

DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BASADOS EN LA INNOVACIÓN EN PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO

[Hermann Fuquen](#) Consultor en Innovación Tecnológica (COLINNOVACION)

Resumen — La industria farmacéutica se caracteriza por su fuerte apuesta al desarrollo de productos innovadores basados tradicionalmente en investigación básica y laboratorios propios de investigación y desarrollo (I+D). Sin embargo, esta concepción de desarrollo de productos farmacéuticos innovadores basados en laboratorios de I+D propios está cambiando y ahora se requiere de esquemas mucho más colaborativos entre empresas, universidades y gobierno. Las empresas farmacéuticas en países desarrollados han venido cambiando el esquema de desarrollo de productos los cuales han reducido el desarrollo propio de medicamentos basados en laboratorios de I+D debido a los altos costos de esta actividad, por tanto, solo las empresas con grandes capacidades de inversión siguen manteniendo el esquema de investigación y desarrollo centrado en la generación de medicamentos completamente innovadores. Es por esto que la innovación de empresas farmacéuticas en países en vías de desarrollo cambia su enfoque al centrarse en la optimización de procesos, la adaptación de medicamentos a la idiosincrasia y características de la población que atiende, reformulación de medicamentos y la generación de capacidades para la producción de materias primas. Todo esto estará permitiendo disminuir la dependencia tecnológica y las importaciones de productos e insumos. En este artículo se identifican y resumen los esfuerzos en innovación realizados por empresas farmacéuticas en países en vías de desarrollo, se revisan las tendencias del mercado y se propone una conclusión final.

Palabras Clave — Medicamentos, Bioequivalencia, Adaptación Poblacional, Investigación y Desarrollo (I+D).

1. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica se caracteriza por ser uno de los sectores que más invierte en investigación y desarrollo (I+D) y ser un usuario activo de los sistemas de propiedad intelectual a través de la generación de patentes, con las cuales protege sus invenciones respecto al desarrollo de nuevas moléculas que se traducen en medicamentos novedosos, convirtiéndola en una industria altamente innovadora y competitiva a nivel mundial.

Sin embargo, este alto nivel de desarrollo se centra en países desarrollados debido a las altas inversiones requeridas para establecer y mantener la investigación farmacéutica basada en Laboratorios de I+D dotada de tecnología de punta. De otra parte, la fuerte concentración de empresas multinacionales en la industria farmacéutica ha incentivado la I+D en grandes centros de investigación, que pocas veces se localizan en países en vías de desarrollo.

Por tanto, el reto de las empresas farmacéuticas nacionales o de carácter multi-latino se ha centrado en defender su posición competitiva al desarrollar también productos nuevos, pero sin invertir en grandes

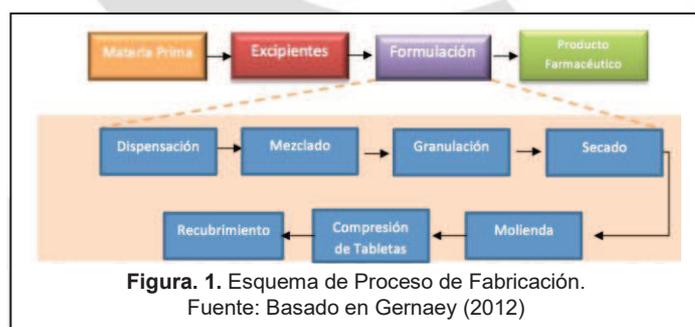
centros de I+D (Gallo, 2010). La innovación se centra por tanto en ofrecer nuevos productos adaptados a la población donde se localizan, implementando esfuerzos internos también en I+D que correspondan a la definición de una nueva molécula o una nueva asociación o concentración de componentes, manteniendo la mejor relación costo/beneficio debido a que aun cuando un producto similar exista en el mercado, las modificaciones que se le realizan al producto durante su desarrollo suelen ser significativas en cuanto a materiales, composiciones o empaque o en cuanto a la modificación de los procesos productivos, razón por la cual cada uno de esos cambios se considera un ciclo completo de desarrollo de producto.

Adicionalmente a los nuevos productos farmacéuticos que se desarrollan en la vía anteriormente descrita, se suman los productos farmacéuticos de reformulación, estos productos requerirán estudios de Pre-formulación que corresponderán a investigaciones de propiedades fisicoquímicas y bio-farmacéuticas de un principio activo solo o combinado con excipientes, con el objetivo de generar información útil para la etapa de formulación en el desarrollo de una forma de dosificación estable y biodisponible.

El presente artículo pretende evidenciar los esfuerzos de innovación que realizan empresas farmacéuticas nacionales y multi-latinas para adaptar sus procesos a los desafíos de mercado en que trabajan, identificando el tipo de innovación que estas se encuentran desarrollando. En la siguiente sección se hace un resumen conceptual del proceso de fabricación de productos farmacéuticos, las actividades de I+D e innovación que realizan las empresas farmacéuticas, se presenta una caracterización de la I+D de la industria farmacéutica en países en vías de desarrollo, se continúa con una explicación sobre productos genéricos y su desarrollo, finalizando con las tendencias del mercado farmacéutico y se concluye con los hallazgos encontrados.

2. FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

La fabricación de productos farmacéuticos se centra en una cadena de abastecimiento que va desde la proveeduría de materias primas, el desarrollo de excipientes, la formulación hasta el desarrollo del producto farmacéutico final y su proceso de distribución. La figura 1 muestra los procesos principales para el desarrollo de una molécula de ingredientes farmacéuticos activos que inician con la recepción y adecuación de materia prima, el proceso de síntesis, proceso de formulación (Proceso de fabricación), para obtener finalmente el producto farmacéutico (Gernaey, 2012).



Dentro del desarrollo de productos farmacéuticos de empresas localizadas en países en vías de desarrollo se destaca un esfuerzo tecnológico en las etapas de definición de excipientes y formulación, ya que la investigación básica disminuye por los altos costos que implica su desarrollo (Ibid). Por tanto, se han concentrado los esfuerzos en estas etapas ya que permite el ajuste de productos farmacéuticos ya desarrollados pero adaptados a las necesidades poblacionales y la optimización de costos en los procesos de producción.

Muchas empresas han definido que sus laboratorios de I+D se enfoquen en estas etapas, para lo cual se contempla la adecuación de áreas de laboratorio y adquisición de equipos especializados que contarán con dispositivos de control en tiempo real para los procesos de formulación.

3. INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La industria farmacéutica se caracteriza por ser uno de los sectores que más apropia tecnología a sus procesos y genera continuamente nuevos productos que son protegidos generalmente por los mecanismos de propiedad intelectual como las patentes (Schuhmacher, 2016). Sin embargo, esta industria ha alcanzado un nivel pico de patentamiento con pocos productos innovadores de alto impacto en el mercado y con la exigencia de satisfacer mercados nicho (Dixon, 2010). A su vez, el modelo de negocio de la industria farmacéutica ha cambiado haciendo mucho más difíciles las decisiones de innovaciones en productos ya que el costo de la I+D se ha incrementado sustancialmente y la competencia en precios en el mercado se hace cada vez más agresiva, junto a un consumidor que conoce mucho más de aspectos médicos lo que aumenta sus expectativas de calidad en el producto y efectividad del mismo (Ibid).

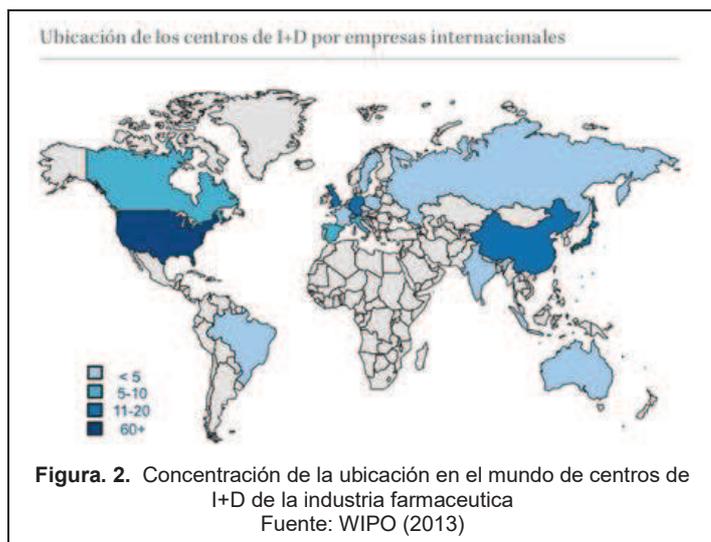
Para el 2015 el gasto de I+D de compañías del sector farmacéutico y biotecnológico alcanzo los 141 billones de dólares, destacándose empresas representativas del sector como Roche, Novartis, Johnson & Johnson y Pfizer (Schuhmacher, 2016). Sin embargo, debido a los altos costos invertidos en I+D para obtener nuevas moléculas y productos innovadores, las empresas han tenido que repensar su modelo de negocio y centrarse en generar productos más especializados para nichos de mercado (Ibid).

También su cadena de valor se ha tenido que optimizar pasando de una producción de productos farmacéuticos por baches destinados a generar inventarios, a una manufactura continua y redistribuida bajo modelos de producción cercanos a la demanda real (Harrington, 2017).

Las empresas farmacéuticas se han enfocado recientemente en hacer más eficientes sus inversiones en investigación y desarrollo debido al alto costo que implica y buscando hacer rentables dichas inversiones, las actividades se centran en tres aspectos

(Schuhmacher, 2016):

- Reducción de riesgos en el portafolio de productos y proyectos, a través de la gestión de proyectos de portafolio y el licenciamiento.
- Reducción de costos de Investigación y Desarrollo a través de la tercerización de actividades de I+D y la realización de proyectos compartidos con otras entidades para compartir el riesgo, principalmente en las fases finales de desarrollo de productos.



- Aumento del potencial de innovación a través de programas de innovación abierta donde se comparte información y se trabaja de forma colaborativa con varios actores externos a la organización y puede concretarse con la institucionalización de centros de innovación o programas de crowdsourcing.

3.1. TECNOLOGÍA EN PROCESOS DE MANUFACTURA DEL SECTOR FARMACÉUTICO

A Dentro del sector farmacéutico es motivo de controversia la falta de propuestas para mejorar la eficiencia de los sistemas de producción de la industria, la cual se ha enfocado en la investigación y desarrollo del producto farmacéutico en sí, sin embargo, los procesos de producción han pasado a un segundo plano (McKenzie, 2006).

Esta tendencia se espera cambie con el aumento del costo percibido de la investigación y desarrollo para el lanzamiento de productos innovadores y la caducidad de patentes que harán que muchos productos compitan con medicamentos genéricos bajo un esquema de precios más riguroso (McKenzie, 2006).

Entre las iniciativas que se plantean para mejorar

tecnológicamente los procesos de manufactura en la industria farmacéutica se encuentran (McKenzie, 2006).

- Tecnología de procesamiento analítico enlazado con control en tiempo real, basado en los principios de calidad por diseño y análisis de riesgo. El uso de estadísticas, análisis multivariado se espera sea preponderante en los nuevos sistemas de producción el cual permitirá contar con información de características químicas, físicas y biológicas de los ingredientes activos farmacéuticos.
- Automatización de procesos de laboratorio y miniaturización usando diseño de experimentos.
- Aplicación de estándares como los de la sociedad de automatización y sistemas para generar un dialogo más sistemático entre las áreas de I+D y de manufactura. Para lo cual se requiere del desarrollo de plantas piloto y de sistemas de manejo de datos enlazadas entre las áreas de I+D y manufactura.
- El uso de herramientas de modelamiento para reducir la necesidad de experimentación empírica.
- El uso de mecanismos de experimentación paralela usando modelos de prototipado rápido.

En los últimos 5 a 10 años, la industria farmacéutica ha realizado importantes inversiones en las tres áreas fundamentales de su industria como son la de mercado, producción y análisis de información de toda su cadena de abastecimiento; En la medida que las compañías buscan mejorar toda su cadena de valor, servicio al cliente y eficiencia en la manufactura (McKenzie, 2006).

Por tanto, la industria ha estado trabajando diligentemente para redefinir sus procesos en planta de producción. La industria farmacéutica tradicional opera su línea productiva principalmente en el modo por lotes, y en la mayoría de pequeñas y medianas empresas ha abordado el procesamiento por lotes como un ejercicio manual, basado en un control en papel (Ibid).

Este enfoque manual no es sostenible para la industria, ya que no proporciona una cadena de suministro robusta debido a las desviaciones resultantes de las operaciones manuales.

Por tanto, es necesario el desarrollo de modelos predictivos para alcanzar alta productividad y calidad para el diseño, esto se logra con un mejor entendimiento

to de la unidad operacional y una reducción del riesgo de escalamiento de productos basado en datos recolectados del mismo proceso. Los modelos son categorizados en (McKenzie, 2006):

- Modelos Moleculares, los cuales se enfocan en la predicción de las propiedades físicas que incluyen entre otros: solubilidad, predicción de polimorfismo, reactividad, selectividad, predicción termoquímica de reacciones e interacciones de droga-excipientes para estimar las propiedades físicas de las formulaciones.
- Modelo de Procesos, el cual se enfoca en la unidad de operación como son: reacción, mezclado, extracción, destilación, cromatografía, secado, granulación, recubrimientos entre otros. Se centra en el equilibrio y el conocimiento cinético y permite predecir los resultados del proceso y aumentar el rendimiento.
- Modelaje de Sistemas, que incluye el uso de modelos para permitir actividades tales como: selección de rutas químicas, análisis de costos de proceso, evaluación del riesgo de calidad y programación de actividades de planta y equipo.

Uno de los retos clave de la industria farmacéutica es aprender cómo integrar modelos moleculares de procesos y sistemas para incrementar el desarrollo eficiente de procesos. Para esto una mayor infraestructura en sistemas de información y telecomunicaciones será necesaria para implementar estos nuevos modelos.

4. INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO

En Latinoamérica y en países en vías de desarrollo es limitada la I+D que se desarrolla ya que este tipo de actividades se concentran en países de altos ingresos. Sin embargo, en los últimos años ha aumentado el desarrollo de este tipo de investigación y desarrollo manejado en estos mercados emergentes por ventajas en costos y para el desarrollo de productos perfilados a nichos específicos de mercado (WIPO, 2013). Entre 2005 y 2010, el gasto del sector en I+D aumentó en un 455% en Asia Pacífico (excluido Japón), un 112% en América Latina y un 303% en la India (Ibid).

Este aumento se ha logrado gracias al interés de las grandes empresas farmacéuticas en trasladar sus esfuerzos de I+D a los países emergentes, también al

surgimiento de pequeñas y medianas empresas farmacéuticas locales y a la implementación de políticas públicas que han permitido distintos tipos de innovación bio-farmacéutica. Se ha observado que las empresas farmacéuticas multinacionales han aumentado su relacionamiento con centros universitarios en forma de plataformas de investigación. Por lo general estos centros se han concentrado en ciudades como Boston y San Francisco en los EE.UU., Londres y Cambridge (Reino Unido), Uppsala (Suecia) y Múnich (Alemania) en Europa, y Singapur en Asia. Sin embargo, entre los países de ingresos medianos destaca China, que acoge 12 grandes centros de I+D. Asimismo, se han establecido varios centros de I+D en la India, el Brasil, Rusia e Indonesia como se observa en la Figura 2.

Al momento de desarrollar nuevos medicamentos, la actividad innovadora en la industria farmacéutica se divide habitualmente en investigación básica (a veces descrita como descubrimiento de medicamentos), investigación preclínica y ensayos clínicos (que a su vez se dividen en ensayos de la Fase I a III (registro) y la Fase IV (posterior al registro)) (WIPO, 2013).

Según la WIPO (2013) se ha identificado que las etapas posteriores del proceso de I+D como la investigación clínica se lleva a cabo en numerosos países de ingresos medianos que acogen aproximadamente el 15% de la actividad de ensayos clínicos mundiales. China, India, Rusia y el Brasil contabilizan el mayor número de ensayos dentro de esos mercados.

También se ha visto que en los países de medianos ingresos han consolidado capacidades de innovación incremental en productos farmacéuticos, donde los medicamentos se adaptan a los mercados locales asumiendo las características idiosincráticas que las caracterizan (WIPO, 2013). Además, se identifica un número importante de productos innovadores en las Fases II y III, y se han comercializado varios medicamentos nuevos en los propios países como Corea, China y la India. Sin embargo, actualmente no existen medicamentos de alto impacto internacional que registren ventas significativas que procedan de países de medianos ingresos.

5. PRODUCTOS GENÉRICOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

De acuerdo con Praxnikar et al. (2006), las compañías dedicadas al desarrollo y fabricación de productos genéricos en esta industria, para ser primeras en

el mercado, deben ser también las primeras en llegar a sus clientes con productos cuya patente se vence sobre un producto original, por cuanto el tiempo de llegada al mercado para su comercialización de sus nuevos productos es una fuente de ventajas comparativas (Praxnikar & Skerlj, 2006).

Los medicamentos genéricos son definidos como un producto “con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de seguridad y eficacia esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico”, los cuales deben demostrar que tienen una equivalencia terapéutica con su referente; esta demostración se realiza a través de estudios de bioequivalencia (Estévez, 2000).

Existe una discusión en el medio farmacéutico en cuanto a la posible innovación que se podría generar en la industria de los medicamentos genéricos; por tanto, se ha identificado que con respecto a la generación de nuevos productos en esta industria, los cuales se pueden categorizar en tres grupos: extensiones de línea, que incluye pequeñas adaptaciones a un producto que ya está en el mercado. Re-segmentación que se puede definir como un producto que ya existe, que es nuevamente registrado y lanzado a un nuevo mercado y finalmente aquellos que se conocen como nuevos productos, los cuales son por lo general completamente nuevos para la empresa y para el mercado en el segmento de genérico. Esta última clasificación puede tener o no protección activa de patentes, tener un nuevo sistema de entrega o tener tecnología genérica recombinante (biogénicos) y conllevan un esfuerzo importante a las empresas para poder producir estos nuevos medicamentos dentro de sus procesos productivos (Praxnikar & Skerlj, 2006).

5.1. PROCESO DE DESARROLLO DE PRODUCTOS GENÉRICOS FARMACÉUTICOS POR FASES

Una propuesta de fases de desarrollo de productos realizada por Praxinkar et al (2006) en la cual, con base en una revisión bibliográfica y realización de entrevistas, se definieron 6 fases de desarrollo:

Comenzando por la generación de ideas, realizada por expertos en el área específica de fármacos que se requiere desarrollar. En la siguiente fase, se realiza una evaluación aproximada de los candidatos a formular, con base en investigación documental, para cubrir información relacionada con I+D, propiedad intelectual,

registro, entre otros. Una vez superada la fase anterior, se realiza, en la siguiente, el desarrollo de laboratorio, a partir de estudios de estabilidad experimental y estabilidad acelerada que comprenden adicionalmente estudios de bioequivalencia y un acercamiento al envase primario; esta fase se hace tanto a escala de laboratorio, como en planta piloto. En la siguiente fase, una vez superados los estudios mencionados, se realiza la primera prueba en planta, que involucra la preparación de la documentación y procesos de transferencia, así como preparación de los documentos de registro; en esta etapa pueden requerirse nuevos estudios como: clínicos, toxicológicos, otras bioequivalencias o estudios completos de estabilidad y termina con la producción de los lotes de registro requeridos (generalmente, tres). A continuación, se realiza la fase de registro, en la cual se entrega a las entidades de regulación de los mercados objetivo, los expedientes que se requieran, para que el producto quede registrado y sea autorizada su comercialización.

Finalmente, se realizan verificaciones previas al lanzamiento como identificación de materias primas y material de embalaje existente, para producción. Un diagrama del proceso se muestra a continuación:

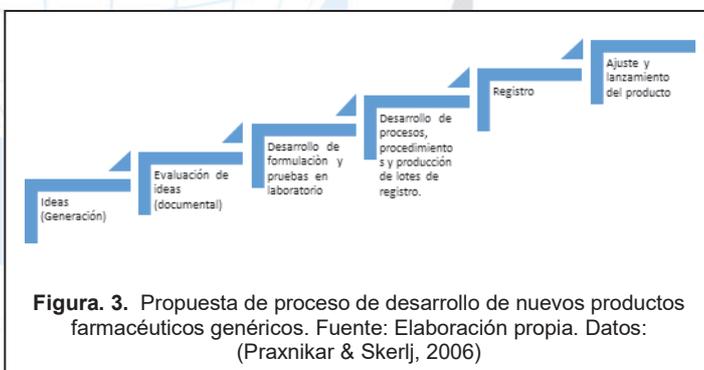


Figura 3. Propuesta de proceso de desarrollo de nuevos productos farmacéuticos genéricos. Fuente: Elaboración propia. Datos: (Praxnikar & Skerlj, 2006)

6. MERCADO FARMACÉUTICO

La industria farmacéutica a nivel global enfrenta grandes transformaciones debido al cambio en los parámetros de demanda tanto en países desarrollados y el empuje que está teniendo los países emergentes al requerir medicamentos al mejorar la calidad de vida de su población y mejorar sus niveles de desarrollo económico (PWC, 2013).

Según la investigación de Schuhmacher (2016), las empresas farmacéuticas que no son grandes innovadores tienen altas opciones de impactar el mercado especialmente en mercados emergentes cuando se

centran en las opciones de crecimiento proporcionadas por el negocio de los genéricos. Si bien se prevé que el mercado mundial de medicamentos recetados crecerá alrededor del 6% anual entre 2015 y 2020, el negocio de genéricos crecerá un 12% anual en el mismo rango de tiempo (Evaluate Pharma, 2015). Se prevé que el potencial financiero de estos países sea de USD 500.000 millones para 2020 (Ibid). Como consecuencia, algunas de las compañías farmacéuticas multinacionales han cambiado sus modelos de negocio donde anteriormente se concentraron en I+D para los mercados farmacéuticos tradicionales a empresas más diversificadas, las cuales están generando una parte importante de sus ingresos totales fuera de Europa, EE.UU. y Japón vendiendo medicamentos innovadores y genéricos (Schuhmacher, 2016).

Otro aspecto interesante a resaltar dentro del cambio de las características del mercado farmacéutico lo menciona el estudio de PWC (2013) donde se identifica que al mejorar las condiciones económicas de los países emergentes, las características epidemiológicas están cambiando, por lo que se espera que las enfermedades de la población se parezcan más a las de países desarrollados. Según el estudio de PWC (2013), en su encuesta a ejecutivos de los principales laboratorios farmacéuticos, se espera un cambio en las áreas terapéuticas prevalentes en mercados emergentes con su consecuente aumento de la demanda de medicamentos. Por tanto, padecimientos como la diabetes y los relacionados a la oncología tenderán a aumentar su prevalencia, mientras que se prevé una disminución de las enfermedades infecciosas para los países emergentes, por lo que el mercado cambiara sustancialmente en estos países en los próximos años.

7. CONCLUSIONES

La industria farmacéutica está basada en procesos de innovación que mantiene una fuerte dependencia con la tecnología y la investigación. Esto hace que se convierta el sector farmacéutico en un mercado oligopólico que limita con barreras de entrada importantes como el nivel de inversión o de posicionamiento de marca la entrada de laboratorios que quieran competir en mercados similares al dominado por los líderes de mercado (Gallo, 2010). Esto hace que los procesos innovadores no sean fáciles y que requieran de grandes esfuerzos para adaptarse a las nuevas tendencias de mercado especialmente en países emer-

gentes.

La industria farmacéutica compite con productos originales conocidos como “de patente”, los cuales solo pueden ser fabricados por la empresa propietaria de la patente o sus cesionarias, lo que hace que este mercado sea muy restringido y centrado en empresas multinacionales con grandes capacidades de investigación y desarrollo. De otra parte, los medicamentos conocidos como genéricos son más comunes en países emergentes, para los cuales invierten en procesos de desarrollo de producto menos especializados; estos medicamentos son fabricados en su mayoría por laboratorios nacionales que invierten en desarrollo más no en la investigación inicial, ya que los productos farmacéuticos no están protegidos por patente en el país o su patente ya expiro.

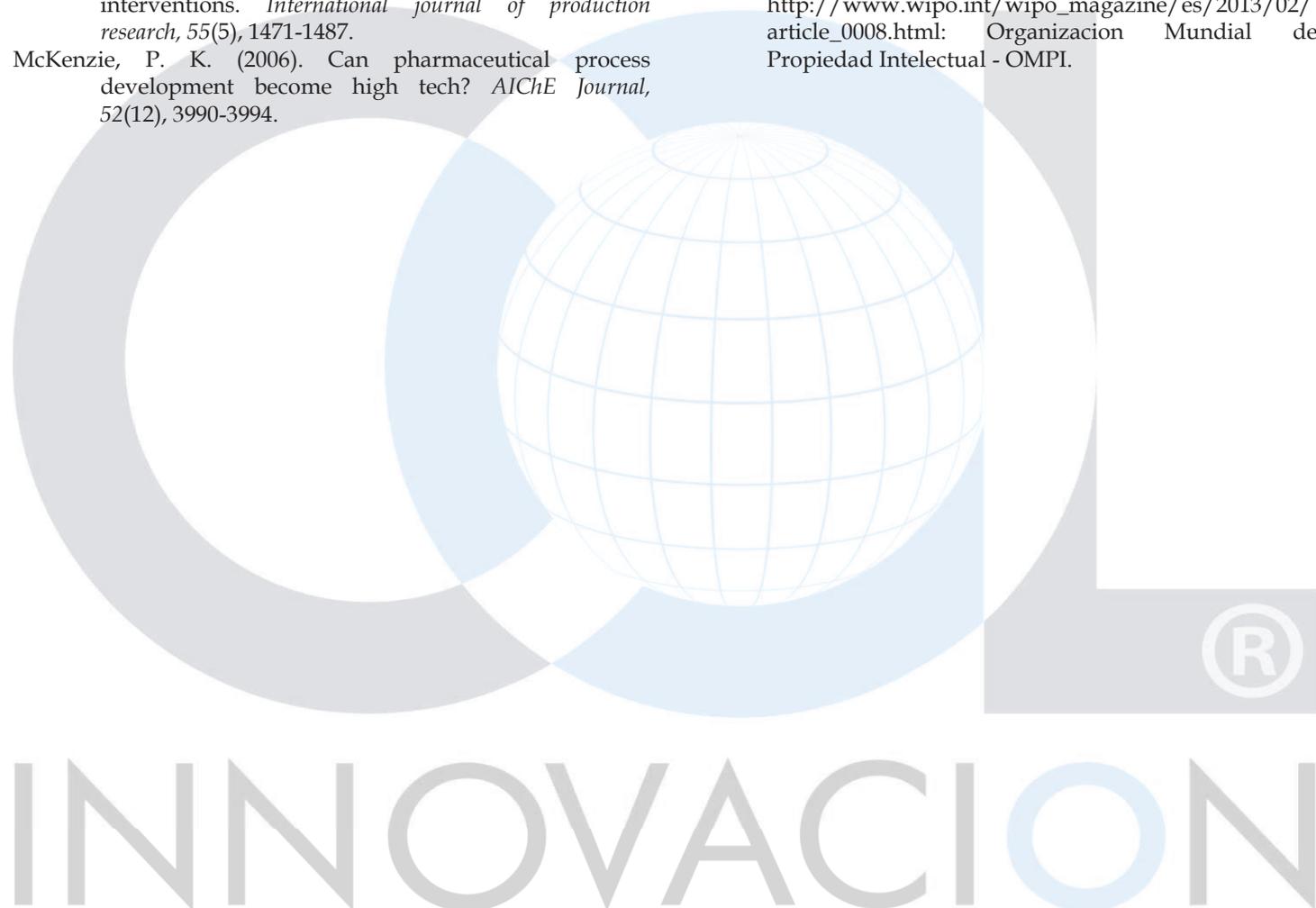
Colombia como la mayoría de los países emergentes dependen en gran medida de las importaciones de medicamentos para abastecer sus necesidades, por tanto, los esfuerzos en el desarrollo y producción de medicamentos genéricos en territorio nacional deberán mantenerse para disminuir el déficit comercial que se presenta. Adicionalmente se identifica como otra característica del mercado la alta dependencia a la importación de materias primas, de principios activos y excipientes, para la producción de medicamentos a nivel local, por tanto, el desarrollo de capacidades de producción de materias primas también será crucial para aumentar la competitividad y dependencia a las importaciones que hacen parte de la cadena de producción local.

Por tanto, son varios los desafíos que enfrenta las empresas farmacéuticas en mercados emergentes pero también muchas las oportunidades para innovar ya que existen varios campos de acción que no necesariamente se enmarcan en la innovación radical de creación de medicamentos de patente sino en la optimización, desarrollo y adaptación de medicamentos así como el aumento de la producción nacional para compensar las importaciones, ahí radica la importancia en crear políticas de promoción que fomenten el desarrollo industrial de las empresas farmacéuticas nacionales.

BIBLIOGRAFÍA

- Dixon, J. P. (2010). Medicines Discovery in the 21st Century: The Case for a Stakeholder Corporation. *Drug Discovery Today*, 15(17-18), 700-703. doi:10.1016/j.drudis.2010.07.004

- Estévez, F. E. (2000). Estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos. *Revista Médica del Uruguay*, 133-143.
- Gallo, J. V. (2010). La capacidad de manufactura como un indicador de desarrollo tecnológico en el sector farmacéutico industrial. *Ingeniería e Investigación*, 30(1), 112-117.
- Gernaey, K. V.-P. (2012). A perspective on PSE in pharmaceutical process development and innovation. *Computers & Chemical Engineering*, 42, 15-29.
- Harrington, T. S. (2017). Reconfiguring global pharmaceutical value networks through targeted technology interventions. *International journal of production research*, 55(5), 1471-1487.
- McKenzie, P. K. (2006). Can pharmaceutical process development become high tech? *AIChE Journal*, 52(12), 3990-3994.
- Praxnikar, J., & Skerlj, T. (2006). New product development process and time-to-market in the generic pharmaceutical industry. *Industrial Marketing Management*, 690 - 702.
- PWC. (2013). *Pharma emerging markets 2.0*. Retrieved 06 27, 2017, from http://www.strategyand.pwc.com/media/file/Strategyand_Pharma-Emerging-Markets-2.0.pdf
- Schuhmacher, A. G. (2016). Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies. *Journal of translational medicine*, 14(1), 105.
- WIPO. (2013). *Fomentar la innovación farmacéutica en los países de ingresos medianos*. http://www.wipo.int/wipo_magazine/es/2013/02/article_0008.html: Organización Mundial de Propiedad Intelectual - OMPI.



INNOVACION