

LA I+D+i EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA ESPAÑOLA

POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO ELECTO
ILMO. SR. DR. D. DANIEL TABUENCA NAVARRO
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 24 DE SEPTIEMBRE DE 2019

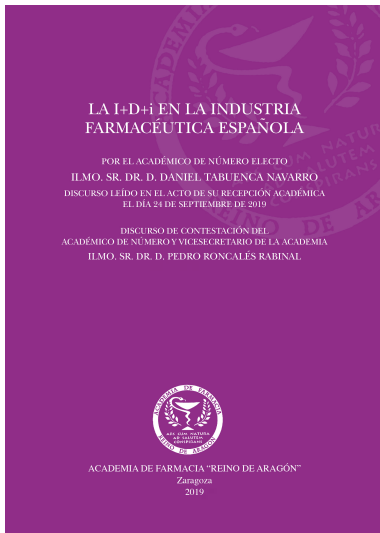
DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO Y VICESECRETARIO DE LA ACADEMIA
ILMO. SR. DR. D. PEDRO RONCALÉS RABINAL



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2019



Edita:

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Imprime:

Cometa, S.A.
Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

Depósito Legal:

Z 1585-2019

Sumario

<i>Discurso de recepción académica</i>	
Ilmo. Sr. Dr. D. Daniel Tabuenca Navarro.....	5
AGRADECIMIENTOS	7
1. LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y LA I+D+i.....	11
1.1. Consideraciones generales	11
1.2. Perspectiva de la Industria Farmacéutica Global. Datos macroeconómicos	12
1.3. Situación de la Industria Farmacéutica en España	13
1.4. La Industria Farmacéutica Española y las actividades de I+D.....	14
1.4.1. Gastos en I+D.....	15
1.4.2. Personal en I+D	22
1.4.3. Líneas de Desarrollo de Productos	24
2. GESTIÓN ECONÓMICA DE LA I+D+i.....	27
3. MODELOS DE DEPARTAMENTOS DE I+D+i. EXPERIENCIA PERSONAL.....	35
4. CONCLUSIONES	45
BIBLIOGRAFÍA.....	47
<i>Discurso de Contestación</i>	
Ilmo. Sr. Dr. D. Pedro Roncalés Rabinal.....	49

Discurso de recepción académica

Ilmo. Sr. Dr. D. Daniel Tabuenca Navarro

Académico de número electo

AGRADECIMIENTOS

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón»
Excelentísimos e Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos
Queridos familiares y amigos:

Quiero en primer lugar expresar mi más profundo agradecimiento al Presidente de la Academia «Reino de Aragón», Dr. D. Santiago Andrés, por su generosidad, empeño e insistencia en que formara parte como Académico Numerario de esta nuestra Ilustre Academia. Su ilusión en saber transmitirme sus valores fue sobradamente suficiente para que aceptara su petición. De todo corazón, ¡¡muchas Gracias, Santiago!! Y por supuesto quiero extender mi gratitud a los miembros de la Junta de Gobierno por haber apoyado mi solicitud y considerar que mi trayectoria profesional haya sido merecedora de tal distinción. En estos momentos solo puedo decir que para mí es un gran honor formar parte de la Academia y que voy a poner todos mis esfuerzos y conocimientos para trabajar por ella y hacerla cada vez más fuerte, ilusionante y participativa con las necesidades de nuestra Sociedad.

Deseo particularizar mi agradecimiento a mi amigo y académico Pedro Roncalés, por haber aceptado realizar de nuevo el discurso de contestación a mi ponencia. La elección de su persona era tarea fácil para mí por los acontecimientos profesionales que hemos vivido juntos a lo largo de nuestra vida laboral desarrollada en torno a Laboratorios Casen. Para él y para mí el nudo troncal estaba allí.

Asimismo, quiero dar las gracias a nuestro Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza, sede de nuestra Academia, y sin el cual no hubiera sido posible la existencia de nuestras actividades como académicos. Gracias Ilustrísimo Sr. Presidente por vuestra disponibilidad y gracias también al personal constituyente del colegio por vuestra ayuda en todo momento. Mi paso reciente por la Junta de Gobierno fue uno de los mejores recuerdos que tengo debido al compañerismo y amistad de todos sus miembros.

Y en estos momentos felices y de alegría para mí, quiero recordar a dos personas muy ligadas a esta Academia y que fueron luz y faro para ella. Mis pensamientos

y recuerdos para nuestro Dr. Manuel López, expresidente de esta institución, gran científico y excelente profesor. Tuve la suerte de asistir a sus clases en la Universidad de la Experiencia y escuchar sus inagotables conocimientos sobre el origen de la vida y la importancia del ADN mitocondrial en la evolución humana. Manolo, fuiste grande en todo. Muchas gracias.

La otra persona a la que quiero recordar es a la Dra. Anabel Alcalde, ya que además de colega en esta Academia, fue compañera de la XIII promoción en nuestros estudios de Farmacia en la Universidad de Navarra, y nuestras charlas de ida y vuelta entre los viajes Zaragoza-Pamplona, fueron muy numerosas y amenas.

El tema que he escogido como discurso de entrada en la Academia es «La I+D+i en la Industria Farmacéutica Española», con el que pretendo dar una perspectiva general y personal, a través de mi experiencia profesional a lo largo de los años, de lo que supone el área de Investigación en el contexto de la estructura de la empresa farmacéutica. Además de las muchas aportaciones que desde el campo hospitalario, o de instituciones públicas y privadas se da a la investigación, no cabe ninguna duda que uno de los motores que soportan el avance terapéutico que estamos experimentando en estas últimas décadas, lo proporciona la investigación que se hace desde la Industria Farmacéutica, la cual dedica un porcentaje elevado de sus ingresos a conseguir nuevos fármacos y nuevas vías de administración que ayuden a mejorar la salud de la población.

Para la preparación de la disertación he contado con diferentes fuentes bibliográficas y publicaciones relacionadas con el tema, que me han ayudado a dar forma a la misma.

En primer lugar quiero dar las gracias a Farmaindustria, que dispone de numerosos informes bien documentados, claros y concisos, sobre la Industria Farmacéutica en general y sobre la Investigación y Desarrollo que se hace en España. Deseo personificar este agradecimiento en D. Emili Esteve, Director Técnico de dicha organización, y con el que a lo largo del tiempo profesional, he compartido vicisitudes y experiencias siempre encaminadas al buen desarrollo del quehacer diario de las empresas farmacéuticas.

Del mismo modo, deseo expresar mi agradecimiento a la Consultoría EuroFunding, y en concreto a su Director de Relaciones Institucionales, D. Gonzalo de Silva, y a la Senior Project Manager Internacional, Dña. María López, por sus ayudas y diferentes puntos de vista en la actualización y conocimiento de las diversas líneas de financiación existentes en España. He trabajado con ellos y con sus equipos muy de cerca a lo largo de varios años, y ahora su ayuda ha sido como siempre eficaz y práctica.

Sería muy prolijo y a buen seguro injusto por mi parte al olvidarme de alguien, tratar de agradecer individualmente a todas las personas que han trabajado conmigo en las labores de Investigación y Desarrollo en Laboratorios Casen a lo largo de mi vida profesional de más de 40 años. De una forma general, a todos ellos: Muchas Gracias por haberme transmitido el interés por la investigación y por haber llevado a buen puerto los proyectos en los que trabajábamos. No obstante, quiero personalizar mi agradecimiento al actual Director General de Casen-Recordati,

D. Kai Möller, por haberme animado a dejar por escrito mis experiencias vividas en el Dpto. de Investigación y Desarrollo de la empresa. Y como persona que representa a todo un magnífico equipo con el que he pasado mis últimos años, quiero dar la gracias a Dña. Marta Bello, que actualmente está al frente de dicho departamento. Gracias Marta, tu profesionalidad y amistad siempre quedará en mi recuerdo.

Y finalmente gracias a mi familia, a mis hijas María y Ruth que junto con Raúl nos han dado dos nietos, Sara e Izan, que son la alegría y la sonrisa de nuestros días. Y a ti, Merche, gracias por tu cariño, amor y por estar siempre a mi lado, en los buenos y en los malos momentos. Mis deseos de seguir así muchos años más.

A continuación, paso a leer el discurso «La I+D+i en la Industria Farmacéutica Española».

1. LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y LA I+D+i

1.1. CONSIDERACIONES GENERALES

Es un hecho innegable que el cuidado de la salud en los últimos años, y en especial en lo que llevamos del siglo XXI, ha mejorado sustancialmente haciendo que la esperanza de vida se haya incrementado de una manera notable.

Hay muchas razones a las que atribuir este cambio, de entre las cuales podríamos citar los avances tecnológicos en la detección precoz de las enfermedades, el mayor conocimiento y dedicación de los profesionales sanitarios, el alto porcentaje que tiene la población a las prestaciones sanitarias, una mayor implicación de los pacientes en el manejo de sus patologías y en materia de prevención, y por supuesto, en la innovación farmacoterapéutica, que ha hecho posible la aparición de nuevos medicamentos que han transformado la asistencia sanitaria y la calidad de vida de las personas. Valga tener en cuenta, a modo de ejemplos, las soluciones a patologías que hasta ahora no tenían cura, como la hepatitis C; o convirtiendo en crónicas enfermedades mortales como el sida; o consiguiendo grandes mejoras en las tasas de supervivencia y en la calidad de vida de pacientes con cáncer.

Se considera que los nuevos tratamientos son responsables de las dos terceras partes del aumento de la esperanza de vida registrado en los comienzos de este siglo.

En este contexto, la industria farmacéutica ha creado un modelo de gestión que permite realizar investigación propia, desde el camino de la química a la biotecnología; y colaborar intensamente con profesionales y centros sanitarios y entidades de investigación tanto privada como especialmente pública. El avance de la genómica y la proteómica funcional ha llevado a la medicina a las puertas de la llamada «medicina de precisión», caracterizada por el desarrollo de terapias moleculares, genéticas y celulares que se materializan en tratamientos específicos para pacientes concretos. Es la farmacia del futuro a corto-medio plazo.

La innovación farmacéutica permite optimizar recursos sanitarios, genera un importante ahorro de costes directos e indirectos a los sistemas de salud, mejora

la productividad laboral y es la base de un dinámico sector productivo que está a la cabeza en inversión en I+D+i, empleo de calidad y generación de mayor valor añadido a la sociedad.

Todo ello ha supuesto grandes esfuerzos a nivel inversor y una gran creatividad en la gestión. No podemos olvidar los datos de tiempo que, de media, le supone a un medicamento llegar a comercializarse desde las etapas de una investigación básica (entre 10-12 años, o 7 millones de horas) y la inversión realizada (alrededor de 2.400 millones euros). Y sin olvidar el riesgo industrial que supone, ya que solo un 0,6% de las moléculas en investigación básica se llega a comercializar.

Para la Industria Farmacéutica el reto de la obtención de nuevos medicamentos a través de la investigación, el desarrollo y la innovación, es un objetivo prioritario al que se le dedican los mayores esfuerzos tanto humanos como económicos.

1.2. PERSPECTIVA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA GLOBAL. DATOS MACROECONÓMICOS:

- La Industria Farmacéutica mundial factura alrededor de 800.000 millones de Euros anuales, desglosados de la siguiente manera:
Estados Unidos: 49% (400.000 millones €)
Europa: 24% (192.000 millones €)
Japón: 8% (64.000 millones €)
Otros países: 19% (152.000 millones de €)
- A nivel mundial, la Industria Farmacéutica invierte alrededor de 150.000 millones de € (18% de la facturación) en I+D.
El desglose de esta inversión en I+D corresponde casi un 25% a la Investigación Básica, un 57%, a los Ensayos Clínicos (8% Fase I, 13% Fase II y 36% Fase III), un 6% a la aprobación de los productos, un 9,5% a los estudios de Farmacovigilancia y el resto, 1,9% a otros conceptos. Estos datos serán luego comparados con los datos en España.
Las grandes compañías punteras en 2017 de I+D+i han sido Johnson&Johnson, con un nivel de inversión de 10.550 millones de dólares, lo que supone el 29% sobre su facturación de productos farma; Roche con 10.400 millones de dólares y un 23% respecto a la facturación y Novartis con 9.000 millones de dólares y un 27% respecto a la facturación. Estos porcentajes superan con mucho la media mundial (18%)
- La Industria Farmacéutica Europea invierte cada año 34.000 millones de € en I+D+i, lo que supone alrededor del 17% de la facturación. Al igual que en el caso anterior, los grupos terapéuticos de mayor inversión son cáncer y enfermedades raras y el mayor porcentaje de gasto se lo lleva la Investigación Clínica.
- La Industria Farmacéutica Europea emplea 725.000 personas, de las cuales el 16% (116.000 personas) están dedicadas a la I+D+i.

Estos datos son suficientemente significativos tanto a nivel inversor como a nivel social y sitúan al sector farmacéutico mundial y europeo como uno de los principales del tejido industrial.

1.3. SITUACIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN ESPAÑA

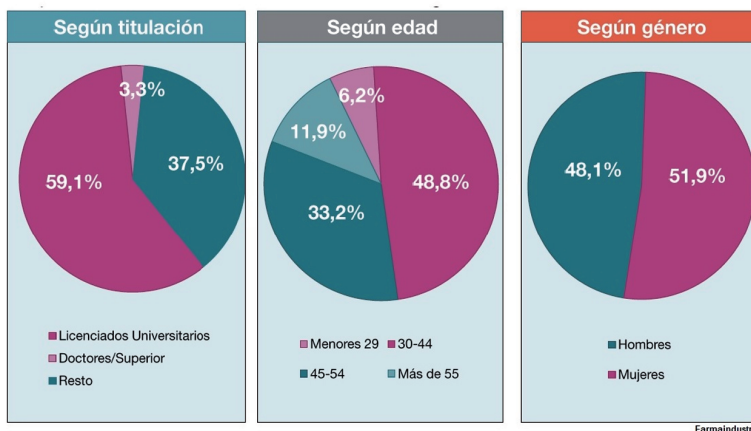
Como introducción general, decir que en España hay actualmente alrededor de 300 empresas farmacéuticas, que tienen una facturación del orden de los 15.500 millones de €, lo que supone el 8% de las ventas europeas. De ellas sólo unas 150 empresas tienen actividad de Investigación, Desarrollo e Innovación.

A la facturación interna hay que sumar el valor de la exportación equivalente a 11.000 millones de €, lo que hace que la Industria Farmacéutica en España sea el 5º sector industrial más exportador, con la particularidad de que el 25% de los productos exportados son de alta tecnología.

El número de unidades vendidas está alrededor de 1.700 millones

El número de empleados totales directos asciende a 40.500 personas, de las cuales el 62,4% posee titulación universitaria, y el 52% es femenino. El desglose por titulación, edad y género se puede ver en el siguiente gráfico:

Empleo en la industria farmacéutica



España es el 5º Mercado en ventas de Europa, tras Alemania, Francia, Italia, y Reino Unido. Asimismo es el 6º en generación de empleo (Al, F, I, RU, Suiza) y el 7º en producción farmacéutica (Suiza, Al, F, I, RU, Irlanda)

Un dato de suma importancia a tener en cuenta, es el valor social de la Industria Farmacéutica en España, ya que genera productividad y valor añadido a la sociedad. Sólo hay que analizar que por cada 1.000 € de venta directa, se generan alrededor de 2.300 € de otras actividades tales como la Industria Química, con la fabricación de principios activos, el Transporte, el Comercio (Almacenes Distribución y Oficinas de Farmacia), Papel e Impresión, Hostelería, etc.

Y en cuanto a valor añadido, se estima que por cada puesto de trabajo directo, se generan 5 indirectos, lo que hace que unas 200.000 personas, tengan relación con la Industria Farmacéutica.

1.4. LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA ESPAÑOLA Y LAS ACTIVIDADES DE I+D

Antes de iniciar este apartado, es preciso definir qué se entiende por cada una de las actividades de Investigación (I), Desarrollo (D) e Innovación (i) en el ámbito mundial y en el español en particular. Estos conceptos deben entenderse muy bien, y en especial, como veremos más adelante, en la aplicación de la fiscalidad. (Punto 2)

A la luz del Impuesto de Sociedades, Ley 27/2014, y según el artículo 35 del mismo, se entiende por:

Investigación a las actividades dirigidas a la búsqueda original planificada que persiga descubrir nuevos conocimientos y una superior comprensión en el ámbito científico y tecnológico. La ley entiende que estas actividades tienen un elevado riesgo tecnológico y una alta incertidumbre de éxito técnico.

Podemos distinguir 2 tipos diferentes de Investigación:

- a) Investigación fundamental o básica, dirigida a ampliar los conocimientos generales científicos y técnicos no vinculados directamente con productos o procesos industriales o comerciales
- b) Investigación industrial o aplicada, dirigida a adquirir nuevos conocimientos con vistas a explotarlos en el desarrollo de productos o procesos nuevos, o para suscitar mejoras importantes de productos o procesos existentes.

Desarrollo se define como la aplicación de los resultados de la investigación o de cualquier otro tipo de conocimiento científico para la fabricación o mejora sustancial de nuevos materiales, productos, o para el diseño de nuevos procesos o sistemas de producción.

Innovación es la actividad cuyo resultado sea un avance tecnológico en la obtención de nuevos productos o procesos de producción o mejoras sustanciales de los ya existentes, así como la creación de un primer prototipo no comercializable. Se considerarán nuevos aquellos productos o procesos cuyas características o aplicaciones, desde el punto de vista tecnológico, difieran sustancialmente de las existentes con anterioridad. La innovación es pues novedad para la empresa, con un éxito técnico alcanzable y un riesgo tecnológico medio.

El producto o proceso innovador en el campo farmacéutico debe obedecer a los criterios de proporcionar a los pacientes una mejor calidad de vida o una mayor capacidad de detección de una enfermedad.

Entre los meses de abril-mayo de 2018, Farmaindustria (organización empresarial de la Industria Farmacéutica española) realizó, como viene siendo habitual en los últimos años, una encuesta a sus asociados para conocer los diferentes

aspectos de la I+D a lo largo del año 2017. Como siempre, sus resultados son muy interesantes de conocer para medir el grado de implicación de las empresas del sector en la Investigación y Desarrollo.

Hay que subrayar que no están incluidos en esta encuesta, los gastos derivados de la innovación (i), por ser más difícilmente cuantificables y porque estas actividades son muy específicas de la industria española, y por tanto no comparables con las del resto de otros países.

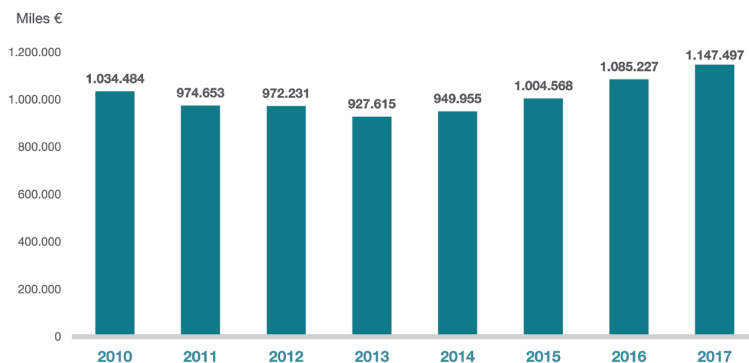
No obstante, según el INE, para el año 2016, estima que los gastos de Innovación de la Industria en general, incluida la farmacéutica, ascendieron a 13.857 millones de €, y haciendo una extrapolación del 20% que es el ratio de inversión de la Industria Farmacéutica respecto a la General para la I+D, podríamos estimar que los gastos por Innovación en la Industria Farmacéutica podrían ser del orden de **2.700 millones de €**, un poco más del doble de lo que suponen los gastos puros de I+D, y que son coherentes con la realidad, ya que la inversión en innovación es superior a la de I+D.

1.4.1 Gastos en I+D

Si analizamos la evolución de los gastos en I+D en el período de 2010-2017, vemos que tras pasar por un valle la inversión en los años más duros de la crisis (2010-2013), ha ido creciendo hasta alcanzar el máximo en el ejercicio 2017, con **1.147,5 millones de €**, lo que supone un incremento sobre el año anterior del **5,74%**, cifra muy superior a la de los parámetros económicos que marcan la actividad empresarial en España.

Evolución de los gastos en I+D (2010-2017)

En el ejercicio **2017**, el gasto en I+D de la industria farmacéutica alcanzó un nuevo **máximo histórico** al destinar **1.147 millones de euros** a estas actividades.



Fuente: FARMAINDUSTRIA

Sin embargo, esta cifra supone sólo el **7,4%** con respecto a las ventas anuales, lo que está muy lejos del 17-18% que a nivel europeo o mundial suponen los gastos en I+D.

Del total de 1.147 millones, el mayor porcentaje, **47,2%**, se lo llevan las actividades relacionadas con contratos de proyectos de investigación desarrollados con hospitales y centros sanitarios tanto privados como públicos, así como con universidades.

Es importante señalar en este punto que la Industria Farmacéutica del sector biotecnológico, aproximadamente 40 empresas, invirtieron 305 millones de €, lo que representa el **26,5%** del total, gastados fundamentalmente en las fases preclínica y clínica, lo que hace ver el papel tan importante que en esta área tan novedosa está tomando la investigación, y el cambio que como he indicado anteriormente, está tomando la terapéutica, que nos indica que estamos ante un cambio de paradigma a corto plazo.

A nivel nacional, las compañías que más gasto han realizado en I+D+i en 2017 han sido el grupo Grifols con alrededor de 200 millones de € y Almirall con 100 millones de €.

En definitiva, si bien los valores anuales de gasto en I+D van incrementándose, está claro que la I+D en España de la Industria Farmacéutica, necesita de una mayor inversión en los años venideros.

Y todo ello a pesar de considerar que en 2018, el 20,3% de la inversión total privada que se hizo en I+D en España, procedía de la Industria Farmacéutica que fue un sector dinamizador de la economía española al ser la más innovadora y productiva, siendo esta cifra de inversión especialmente alta considerando que la Industria Farmacéutica representa sólo el 2,4% de la facturación de la Industria Española.

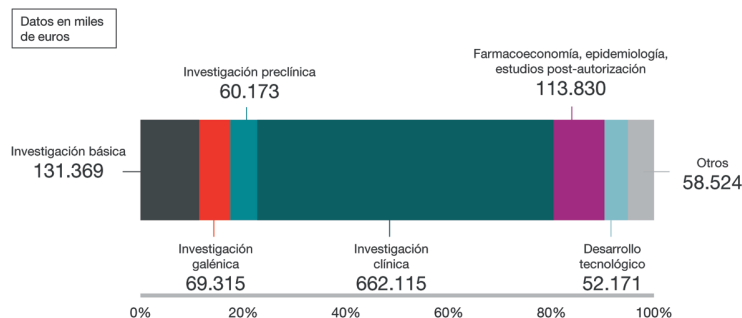
Desde un punto de vista global del tejido industrial español, la Fundación Cotec ya hace notar que en el 2018 España sólo invirtió el 50% del presupuesto público que tenía en I+D (sólo se ejecutan alrededor del 40% de los créditos que ofrece el estado), dato que no hace más que incidir que, como se dice innumerables veces, es necesario dedicar más recursos y fondos a la I+D, y también utilizarlos, si queremos ser un país puntero, ya que en la actualidad estamos en unos niveles generales de inversión/gasto bajos. Valga decir que el gasto previsto para la I+D en los Presupuestos Generales del Estado, tanto en 2018 como en 2019, suponía sólo el 2% del total presupuestario, lo que en términos cuantitativos representan 6.730 millones de € para la I+D civil.

Y si analizamos el dato de la inversión frente al PIB, se corrobora el bajo nivel al comparar el valor de la I+D española sobre el PIB, que en 2017 se cerró en el 1,20%, con la media de los países europeos que fue de 2,06%, o con la de Alemania 3,02%, Francia con 2,19% y Reino Unido, 1,66%. Desgraciadamente, en los últimos años de crisis este parámetro lo hemos bajado del 1,35% en 2010 al 1,20% en 2017.

Continuando con la Industria Farmacéutica Española, en 2017 el análisis detallado de los gastos de I+D por fases de investigación se muestran en la tabla siguiente:

Desglose del gasto en I+D por fases de investigación (2017)

Cerca del 60% de los 1.147 millones de euros destinados a I+D en 2017 se dedicaron a **ensayos clínicos (662 millones de euros)**, invirtiéndose otros **131 millones de euros en investigación básica**.



Fuente: FARMAINDUSTRIA

- **Investigación básica:** 131.369 millones de € (11,5% del total) vs (24,8% en el total mundial). Claramente se ve que en España no se hace mucha Investigación básica comparada con la que se hace a nivel mundial.

Esta fase está encaminada al estudio y conocimiento de los sistemas orgánicos y su aplicación en la búsqueda y selección de nuevas moléculas, bien sean químicas o biológicas, para el tratamiento de enfermedades, (interacción fármaco-receptor). Comprende pues tanto la investigación básica como la aplicada.

- **Investigación galénica o tecnología farmacéutica:** 69.315 millones de € (6% del total)

Busca darle al compuesto en estudio una forma farmacéutica adecuada para su administración. Estudia las incompatibilidades con los diversos excipientes propuestos, estabildades tanto del principio activo como de la especialidad, caracteres organolépticos, materiales de envasado y acondicionamiento.

- **Investigación preclínica:** 60.173 millones de € (5,2% del total)

También definidos como estudios NO clínicos, o previos a los Ensayos Clínicos, están encaminados a definir el perfil de seguridad del producto, estableciendo las dosis seguras para los ensayos posteriores. Ejemplos de estos ensayos serían los estudios teratogénicos, farmacocinéticos, toxicológicos DL-50, toxicidad crónica y aguda, mutagénesis, etc.

- **Investigación clínica:** 662.115 millones de € (57,7 % del total) vs (57,6 % en el total mundial). Dato totalmente en línea con el mundial y mejor en los datos comparativos de cada fase.

Durante los últimos años, en España se han realizado de media alrededor de 750 Ensayos Clínicos por año.

Es la fase de mayor cuantía en el gasto de I+D.

Como he dicho anteriormente, esta investigación se realiza mayoritariamente en universidades y en centros y hospitales privados y públicos y constituye uno de los mejores ejemplos de cómo sumando fuerzas con el mismo objetivo, mejorar la salud de la población con tratamientos innovadores, sectores y agentes muy diversos son capaces de generar una dinámica que beneficia al conjunto de la sociedad. Adicionalmente, el ensayo clínico genera para el centro en donde se realiza, importantes ahorros porque atraen inversiones económicas, y para los profesionales sanitarios porque suman reputación y experiencia.

El objetivo global de los Ensayos Clínicos es comprobar la eficacia del fármaco, su perfil de seguridad y los comportamientos farmacodinámicos y farmacocinéticos.

Los Ensayos Clínicos, desglosados en sus diferentes fases, tienen las siguientes particularidades a saber:

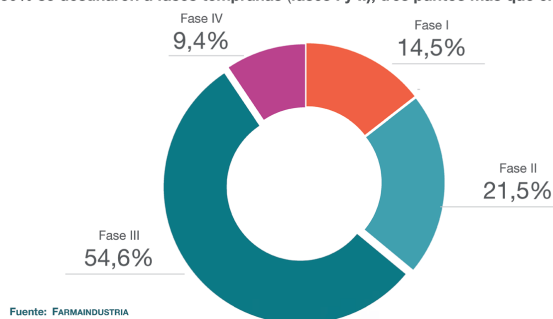
Fase I: Voluntarios sanos y/o enfermos. Pequeña población (25- 50 individuos) Establecimiento de las dosis. Determinación de la seguridad y toxicidad. Posibles indicaciones. Representa un gasto del 14,5% de la investigación clínica.

Fase II: Pacientes hospitalizados enfermos. Población entre 100-300 individuos. Verificación de la eficacia. Posología. Efectos secundarios y Reacciones Adversas. El gasto de esta fase representa el 21,5% de la investigación clínica.

Fase III: Pacientes hospitalizados y ambulatorios que tengan la enfermedad a tratar. Población entre 200-1000 individuos. Son estudios comparativos del fármaco a investigar frente al standard de referencia usado habitualmente, para comprobar su eficacia y su seguridad. Sin duda son los más costosos, representando más del 54,6% del coste clínico, y también los que más tiempo llevan en realizarse (mínimo de 2 años). Es la Fase más crítica en el desarrollo de un fármaco, y en donde muchos de los que han llegado hasta aquí, dejan de tener interés y se desinvierten.

Gasto en investigación clínica: Distribución por fases (2017)

En 2017 se invirtieron **662 millones de euros** en investigación clínica, de los cuales un **36% se destinaron a fases tempranas (fases I y II)**, tres puntos más que en 2016.



Es de destacar que aproximadamente la tercera parte de los ensayos clínicos que se realizan en Europa se hacen en España, teniendo sus centros muy buena reputación tanto por la calidad como por la profesionalidad con que se ejecutan.

- **Estudios postautorización, farmacoeconomía y epidemiología:** 113.830 millones de € (9,9% del total).

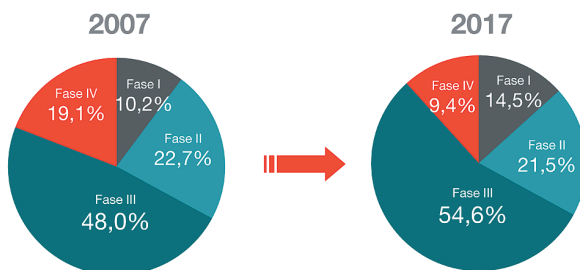
En la situación actual, los estudios de farmacoeconomía sobre el fármaco investigado son casi tan importantes como los de eficacia y seguridad. Hay que determinar el coste del tratamiento posológico y compararlo con los medicamentos dirigidos a la misma indicación, además de analizar las posibles financiaciones, y establecimientos de precio.

Los estudios postautorización o estudios en Fase IV, realizados con un mayor número de pacientes y en condiciones reales de utilización tienen objetivos muy diversos, que van desde el conocimiento de la Farmacoepidemiología (estudios observacionales), Farmacovigilancia, reacciones de interacción con otros fármacos, e incluso con fines promocionales del medicamento. Representan tan sólo el 9,4% de la investigación clínica.

Los gastos de distribución por fases comparativos de la última década, muestran que las Fases I y III han tenido un incremento notorio, mientras que la Fase IV, ha experimentado un retroceso sustancial, puesto que la investigación clínica va dirigida al mayor conocimiento del medicamento antes de la etapa de comercialización y no tras su puesta en el mercado.

Gasto en investigación clínica: Evolución de la distribución del gasto por fases (2007 vs 2017)

Al comparar la distribución del gasto en investigación clínica en 2007 con el de 2017, se aprecia como **han ganado peso los ensayos en fase I y III**, en detrimento de los fase IV cuyo peso se ha reducido a la mitad.



Fuente: FARMAINDUSTRIA

Farmaindustria, como asociación empresarial, dispone de dos proyectos para potenciar la investigación tanto preclínica como clínica y que estimulan a las empresas a participar en ellos. Son los programas de Coope-

ración Farma-Biotech y el Proyecto Best de excelencia clínica. El primero ha generado más de 500 proyectos de investigación en los últimos años al poner a Centros Universitarios, Pymes y Spin-off en contacto con las empresas farmacéuticas.

- **Desarrollo tecnológico:** 52.171 millones de € (4,5% del total).

Esta partida está muy relacionada con la de los gastos galénicos, pues se trata de transmitir el conocimiento adquirido sobre el fármaco en la fase de desarrollo, a los departamentos de producción (transferencia tecnológica), cualificando la maquinaria y validando los procedimientos analíticos, y los procesos.

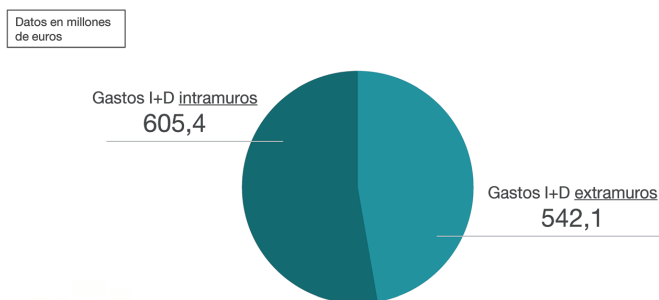
- **Otras partidas:** 58.524 millones de € (5%).

Son varios y variados los conceptos que se incluyen en este apartado, siendo los principales los informes de experto, asesorías científicas requeridas por la Administración, consultorías y medicación para los Ensayos Clínicos.

El desglose del gasto en I+D por localización de las actividades dentro de las empresas, intramuros, o fuera, extramuros, queda como se indica en el siguiente gráfico:

Gastos en I+D por localización: Intramuros/Extramuros (2017)

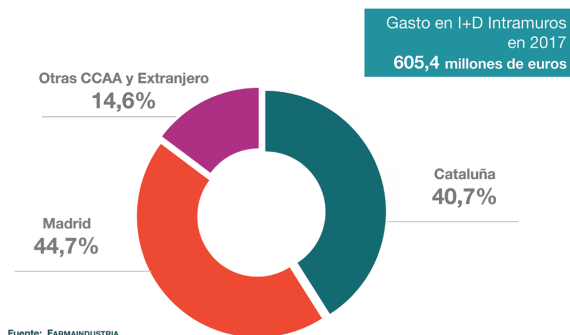
Si bien es superior el gasto en I+D ejecutado en los centros de investigación de las propias compañías (I+D intramuros), el **47% de su gasto total en I+D** se destinó a contratos de investigación con hospitales, universidades y centros públicos (**I+D extramuros**).



Se aprecia cómo los gastos están prácticamente distribuidos a partes iguales, 47,2 % extramuros y 52,8% intramuros, aunque si comparamos este reparto con los de la última década, podríamos observar que han cambiado sustancialmente, pues en 2007 era un 40% extramuros y un 60% intramuros, lo que confirma una vez más la tendencia a externalizar la investigación y utilizar otras instalaciones que no sean los de la propias empresas, incrementando el peso de las colaboraciones con otras entidades.

El análisis de los gastos de I+D intramuros por distribución geográfica es el siguiente:

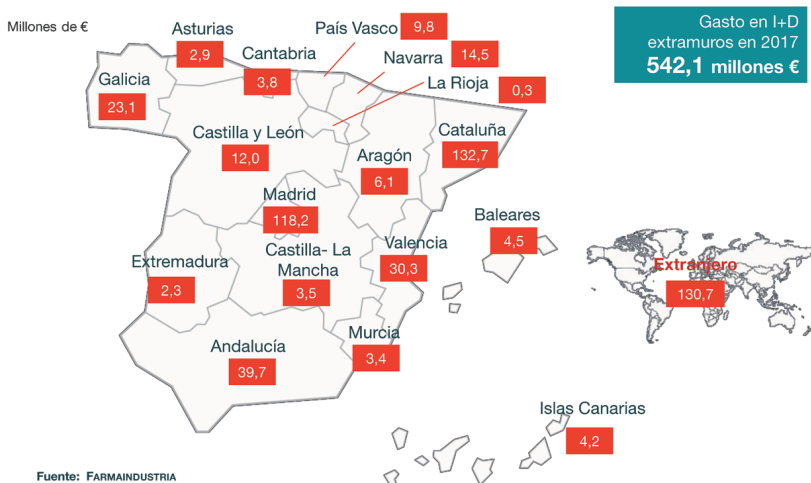
Distribución geográfica del gasto en I+D intramuros (2017)



Lógicamente al estar mayoritariamente las Industrias Farmacéuticas localizadas en Madrid y Barcelona, son estas regiones las que se reparten las mayores proporciones de los gastos: con un 44,7% para Madrid y un 40,7% para Cataluña. Está claro que lo que representan otras CCAA, como Aragón, en donde sólo hay registrada una empresa, es una pequeña parte del reparto del gasto.

El mismo análisis de distribución geográfica, pero con los gastos extramuros de I+D, aparece en el siguiente gráfico:

Distribución geográfica del gasto en I+D extramuros (2017)

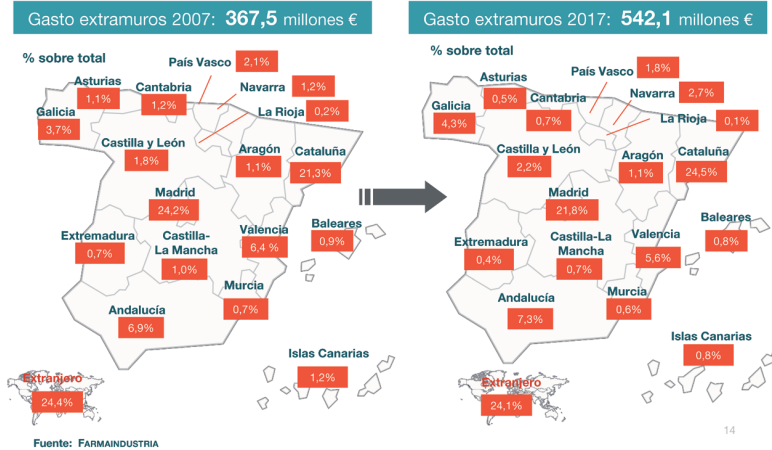


De nuevo se constata que los mayores gastos extramuros están localizados en Madrid y Cataluña, ya que sólo entre estas dos CCAA alcanzan el 46% del total. En este caso la explicación de esta distribución es porque en esas regiones están los grandes hospitales y universidades, amén de las empresas farmacéuticas.

El gasto de Aragón, con 6,1 millones de € (1,1%), es el octavo de entre todas las CCAA, es decir, estamos en la banda media, pero es un dato moderadamente

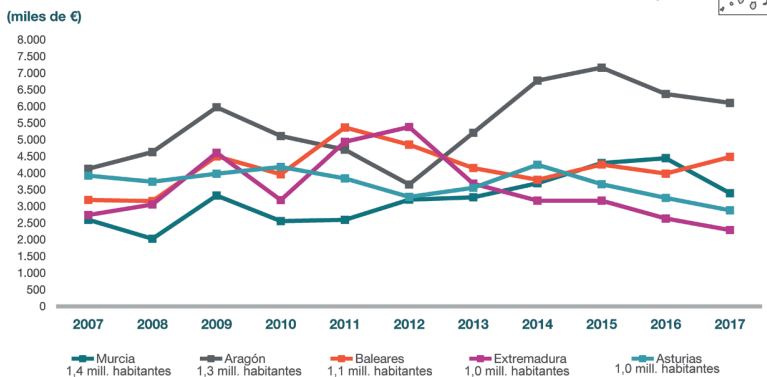
esperanzador que en los últimos 10 años hemos pasado de un gasto de 4 millones de € al actual de 6,1 millones de €, lo cual prueba el aumento de la investigación clínica que se está haciendo en nuestra Comunidad, cosa que no ocurre en otras regiones.

Evolución de la distribución del gasto en I+D extramuros (2007 vs 2017)



Esta evolución de nuestra Comunidad queda reflejada también en el siguiente gráfico comparativo con otras CCAA de similar población, en las que Aragón figura a la cabeza.

Evolución del gasto en I+D extramuros en las CCAA con entre 1 y 2 millones de habitantes (2007-2017)



En mi opinión, la creación del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) y la centralización en un solo comité aragonés de evaluación de ensayos

clínicos, ha tenido mucho que ver ya que permite mucha mayor coordinación entre centros hospitalarios.

Y para terminar este apartado de inversión en I+D, a modo de curiosidad, decir que el presupuesto anual del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) es equivalente a 2/3 del presupuesto del FC Barcelona (600 vs 900 millones de €), o que el Instituto de Salud Carlos III tan solo llega a la séptima parte de dicha cantidad. La situación en Francia y en Alemania es diametralmente opuesta. Creo que sobra cualquier comentario adicional.

1.4.2. Personal en I+D

El personal que trabaja en la Industria Farmacéutica, y más concretamente en los departamentos de I+D+i, tiene unas características muy peculiares con respecto a la media de otro tipo de empresas.

El número de trabajadores alcanzó una cifra record en 2017, con 4.713 personas en tareas de I+D, lo que representa un 12% del número total de trabajadores como se ha indicado anteriormente, cifra que no está muy lejos de la del 16% que hay en Europa.

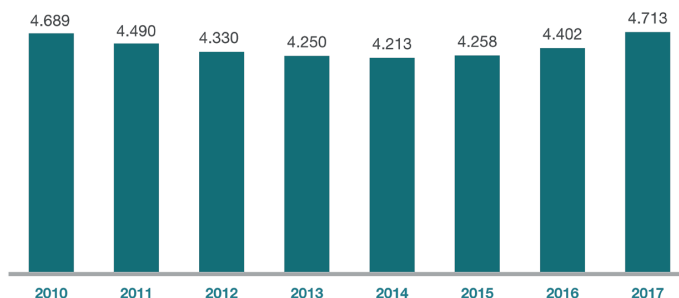
Este aumento, con respecto a 2016, fue del 7,1% y marca la tendencia alcista que se inició en 2015, reflejando la apuesta hacia la innovación, al empleo de calidad y a la atracción de talento.

El trabajo en la Industria Farmacéutica es estable, ya que el 94% de los contratos son indefinidos, altamente cualificado pues el 88% de los que trabajan en I+D son titulados universitarios, e igualitario, pues el 64% son mujeres, figurando éstas en el 41% de los Comités de Dirección y en el 21,5% de primeras ejecutivas.

Otro dato significativo es que 1 de cada 3 contrataciones nuevas son personas jóvenes de menos de 30 años.

Evolución del personal en I+D (2010-2017)

La industria farmacéutica **empleó** en 2017 a **4.713 personas** en tareas de investigación y desarrollo, la cifra más alta de los últimos ocho años.



Fuente: FARMAINDUSTRIA

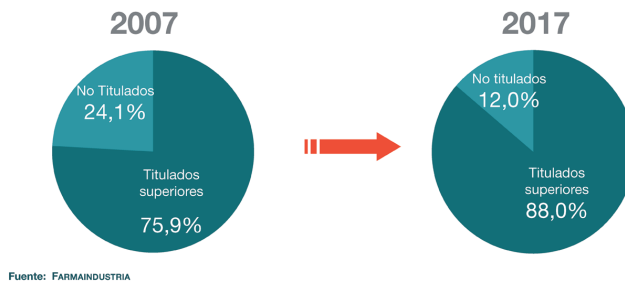
Cualificación del personal empleado en I+D (2017)

No sólo se han generado **más empleos**, sino que éstos son, además, de una **mayor cualificación**: el **88% de los empleos** en I+D de la industria farmacéutica corresponden a **titulados superiores** (licenciados y doctores), dos puntos más que el año anterior.



Evolución de la cualificación del personal investigador (2007 vs 2017)

La **elevada cualificación** constituye un **elemento clave y diferencial del empleo en I+D de la industria farmacéutica**: el porcentaje de titulados superiores alcanza ya el 88%, habiéndose reducido a la mitad el porcentaje de no titulados en los últimos 10 años.



1.4.3. Líneas de Desarrollo de Productos

Si bien los gastos de I+D son conocidos, el número de productos en investigación que cada compañía tiene, o los grupos terapéuticos en los que se trabaja, son un dato secreto que todas las empresas guardan celosamente, incluso con codificaciones que no revelan para nada la identidad del producto en investigación. El portafolio de investigación y desarrollo es uno de los mayores valores que tiene la empresa y que por tanto pocas personas de la organización conocen.

A nivel mundial, se conoce que el pasado año se estaban manejando alrededor de 7.000 nuevos compuestos en fase de investigación, de los cuales unos 1.900 van dirigidos al cáncer y otros 1.400 a fármacos contra las Enfermedades Raras. Estos dos grupos terapéuticos, cáncer y enfermedades raras, son los que mayor volumen de proyectos generan. En tercer lugar van los productos dirigidos a las enfermedades cardiovasculares. Se ve por tanto que la industria diversifica el campo de investigación, y frente a las dos causas de muerte más frecuentes, dedica también su atención a aquellas en donde la población es menor.

La Investigación Básica tradicional dirigida a la búsqueda y la obtención de nuevos productos por vía de la síntesis química clásica ha cambiado radicalmente en los últimos años. Por una parte, por la dificultad en la obtención de nuevas moléculas innovadoras, y por otra por la implementación de sistemas informáticos avanzados, el manejo de grandes bases de datos y los mayores conocimientos científicos a nivel proteico que se están adquiriendo recientemente, y que han modificado el entorno y el modo de la Investigación.

El modelo actual acude a la *Bioquímica Computacional* para analizar las interacciones y los modelos fármaco-diana; a la *Nanomedicina* y la *Tecnología de Imagen*, por sus aplicaciones diagnósticas y terapéuticas en la detección temprana y en el tratamiento precoz de enfermedades; a la *Biología Molecular* para conocer en profundidad las estructuras, funciones y composiciones de las moléculas más importantes del organismo: como el ADN (Genómica), ARN (Transcriptómica), proteínas (Proteómica), genoma humano (Epigenómica), metabolitos biológicos (Metabolómica), genomas microbianos como la microbiota intestinal (Metagenómica), interacciones genoma humano con fármacos (Farmacogenómica) o en el caso particular, interacciones genoma de una persona (fenotipo) con fármacos (Farmacogenética) y sus extensiones de interacciones de sus metabolitos con fármacos (Farmacometabolómica). Afortunadamente todas estas técnicas ya han dado sus frutos y son numerosas sus aplicaciones. Esperamos que en el futuro lo sigan siendo en mayor medida todavía.

Los medicamentos de origen biológico y biotecnológico obtenidos de organismos vivos o sus tejidos mediante el cultivo de células o microorganismos, es la gran alternativa de la aparición de nuevos productos. De entre los primeros, los Hemoderivados y la tecnología asociada a ellos han hecho posible la aparición de productos tales como las Inmunoglobulinas, los factores de coagulación, albúmina, etc. De los segundos, los biotecnológicos, obtenidos mediante la tecnología del ADN recombinante, son ejemplos los anticuerpos monoclonales, las proteínas de fusión y las citoquinas recombinantes como la insulina, interferón, y algunas vacunas de aplicación en la Hepatitis B y contra el virus del Papiloma humano.

En esta línea de investigación dentro de los productos biológicos y biotecnológicos, el campo de las vacunas, para enfermedades que amenazan a la población en gran medida, tales como VIH, Alzheimer, Hepatitis C, Tuberculosis, etc., ha tomado gran importancia. A modo de ejemplo, se ha conocido recientemente que una gran compañía está realizando ensayos clínicos tanto en EE.UU. como en Europa para el tratamiento del VIH. Los ensayos clínicos se van a realizar a gran escala con más de 3.800 personas de todas las clases de población, especialmente de África, y el mecanismo de acción consistiría en un abanico de tratamientos de inmunización para las diferentes cepas del virus. Se prevé que estos ensayos estén terminados en 2023.

Estas líneas presentan un buen perfil de seguridad y se han puesto muchas esperanzas en ellas, apareciendo un buen número de nuevas compañías dedicadas a este campo y colaboraciones conjuntas con grandes empresas farmacéuticas tradicionales. Sin duda la Investigación Básica Farmacéutica pasa por este tipo de medicamentos que crean unas vías terapéuticas nuevas.

De igual manera, el campo de los Productos Sanitarios ha experimentado un gran impulso, y el avance ha ido por el mismo camino. El uso de la *Electrofisiología* ha permitido elaborar un mapa de la actividad eléctrica del corazón mediante el implante de catéteres con fines diagnósticos y/o terapéuticos. Los Stents tanto los standards como los liberadores graduales de fármacos se han introducido con fuerza en mercado y hoy son insustituibles en las enfermedades cardiovasculares. En el terreno de la oftalmología con implantes de lentes especiales, se ha logrado mejorar la función visual; en traumatología el uso de cementos con antibióticos para evitar infecciones tras la sustitución de la cadera, es otro ejemplo del empleo de Productos Sanitarios de nueva tecnología.

Pero también en Desarrollo Tecnológico hay trabajo que hacer tanto en la mejora de las formas farmacéuticas existentes como en la creación de otras nuevas, como los sistemas de liberación modificada (retardada, prolongada y controlada) y de vectorización (liposomas y Micro/Nanoparticulas) o el uso de la nanotecnología. La liberación modificada tiene algunos ejemplos prácticos interesantes como son los comprimidos OROS (Oral reléase osmotic system), en donde el fármaco sale a través de un orificio calibrado por acción de la presión osmótica, y los comprimidos o pellets de liberación colónica, que liberan el medicamento en el intestino en función del pH. En sentido contrario, para aumentar la rapidez en la absorción, están los sistemas de las ciclodextrinas (unión espacial de moléculas de glucosa), en los cuales el fármaco queda en el interior de la macromolécula y unido por puentes de Hidrógeno, con lo que se aumenta la solubilidad del producto y tiene un efecto terapéutico más rápido.

Otras formas farmacéuticas de interés en función del tipo de producto son la Transdérmica y la Vía nasal.

Y para los productos biológicos y biotecnológicos, los retos galénicos pasan por la búsqueda de sustratos resistentes a los enzimas proteolíticos que permitan la administración oral de estos tipos de medicamentos ya que actualmente no tienen otra vía que la parenteral, o la búsqueda de sistemas que los hagan ser más estables tanto a las hidrólisis, oxidaciones, desnaturalizaciones, etc., como a la temperatura.

Se hace pues evidente que la investigación y desarrollo de nuevos productos ha cambiado mucho en los últimos años, tanto en el sistema de búsqueda como en la forma farmacéutica en que un medicamento se pone al mercado. Como hemos dicho anteriormente no con el paso de la medicina tradicional a la personalizada, aquí también hay un cambio de paradigma o de modelo investigacional.

2. GESTIÓN ECONÓMICA DE LA I+D+i

La gestión económica de la I+D+i es tan fundamental como el propio proyecto. Todo tiene su coste y es evidente que para la realización de un proyecto de I+D+i en cualquiera de sus fases, lo primero que se necesita es una dotación presupuestaria. Las compañías fundamentan sus éxitos en una buena gestión financiera que balancee adecuadamente las partidas de ingresos y gastos y que lógicamente aporten un beneficio empresarial. Dentro de este contexto, la asignación de la partida de gastos por actividades de I+D+i siempre es una de las más controvertidas, porque la disyuntiva de considerar si la investigación es una inversión o un gasto está en todo tiempo en discusión. Es necesario que la Empresa tenga una buena filosofía investigadora y apueste decididamente en dotar a la I+D+i de un presupuesto que se acerque mínimamente al 15% de las ventas. Recuérdense los valores antes indicados a nivel mundial y europeo del 17-18%, sin tener en cuenta los valores de las empresas punteras que alcanzan el 23-29%.

Una vez asignado el presupuesto, el/los responsable/s de la I+D+i deben desglosarlo de acuerdo a los proyectos que se tengan en marcha, priorizando aquellos con mayor potencial. Cada proyecto debe tener su presupuesto, y éste debe considerar todas las fases del desarrollo, desde la Tecnología Farmacéutica hasta los Ensayos Clínicos, estimando qué gastos van a realizarse intramuros y cuales son externos, así como si serán necesarias ayudas de personas o entidades especializadas en los temas científicos relacionados con el mismo. Conviene en esta etapa ser riguroso, al mismo tiempo que flexible, y saber con qué medios materiales y humanos se cuenta. El investigador tiene que ser el propio gestor de su presupuesto.

Habitualmente hay que recurrir a la financiación pública para acometer un proyecto, ya que se obtienen ventajosas condiciones económicas que alivian nuestro presupuesto general, y que en muchas ocasiones son imprescindibles para poder llevarlo a cabo.

A nivel de la I+D+i farmacéutica, existen distintas fuentes de financiación para todo el ciclo de vida de un proyecto desde su inicio con ayudas directas de subvenciones, préstamos reembolsables y créditos, hasta bonificaciones en las cuotas

de la Seguridad Social, deducciones fiscales en el Impuesto de Sociedades y la participación en el programa Profarma.

El principal organismo que promueve la investigación y la innovación tecnológica en España es el CDTI (Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial), que es una Entidad Pública Empresarial dependiente del Ministerio de Ciencia, Investigación y Universidades y que canaliza las solicitudes de apoyo y financiación de proyectos de I+D+i de las empresas españolas como agente de la Administración General del Estado.

Cuando una empresa farmacéutica dispone de un proyecto valorado de I+D+i susceptible de ser financiado por cumplir con los requisitos de investigación y/o mejora de procesos, productos o servicios, lo presenta al CDTI para su evaluación, y si procede, éste le concede un préstamo parcialmente reembolsable, consistente en asignar a fondo perdido entre un 20-30% del presupuesto financiable, y el resto a ser devuelto entre 7-10 años con los 2-3 primeros años de carencia y un interés fijo muy bajo dependiendo del Euribor, que en ocasiones es 0.

CDTI exige que la empresa financie al menos el 15% del presupuesto con recursos propios, que el proyecto tenga un presupuesto mínimo de 175.000 € y que se termine satisfactoriamente entre 1-3 años. Lógicamente cada año, CDTI audita el estado del proyecto tanto en los aspectos financieros como en los técnicos.

Esta es la vía más utilizada por la IF para financiar un proyecto de desarrollo, y como se ve es bastante ventajosa económicamente.

CDTI también concede este tipo de ayuda para aquellos proyectos procedentes de algún Centro Tecnológico de ámbito nacional que sea asumido por una empresa, siendo en este caso la asignación a fondo perdido del 33%. Es lo que se conoce como Proyectos de Transferencia Cervera.

Una segunda vía de financiación, en este caso por las actividades generales de la I+D+i, es la deducción en cuota que se obtiene en el Impuesto de Sociedades por este concepto. Los porcentajes de la deducción varían en función de la naturaleza de los proyectos.

En proyectos considerados de Investigación y Desarrollo, los porcentajes de deducción varían entre el 25-42% del gasto fiscalmente deducible y que incluyen el personal propio, las subcontrataciones, la amortización de licencias, materiales fungibles y otros.

Adicionalmente también se obtiene una deducción del 17% sobre el personal dedicado íntegramente a la I+D+i y un 8% sobre los activos utilizados.

En proyectos considerados de Innovación, los porcentajes bajan hasta un 12% del gasto deducible, no habiendo otras deducciones adicionales.

Es importante resaltar que se dispone de hasta 18 años para aplicar la deducción por lo que la empresa elige el momento y que en el caso de no poderla materializar como consecuencia de tener una cuota negativa, se puede realizar con carácter anticipado.

Esta actividad es revisada exhaustivamente tanto por los auditores internos de las empresas como por las autoridades financieras.

La tercera vía de obtener beneficios por las actividades de I+D+i son las bonificaciones a la Seguridad Social por disponer de personal investigador, que permite la aminoración del 40% de las contingencias comunes y que se aplican transversalmente todos los meses.

Una cuarta vía, propia del sector farma, es la pertenencia al programa Profarma (2017-2020) y su calificación. Esta ayuda está soportada de una forma conjunta por los Ministerios de Economía, Industria y Competitividad y el Ministerio de Sanidad.

El objetivo del programa es favorecer la competitividad, potenciando las actividades fundamentales que aportan un mayor valor añadido, como la inversión en nuevas plantas industriales con nuevas tecnologías para la producción y especialmente, fomentando la I+D+i.

Existen unos indicadores para cada año de las actividades de Producción y de I+D+i, a fin de comprobar el aumento de la competitividad. En concreto para el año 2019, se consideran los valores estándar siguientes:

Inversión I+D: 50 millones €

Gastos I+D+i: 1.150 millones €

Empleo I+D+i: 4.350

% Gastos en I+D/Ventas SNS: 15,6%

Si recordamos los valores de los puntos 1.2; 1.4.1 y 1.4.2 anteriormente citados, vemos que estos valores son prácticamente coincidentes con aquellos, por lo que la base comparativa de competitividad en I+D+i está bien determinada en Profarma y se ajusta a la realidad.

La evaluación de las empresas y su calificación se realiza tras la realización de diferentes auditorias por parte del comité técnico de Profarma, valorándose los recursos desarrollados tanto en la Producción como en la I+D+i, contando positivamente la existencia de un Centro propio de I+D básica o preclínica (tecnología farmacéutica y proyectos) y la subcontratación de actividades de estos tipos. También tiene fuerza la realización de Ensayos Clínicos, especialmente en las fases más tempranas. Y finalmente el número de personas que constituyen los Dptos. de Producción, Control de Calidad y por supuesto de I+D+i.

Las empresas son clasificadas en tres grupos:

— Grupo A: Compañías con actividad investigadora significativa con planta propia de producción farmacéutica o centro propio de I+D básica o preclínica.

— Grupo B: Empresas con planta propia de producción farmacéutica y que realizan algunas actividades de I+D+i, como desarrollo tecnológico, pero no alcanzan el nivel de significativas.

— Grupo C: Empresas sin planta de producción farmacéutica pero con actividad de I+D+i propia o contratada en territorio nacional.

Asimismo, el Comité de Coordinación acordará la calificación de las empresas en las categorías siguientes: Excelente, Muy Buena, Buena y Aceptable.

Las empresas que no alcancen la puntuación mínima establecida por el Comité de Coordinación para ser calificadas, serán consideradas «no valoradas».

La valoración de las empresas en el programa tiene como consecuencia un impacto reductor en las aportaciones que éstas deben hacer al Sistema Nacional de Salud en función de las ventas habidas de sus productos en el Sistema de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto Legislativo 1/2015.

Para ventas inferiores a 3 Millones de €, la aportación es del 1,5%; y para ventas mayores, del 2%. El factor reductor depende de la clasificación y calificación de la empresa y está entre el 10-25%.

Las empresas farmacéuticas consideran un elemento de prestigio la clasificación y calificación conseguidas en el programa y la experiencia obtenida en Profarma. Lo que permite afirmar que para las empresas es un incentivo el lograr una mejor valoración aumentando por tanto el nivel inversor. En el caso de las filiales españolas de empresas multinacionales la posibilidad de mejorar la calificación obtenida es un importante elemento de argumentación para capturar nuevas inversiones.

En la convocatoria actual, 2017-2020 se han presentado 55 compañías, de las cuales 21 son de capital nacional y 34 de internacional. La mayoría están en Madrid y en Cataluña, habiendo sólo 1 en Aragón (Casen-Recordati Clasificación B).

CDTI promueve también diferentes tipos de ayudas para la realización de proyectos conjuntos entre empresas, tanto a nivel nacional como europeo, que en algunos casos podrían ser de interés para la I+D+i farmacéutica, aun cuando estos tipos de trabajos no suelen ser muy frecuentes en el entorno del medicamento.

Asimismo, CDTI, en colaboración con el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), fomenta la realización de investigación en regiones de baja ejecución a fin de incrementar la competitividad.

CDTI potencia y subvenciona la creación de jóvenes empresas innovadoras (Start Up's) de base tecnológica, bien sea para hacer frente a inversiones para empresas de creciente creación o para apoyar los proyectos empresariales de compañías interesadas en expandir su negocio (Ayudas Neotec).

En esta línea, CDTI también dispone de una línea de ayuda denominada de Inversión Industrial, dirigida a financiar la adquisición de equipamiento para la puesta en marcha de nuevos procesos o mejora sustancial de los existentes, procedentes de los resultados de la propia investigación o recibidos por una transferencia tecnológica.

CDTI también cogestiona el Programa Marco de la Unión Europea de I+D+i establecido de acuerdo con las políticas comunitarias sobre la materia.

Desde la Comisión Europea se diseñan programas de financiación con una gran variedad de ayudas con alto contenido de fondo perdido. Quizá la más interesante sea el Programa IMI 2 (Iniciativa Medicamentos Innovadores) que apoya la investigación para mejorar todo el proceso de desarrollo y hacerlo más eficiente. IMI 2 es una asociación público-privada constituida entre la UE y la EFPIA (Fede-

ración Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica) y colabora conjuntamente con todos los estamentos relacionados con la investigación y desarrollo de medicamentos.

De todo lo indicado anteriormente se concluye que la gestión económica de la I+D+i es tremendamente importante para el buen funcionamiento de un Centro o Departamento de Investigación e Innovación, y que las Administraciones estatales y europeas disponen de suficientes herramientas de ayuda que toda empresa farmacéutica debe conocer y por supuesto utilizar.

Propiedad Industrial. Patentes. Marcas

En las etapas finales del desarrollo de un proyecto/producto, quizá la actividad más importante que está en el pensamiento de un investigador y de la compañía a la que pertenece es adquirir los derechos de la Propiedad Industrial de lo realizado. Saben que son activos intangibles, pero de gran valor cara al futuro. Por ello, y tras realizarse una exploración previa en las bases de datos existentes para descartar cualquier similitud con otras anteriores, se procede a solicitar ante el organismo oficial competente, en nuestro caso la Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM), el correspondiente título de Propiedad Industrial que garantice el uso exclusivo de lo investigado. En general, lo primero que se solicita es la Patente, bien del producto o del procedimiento de obtención, o ambas cosas al mismo tiempo. Normalmente con ayuda de una empresa experta en patentes, se redacta una memoria descriptiva dirigida a explicar la invención, con dibujos aclaratorios si fueran precisos, y un listado de reivindicaciones, que son las características técnicas a las que se les otorga protección legal. En España la patente se concede por un período de 20 años, pero para el caso de productos médicos o farmacéuticos, en algunos casos se puede extender 5 años más.

En 2017 se presentaron en España 2.286 patentes, de las cuales el 80,4% fueron del sector privado.

La validez de la patente así presentada queda limitada al territorio nacional, pero si se quiere extender la protección a otros países se puede hacer dentro de los 12 meses posteriores a la presentación inicial (periodo de prioridad). Las vías de extensión internacional son tres:

- a) Vía Nacional: se presenta la patente de una forma individualizada en el país que interese.
- b) Vía Europea: se presenta en la OEPM o en la Oficina Europea de Patentes (OEP), localizada en Alicante, y se pueden obtener las aprobaciones hasta de 40 Estados Miembros y asociados que participen del Convenio de Patente Europea. En 2017 se presentaron 1.676 de origen español.
- c) Vía PCT (Patent Cooperation Treaty). Es un sistema de presentaciones de solicitudes, no de concesiones. No existe un patente PCT. Se pueden registrar solicitudes en 152 Estados, tras un proceso un poco largo y costoso con-

sistente en una Fase Internacional de solicitud única, y una Fase Nacional que es la que concede la patente. En 2017 se presentaron 1.407 solicitudes de origen español

La decisión del alcance de la patente depende de si es fuerte o no técnicamente, y de la proyección de venta que se quiera dar al producto/procedimiento cubierto.

Las Patentes están reguladas por la Ley 24/2015.

La evaluación de la patente es realizada por técnicos competentes en las materias de las ramas en que se presenta, y si la conceden, extienden el correspondiente título de Propiedad Industrial.

A nivel internacional, existe una clasificación de las patentes (CIP) en la que participan más de 100 países y que la coordina la OMPI (Organización Mundial de la Propiedad Intelectual). Las patentes tecnológicas tienen ocho secciones con más de 70.000 subdivisiones, y sirven para determinar el estado de la técnica.

En una segunda fase de la Propiedad Industrial, y cuando el producto va a ser lanzado, lo importante es asignarle una Marca o nombre comercial. Las compañías meditan mucho esta etapa, ya que es clave el nombre elegido. La marca es un signo distintivo que identifica en el mercado el producto y lo diferencia de sus competidores. La Marca, compuesta de palabras, dibujos o combinaciones de ambos, sonidos o formas tridimensionales también tiene que tener su título de propiedad. A nivel nacional también se presentan las solicitudes en la OEPM y hay que elegir en qué clase o clases en base a la Clasificación de Niza, se solicita la protección. La clase de Productos Farmacéuticos es la 5. Hay 34 clases distintas para productos. En el proceso de evaluación pueden surgir rechazos y alegaciones bien de la propia oficina o del mercado de la competencia. Es una fase difícil. Si al final se concede, la duración es de 10 años que pueden prorrogarse indefinidamente.

En 2017 se presentaron en España 52.041 solicitudes de marcas, de las cuales el 98,5% fueron del sector privado.

La validez de estos títulos es sólo para el territorio nacional, pero hay acuerdos internacionales que facilitan extenderlos a varios Estados, a través de la Marca UE y de la Marca Internacional, con protección hasta 116 Estados.

Las Marcas están reguladas por la Ley 17/2001.

Es importante señalar en el contexto de la I+D+i, la transferencia tecnológica que se establece entre empresas, por la cual se realizan cesiones o licencias contractuales de la patente que tiene una de ellas. Estos actos deben estar muy bien documentados para establecer un clima adecuado de inversión y desarrollo económico, y están reguladas por la Ley de Patentes. Es de resaltar en este punto que la Ley de Impuestos de Sociedades contempla en su art. 23 una deducción de la cuota equivalente al 60% de los ingresos que se generen como consecuencia de la cesión o transmisión de activos intangibles desarrollados por la sociedad. Es lo que se conoce como «Patent Box».

Del mismo modo, la adquisición de tecnología extranjera en forma de patentes, know-how o diseños es objeto de una deducción en el impuesto de sociedades del 12% de los gastos efectuados.

La Unidad de Información Tecnológica de la OEPM dispone para las empresas de servicios para el asesoramiento y seguimiento de las patentes y marcas muy eficientes tales como los Informes Tecnológicos sobre Patentes, Búsquedas Retrospectivas, Vigilancias Tecnológicas, Alertas y Bases de Datos.

3. MODELOS DE DEPARTAMENTOS DE I+D+i. EXPERIENCIA PERSONAL

A lo largo de mi vida profesional, he estado siempre ligado a actividades de I+D+i con las diferentes propiedades societarias que ha habido en Laboratorios Casen, y cada uno de ellos ha imprimido un modelo diferente para el Departamento de Investigación.

No obstante, quiero dejar claro que las actividades que se describen obedecen fundamentalmente a actividades relacionadas con el Desarrollo (D) y la Innovación (i) de nuevos productos, ya que la Investigación (I) Básica de estudio de nuevas moléculas y su screening solo son posible realizarlas en grandes compañías farmacéuticas, o en asociaciones de diferentes empresas, o en trabajos conjuntos entre Empresa-Universidad, ya que su coste es tan elevado que una empresa de tipo medio no lo puede acometer.

En las secciones siguientes analizo cada una de las diferentes estructuras departamentales, e indico cuáles han sido los productos resultantes de cada etapa. Finalmente me atreveré a expresar, de acuerdo con mi experiencia, cuál sería el modelo ideal de un Departamento de I+D+i, que como ya se puede intuir, es una mezcla de todos ellos.

a) Casen-Roncalés S.A (1973-1984)

Empresa familiar constituida por un Consejo de Administración y diferentes departamentos estándar, estando al frente del Técnico, el Presidente, que tenía la responsabilidad de la Dirección Técnica y también del Centro de Investigación que se había creado unos años atrás.

En el tiempo en que entré, el laboratorio estaba en una fase de expansión muy fuerte ya que Enema Casen, lanzado en 1965, y otros productos que se habían conseguido por medio de licencias internacionales o por empleo de principios activos que no estaban bajo patente, habían hecho que la empresa se situara en una posición alta dentro de la Industria Farmacéutica Española.

El Centro de Investigación estaba muy bien dotado pues poseía las siguientes secciones:

- I. Registro farmacéutico/ Patentes y Marcas
- II. Documentación/ Biblioteca
- III. Análisis físico-químico
- IV. Tecnología farmacéutica con Síntesis Orgánica y Planta Piloto
- V. Farmacología y Toxicología
- VI. Estabulario

Al frente de cada una de estas áreas había Titulados Universitarios (Químicos, Farmacéuticos, Médicos y Veterinarios), de alto nivel científico.

El punto fuerte del Centro de Investigación era el equipo de profesionales que lo formaban. Todas las secciones del mismo sumaban.

*La búsqueda activa de licencias internacionales y acuerdos con otros laboratorios líderes en Europa que aportaran nuevos productos, estaba liderada por el propio Presidente y por la Dirección General. Los viajes por Europa y otros países eran continuos.

Fruto de su actividad surgió un producto licenciado por el Instituto Científico de Investigaciones Químico-Farmacéuticas S.Ordzhonikidze de Moscú, para el tratamiento del cáncer de laringe y próstata. Por él entré en la empresa con el objetivo de sintetizar la molécula a través de una síntesis química de 8 etapas, primero a escala de laboratorio y después a escala piloto e industrial. Posteriormente, el principio activo se formuló como un vial liofilizado estéril para su uso por vía endovenosa. El proyecto completo me llevó 4 años. El medicamento disponía de una extensísima documentación farmacológica y de numerosos ensayos clínicos. Se lanzó al mercado pero su utilización hospitalaria fue limitada.

Curiosamente en ese mismo tiempo, el laboratorio también estaba desarrollando otro producto anticanceroso, que de nuevo se debía a una licencia obtenida, pero tras muchos trabajos en el Centro se abandonó porque su evidencia clínica no estaba bien contrastada.

* El equipo de documentación a cuyo frente había un Químico y un Médico, siempre estaba al tanto de las novedades terapéuticas mundiales a través de revistas especializadas, y de una extensa biblioteca que disponía. De aquí salió el Enema Casen, que curiosamente era reflejo de Fleet Enema que estaba en EEUU.

*Por otra parte, el responsable de Registros iba elaborando dossiers uno tras otro, y fruto de su trabajo, en esta etapa se llegaron a obtener más de 10 nuevos productos. En general fueron registros bibliográficos sin aporte directo de Ensayos Clínicos.

*Así mismo y como fruto de encuentros con laboratorios europeos, se formó parte de un Centro de Investigación internacional compartido que estaba en Ginebra (l'IREP, Institut pour la Recherche Pharmacologique), correspondiéndonos realizar toxicidades crónicas y agudas en ratas, cobayas y perros beagles, que fueron de gran interés para cumplimentar la documentación de los registros farmacéuticos.

*Y como las relaciones internacionales y búsquedas no paraban, en 1982 se consiguió de la OMS la licencia para la comercialización de Sueroral, Sales de Rehidratación Oral, que se llegó a catalogarlas como uno de los descubrimientos mayores del siglo XX, ya que salvaba muchas vidas infantiles. La Galénica del producto se realizó en la Planta Piloto y se transfirió la tecnología al Dpto. de Fabricación.

*Finalmente, otro de los logros científicos que se obtuvo en esta etapa fue realizar la Síntesis Inorgánica de los principios activos de Enema Casen, eliminando las sales sólidas y haciendo mucho más eficaz el proceso de fabricación. Este proceso fue patentado y fue clave para las relaciones con C.B. Fleet que después analizaremos.

Todo el Centro de Investigación estaba muy ocupado, pero como se puede comprobar fue tremendamente productivo y esta etapa marcó, tanto en lo positivo como en lo negativo, el futuro de la Compañía.

Quiero resaltar aquí que cada una de las secciones de las que estaba constituido el Centro de Investigación eran independientes. La Sección de Análisis Físico-Químico se dedicaba exclusivamente al análisis de los productos que se estaban desarrollando en el Centro de Investigación, y no tenía ninguna conexión con el Dpto. de Control que analizaba las materias primas y productos terminados que se realizaban en Fábrica. Este punto lo considero muy importante, y máxime cuando estamos hablando de principios de los años 80.

Por este Centro de Investigación pasaron más de 100 personas, la mayoría titulados universitarios y becarios de diferentes facultades.

Y a título personal, a mitad de 1982, me hice cargo de la Dirección Técnica como suplente, cargo en el que continué hasta mayo de 1984 en que pasé a titular y que he mantenido hasta agosto de 2014.

b) Fisons Ibérica S.L. (1984-1995)

Fisons p.l.c era una gran empresa ubicada en el Reino Unido. Disponía de 3 grandes divisiones:

*Farmacéutica.

*Equipos de instrumentación para la Industria Química-Farmacéutica.

*Horticultura.

La división farmacéutica era la más fuerte, tenía plantas de producción en muchos países europeos, y contaban en UK con un Centro de Investigación muy grande en donde trabajaban cerca de 1000 personas. El motivo de comprar a Casen fue instalarse en el mercado español en donde no estaban posicionados.

Hacia unos pocos años que habían sintetizado el Cromoglicato Sódico, para la prevención del asma, lo tenían patentado, y lo disponían en diferentes formas farmacéuticas (inhalación, gotas nasales, nebulizadores, gotas ópticas, etc).

El Centro de Investigación trabajaba en Investigación Básica sintetizando nuevas moléculas, normalmente dirigidas al campo respiratorio, que luego seleccionaba y aislaba las más activas y que eran susceptibles de uso terapéutico. Una de

ellas la tenían en sus últimas fases de investigación, el Nedocromil Sódico, que poseía una actividad superior al Cromoglicato.

Desde el principio, Fisons tenía una idea muy clara sobre qué hacer con Casen Roncalés. Tras el acuerdo de compra, todo el personal se mantuvo, pero las instalaciones fabriles en 15 meses se cambiaron a una nueva factoría. Las GMP europeas lo exigían, y realizaron una moderna fábrica. El equipo humano que se formó con Fisons fue excelente, y a nivel personal, puedo decir que aprendí muchísimo y profesionalmente fue muy enriquecedora.

Y, ¿qué sucedió con el Centro de Investigación de Casen? Físicamente desapareció, pero todos nos adaptamos a la nueva situación, y comenzamos a hacer otra de las actividades indicadas en las fases de investigación: Desarrollo Tecnológico / Transferencia Tecnológica. Fuimos recibiendo toda la información tecnológica que se recibía desde el Reino Unido de los productos allí realizados, para instalarlos y fabricarlos en nuestras instalaciones. Modificamos instalaciones, cualificamos equipos, validamos procesos y procedimientos analíticos, implementamos sistemas de calidad. En definitiva éramos receptores de la I+D realizada por nuestra central, la aplicábamos y la transformábamos para lanzar el medicamento al mercado.

Por tanto, no habíamos abandonado nuestra esencia de investigación, sino que estábamos haciendo otra fase del proceso de I+D.

Las ventas de los productos procedentes de Casen, se consolidaron, e incluso se lanzó en 1986 una extensión de las sales de rehidratación oral, Sueroral Hiposódico, cuya investigación inicial se había comenzado en el Centro de Casen.

No quiero en este punto olvidar, que el proceso de fabricación del Enema, que habíamos patentado a principios de 1980, fue mejorado a fin de hacer la reacción menos exotérmica y evitar riesgos. Esta modificación también fue extensiva en la patente.

Los años posteriores hasta 1992 fueron excelentes, pero un fracaso de un nuevo fármaco en Fase III hirió gravemente a Fisons que tuvo que desinvertir las otras dos divisiones no farma y al final fue comprada por una OPA.

Los años 1993-1995 fueron oscuros para Casen y nuestros esfuerzos se dedicaron a mantener la continuidad de la planta.

c) Casen-Fleet S.L. (1996-2013)

La relación entre Casen y C.B. Fleet, compañía americana establecida en Virginia, venía marcada desde hace años. Hubo contactos en 1964 antes del lanzamiento del Enema Casen como he dicho anteriormente, en 1984 durante el proceso de venta a Fisons, también apareció como uno de los interesados, y ahora, finalmente en 1996, se hace con la propiedad de Casen.

La razón de esta insistencia hay que buscarla en la gran afinidad de productos que había entre las dos compañías. C.B. Fleet era el líder en EE. UU. en productos para la evacuación intestinal, y Casen, con su Enema, lo era en España.

El Enema Casen tenía la misma composición que el Fleet Enema, pero la vía de producción era sustancialmente diferente y mucho más ventajosa en el Casen como he explicado anteriormente. Desde el principio CB Fleet mostró un gran

interés por conocer y aplicar el nuevo procedimiento a otros productos susceptibles de realizarse.

De nuevo, y como sucedió con Fisons, fuimos receptores de transferencia tecnológica para la fabricación de nuevos productos, e incluso de todos los productos que la fábrica de CB Fleet tenía en Italia.

Formalmente no había ningún departamento de I+D+i establecido, pero desde la Dirección Técnica y junto con otros colegas, siempre se estaba atento a nuevas innovaciones y nuevos productos. Surgieron tres que considero importantes:

*Se implantó en la fábrica una máquina para realizar el soplado de las botellas de Enema Casen y autoabastecernos internamente. Esto supuso un aprendizaje importante en este tipo de actividad no farmacéutica, y el beneficio fue enorme para la empresa.

*Se desarrolló una nueva línea de las Sales de Rehidratación en forma líquida, en un envase de tipo tetrapack con un tratamiento de uperización. Había nacido Oralsuero, inicialmente con sabor fresa, pero que después tuvo más aromas.

*Como consecuencia de diferente información bibliográfica que se había recogido para el tratamiento de las deshidrataciones, se estudió la oportunidad de asociar un probiótico con una sal de rehidratación, ya que de esta forma se reducía el tiempo de una diarrea. De esta forma, a principios de los 2000 se lanzó Bi-Oralsuero, que estaba constituido por Oralsuero y una pajita que contenía un probiótico.

Fueron tres innovaciones decisivas para los años posteriores tanto a nivel interno como a nivel de la multinacional.

En noviembre de 2002, y tras varios estudios previos, CB Fleet tomó la decisión de crear un Centro de Investigación en las instalaciones de Utebo. Tras 18 años, de nuevo Casen iba a tener su propio edificio de I+D+i, su propia estructura de personal y su cartera de proyectos a desarrollar.

Lo primero que se hizo fue establecer los requerimientos necesarios para el diseño de la planta, pensando en los productos a desarrollar y en las Normas de Buena Fabricación actuales y aplicables a los centros de Producción.

En aquel momento había dos formas farmacéuticas que eran los ejes de la compañía: Sólidos orales y Líquidos, tanto orales como rectales y se quería establecer una sinergia entre la Producción actual y los productos nuevos. Por otra parte, el Dpto. Médico estaba llevando a cabo una intensa labor en la realización de Ensayos Clínicos en sus diferentes fases.

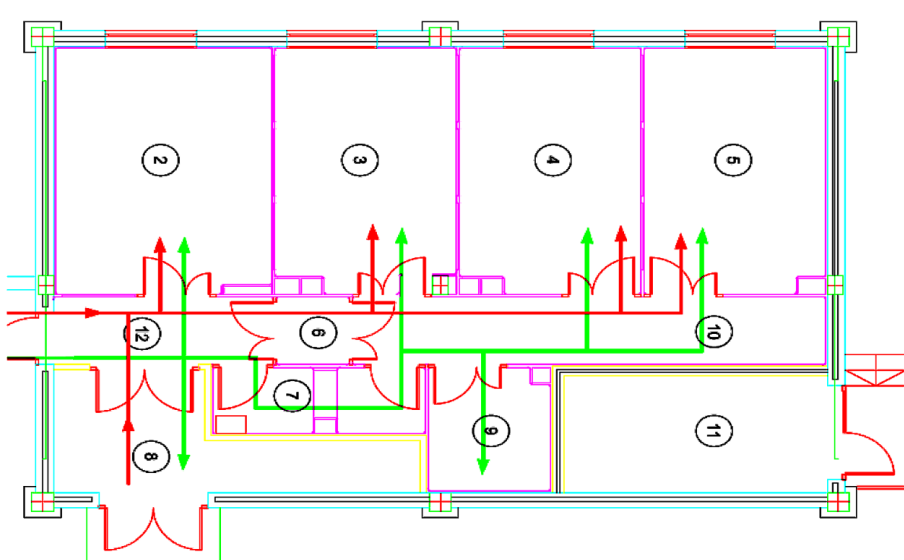
Partiendo de estas premisas, el diseño de la planta contempló la existencia de dos áreas definidas, una de Sólidos y otra de Líquidos, y adicionalmente se fijó una tercera área para el envasado y acondicionamiento de Medicamentos en investigación dirigidos a Ensayos Clínicos.

Dado que la aprobación para la preparación de este tipo de medicación exigía por parte de las Autoridades Sanitarias que la planta cumpliera con los requisitos de las Normas de Buena Fabricación, se establecieron dos flujos independientes para entrada y salida de personas y materiales, y las áreas de trabajo se dotaron

de una filtración clase 10.000 (clase D) con una sobrepresión de dentro a afuera de unos 10 pascales. Adicionalmente se instaló una sección de producción de agua desmineralizada con tratamiento microbiológico y un área de laboratorio de análisis, especializado en controles galénicos.

La Planta de I+D+i así construida, fue certificada por la AEMPS en el cumplimiento de las GMP y aprobada para la elaboración de Medicamentos en Investigación para Ensayos Clínicos. Laboratorios que posean plantas de estas características sólo hay aprobados en España aproximadamente un 25% del total, por lo que se obtuvo un plus muy competitivo e importante para la empresa.

Esquemáticamente el diseño se estableció como se refleja en esta imagen y he explicado anteriormente:



Paralelamente al diseño, se empezó a configurar la nueva estructura de personal para el Dpto. Se crearon 6 puestos de trabajo, y en el inicio, y hasta la total terminación de la planta, algunos de los proyectos tuvieron que ser externalizados bien a otras compañías o a departamentos universitarios, pero siempre con la dirección de nuestro personal técnico.

En cuanto al organigrama, dejamos totalmente separadas las actividades y responsabilidades de Desarrollo Tecnológico, de las actividades Analíticas, para que no se interfirieran entre sí, y para seguir las GMP (no se puede ser fabricante y controlador al mismo tiempo). Cada sección tenía claramente definidas sus funciones y sus responsabilidades. El funcionamiento de esta organización fue práctico, flexible y extraordinariamente productivo.

Para seguir una metodología de trabajo, se creó un Sistema de Calidad propio, independiente del que se seguía en fábrica, consistente en una serie de procedimientos, guías, y documentación adicional, acorde con las actividades intrínsecas

del desarrollo y la innovación y los requerimientos legales internacionales. Para ello, seguimos la legislación relacionada al respecto, como fue el Anexo 13 de las Normas de Correcta Fabricación (GMP) relativo a la fabricación de Medicamentos en Investigación para Ensayos Clínicos y la Guía ICH Q8 de Desarrollo Farmacéutico que facilita transferir todo el conocimiento sobre el medicamento adquirido en las fases de desarrollo, a los departamentos regulatorios y de producción. De esta forma garantizábamos la generación de productos de calidad, con una formulación adecuada, una forma farmacéutica estable y un proceso productivo acorde con los equipos disponibles.

La planta fue dotada de equipos y maquinaria capaz de producir productos a escala de laboratorio y a escala piloto (1/10 del tamaño del lote industrial), y se tuvo también en cuenta que fueran de similar tecnología con los de fábrica.

Adicionalmente al Dpto de I+D+i, la empresa disponía de un Dpto. de Desarrollo de Negocio que era totalmente complementario con el primero, ya que su finalidad era la búsqueda activa de nuevos productos, bien a través de compras, de licencias o que estuvieran en las etapas tempranas del desarrollo y que por tanto pudieran ser trabajadas internamente.

Como expresé en las actividades de Casen-Roncalés, la búsqueda activa de nuevos productos por este medio siempre da unos réditos muy importantes, y en nuestro caso también sucedió así.

La Gestión de los Proyectos de Desarrollo e Innovación es una tarea en la que entran a formar parte prácticamente la totalidad de los Departamentos de una empresa. Permanentemente hay que fomentar la creatividad y la búsqueda de nuevas oportunidades y no sólo para la innovación sino en todas las actividades empresariales. Tiene que ser una filosofía de la empresa en cualquier momento. Para ello, el aporte de ideas es fundamental, hay que conocer al paciente/cliente para saber cuáles son sus necesidades, analizar cómo está el mercado, ver sus tendencias, sus éxitos y sus fracasos, y sobre todo en nuestro campo, conocer en profundidad el estado de la ciencia, las nuevas publicaciones al respecto, e intuir por dónde puede ir el progreso, siendo asesorados por expertos externos si hiciera falta o acudiendo a colaboradores específicos en las materias en que queremos avanzar.

Y todo este conocimiento hay que canalizarlo adecuadamente a través de diferentes Comités que analizan las ideas bajo el prisma de la ciencia (Dptos. I+D+i, Producción, Médico, y Regulatorio) o del negocio (Dptos. Comercial, Marketing, Desarrollo del Negocio, Financiero), para dar salida a un proyecto para su ejecución, bien sea de Investigación o de Innovación.

La Gestión de Proyectos exige de muchas reuniones, de una planificación estratégica adecuada, de una definición de las etapas clave del mismo, y finalmente de una asignación de responsabilidades para cada fase. Normalmente al frente de un Proyecto hay una persona, «Project Manager», que es la responsable de la coordinación global.

En la Planta de I+D+i trabajamos a lo largo de diez años con prácticamente todas las categorías de productos:

Medicamentos: Del tipo de laxantes y evacuentes intestinales, de entre los cuales, los que mayor éxito han tenido son Citrafleet y Casenlax, que actualmente no sólo se venden en el mercado nacional sino en más de 30 países.

Productos Sanitarios: El más conocido ha sido Fisioenema, utilizado para la limpieza rectal en casos de no poder emplearse Enema Casen.

Alimentos y Complementos Alimenticios: Con alta generación de nuevos productos, lo más conocidos son Bi-Oralsuero (sales de rehidratación oral líquidas asociadas a un probiótico), Casenbiotic (Probiótico regenerador de la flora intestinal) y Casenfibra (laxante específico de asociación de 2 fibras complementarias).

Cosméticos: De entre los cuales Muvagyn Centella, gel lubricante y regenerador vaginal, es el más conocido.

Como se puede ver, en ese tiempo se lanzaron más de 12 nuevos productos y se realizó la reformulación o la adición de nuevos sabores a alrededor de 8 más.

En este tiempo se presentaron y se consiguieron 5 patentes nacionales y 3 patentes europeas.

El departamento de I+D+i estaba dotado de un presupuesto modesto en cantidad pero sustancialmente alto en cuanto a proporcionalidad respecto a las ventas de la empresa, ya que alcanzaba el 10% de las mismas, e incluso hubo años en que se superó este porcentaje. Por ello, y como se ha indicado en el punto 2, siempre fue una constante el buscar financiaciones públicas a través de subvenciones, créditos reembolsables, o ayudas de otros tipos, además de las obtenidas por las Desgravaciones Fiscales en el Impuesto de Sociedades debidas a actividades de I+D+i . Lo conseguido por esta vía ayudó en muchas ocasiones a seguir adelante o mejorar un proyecto determinado.

Como se ha podido ver, la existencia de un Departamento de Investigación, Desarrollo e Innovación con recursos propios, tanto personales como materiales, y con una gran iniciativa e inquietud científica, siempre es productivo y rentable para una Empresa. En los tiempos actuales en donde hay una alta competencia, ésta se combate mediante la innovación.

d) Casen-Recordati (2013-hasta la actualidad)

Mi experiencia profesional fue corta ya que sólo estuve 1 año debido a mi jubilación, pero lo suficiente como para ver otro punto de vista de cómo gestionar un Dpto. de I+D+i.

Recordati, compañía italiana multinacional, poseía ya varios Centros de Investigación propios en otros países europeos, realizando Investigación Básica y habiendo obtenido una molécula propia, Lecardinipino, un inhibidor de los canales del calcio antihipertensivo, que estaba siendo comercializando desde hace algún tiempo. Por tanto era una compañía que conocía muy bien lo que era un Centro de Investigación local y cómo gestionarlo, por lo que decidió dar continuidad al mismo manteniendo la cartera de proyectos que se tenía y la metodología de trabajo, y vislumbrando al mismo tiempo qué tipo de desarrollos de sus productos podía realizarse aquí.

En su estructura empresarial, Recordati, disponía también de un Dpto. de Desarrollo de Negocio, que gestionaba la búsqueda de nuevos productos, obtención de licencias y contactos con otras empresas, por lo que el Dpto. local fue deshabilitado y esto hizo que la gestión de los proyectos quedara modificado parcialmente ya que ahora se dependía de los intereses globales de la compañía, y el Centro de Investigación local estaba integrado en una red internacional dirigida por la Dirección del Grupo. Por tanto se perdía algo de flexibilidad pero a cambio se ganaba en potencia y en una mayor amplitud de la cartera de proyectos. Será el tiempo el que determine la bondad de este modelo de gestión que yo a nivel personal no había vivido anteriormente. Seguro que será una experiencia interesante.

e) Modelo Ideal

Es importante puntualizar que el modelo ideal que propongo es el que está de acuerdo con mi experiencia y conocimientos a lo largo de más de 40 años, pero que en ningún momento supone que sea el perfecto, y que por supuesto, habrá otros muchos ideales.

- El Departamento de I+D+i debe pertenecer a una empresa consolidada, con alta fortaleza económica, multinacional o no, capaz de dedicar a la Investigación alrededor del 15% de sus ventas.
- Ser una compañía de filosofía investigadora, solvencia y estructura capaz y suficiente en todas las fases de la I+D+i: Investigación Básica, Investigación Aplicada, Desarrollo, Tecnología Farmacéutica, Investigación Médica, tanto preclínica como clínica, e Innovación.
- El personal del departamento de I+D+i debe ser altamente cualificado y competente, y dispondrá de un plan de formación para determinar las áreas de mejora y los puntos fuertes tanto individuales como colectivos.
- Disponer de un portfolio de productos a desarrollar variado, tanto para implementación a nivel nacional como internacional de acuerdo con los planes estratégicos de la compañía.
- Tener un Centro de Investigación propio ubicado en el territorio y con el que todos los Dptos. de la compañía se sintieran vinculados. Este centro debería estar certificado para la elaboración de Medicamentos en Investigación y disponer de un Sistema de Calidad propio de acuerdo con las actividades realizadas.
- El Centro de Investigación debería contar con una evaluación del riesgo ambiental tanto de exposición como de eliminación y según la legislación vigente, en función de los principios activos con que trabaje.
- Estar abiertos a colaboraciones y consorcios nacionales e internacionales con otras empresas farmacéuticas o no, y en especial al fomento de las relaciones con la Universidad o con Centros de Investigación públicos o privados. La participación en empresas biológicas y/o biotecnológicas es muy aconsejable.
- Contar con personal dedicado a la generación de ideas, estudio de las innovaciones, conocimiento del estado de la ciencia, visualización del mer-

cado, contactos con los pacientes/clientes, licencia de nuevos productos, y búsqueda de patentes. Un elevado conocimiento de las tecnologías de la información y de la documentación así como de las bases de datos del medicamento, facilitará esta actividad.

- Utilización de financiaciones públicas y privadas para la ejecución de proyectos.
- Gestión eficaz de la Propiedad Industrial. Patentes y Marcas.

4. CONCLUSIONES

- I. La Industria Farmacéutica en general es fuerte por su capacidad investigadora y dedica un porcentaje alto de sus ventas a las actividades de I+D+i. Sin embargo, España tendría que incrementar sus porcentajes y en especial los dedicados a la Investigación Básica y/o Aplicada.
- II. El cambio en el modelo de la I+D+i está cerca y a muy corto plazo la investigación biotecnológica se impondrá a la investigación tradicional. La innovación tendrá que ser más puntera y de más alto nivel. Cambio en el paradigma de la terapéutica.
- III. Es preciso estrechar más los lazos entre los centros de investigación de las Universidades y los de la Industria. En los primeros está el conocimiento, y en los segundos, el desarrollo.
- IV. Igualmente, la cooperación y el trabajo en conjunto con hospitales y centros sanitarios debe acentuarse más para llegar a obtener medicamentos más seguros y eficaces.
- V. Hay que desarrollar sistemas que permitan compartir el riesgo financiero y tecnológico de los proyectos de I+D+i. La gestión económica de un proyecto es fundamental y clave para el éxito del mismo.
- VI. La existencia de un centro de I+D+i en una empresa farmacéutica es rentable y le da un valor añadido importante frente a la competencia y con respecto a la Administración Sanitaria. La innovación es la mejor forma de potenciar una compañía.
- VII. La financiación pública a la I+D+i que se ofrece en España es beneficiosa para las empresas farmacéuticas, y por tanto debe ser conocida y aprovechada.

Finalmente, querría terminar con tres frases clásicas muy conocidas referentes a la Investigación y a la Innovación.

La primera, publicada en la sección financiera del «Economista.es» es suficientemente explicativa: *«Los Países no investigan porque son ricos, sino que son ricos porque investigan»*.

Las otras dos, de mi admirado Albert Einstein cuando hablaba de la creatividad permanente que todo individuo/empresa debería aplicar:

«La imaginación es más importante que el saber».

«Si quieres resultados distintos no hagas siempre lo mismo».

¡¡¡Inventa, Innova!!!

Muchas gracias por su atención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Encuesta I+D en la Industria Farmacéutica 2017. Farmaindustria. Junio 2018.
2. Memoria Anual Farmaindustria, 2018.
3. Empleo en la Industria Farmacéutica Innovadora 2017-2018 Farmaindustria. Octubre 2018.
4. Proceso de I+D de un Medicamento. Farmaindustria, 2018.
5. Cuanto cuesta desarrollar un Medicamento. Farmaindustria, 2017.
6. El valor del Medicamento. Farmaindustria, 2017.
7. Informe Cotec 2019.
8. El valor del Medicamento desde una Perspectiva Social. Informe Weber. Marzo 2018.
9. Historia de Laboratorios Casen. Roncalés S.A. / Fisons Ibérica/ Fleet. P.L.Roncalés y colaboradores.
10. I+D+i de las Empresas Españolas 2016. Ministerio de Economía, Industria y Competitividad.
11. Tertulias Tecnológicas con los amigos del Prof. R.Salazar, 2012 y 2017.
12. La era de las Ciencias Omicas. M.L. Bernal, 2015.
13. Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM). www.oepm.es.
14. Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial. www.cdti.es.
15. Programa Profarma (2017-2020). <http://www.mincotur.gob.es/PortalAyudas/Profarma/Paginas/index.aspx>.

Discurso de Contestación

Ilmo. Sr. D. Pedro Roncalés Rabinal

Académico de número y vicesecretario de la
Academia de Farmacia Reino de Aragón

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón»

Ilmos. Sres. Académicos

Sr. Presidente y miembros de la Junta de Gobierno del Colegio de Farmacéuticos

Querido Daniel

Señoras y Señores:

Por segunda vez, de nuevo con gran alegría y satisfacción, me corresponde acompañar a nuestro compañero Daniel Tabuena en sus trances académicos. Primero, en 2014, me ocupé de la presentación con ocasión de su ingreso como académico correspondiente. Hoy, cinco años después, me ocupo de la contestación a su discurso de ingreso como académico de número por sus propios merecimientos.

Naturalmente, esto no es casual; es fruto de la estrecha relación que nos unió al principio de nuestras vidas profesionales, y que se ha mantenido después. En mi discurso de presentación de hace cinco años ya me extendí sobre los pormenores de esa relación. Baste decir hoy que siento la misma emoción que entonces. Emoción que me llena por dos motivos: uno, la admiración que siento por su excelente trabajo de tantos años (unos 40, si no recuerdo mal) como director técnico en las diferentes fases de los Laboratorios Casen. El otro, más personal, porque tanto él como yo mismo fuimos guiados, al menos en las primeras etapas, por una persona excepcional, mi padre, Pedro Luis Roncalés Cativiela. En Daniel confió para que le sucediera en la dirección del laboratorio; en mí confió para que anduviera por otros caminos, los de la docencia y la investigación en el ámbito público. Ambos le debemos mucho, y hemos desarrollado nuestro trabajo lo mejor que hemos sabido y podido. Ahora estamos de nuevo reunidos en esta institución académica.

En la presentación de su ingreso como académico correspondiente ya puse de manifiesto mi asombro por la ingente, difícil y magnífica labor profesional que desarrolló en Laboratorios Casen, y que tan bien expuso en su discurso. Creo que nos dejó a todos admirados, y, en todo caso, dejó claro que se justificaba más que de sobra su ingreso como académico.

Hoy nos ha hablado Daniel de un tema de gran importancia para la industria farmacéutica, e íntimamente relacionado con su trabajo, como es el esfuerzo de

esa propia industria en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos. Es, en efecto, un esfuerzo costoso y de gran mérito, que alcanza enormes resultados y logros, siempre esperanzadores para los que sufren patologías muchas veces gravísimas y sin cura conocida.

Por otra parte, ese esfuerzo no es bien conocido por la sociedad y con frecuencia se critican injustificadamente los precios de los medicamentos obtenidos gracias a la I+D que desarrolla la industria, como se ha dicho, con grandes costes económicos.

Su discurso de presentación nos ha dejado de hecho abrumados por la cantidad de cifras y datos tan positivos que recoge. Lo cierto es que muchos de esos datos, referidos sólo a España, son más que remarcables.

El hecho de que la industria farmacéutica dedique 1150 M € a I+D+i es el primer dato de interés por lo desconocido y lo admirable. Más si tenemos en cuenta que esa cantidad significa el 20% del total del gasto en I+D+i de la industria privada, cuando su peso en términos absolutos es mucho menor.

Por otra parte, el 12% destinado en labores de I+D+i de 45500 empleados en total en la industria farmacéutica son casi 5000 empleados, sólo en I+D. De ellos, y estos son datos también muy importantes, el 62% tienen formación universitaria, muchos de ellos del más alto nivel, y con una distribución entre sexos muy equilibrada.

Me parece también destacable que la mitad de la I+D sea extramuros, es decir, llevada a cabo con OPI, por lo que demuestra de la colaboración entre los sectores público y privado, siempre tan deseable.

Es de reconocer también que la i de innovación sea tan sobresaliente en sus líneas de investigación y, en particular, en líneas de desarrollo tecnológico tales como la vectorización, la nanotecnología, etc. o la utilización de vías poco habituales como la nasal y la transdérmica.

En fin, Daniel nos ha hecho ver también con nuevos ojos a Laboratorios Casen, en todas sus distintas etapas de vida como empresa, porque siempre tuvo entre sus prioridades la I+D+i y siempre ha estado en primera línea en esa faceta empresarial.

Una vez dicho todo lo anterior, y aun reafirmandome en ello, no puedo dejar de insistir un poco más en la relación entre la investigación de la industria farmacéutica y la llevada a cabo en los organismos públicos de investigación, universidades, hospitales e institutos como el CSIC y otros. No en vano yo mismo soy un investigador del ámbito público y, aunque crítico con muchos aspectos de la investigación con fondos públicos, también sé reconocer sus indudables méritos y logros.

Si se compara el esfuerzo investigador de los ámbitos público y privado, resalta en primer lugar que, al menos en España, están bastante equilibrados. Cada uno dedica a I+D+i alrededor el 0,6% del PIB; en total un 1,2%. Es mucho menos que en otros países de nuestro entorno, que suelen estar por encima del 2%. Desde la

crisis de 1980, hemos perdido competitividad con la mayoría de nuestros vecinos. Los resultados de esa investigación, sin embargo, no son tan malos como podría pensarse. España ocupa el 10º puesto mundial en publicaciones científicas, y parecido en patentes, destacando en determinados campos como son la Medicina, la Química, la Bioingeniería y las Ciencias Agrarias y Alimentarias.

Sin embargo, comparar el esfuerzo investigador de los campos privado y público en el ámbito farmacéutico concreto no es nada fácil. Las cifras de la industria están claras, pero las de los OPI están insertas en muy diferentes áreas de conocimiento (Medicina, Química y muchas otras), por lo que, yo al menos, no he podido encontrar cifras fiables de esfuerzo público en el campo que nos ocupa. No obstante, me aventuro a pensar que, a la vista de lo que he expuesto anteriormente, son más o menos equivalentes.

Se podría pensar que el esfuerzo en I+D para la obtención de nuevos medicamentos recae exclusivamente en la industria, pero esto no es así, por las razones que voy a exponer a continuación.

En primer lugar, la I+D+i que lleva a cabo la industria sólo puede desarrollarse si existe previamente una investigación básica, y también aplicada, que sirva de base a sus hipótesis, planteamientos y progresos. Esa investigación básica y aplicada la realizan casi exclusivamente los OPI, y se financian con fondos públicos.

Segundo, y como ya nos ha indicado Daniel, buena parte de la I+D industrial es llevada a cabo con la ayuda de fondos públicos, como son los proyectos CDTI y otros, o bien las exenciones fiscales que la industria obtiene por su dedicación investigadora.

En tercer lugar, y muy importante, la colaboración entre la industria farmacéutica y los OPI es intensísima, en particular en los hospitales. En efecto, los necesarios y numerosos ensayos clínicos utilizan también fondos y, sobre todo, personal del sistema de salud público. No obstante, con frecuencia se critica que la colaboración y transferencia entre la industria farmacéutica y los OPI es menor de lo que sería deseable. Esto es cierto en buena medida. Las causas habría que buscarlas en los diferentes tempos de trabajo y en los intereses de cada grupo. Los tempos de la industria suelen ser más inmediatos, mientras que los de los OPI son más dilatados en el tiempo, en gran parte, por el tipo de investigación que llevan a cabo. En cuanto a los intereses, los de la industria son básicamente económicos, como es natural en una empresa privada, mientras que los de los OPI son la publicación y diseminación de los resultados de investigación, que es por lo que evalúan nuestro rendimiento científico.

Por último, es preciso poner de manifiesto que la mayor parte del personal de I+D+i de la industria farmacéutica son titulados universitarios de alto nivel, muchos de ellos doctores, muy bien formados, generalmente en universidades e institutos de investigación; naturalmente, con fondos públicos.

En todo caso, todo ello no hace desmerecer el indudable mérito de la investigación llevada a cabo por la industria farmacéutica, y muchísimo menos la del discurso de recepción académica de nuestro querido compañero Daniel.

Por todo ello, no me queda más que darle mi más encendida enhorabuena, agradecerle todo el trabajo que ya está dedicando a nuestra Academia y desearle una larga y fructífera trayectoria en ella.

Muchas gracias por su atención.

Edición patrocinada por:



Colegio
Oficial
Farmacéuticos
Zaragoza