso al tratamiento contra el SIDA ha mejorado enormemente la capacidad para salvar las vidas de los pacientes que padecen esta enfermedad.

Para apreciar mejor la aplicación de lo que Darwin y Marshall percibieron hace mucho tiempo, en relación con la innovación farmacéutica, la FIIM (Federación Internacional de la Industria del Medicamento) publica este artículo, *Innovación adaptativa, propiedad intelectual e interés público: Cómo la extensión de patentes conduce a más medicamentos, mejores y más seguros*. Utiliza ejemplos concretos para ilustrar la importancia de la innovación incremental en la mejora de la salud pública por medio de la adaptación de productos existentes para cumplir las necesidades médicas o para proporcionar mejores condiciones de tratamiento para los pacientes.

Esta innovación adaptativa depende de la protección y del estímulo proporcionados por el sistema de patentes. Tal como comentó el reputado experto en gestión Peter Drucker, el sistema de patentes evolucionó significativamente para ofrecer un sistema de incentivos que promoviera la innovación y difundiera ampliamente el conocimiento:

“Entre 1750 y 1800, Gran Bretaña cambió de un sistema de patentes como monopolios para el enriquecimiento de los favoritos reales a un sistema de patentes concedidas para fomentar la aplicación del conocimiento a instrumentos, productos y procesos, así como para recompensar a los inventores siempre que publicaran sus invenciones. Esto no sólo condujo a un siglo de numerosos inventos mecánicos en Gran Bretaña, sino que puso final al misterio y al secretismo profesionales.”²

Sin incentivos para las patentes no habrían tenido lugar adaptaciones innovadoras útiles y se habrían perdido los beneficios para la salud pública derivados de dichas innovaciones. Cinco estudios de casos ilustran los retos encontrados en la mejora de los productos existentes y cómo la innovación incremental ha hecho posibles importantes avances en la atención sanitaria y en el tratamiento de enfermedades transmisibles y no transmisibles. Las innovaciones examinadas en esta publicación son:

- una formulación monodosis de *Zithromax*®, un antibiótico que combate infecciones bacterianas
- un proceso de síntesis más eficiente para *Neurontin*®, un fármaco utilizado para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos
- una formulación de liberación prolongada de *Procardia*®, un fármaco para la angina y la hipertensión arterial
- un nuevo método para resolver problemas de estabilidad de la formulación de *Agenerase*TM, un inhibidor de la proteasa utilizado para el tratamiento de la infección por el VIH
- una versión más tolerable de *Effexor*®, un antidepresivo sin precedentes que actúa inhibiendo selectivamente la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina

Los esfuerzos realizados para mejorar estos productos fueron sustanciales e importantes, tal como lo son los beneficios para los pacientes que necesitan estos productos mejorados, y el proceso de evolución de los compuestos terapéuticos muestra a los diseñadores de políticas la importancia crítica de los procesos innovadores de las observaciones de Darwin y de Marshall, ya que se aplican a la ciencia para la mejora de la vida y al arte de la innovación farmacéutica.

Me gustaría agradecer al Sr. Mr. William Looney de Pfizer por la redacción de este artículo y a los Sres. David Rosenberg de GlaxoSmithKline, Douglas Hawkins de Wyeth y Peter Corr y Peter Richardson de Pfizer por sus importantes contribuciones al texto.

Harvey Bale
Director-General, FIIM

¹ Darwin se refirió a este principio como una “norma de la historia natural” en su obra “*El origen de las especies*”, y Marshall utilizó esta frase como encabezado de la introducción de su obra “*Principios de economía*”.

² P. F. Drucker, *Post-Capitalist Society*, (Harper Collins, 1994) pág. 28.

INDEXO

INNOVACIÓN ADAPTATIVA, PROPIEDAD INTELECTUAL E INTERÉS PÚBLICO:

CÓMO LA EXTENSIÓN DE PATENTES
CONDUCE A MÁS MEDICAMENTOS,
MEJORES Y MÁS SEGUROS

INNOVACIÓN: EN EL OJO DEL OBSERVADOR	12
PUESTA EN PRÁCTICA DE LA TEORÍA: CINCO CASOS	13
Caso 1: Zithromax SR (azitromicina)	14
Caso 2: Neurontin (gabapentina)	16
Caso 3: Procardia XL	18
Caso 4: Agenerase	19
Caso 5: Effexor (venlafaxina)	21

INNOVACIÓN ADAPTATIVA, PROPIEDAD INTELECTUAL E INTERÉS PÚBLICO:

CÓMO LA EXTENSIÓN DE PATENTES CONDUCE A MÁS MEDICAMENTOS, MEJORES Y MÁS SEGUROS

Es una mujer de Marruecos que puede ver, no simplemente porque los científicos desarrollaron el antibiótico *Zithromax*, sino también porque crearon el complicado mecanismo que permite a los pacientes con tracoma, una enfermedad que causa ceguera, tomarlo en una sola dosis fácil de tomar que proporciona un año de curación.

Es una persona epiléptica sin crisis (o un varón o mujer ancianos liberados del dolor agónico del herpes zóster), no simplemente porque los científicos desarrollaron *Neurontin*, sino porque consiguieron encontrar una nueva forma de fabricarlo para las indicaciones previstas de forma segura y en grandes cantidades.

Es un paciente que no sufre el dolor punzante de la angina, no sólo porque los investigadores desarrollaron los antagonistas del calcio, sino porque dieron el siguiente paso: encontrar una forma de prolongar la potencia y los efectos terapéuticos de estos fármacos en el sistema humano en comprimidos de liberación prolongada.

Es una persona que vive con SIDA en Uganda, sobreviviendo durante años con una enfermedad que ha matado a treinta millones de personas en el África subsahariana, no sólo por el descubrimiento del inhibidor de la proteasa del VIH *Agene-rase*, sino porque los equipos de investigadores encontraron una forma de superar

la baja solubilidad del compuesto fabricado que impedía la administración oral del fármaco en forma de cápsulas.

Y una paciente con depresión que ahora puede controlar los síntomas de su enfermedad, no sólo porque los investigadores farmacéuticos descubrieron *Effexor*, un nuevo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, sino también porque desarrollaron una nueva formulación de liberación prolongada que permite una pauta de administración una vez al día, lo cual facilita el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y reduce los efectos secundarios intensos tales como náuseas y vómitos.

Todos estos pacientes se beneficiaron del sistema de protección de patentes que proporciona al inventor el incentivo de superar los numerosos obstáculos que surgen antes de que un avance médico prometedor pueda llegar al mundo real. Un mundo en el que el paciente está a la espera de una nueva indicación para tratar una enfermedad resistente, una dosis más cómoda que facilite el cumplimiento terapéutico o un proceso mejor de fabricación que garantice una producción rentable con volúmenes elevados y la estabilidad durante el almacenamiento.

Es un sistema que parece paradójico para algunos. ¿Puede la protección de los incentivos para unos pocos inventores proteger realmente al resto de nosotros de los patrones cambiantes y de rápida adaptación de las enfermedades? De hecho, la protección de los inventores ha conducido a un gran número de innovaciones que han ampliado la esperanza media de vida en más de una década para los hombres y mujeres desde la Segunda Guerra Mundial, mejorando además la calidad de esa vida prolongada al evitar en gran medida las enfermedades debilitantes que antiguamente afectaban a millones de personas.

Realmente ayudó a estos pacientes.

Pero el punto clave aquí es que estos pacientes no se beneficiaron de las formas en que el sistema de patentes protege al inventor de un nuevo fármaco. De hecho, el sistema de patentes ayudó a los inventores a conseguir otros avances igualmente importantes: una nueva indicación para un fármaco existente o una mejora de procesos que garantizaba que el paciente se beneficiaría de un modo de tratamiento más amplio o que un medicamento complejo sería más fácil de tomar y metabolizar de forma segura, con mayor comodidad y a menudo con un coste inferior.

Para algunos analistas, la protección de patentes para estas mejoras parece frívola o trivial. Argumentan que permite a la industria farmacéutica basada en I+D concentrar recursos sustanciales en el desarrollo de mejoras “mínimas” de tratamientos existentes. Afirman esto porque las compañías principalmente pretenden ampliar la vida comercial de productos actuales, y el paciente no se beneficia de un

verdadero avance médico. Según este punto de vista, el sistema de patentes actual fomenta esta estrategia al permitir a las compañías reclamar la protección con patente para multitud de cambios triviales o mínimos, a menudo poco antes de que expire la patente original. Según afirman las personas opuestas a este sistema, al ampliar el período de exclusividad las compañías impiden que sus adversarios comerciales entren en el mercado con precios más bajos. El resultado es una menor competencia de los productos genéricos, un acceso limitado a los medicamentos para los pobres y la desviación de recursos de la investigación de enfermedades que afectan a las poblaciones desatendidas de los países en desarrollo.

Algunas personas que comprenden plenamente el proceso de innovación han afirmado que la principal producción de las grandes compañías farmacéuticas son los fármacos “yo también”: variaciones mínimas de productos farmacéuticos muy rentables ya comercializados. Estos críticos afirman que a menudo existen escasas razones para pensar que los fármacos rivales del mismo grupo terapéutico presentan diferencias importantes, ya que los fármacos de continuación rara vez se comparan entre sí en dosis equivalentes en ensayos clínicos.

De hecho, ninguna compañía farmacéutica afirma desarrollar deliberadamente un fármaco de continuación. Las compañías innovadoras que trabajan en la misma área terapéutica compiten por ser la primera en comercializar un producto para tratar tal enfermedad. Normalmente, sólo una compañía puede ganar esa carrera, y los medicamentos producidos por las compañías derrotadas serán designados de manera predeterminada como “yo también”, aunque en realidad pueden haber sido desarrollados de forma paralela o incluso antes que el primer fármaco comercializado.

Estas críticas a la innovación incremental se deben a una visión estrecha de la industria farmacéutica de I+D como imitativa y anticompetitiva: que toda patente obtenida después de la patente del compuesto original es “frívola” porque está motivada exclusivamente por razones comerciales, en lugar de por un compromiso con la innovación para el beneficio de los pacientes.

La verdad es bastante diferente. De hecho, el sistema de patentes proporciona una garantía esencial de que los inventores serán recompensados por los riesgos que toman durante un proceso que tiene una duración media de más de una década y que consume enormes recursos económicos. Pero, a su vez, deben transformar la “prueba de concepto” en un medicamento seguro y eficaz.

¿Por qué no pueden las mejoras mínimas de un producto obtener una patente que, a su vez, puede utilizarse para limitar la competencia? Porque el sistema de patentes tiene estrictos requisitos que impiden que alguien obtenga una protección de patente por algo que no sea nuevo. La ley de patentes exige a los propietarios de

las patentes demostrar que sus invenciones son nuevas y “no evidentes”. La ley de patentes define esta invención como aquella que una persona con conocimientos básicos de la técnica normalmente no podría conseguir a partir de la técnica previa, por lo que representa un “paso inventivo”. En términos prácticos, esto significa que los solicitantes deben demostrar que la invención que pretenden patentar tiene propiedades o efectos terapéuticos nuevos, mejorados o inesperados *en comparación con lo que se conoce*.

Además, en ocasiones se conceden con el tiempo múltiples patentes relacionadas con un solo producto debido a los importantes obstáculos encontrados en el desarrollo del producto que, si no se hubieran superado, habrían impedido su fabricación o su uso seguro y eficaz. Incluso el compuesto nuevo más innovador no superaría la prueba del mercado si sus propiedades farmacocinéticas no fueran estables, si el contenido del medicamento se degradara en el sistema humano o no pudiera almacenarse de forma segura, o si no pudiera fabricarse en cantidades normalizadas aceptables a un coste razonable. Éstos y otros “pasos inventivos” que impulsan el largo recorrido desde el laboratorio hasta el paciente son esenciales para garantizar que un medicamento sea aprobado para la indicación prevista, con un riesgo mínimo para la población de pacientes y con un coste que el mercado pueda soportar.

Como se muestra en una serie de ejemplos concretos citados en este artículo, una invención puede variar desde mejoras o modificaciones en el proceso de fabricación hasta cambios en los principios activos o los componentes inactivos. Ninguna de ellas es “trivial” si el resultado final es un producto aprobado por los gobiernos y aceptado por los pacientes.

Las invenciones que ayudan a superar estos obstáculos son legítimamente patentables, tanto desde el punto de vista de la ley de patentes como desde una perspectiva del beneficio para la sociedad. Sin ellas, el producto nunca habría salido intacto del proceso de registro. ¿Son éstas invenciones útiles “frívolas” o “triviales”? No para los pacientes que toman el medicamento que, de lo contrario, nunca habría estado disponible.

Otro aspecto es que una patente que cubre una mejora de un producto patentado existente no impide la competencia de los productos genéricos frente a este producto existente una vez que las patentes que protegen ese producto hayan expirado. Por ejemplo, si una compañía desarrolla una dosis una vez al día para un producto originalmente recetado dos veces al día y patenta la nueva formulación, la competencia de productos genéricos sigue siendo posible frente al fármaco original, suponiendo que la patente de éste haya expirado. La única versión protegida por patente será la nueva formulación. El mercado decidirá después si el beneficio

de la administración una vez al día merece un premio sobre las versiones genéricas más baratas del producto original.

La base es sencilla e inequívoca: múltiples patentes no impiden la llegada de versiones genéricas de productos cuya patente haya expirado. Un producto no puede tener una “doble patente”. Una nueva patente que cubre una mejora de un producto existente protege sólo la nueva versión mejorada, como la formulación de administración una vez al día citada en el ejemplo anterior. Ambas versiones pueden estar en el mercado; la competencia es entre el producto original cuya patente ha expirado y la nueva versión patentada.

Además, otras compañías pueden desarrollar y comercializar nuevas formulaciones o versiones de administración una vez al día siempre que sean diferentes de las cubiertas por la nueva patente. Los pacientes y los médicos sólo aceptarán productos que ofrezcan ventajas útiles sobre los productos cuya patente haya expirado. El sistema de patentes proporciona este incentivo para el desarrollo de invenciones, promoviendo así la innovación, e impide de manera eficaz que el propietario de la patente original prolongue su posición exclusiva simplemente realizando cambios triviales.

De hecho, en nuestra industria, cualquier producto nuevo debe demostrar un valor claro para el paciente y para los pagadores para poder ser aceptado. Los médicos, los pagadores o los pacientes no responden a un producto nuevo simplemente por su estado de patente; el nivel de compromiso es mucho más complejo, donde la evaluación del beneficio terapéutico determina la aceptación por la base de clientes.

Afirmar que una compañía puede determinar el período de una patente o de una serie de patentes para prolongar un monopolio es simplemente contrario a la naturaleza de la ciencia y a la realidad de las invenciones. La realización de un paso inventivo es inherentemente impredecible; si no lo fuera, la investigación y el desarrollo no requerirían tanto tiempo y recursos, especialmente en el sector farmacéutico. Las estadísticas demuestran que el primer compuesto de un nuevo grupo terapéutico patentado y presentado para registro sólo raras veces es el primero en ser aprobado para su comercialización en los consumidores. De hecho, muchos compuestos son abandonados en algún punto del largo proceso de ensayos clínicos y nunca llegan a los pacientes.

INNOVACIÓN: EN EL OJO DEL OBSERVADOR

Existen muchos tipos de innovación en la I+D farmacéutica. Esta cuestión fue reconocida específicamente por el Grupo de trabajo de productos farmacéuticos y salud pública de la Unión Europea (UE) en su informe de marzo de 2000³ al Comité de alto nivel para la salud de la UE:

“La innovación en los productos farmacéuticos abarca numerosas opciones diferentes, desde el desarrollo de un medicamento completamente nuevo para el tratamiento de una enfermedad de otra forma incurable, *hasta modificaciones de formulaciones farmacéuticas conocidas para mejorar los beneficios para los pacientes, como una vía de administración menos invasiva o una pauta de administración más sencilla.*”

El concepto de una mejora incremental de un producto farmacéutico (o de otra naturaleza) existente que puede considerarse una innovación merecedora de una patente también está reconocido y codificado en la ley de patentes de los Estados Unidos de la siguiente forma:

“Quien invente o descubra cualquier proceso, máquina, producto o composición nuevo y útil, o *cualquier mejora nueva y útil de los mismos*, podrá obtener una patente sujeta así a las condiciones y requisitos de este derecho. “[35 USC sec.101]

Este concepto no está limitado a los Estados Unidos: está incorporado en la legislación sobre patentes de todos los países que han aplicado sistemas conformes con el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual Relacionados con el Comercio (ADPIC) de 1994 de la Organización Mundial del Comercio (OMC).

Varios organismos gubernamentales de los Estados Unidos han examinado la cuestión de la solicitud de patentes supuestamente frívolas. Hay que destacar que sus hallazgos no espaldan las alegaciones de un abuso generalizado. Un estudio de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos mostró que de las 8.259 solicitudes de productos genéricos presentadas en dicho país entre 1984 y enero de 2001, el 94 % (7.781) no plantearon problemas de patentes y no conllevaron pleitos relativos a patentes. Los lanzamientos de la gran mayoría de los productos genéricos tuvieron lugar sin impedimentos relacionados con patentes.

³ Pharmaceuticals and Public Health in the EU: Proposals to the High Level Committee on Health for Policies and Actions in the Framework of the Treaty of Amsterdam - 28 de marzo de 2000.

Los mismos resultados se obtuvieron en un estudio más reciente de la Federal Trade Commission de los Estados Unidos.⁴ El estudio investigó si existía un abuso por los propietarios de las patentes mediante la presentación de demandas frívolas por infracciones de la ley de patentes como forma de retrasar la llegada de la competencia de productos genéricos. De las más de 8.000 solicitudes de fármacos genéricos presentadas a la FDA desde 1984, la comisión sólo identificó ocho casos de posible problema. Observó que cerca de un 0,1 % de todas las solicitudes de fármacos genéricos generaron posibles pleitos frívolos por patentes.

Por el contrario, puede afirmarse que la propia industria de los medicamentos genéricos tiene un fuerte incentivo para dicha actividad, especialmente dadas las protecciones de apoyo ofrecidas a la industria bajo la ley Hatch-Waxman de los Estados Unidos. Básicamente, cuando una compañía de productos genéricos presenta una solicitud para un fármaco genérico (ANDA) con un certificado basado en el párrafo IV (no infracción o patente no válida), la compañía está en una posición de riesgo mínimo y máxima recompensa. Si gana el caso, entra en el mercado rápidamente. Si lo pierde, no sufre daños.

PUESTA EN PRÁCTICA DE LA TEORÍA: CINCO CASOS

Los siguientes cinco casos ilustran el valor de la innovación incremental y el papel que desempeñan las patentes para proporcionar una amplia variedad de desarrollos útiles de los productos que, a su vez, dependen del tiempo, del esfuerzo y de los recursos dedicados por el innovador. Estos casos demuestran que las patentes, lejos de ser un arma defensiva para limitar la competencia entre productos de bajo valor, realmente impulsan el progreso tecnológico al promover y permitir la inversión necesaria para superar los numerosos obstáculos existentes en el prolongado y caro proceso de desarrollo de una nueva idea en un producto tangible. Y a menudo es en fases posteriores cuando los obstáculos reales, relacionados con aspectos fundamentales como la facilidad de fabricación o una formulación segura del producto, comienzan a aparecer.

Los cinco casos implican a cuatro compañías farmacéuticas basadas en la investigación y cubren los últimos 25 años. Tienen un tema común, en el sentido de que cada compañía implicada:

⁴ Véase FTC Generic Drug Entry Prior To Patent Expiration: An FTC Study (Julio de 2002).

- comenzaron con un compuesto que ya estaba patentado desde un punto de vista material (es decir, se protegió la forma química del compuesto)
- afrontaron obstáculos que limitaban el beneficio del compuesto para los pacientes
- requirieron nuevos avances biológicos/químicos innovadores para superar importantes obstáculos científicos y de fabricación

El primer caso y más reciente es el del desarrollo de una formulación monodosis de *Zithromax*, un antibiótico que combate infecciones bacterianas. El segundo caso se centra en el desarrollo de un proceso de síntesis más eficiente para *Neurontin*, un fármaco utilizado para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos. El tercer caso examina el desarrollo de una formulación de liberación prolongada de *Procardia*, un fármaco para la angina y la hipertensión arterial, mientras que el cuarto caso revisa un nuevo método para superar los problemas de estabilidad de la formulación de *Agenerase*, un inhibidor de la proteasa utilizado para tratar la infección por el VIH. El quinto ejemplo examina los desafíos de desarrollar una versión más tolerable de *Effexor*, un antidepresivo sin precedentes que actúa inhibiendo selectivamente la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina.

Caso 1: Zithromax SR (azitromicina)

Contexto

El cumplimiento (u observancia) del régimen de tratamiento es un aspecto esencial para los pacientes que toman antibióticos para combatir infecciones. Los pacientes que no completan el ciclo de tratamiento recetado sólo tratan parcialmente las bacterias causantes de la infección. Esto puede dar lugar al fracaso del tratamiento y al desarrollo de resistencia a los antibióticos. El cumplimiento terapéutico por parte del paciente puede ser un problema especialmente importante en entornos de escasos recursos, en los que la falta de infraestructura médica implica una menor capacidad para controlar el progreso del paciente. La investigación de los consumidores muestra que sólo cerca del 60 % de los pacientes cumple el tratamiento con antibióticos.

El cumplimiento puede mejorarse enormemente simplificando el régimen de tratamiento, por ejemplo, reduciendo el número de comprimidos tomados cada día, acortando la duración global del tratamiento o mediante ambas acciones. Aunque el cumplimiento terapéutico representa un problema en el mundo desarrollado, el problema es aún mayor en los países en desarrollo, en los que la infraestruc-

tura sanitaria es deficiente. Un tratamiento ideal requeriría tomar el medicamento por vía oral sólo una vez en el momento de la consulta al médico. Sin embargo, muchos tratamientos farmacológicos requieren tomar un gran número de dosis durante períodos de hasta 14 días.

Desafíos

Zithromax, un antibiótico utilizado para combatir infecciones, fue una mejora con respecto a otros tratamientos cuando apareció por primera vez en el mercado estadounidense debido a que necesitaba una duración de tratamiento más corta, sólo cinco días; sin embargo, los efectos secundarios digestivos impedían la administración de *Zithromax* como monodosis para la mayoría de las infecciones.

Hace más o menos una década, científicos de Pfizer iniciaron un proyecto para desarrollar una formulación monodosis de *Zithromax*: *Zithromax* SR. El equipo se enfrentó a una serie de desafíos.

Solución

Efectos secundarios digestivos: el primer paso era comprender cómo producía *Zithromax* los efectos secundarios cuando se administraba en una sola dosis. Por medio de una serie de estudios en seres humanos a pequeña escala durante dos años, científicos de Pfizer identificaron el problema: concentraciones altas en el tracto digestivo superior producían los efectos secundarios, pero concentraciones altas en el tracto digestivo inferior no los provocaban. La cuestión era: ¿podrían encontrar una forma de que el fármaco evitara el tracto digestivo superior?

Creación de una formulación: los científicos de Pfizer sabían que una suspensión líquida era la única forma viable, ya que una forma sólida requeriría que los pacientes tomaran demasiadas pastillas. Durante los cinco años de desarrollo del líquido que pudiera administrar el fármaco en el tracto digestivo inferior, se encontraron numerosos problemas que requerían experiencia y creatividad para su resolución. Dos ejemplos ilustrativos estaban relacionados con la forma en la que el fármaco se incluyó en la suspensión líquida:

- Los científicos crearon “esferas” para contener el fármaco en el líquido utilizando una composición innovadora diseñada para retrasar la liberación del fármaco hasta que alcanzara el tracto digestivo inferior.
- También optimizaron el tamaño de las “esferas” para producir una suspensión líquida de fácil suspensión y deglución, manteniendo la capacidad de liberar lentamente el fármaco.

Optimización de la formulación: una vez establecida la suspensión líquida, fue necesario determinar si realmente reduciría los efectos secundarios digestivos. Antes de llevar a cabo un ensayo extenso en fase III, Pfizer realizó un ensayo en fase II en 2001 que no consiguió mostrar una reducción de los efectos secundarios. Después de modificar la formulación, Pfizer realizó un segundo ensayo en fase II en 2002 que tuvo éxito.

Evaluación de la eficacia: entre 2002 y 2004, la suspensión de liberación prolongada se probó con éxito en más de 3.000 pacientes en un ensayo en fase III.

Este proceso de investigación y desarrollo de 13 años de duración requirió importantes esfuerzos, recursos, resistencia e ingenio, pero condujo a una suspensión monodosis que cumplía los requisitos médicos y comerciales. Para cumplir este objetivo se dedicaron más de 90 empleados-años, así como importantes inversiones económicas. El logro fundamental del aumento de la dosis administrada en la monodosis a 2 g, en comparación con la dosis normal previa de 1,5 g administrada durante entre tres y cinco días, aumentó la eficacia y redujo la posibilidad de desarrollo de resistencia, es decir, “un microbio muerto no puede mutar”. Se patentó la innovadora formulación de la suspensión junto con el compuesto original, lo cual fue esencial para el subsiguiente éxito del producto. El producto innovador resultante tiene un valor terapéutico sustancial y tendrá un impacto importante en la lucha contra la resistencia a los antibióticos en los países desarrollados y en desarrollo. *Zithromax* actualmente se utiliza también como tratamiento para el tracoma, la principal causa de ceguera evitable en los países en desarrollo.

Caso 2: Neurontin (gabapentina)

Contexto

Neurontin es, en la actualidad, una opción importante para el tratamiento de los trastornos convulsivos (epilepsia) y el tratamiento líder en todo el mundo para el dolor neuropático aparecido después del herpes zóster. Sin embargo, aunque se demostraron la seguridad y el valor terapéutico del fármaco en ensayos clínicos en fase I y en fase II, el fármaco prácticamente se abandonó debido a los problemas para ampliar el proceso de producción a volúmenes comerciales.

Desafíos

Warner Lambert se enfrentó a tres problemas esenciales para la ampliación de la producción:

- Un proceso muy caro: fabricar el fármaco requería unas condiciones físico-químicas extremas, por ejemplo, temperaturas elevadas y soluciones ácidas concentradas. Estas condiciones eran muy caras de crear y, a gran escala, generarían grandes cantidades de residuos medioambientales.
- Cantidad limitada del fármaco: el proceso sólo era capaz de producir las pequeñas cantidades de fármaco suficientes para ensayos preclínicos y ensayos clínicos en fase I y II. Independientemente de la inversión necesaria, fundamentalmente no se estaba seguro de si podría ampliarse la producción a volúmenes mayores.
- Posibles problemas de calidad: a pequeña escala, la calidad de cada comprimido era alta, pero si se conseguían aumentos significativos de la escala de producción, los científicos se enfrentaban a nuevos retos para limitar las impurezas y mantener la estabilidad del fármaco.

En 1988, se dio a diez científicos dos años para diseñar un proceso más eficiente para producir de forma fiable grandes cantidades de *Neurontin*. Si no lo conseguían, se abandonaría el proyecto.

Solución

La naturaleza de la invención es básicamente impredecible, y es necesario resolver muchos problemas únicos a lo largo del proceso. Dos ejemplos de los desafíos a los que se enfrentó el equipo que precisaban innovaciones químicas eran los siguientes:

- La necesidad de desarrollar un reactivo fundamental alternativo cuando el suministro global del reactivo previamente empleado dejó de estar disponible por tensiones políticas.
- Diseñar una reacción que nunca antes se había conseguido. Esto implicaba investigación académica, pruebas de referencia con otras industrias y el desarrollo de complejos métodos de análisis estadístico para identificar las condiciones y componentes únicos necesarios para producir la reacción deseada.

En 1989, el equipo había inventado un proceso nuevo y eficiente que requería condiciones menos extremas, generaba escasos residuos medioambientales y producía una forma más pura de *Neurontin* en comparación con el proceso original. Posteriormente, otro equipo de diez científicos precisó dos años más para ampliar el nuevo proceso al punto en el que pudiera satisfacerse la demanda del mercado por medio de grandes plantas de fabricación.

Este esfuerzo de 40 empleados por años para diseñar un proceso de producción viable precisó importantes recursos y una innovación significativa y fue esencial para hacer llegar este tratamiento a los pacientes. En reconocimiento de los logros del equipo en cuanto a la propiedad intelectual, el nuevo proceso de producción fue patentado en 1992.

Caso 3: Procardia XL

Contexto

Procardia pertenece a un grupo de fármacos conocidos como antagonistas del calcio (AC), y originalmente se comercializó en 1982 como tratamiento de la angina (dolor torácico asociado a la cardiopatía coronaria). Actualmente hay diversos AC aprobados para el tratamiento de la hipertensión arterial que proporcionan un valor terapéutico significativamente mayor que cuando se comercializó por primera vez *Procardia*. Este avance fue posible abordando los problemas asociados a la forma en la que el fármaco original se liberaba al torrente sanguíneo.

Desafíos

Aunque era capaz de aliviar la angina, la formulación original de *Procardia* tenía que tomarse tres veces al día. Esta pauta de administración dificultaba el cumplimiento terapéutico por parte del paciente y daba lugar a grandes oscilaciones en las concentraciones sanguíneas con los consiguientes cambios de la presión arterial que impedían que el fármaco fuera completamente eficaz.

Científicos de Pfizer plantearon la hipótesis de que si pudieran garantizar concentraciones sanguíneas más estables creando una formulación de liberación prolongada de *Procardia*, existiría un importante potencial de modificar la forma en que se utilizaba el fármaco y se beneficiaría un nuevo grupo entero de pacientes al tratar la hipertensión arterial de manera mucho más eficaz.

Solución

En 1982, Pfizer inició una asociación para desarrollar una tecnología patentada de liberación prolongada. Era preciso abordar tres aspectos fundamentales:

- Adaptación de la tecnología a *Procardia*: dado que la tecnología de la compañía asociada nunca se había utilizado con un producto terapéutico, era preciso rediseñarla específicamente para *Procardia*. Esto requirió una colabora-

ción de dos años entre la compañía y científicos de Pfizer para diseñar un sistema para liberar *Procardia* al ritmo exacto necesario para mantener concentraciones sanguíneas constantes.

- Creación de una instalación para la producción en masa: posteriormente se dedicaron dos a tres años a desarrollar el equipo para producir en masa *Procardia XL* en un centro de fabricación y otro año para construir el equipo y obtener la aprobación de la FDA para el centro de producción.
- Evaluación de la actividad clínica: dado que esta nueva tecnología nunca había llegado a los pacientes antes, la FDA tenía una serie de dudas sobre su fiabilidad. Antes de que *Procardia XL* pudiera entrar en estudios en fase II, Pfizer llevó a cabo una amplia variedad de estudios de seguridad para resolver las dudas de la FDA. Después de contestar a todas sus preguntas y realizar con éxito ensayos en fase II y III, *Procardia XL* mostró concentraciones sanguíneas extraordinariamente constantes durante un período de 24 horas con menos efectos secundarios que *Procardia*. *Procardia XL* fue aprobado posteriormente para las indicaciones de angina e hipertensión arterial.

Este proceso de siete años dio lugar a un fármaco que modificaba la forma en que todo un grupo de productos terapéuticos se utilizaba en el tratamiento de los pacientes. Las concentraciones sanguíneas constantes de los AC abrían un paradigma de tratamiento que aumentó en más de tres veces la población de pacientes que podía beneficiarse de este tratamiento. Este importante esfuerzo y esta innovación significativa para desarrollar *Procardia XL* condujeron a la patente para la formulación del fármaco.

Caso 4: Agenerase

Contexto

La estabilidad y la biodisponibilidad de una formulación son esenciales en el desarrollo de un nuevo fármaco. Si no puede fabricarse en una formulación que pueda almacenarse durante un período de tiempo apropiado, el producto no superará los estrictos requisitos para su aprobación por las autoridades sanitarias y, por tanto, un tratamiento nuevo potencialmente útil para una enfermedad podría no llegar nunca a los pacientes. Si no puede fabricarse en una formulación que permita la administración de la cantidad del fármaco necesaria y que sea aceptable para el paciente, surgirán problemas relacionados con el cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

Desafíos

Agenerase es un inhibidor de la proteasa del VIH. En el momento de su desarrollo, los inhibidores de la proteasa eran un grupo relativamente nuevo de fármacos para el tratamiento de la infección por el VIH. Debido a que el VIH era capaz de desarrollar resistencia frente a los tratamientos existentes, la comunidad médica tenía gran interés en el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas para los pacientes.

Sin embargo, el amprenavir, el principio activo de *Agenerase*, tiene una solubilidad y una “humectabilidad” (es decir, el grado en que un sólido es humedecido por un líquido, medida por la fuerza de adhesión entre los dos) muy bajas, por lo que era muy difícil de formular. Además, la baja solubilidad daba lugar a una biodisponibilidad baja del polvo en las formulaciones de cápsulas y comprimidos. La biodisponibilidad es una consideración especialmente importante en relación con el VIH, ya que los pacientes generalmente siguen diversos tratamientos y, por tanto, tienen que tomar un número relativamente alto de pastillas. Tratamientos nuevos con una biodisponibilidad baja empeorarían esta situación y el cumplimiento terapéutico del paciente sería más difícil de conseguir.

Solución

Científicos de Glaxo SmithKline identificaron que la biodisponibilidad del amprenavir en las formulaciones convencionales de cápsulas o comprimidos era baja en parte debido a su elevado peso molecular (506 g/mol), su baja hidrosolubilidad (0,04 mg/ml, pH 7,5) y su dosis alta (1.200 mg dos veces al día). Descubrieron que la vitamina E-TPGS (una forma de la vitamina E que es hidrosoluble, a diferencia de otras formas que son liposolubles) potenciaba el flujo de absorción del amprenavir y mejoraba su biodisponibilidad. Dado el hecho de que su uso es relativamente seguro, se determinó que la vitamina E-TPGS era muy importante para el desarrollo de una formulación de *Agenerase* estable con una biodisponibilidad aceptable.

Esta nueva e imaginativa solución para el problema de la formulación, que permitió que el producto obtuviera la autorización de comercialización y se convirtiera en un tratamiento viable, fue reconocida con la concesión de la protección de patente. De hecho, sin esta solución, no habría habido ninguna forma de asegurarse de que la pastilla era eficaz para la población de pacientes prevista.

Caso 5: Effexor (venlafaxina)

Contexto

En el decenio de 1980, investigadores de Wyeth desarrollaron la venlafaxina como antidepresivo sin precedentes que actúa inhibiendo selectivamente la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina, dos neurotransmisores naturales a los que se ha relacionado con la depresión y otros trastornos mentales. Científicos de Wyeth advirtieron que la venlafaxina era prometedora como antidepresivo importante y continuaron su desarrollo. Wyeth lanzó la venlafaxina para el tratamiento de la depresión en los Estados Unidos a principios de 1994 bajo el nombre comercial de *Effexor*. El fármaco se lanzó inicialmente en una formulación de liberación inmediata.

Desafíos

Aunque era eficaz, la venlafaxina no alcanzó un uso amplio, principalmente debido a que numerosos pacientes que la utilizaban experimentaban náuseas y vómitos. Muchos pacientes que podrían haberse beneficiado de este fármaco único se vieron privados de un tratamiento eficaz debido a estos efectos secundarios.

Solución

Investigadores de Wyeth trabajaron para desarrollar una formulación de liberación prolongada que pudiera proporcionar concentraciones plasmáticas suficientes de venlafaxina para que pudiera tomarse una vez al día. Éste era un avance significativo y suficientemente ingenioso como para merecer una patente; cuando se inició el desarrollo, no se sabía si una formulación con una pauta una vez al día sería terapéuticamente eficaz. La investigación de Wyeth no sólo condujo a una formulación que podía administrarse una vez al día manteniendo la eficacia, mejorando así la comodidad y el cumplimiento terapéutico de los pacientes, sino que inesperadamente también redujo los efectos secundarios (náuseas y vómitos) en comparación con la formulación de liberación inmediata. En la actualidad la venlafaxina se receta frecuentemente debido a que los pacientes pueden cumplir la pauta de administración y toleran concentraciones sanguíneas terapéuticas sin experimentar náuseas prolongadas e intensas.

La capacidad de los pacientes de beneficiarse del poder de la venlafaxina es atribuible en gran medida a los esfuerzos de Wyeth en el desarrollo de la formulación de liberación prolongada. Si Wyeth hubiera suspendido sus trabajos de investigación después de descubrir la venlafaxina y lanzar *Effexor*, nunca se habría aprovechado el verdadero potencial de este fármaco.

International Federation
of Pharmaceutical
Manufacturers & Associations (IFPMA)



Fédération Internationale
de l'Industrie du Médicament (FIIM)

Federación Internacional
de la Industria del Medicamento (FIIM)

Copies of this document may be made in any number as long as reference is made to the original document.

© January 2007 by IFPMA, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations
Chemin Louis-Dunant 15, P.O. Box 195, 1211 Geneva 20, Switzerland

Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM)
Chemin Louis-Dunant 15, C.P. 195, 1211 Ginebra 20, Suiza
Tel: +41-22-338 32 20 - Fax: +41-22-338 32 99
E-mail: admin@ifpma.org - Web site FIIM: <http://www.ifpma.org>