



Farmacia galénica y medicamentos huérfanos

Eduardo L. Mariño*, Pilar Modamio, Joan Sebarroja y Cecilia F. Lastra

Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Artículo aceptado para su publicación el 28 de mayo de 2010

Introducción

El Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua, en su vigésimo segunda edición, al definir el término huérfano indica, en su tercera acepción, que se refiere a "falto de algo, y especialmente de amparo"¹. Es ésta, sin duda, una buena primera aproximación a lo que conceptualmente supone y se conoce actualmente como medicamentos huérfanos.

Efectivamente, de una u otra forma, los medicamentos huérfanos se corresponden con un tipo de medicamento que, al no haber nadie que tenga interés en su investigación y/o desarrollo, acaban en una situación de desamparo que, si no se ponen medidas al respecto, conduce a su no existencia.

En una acepción clásica, aunque no única y que más tarde retomaremos, la falta de interés a la que antes nos referíamos está asociada a un número tan bajo de potenciales usuarios (pacientes o posibles pacientes) que, incluso teniendo éxito en su consecución, el coste económico elevado no sería asumible, por lo que la posibilidad de recuperación de la inversión económica es nula o prácticamente nula. Decimos que los individuos que se encuentran en esta situación padecen "enfermedades raras" o poco frecuentes.

Todo lo hasta aquí expuesto, aunque supone una situación más que notable, hace clara referencia a la existencia de las denominadas "enfermedades raras", para cuyo tratamiento no existe pues un interés económico de investigación y desarrollo, ante la dificultad incluso de sólo recuperar la inversión en la obtención del medicamento, el cual, al no tener quien esté interesado en él, decimos que es un medicamento huérfano.

Resulta bastante evidente que la tan repetida universalidad y equidad de muchos sistemas sanitarios queda en mal lugar en estos casos, en los que frecuentemente, tras un largo periplo, se consigue por fin un diagnóstico que corresponde a una enfermedad rara, y a continuación hay que intentar explicar que para ella no existe ningún medicamento.

Investigación y desarrollo de un nuevo medicamento

Para poder comprender bien la magnitud de lo que estamos tratando, es necesario considerar que el coste de un nuevo medicamento supone de 10 a 12 años de trabajo y que la industria farmacéutica realiza una inversión en investigación más desarrollo de unos 800 millones de euros². Estos datos, como se muestran en la figura 1, han

supuesto un incremento en el tiempo, a la vez que se producía una mayor dificultad en encontrar nuevos principios activos que, según muestra la patronal farmacéutica, se produjeron ya entre los años 1992 y 2002. Estos resultados se han corroborado en informes independientes³, con datos como los que se muestran en la figura 2, que nos llevan hasta el año 2007, incluidos a partir del 2004 los costes de los medicamentos biotecnológicos, muchos de ellos correspondientes a medicamentos huérfanos. Nada más lejos de alejarse de esa tendencia, diversos informes, además del anteriormente citado, lo corroboran, en una visión, en nuestra opinión, muy realista y ajustada a la actualidad y a las previsiones a medio-corto plazo⁴⁻⁶.

Todo ello es bastante comprensible si tenemos en cuenta que actualmente, superados los "registros copia" y los "falsos genéricos", la investigación y el desarrollo de un medicamento a partir de un fármaco o sustancia activa se realizan de acuerdo con el esquema⁷ que se muestra en la figura 3, con una enorme preocupación no sólo por la efectividad esperada tras la eficacia demostrada en los ensayos clínicos, sino por la seguridad, imposible de asegurar totalmente antes de la puesta del medicamento en el mercado. Por otra parte, y en la misma línea, creemos conveniente recordar que desde hace ya algún tiempo nadie cuestiona que el paso de fármaco o principio activo a medicamento se realiza, tal y como se indica en la figura 4, de manera que a medida que vamos avanzando en el proceso, la información obtenida va retroalimentando el sistema y modificando todo aquello que sea necesario hasta obtener la forma farmacéutica adecuada y al menos un esquema terapéutico (dosis e intervalos) que pueda considerarse como el más habitual⁷.

Medicamentos huérfanos

Con objeto de paliar la situación de inexistencia de terapéutica de medicamentos para ciertas enfermedades, en diversos estados y países se establecieron normativas que facilitaran y promovieran la consecución de estos medicamentos denominados huérfanos para el tratamiento de las conocidas como enfermedades raras. De esta manera, se fue estableciendo qué era lo que legalmente se aceptaba como enfermedad rara para así, si se conseguía la calificación de medicamento huérfano para un proyecto, quien se dedicara a su investigación y desarrollo pudiera beneficiarse de las ventajas que legalmente estuvieran establecidas.

Los primeros en actuar en esta dirección fueron los Estados Unidos de Norteamérica, que en el año 1983 aprobaron la Orphan Drug Act, en la que por primera vez se define en términos legales qué se considera enfermedad rara y, por lo tanto, que la investigación y el desarrollo para encontrar no sólo medicamentos, sino también "aparatos médicos" sea susceptible de recibir ayuda. De la importancia de esta

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emarino@ub.edu (E.L. Mariño).

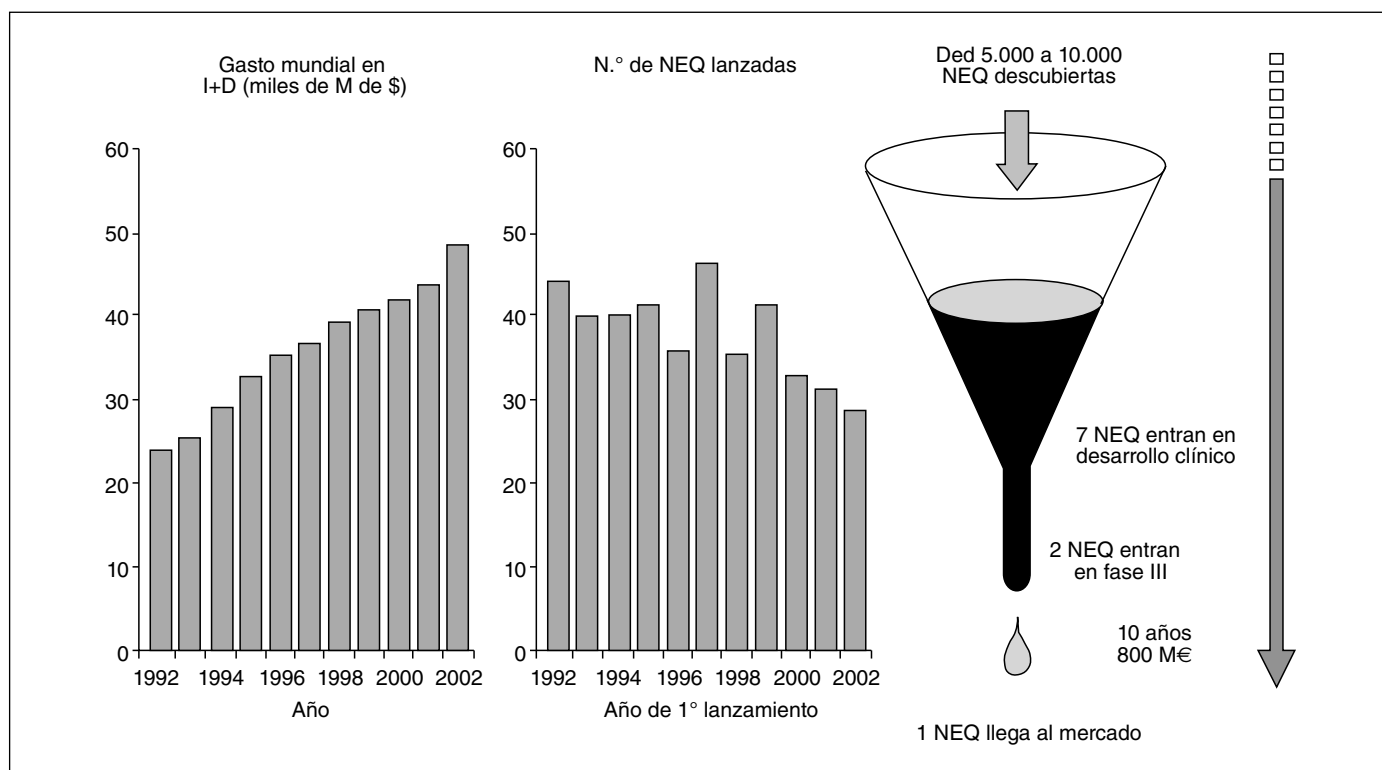


Figura 1. Tasas de éxito, gasto en I+D y productividad de la I+D farmacéutica.
NEQ: nuevas entidades químicas

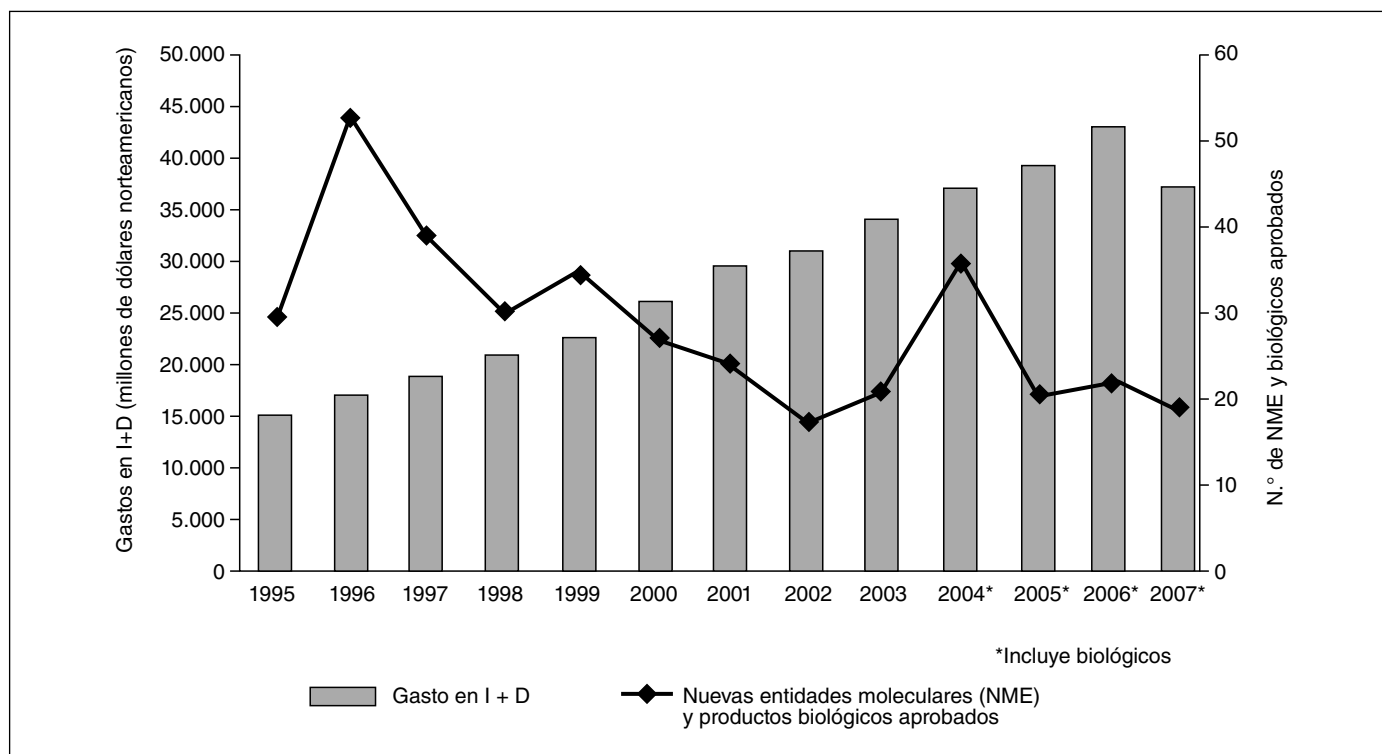


Figura 2. Gasto en I+D: nuevas entidades moleculares (NME) y productos biológicos aprobados entre 1995 y 2007.

normativa, y también de buena parte de la controversia inicial, nos hicimos eco en una publicación hace ya bastantes años⁸, en la que ya explicábamos como también aquí era necesaria una adecuada vigilancia, para evitar desviaciones sobre lo normativamente establecido. Las

ayudas se aplicaban tanto en la investigación, mediante créditos fiscales, como en la simplificación administrativa y la asistencia técnica en la elaboración de la documentación, junto con la exclusividad durante 7 años a partir de la aprobación para su comercialización. En 1984, la

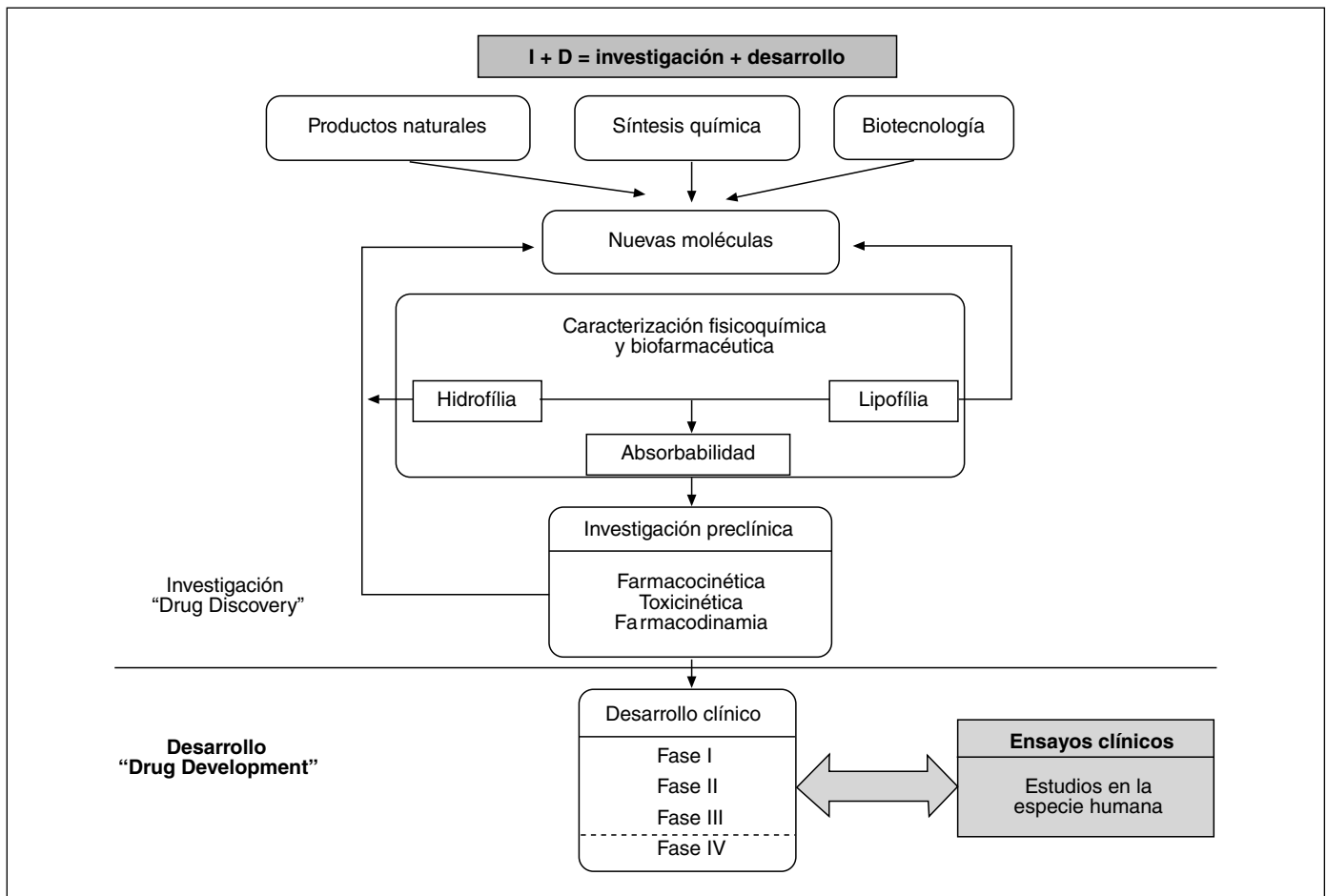


Figura 3. Esquema simplificado de la I+D para la consecución de un nuevo medicamento.

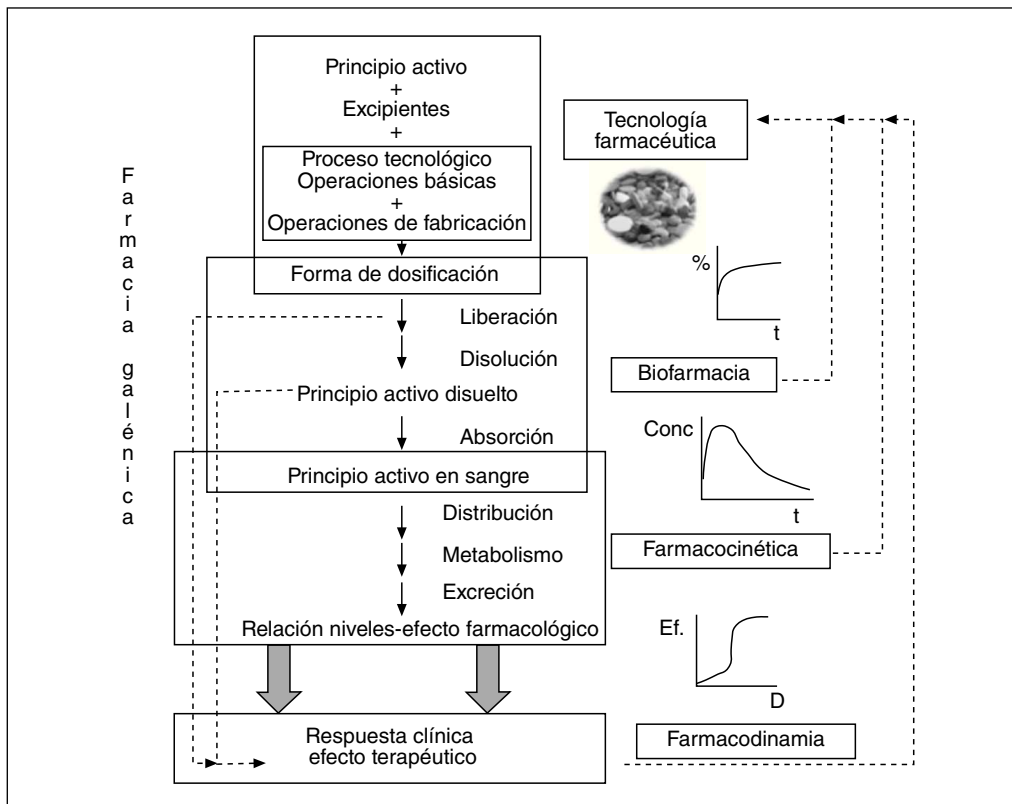


Figura 4. Esquema simplificado de los procesos para pasar de un principio activo (fármaco) a un medicamento.

primera enmienda de la norma legal estableció que en EE. UU. una enfermedad rara era aquella que afectaba a menos de 200.000 individuos y se estableció un límite de prevalencia de 7,5/10.000. La experiencia aconsejó, y así se hizo, que se llevaran a cabo varias enmiendas posteriores, como las de 1985, 1988, 1990 y 1992. Actualmente, la Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos dentro de la Food and Drug Administration (FDA), es la que se encarga de promover todo lo relacionado con los medicamentos huérfanos.

Más tarde, en 1995, las autoridades japonesas establecieron las normativas correspondientes, fijando que una enfermedad rara en Japón es aquella que presenta un límite de prevalencia de 4/10.000.

Después, en 1995, se estableció la normativa de medicamentos huérfanos en Singapur y en 1997 en Australia, donde una enfermedad rara es la que presenta un límite de prevalencia de 1,2/10.000.

En la Unión Europea no fue hasta finales del siglo pasado y comienzos del actual cuando, con fecha de 16 de diciembre de 1999, el Parlamento Europeo y el Consejo aprobaron el Reglamento (CE) n.º 141/2000, publicado en el DOCE L 18 de 22 de enero del 2000 y el Reglamento (CE) n.º 847/ de la Comisión, de 27 de abril, publicado a su vez en el DOCE L 103 de 28 de abril de 2000. Así quedó establecido que una enfermedad rara en la Unión Europea es la que presenta una prevalencia de menos de 5/10.000 y un medicamento huérfano es el que el promotor pueda demostrar que dicho producto:

- Se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que no afecte a más de cinco personas por 10.000 en la comunidad en el momento de presentar la solicitud; o se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento, en la comunidad, de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve grave incapacidad, o de una afección grave y crónica, y que resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la comunidad genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria.

- No existe ningún método satisfactorio autorizado en la comunidad, de diagnóstico, prevención o tratamiento de dicha afección, o que, de existir, el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes presentan dicha afección.

Actualmente, las enfermedades raras suponen un 10% de las enfermedades que padece la humanidad; afectan al 6-8% de la población, el 50% se manifiesta durante la infancia, el 50% afectan al sistema nervioso y el 80% son de origen genético. Existe un amplio consenso acerca de que el número de enfermedades raras está entre 5.000 y 8.000, las cuales aumentan a medida que se mejoran los métodos y los medicamentos de diagnóstico (esto ha experimentado un incremento notable con el reciente avance de los medicamentos de origen biotecnológico) y que en Europa entre 27 y 36 millones de personas están diagnosticadas de alguna enfermedad considerada poco común; éstas suponen en España alrededor de 3 millones de afectados.

Para una búsqueda exhaustiva sobre estas enfermedades raras, es posible consultar diversas grandes bases de datos, como la National Order Disease⁹, el portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos (Orphanet)¹⁰ y el Sistema de Información sobre Enfermedades Raras en Español, del Instituto de Salud Carlos III¹¹, que a su vez remite a otras bases de datos no sólo sobre medicamentos huérfanos y enfermedades raras, sino también sobre asociaciones de afectados y familiares.

Los resultados de la aplicación de las políticas antes indicadas, aunque queda mucho camino por delante, no se hicieron esperar. Así, en EE. UU., en los primeros 20 años aproximadamente de la aplicación de la Orphan Drug Act, se obtuvieron los resultados que se muestran en la figura 5. En ella puede observarse, como por otra parte era de prever, que el número de medicamentos que obtenían la categoría de ser designados como huérfanos era siempre, en cualquiera de los tipos terapéuticos que se indican, considerablemente mayor que los que finalmente conseguían comercializarse¹². El mayor número de medicamentos designados frente a los finalmente aprobados y co-

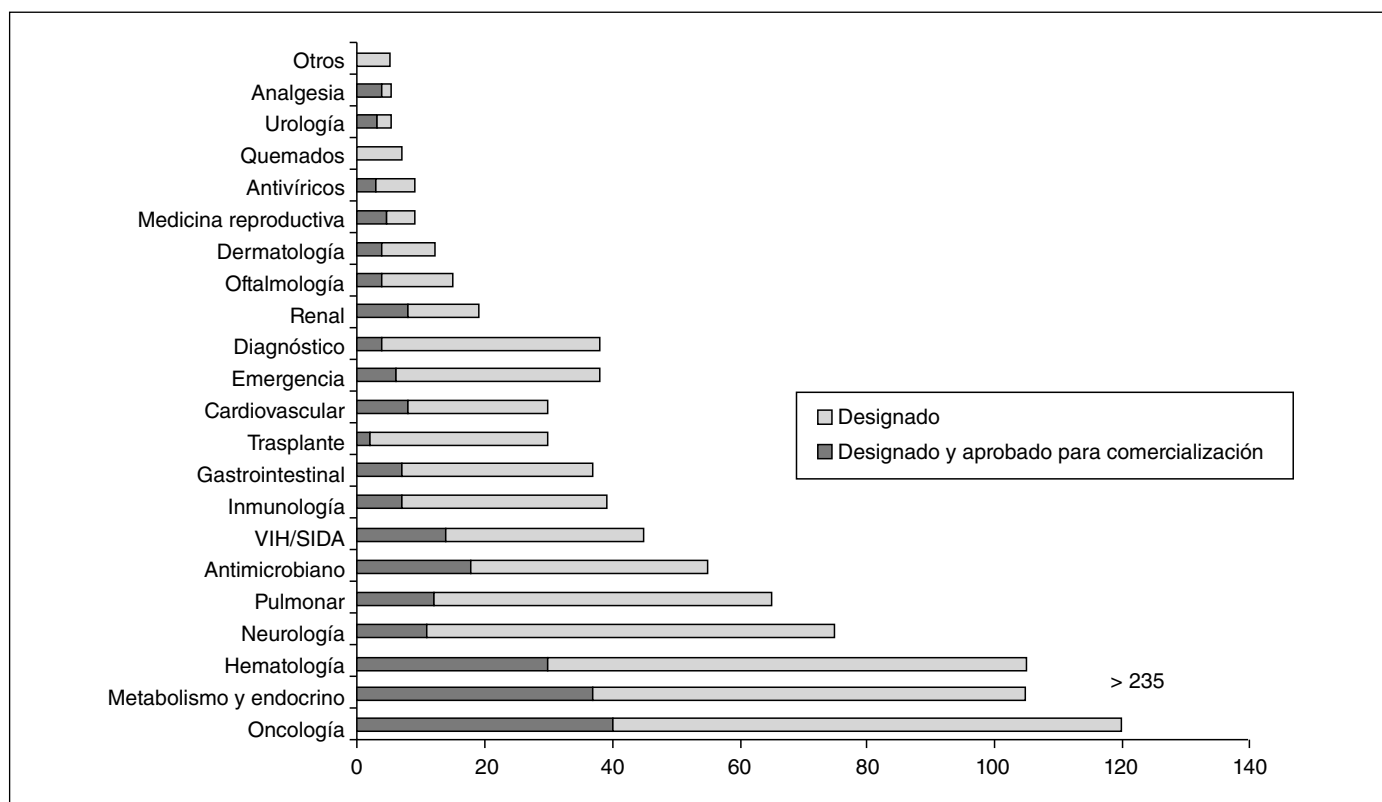


Figura 5. Medicamentos huérfanos designados y aprobados para su comercialización en EE. UU. desde 1983 hasta 2002, agrupados por su indicación terapéutica.

mercializados es algo que se ha seguido manteniendo. Una visión global de los medicamentos designados en EE. UU. y finalmente aprobados, año por año, desde 1983 hasta el 2008, se recoge en la figura 6. En ella¹³, se evidencia que, a pesar de haberse incrementado las designaciones, el número de medicamentos huérfanos finalmente comercializados es bastante constante en el tiempo, a la vez que muy reducido, lo cual es un claro indicador de la dificultad intrínseca de conseguir estos medicamentos, incluso con las ayudas concedidas.

En Europa se ha producido una situación similar¹⁴ desde el inicio hasta al menos el año 2008, como se puede observar en la figura 7, en la que en la parte izquierda (A) se recogen las opiniones favorables de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y en la parte derecha (B), la distribución, agrupadas por indicaciones terapéuticas de los medicamentos finalmente autorizados para su comercialización. Así, se habían presentado 700 propuestas para considerarse como posibles medicamentos huérfanos; de ellas casi 500 alcanzaron la designación como

tales y finalmente sólo 44 llegaron a autorizarse para su comercialización. Se puede comprobar que la mayor parte de las designaciones correspondían a medicamentos para oncología (45%) y para enfermedades metabólicas y endocrinas (11%) seguidas, a no muy larga distancia, de las designaciones para el tratamiento de enfermedades hematológicas.

¿Enfermedades raras o medicamentos huérfanos?

Hasta ahora, hemos considerado la situación más intuitiva y sencilla, en la que nos encontramos una enfermedad rara que afecta a pocos individuos y para la que no se conoce ninguna sustancia que pueda ser útil para su tratamiento. De acuerdo con la figura 3, tendríamos primero que encontrar la sustancia activa y después transformarla en medicamento. La realización de este largo y costoso proceso puede verse facilitada con la consecución de la categoría de medicamento huérfano, lo que a su vez depende de la definición legal que

Figura 6. Productos designados y medicamentos huérfanos aprobados en EE. UU. desde 1983 hasta 2008.

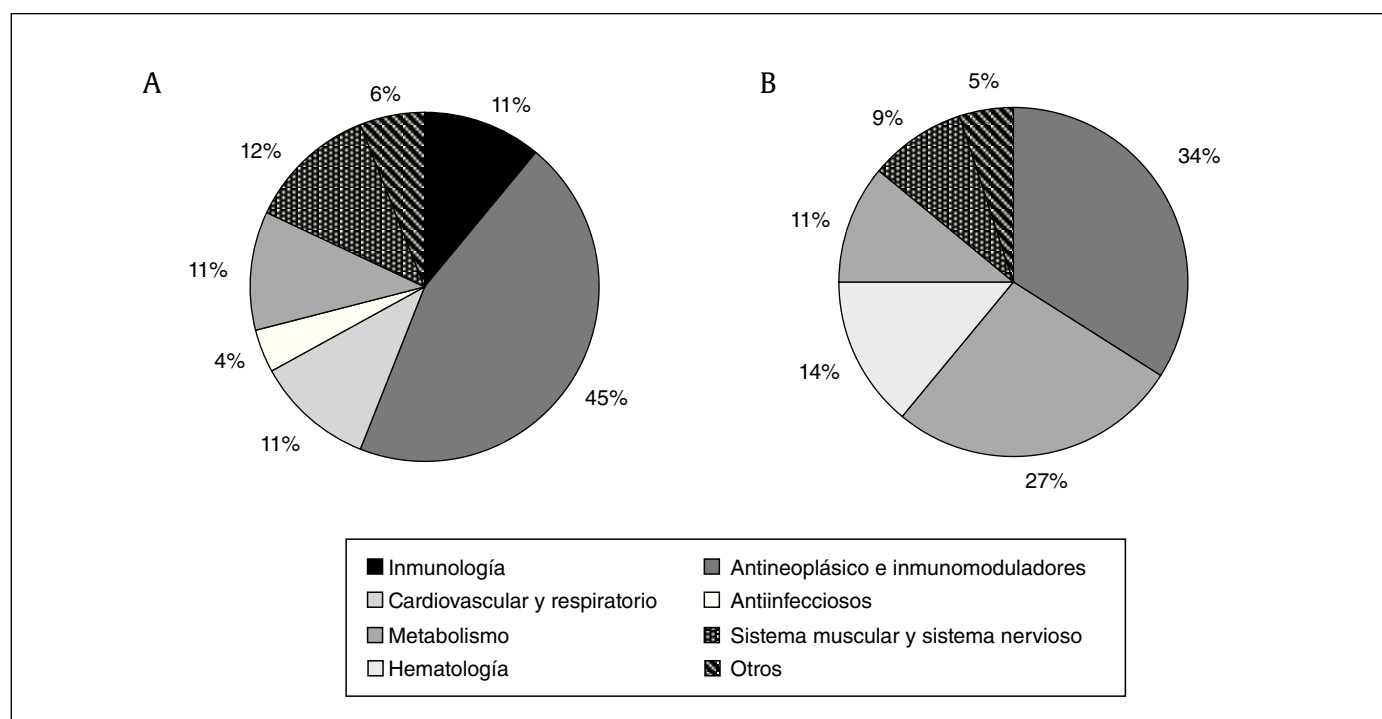
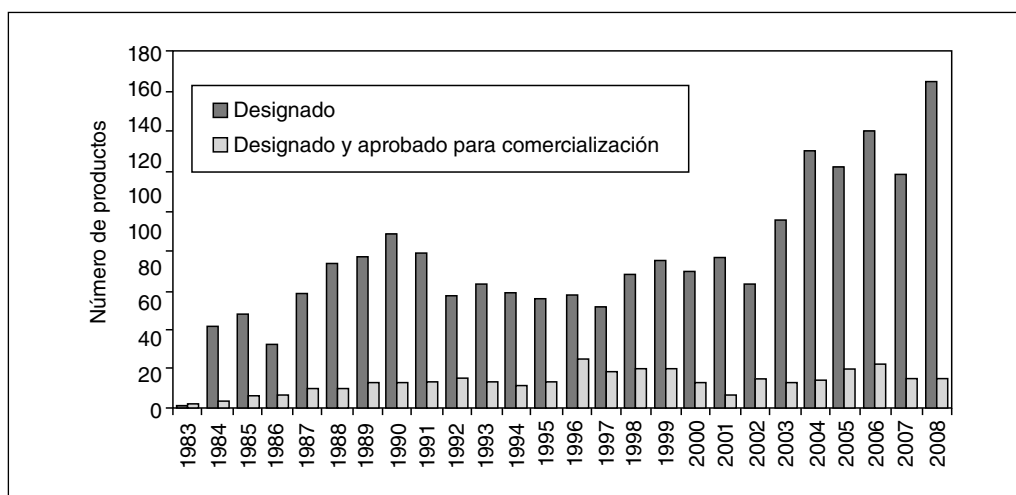


Figura 7. Medicamentos huérfanos en Europa con fecha de 13 de marzo de 2008, según la Agencia Europea de Medicamentos. A) Designaciones. B) Autorizaciones de comercialización.

esté establecida para enfermedades raras, que difiere en cada uno de los sitios en donde existe esta normativa inductora y facilitadora para la obtención de este tipo de fármaco.

Lamentablemente, en muchos países hay enfermedades que, si se les aplicaran las normativas de donde existe la posibilidad de tipificarlas como raras, obtendrían dicho calificativo sin problemas. Desafortunadamente, en muchos casos también suele ocurrir que la no calificación de medicamentos como huérfanos se produce en lugares donde tampoco hay políticas que incentiven su consecución, lo que aumentando las ya conocidas desigualdades en el mundo en el acceso y las disponibilidad de los medicamentos. De esta manera, tal y como lo hemos considerado hasta ahora y de la forma más clásica, el concepto de medicamento huérfano queda ciertamente ligado al territorio. Así, como claramente se indica en Orphanet¹⁰, una enfermedad genética o viral puede considerarse como rara en una región y frecuente en otras. Es el caso, por ejemplo, de la lepra, que es una enfermedad rara en Francia pero frecuente en África Central. También sería el caso de la talasemia, poco habitual en el norte de Europa y bastante frecuente en la región del Mediterráneo o la conocida como “enfermedad periódica”, rara en Francia pero común en Armenia.

Un caso especial lo encontramos en los países del Tercer Mundo en lo relacionado con las vacunas. De acuerdo con Orphanet¹⁰, muchas de las vacunas son desarrolladas para prevenir enfermedades que son infrecuentes o de importancia limitada a escala global (localizadas en un área geográfica limitada pero, sin embargo, con un número muy alto de casos en esa región). Cuando estas vacunas no son de interés para la industria farmacéutica se denominan “vacunas huérfanas”.

Millones de personas en el Tercer Mundo no tienen acceso a cuidado sanitario ni a medicamentos, como tampoco disponen de vacunas. En cualquier caso, no se puede aceptar ninguna reducción en la calidad de una vacuna huérfana. Para la industria farmacéutica, los costes ocasionados en el desarrollo, los estrictos controles de calidad y el establecimiento de las buenas prácticas de fabricación son los mismos para una vacuna huérfana que para una vacuna tradicional. Por otra parte, en los países del Tercer Mundo es difícil desarrollar nuevas vacunas, dado que además es una prioridad asegurar el uso óptimo de las vacunas ya existentes. Dentro del marco de la Organización Mundial de la Salud, la “Iniciativa de vacunación infantil”, fija el desarrollo de vacunas con perspectivas comerciales como una prioridad. Esta definición orientada al coste refleja principalmente las dificultades de desarrollo de medicamentos para las enfermedades tropicales, incluso las más frecuentes, tales como la malaria^{10,15}.

En esta misma línea, podemos decir que la situación de las enfermedades tropicales en general resulta especialmente llamativa. De un total de 1.223 nuevas entidades moleculares (nuevos fármacos) encontradas durante el período 1975-1996, menos del 1 % estaban destinadas a tratar este tipo de afecciones, si bien algunos potenciales medicamentos contra la malaria y la leishmaniasis se encontraban en fase de desarrollo. No obstante, una parte de éstos resultan muy costosos y no se esperan muchos nuevos a corto plazo¹⁶. El impacto sobre la aparición de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades tropicales, por parte de las normativas legales de los medicamentos huérfanos, tanto de EE. UU. como de Europa, se ha evaluado y se ha concluido de que era inadecuado considerarlas como enfermedades raras, aunque en algún caso la experiencia resultase exitosa; y se recomendaba, en este caso, el empleo de la denominación enfermedades de excepción¹⁷ y aplicar a los medicamentos contra ellas el concepto de “medicamentos indigentes”. Estos medicamentos se clasificaron en cinco tipos: a) verdaderos indigentes, como eflornitina; b) indigentes por indicación como pentamidina; c) indigentes por función como ceftriaxona; d) indigentes por formulación como melarsoprol, y e) indigentes por carencia como suramin. En común con los medicamentos huérfanos, muy probablemente tendrían actuaciones en el contexto regulatorio administrativo y de incentivos de financiación¹⁸. El problema, más allá de las denominaciones y clasifi-

caciones, lejos de resolverse sigue manteniéndose en toda su cruda realidad^{19,20}, sin solución terapéutica y con las consiguientes repercusiones en los tan importantes aspectos éticos que conlleva²¹.

Sin duda, resultan muy complejos los temas relacionados con la salud en general, y en particular con los medicamentos huérfanos o no, en los países en desarrollo, con el necesario equilibrio entre los legítimos intereses de los inventores y de los fabricantes, por una parte, y el no menos legítimo derecho de la población a la salud, por la otra. A pesar de que no es específicamente éste el tema de la presente publicación, nos permitimos incluir una reciente e interesante publicación al respecto²².

Pero volviendo a la acepción más clásica de medicamento huérfano, no podemos dejar de señalar a los conocidos como ultrahuérfanos que, al estar destinados a tratar enfermedades extraordinariamente raras (menos de 1 por cada 50.000 personas, es decir, aproximadamente 2.500 españoles), se ven afectados de todas las consideraciones que hemos ido indicando, pero si cabe de una manera más acusada, lo que genera una polémica ciertamente poliédrica de difícil solución, que en todo caso también es cambiante como, en general, lo es la de las enfermedades raras a medida que avanza su conocimiento²³⁻²⁶. Un buen ejemplo al respecto de los medicamentos ultrahuérfanos lo tenemos en el caso de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), con una prevalencia de entre 8.000 y 10.000 pacientes en Norteamérica y Europa, y en la que se produce la destrucción de los glóbulos rojos. Esta enfermedad provoca complicaciones discapacitantes y tan potencialmente mortales que los enfermos con HPN tienen una esperanza de vida reducida, con una mediana entre el diagnóstico y la muerte de tan sólo 15 años, a pesar de los tratamientos convencionales de apoyo. Para el tratamiento específico de esta enfermedad, desde hace relativamente poco tiempo se dispone del anticuerpo monoclonal eculizumab (Soliris®), del que aun se sigue investigando sobre su mecanismo íntimo de acción²⁷ y para el que resulta de aplicación todo lo indicado antes, incluso el muy probablemente cambio de abordaje y aproximación a estos temas.

Manteniéndonos incluso en la clásica acepción de los medicamentos huérfanos, son tan variadas la estructura química y las propiedades de los fármacos que pueden llegar a constituirse como tales, que no tendría mucho sentido hablar de problemas tecnológicos concretos y especiales que no sean los derivados del coste, incluso antes de su aprobación por la autoridad administrativa correspondiente y, evidentemente, en el momento de su producción industrial, al tener que preparar mucha menor cantidad que de los medicamentos clásicos.

Si bien es cierto que, en general, el principal problema de los medicamentos huérfanos es el económico, conviene también aclarar que éste se convierte en realmente acuciante cuando lo que se trata es de descubrir un nuevo fármaco (principio activo) y, en consecuencia, tener que realizar todas las etapas de investigación y desarrollo, incluidas las fase clínicas, que son las que mayor coste suponen. No obstante, en otras ocasiones, la situación no es exactamente así y podemos encontrar casos en los que no ha habido un desarrollo porque los productos se derivan de un proceso de investigación que no permite que se patenten o bien son productos retirados del mercado por razones económicas o terapéuticas¹⁰. Para algunos de estos casos, la formulación magistral puede convertirse en una alternativa muy interesante, al menos que se debe explorar. De acuerdo con indicado, podemos encontrar fármacos (principios activos) que ya vienen siendo conocidos y utilizados desde hace tiempo, pero que por alguna circunstancia se convierten en huérfanos y en estos casos, obviamente, el coste económico sería mucho menor. A continuación, y sólo como ejemplo, haremos referencia a alguno de estos casos.

El litio, barato y sin patentar, ha suscitado algunas controversias en su posible consideración como medicamento huérfano entre quienes están a favor de ello y también en contra, en una situación que no es tan infrecuente, como quizás podríamos imaginar²⁸⁻³⁰.

En una línea similar, Meldrum et al³¹ publican que varios medicamentos, además de ser seguros, han demostrado ser altamente efecti-

vos como ayuda en la estimulación ovárica. Así, en su estudio incluyen leuprolida acetato, anticonceptivos orales y estrógenos, metformina, hormona del crecimiento, dexametasona, gonadotropina coriónica humana, agonistas de dopamina, andrógenos y fármacos androgénicos, e incluso Aspirina® a dosis bajas, proponiendo incluso una terminología no referenciada con anterioridad, como la de "indicaciones huérfanas".

La talidomida fue un medicamento muy utilizado como hipnótico hace ya algún tiempo, que fue retirado del mercado por sus graves efectos adversos que conllevan a la producción de amelia y focomelia si se administra durante el embarazo. Después de bastante tiempo de estar proscrita del arsenal terapéutico, fue retomada como medicamento huérfano y aprobada actualmente, tanto por la FDA como por la EMA; se indica, entre otras, para afecciones que no hayan respondido a los tratamientos habituales específicos, tales como: eritema nudoso leproso (afección inflamatoria observada en algunos pacientes de lepra), aftas orogenitales (pequeñas úlceras inflamatorias de la boca o genitales), lupus eritematoso discoide (enfermedad benigna de la piel con lesiones redondeadas de color rojizo que se localizan preferentemente en la cara), síndrome de Behçet (úlceras a repetición de los genitales externos, asociadas con aftas bucales y lesiones oculares), prurigo actínico (enfermedad de la piel causada por la luz solar, caracterizada por el desarrollo de pequeñas ronchas pálidas e intensa picazón) y enfermedad del injerto frente al huésped (reacción del sistema inmunitario que provoca fenómenos de rechazo en los tejidos). Un relativamente reciente trabajo sobre el desarrollo galénico de la talidomida como medicamento huérfano en España evidencia, una vez más, considerado desde el punto de vista tecnológico y galénico, que no tiene por qué haber ningún problema especial en la elaboración de estos medicamentos, por lo que es necesario concluir que no es el desarrollo galénico el escollo de estos medicamentos huérfanos. Incluso en este estudio, se evidencia una situación muy común ya en los medicamentos clásicos, tales como los problemas de baja solubilidad y limitada estabilidad, y cómo son resueltos tecnológicamente en la forma que habitualmente se resuelven y que en el citado estudio son ampliamente comentados³².

En consecuencia, son los estudios de investigación de nuevas sustancias para transformarlas en medicamentos los de mayor coste económico y, en cualquier caso, son especialmente las fases clínicas de desarrollo, las que suponen, por una parte, un mayor coste económico convirtiéndose así en el principal *hándicap* para su consecución y, por otra parte, son estas mismas fases de desarrollo clínico en las que, a veces, pueden incluso existir dificultades para reclutar a los pacientes en estos estudios y en que en ocasiones se han producido ciertas carencias metodológicas difíciles de subsanar³³. Dentro de esta casuística, podemos encontrar situaciones (los ultrahuérfanos) donde todos los pacientes existentes pueden haber quedado incluidos en el propio estudio, durante las fases de ensayo clínico para su posible aprobación como medicamento por la autoridad administrativa correspondiente.

Volviendo a la señalada situación de poca estabilidad y problemas de solubilidad tan altamente frecuente en los medicamentos de origen biotecnológico, debemos indicar que, en muchos casos, aún no ha sido posible resolver este problema tecnológico con objeto de conseguir una forma farmacéutica adecuada que permita un cómodo uso para el paciente, empleando por ejemplo una vía tan fisiológica y accesible como es la vía oral, de mucho interés en terapias crónicas.

Para el caso de los medicamentos ultrahuérfanos, los aspectos antes citados son de absoluta validez, tal y como puede comprobarse para el caso del tratamiento con eculizumab (Soliris®) de la HPN. La presentación comercial de este medicamento autorizado en España es un concentrado de 300 mg para solución y administración en perfusión previa dilución. En su ficha técnica, disponible en la página de Internet de la EMA³⁴, es posible encontrar que la citada disolución tiene una concentración inicial de 10 mg/ml, acondicionada en viales 30 ml, de pH 7,0, límpida e incolora, que se deberá perfundir tras

diluirse para alcanzar una concentración de 5 mg/ml. La formulación cuenta entre sus excipientes sólo con fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, cloruro sódico, polisorbato 80 y agua para inyección, lo que confirma lo dicho sobre la ausencia de problemas tecnológicos particulares en el paso del principio activo, en este caso con naturaleza de anticuerpo monoclonal y obtenido mediante tecnología de ADN recombinante, a medicamento en disolución para la administración parenteral en perfusión, tras no haber conseguido una forma farmacéutica que permita, por ejemplo, la administración por vía oral.

Ya se ha mencionado anteriormente que muchas de las enfermedades raras tienen origen genético y también una importante proporción de ellas, y de las que puedan seguir incorporándose a esta "categoría", muy probablemente puedan encontrar solución por medio de la biotecnología³⁵. Por esta razón, en muy buena medida, serán estos dos antiguos problemas conocidos de la solubilidad y la estabilidad los que ocupen un importante papel en el desarrollo de estos medicamentos huérfanos. Tal y como informa recientemente la Universidad de Tufts, mientras que las empresas biotecnológicas, desde el año 2000, obtuvieron una media de alrededor de la tercera parte de todas las aprobaciones de medicamentos huérfanos, también recibieron más del 50 % de las designaciones como medicamentos huérfanos³⁶.

Unas expectativas realmente interesantes en el tratamiento de las enfermedades raras llegarán por las conocidas como las "ómicas" y la medicina personalizada a medio-corto plazo, aunque ya en la actualidad se presenta la gran esperanza de los medicamentos de origen biotecnológico, con sus similitudes y diferencias con los de origen más clásicos y también, aunque de corta vida (desde el año 1982), no exenta de discusiones, como a la que ahora estamos asistiendo sobre los denominados como biosimilares³⁷⁻⁴⁰ y su impacto al ser fabricados más baratos, una vez vencida la patente del medicamento innovador; incluso en estos casos en los que uno de los incentivos para la investigación en medicamentos huérfanos puede ser conseguir un mayor tiempo de protección de la patente.

Para finalizar, sólo indicaremos que con fecha de 6 de noviembre de 2008 se habían presentado un total de 873 solicitudes; de ellas, 569 se designaron como medicamentos huérfanos y un total de 50 recibieron la autorización para su comercialización en la Unión Europea⁴¹.

Es mucho el camino que queda por recorrer y cada vez se visualizan y se conocen territorios hasta ahora ignorados. Algunas iniciativas estatales, como la creación, ya hace algunos años, al menos sobre el papel, del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras⁴², los cuatro Congresos sobre Medicamentos Huérfanos organizados por el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla⁴³, en colaboración con la Federación Española de Enfermedades Raras⁴⁴, institución equivalente a su homóloga europea EURORDIS⁴⁵, y las recientes (aunque muy limitadas) convocatorias públicas para la consecución de fondos económicos para investigar con medicamentos sin ánimo de lucro, son muy bien venidas. Debemos añadir que, en el ámbito europeo, se está produciendo toda una serie de esfuerzos y programas que, en opinión compartida con Plaza⁴⁶, permitirán nuevos enfoques para el mejor conocimiento de las enfermedades raras y de aquellos que las padecen, junto con sus familiares, amigos y demás entorno social cercano, cuya influencia y trabajo de darse a conocer⁴⁷ y comprender han mejorado notable, aunque aun insuficientemente, si realmente aspiramos a un sistema de salud público, universal y equitativo.

Bibliografía

1. Diccionario de la Lengua Española de la Real Academia. 22ª ed. 2001. Disponible en: <http://buscon.rae.es/drae/>
2. Farmaindustria 2005. Disponible en: http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_1119.pdf

3. Price Water House Coopers. Pharma 2020: Virtual R & D-Which path you take? June 2008. Disponible en: <http://www.pwc.com/pharma2020/>
4. Price Water House Coopers. Pharma 2020: The vision: Which path will you take? June 2007. Disponible en: <http://www.pwc.com/pharma2020/>
5. Price Water House Coopers. Pharma 2020: Marketing the future -Which path will you take? February 2009. Disponible en: <http://www.pwc.com/pharma2020/>
6. Price Water House Coopers. Pharma 2020: Challenging business models -Which path will you take? Disponible en: <http://www.pwc.com/pharma2020/>
7. Mariño EL. Desarrollo clínico. En: El medicamento y la industria farmacéutica: del diseño molecular a la farmacia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2009.
8. Mariño EL, Modamio P, Montejo O, Lastra CF. Farmacia clínica, farmacocinética clínica y administración de medicamentos. Rev OFIL. 1996;6:258-70.
9. NORD. National Organization for Rare Disorders. Disponible en: <http://www.rare-diseases.org/>
10. ORPHANET. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Disponible en: <http://www.orpha.net/>
11. SIERE. Sistema de Información Sobre Enfermedades Raras en Español. Disponible en: <http://iier.isciii.es/er/>
12. Haffner ME, Whitley J, Moses M. Two decades of orphan product development. Nat Rev Drug Discov. 2002;1:821-5.
13. Karst KR. FDA Orphan Drug Designation Are on the Rise. Feb 2009. FDA Law Blog. Hyman, Phelps & McNamara, P.C. HPM Web site. Disponible en: http://www.fdalawblog.net/fda_law_blog_hyman_phelps/2009/02/fda-orphan-drug-designations-are-on-the-rise.html
14. Posada M, Martín-Arribas A, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Enfermedades raras. Concepto epidemiología y situación actual en España. An Sist San Nav. 2008; 31(Supl 2):9-20.
15. Lang J, Wood D. Development of Orphan vaccines: an industry perspective. Emerg Infect Dis. 1999;5:749-56.
16. Trouillier P, Oliaro PL. Drug development out put: what proportion for tropical diseases. Lancet. 1999;354:165.
17. Trouillier P, Battistella C, Pinel J, Pecoul B. Is orphan drug status beneficial to tropical disease control? Comparison of the American and future European orphan drug acts. Trop Med Int Health. 1999;4:412-20.
18. Trouillier P, Rey JL, Bouscharain O. Pharmaceutical development concernig diseases predominating in tropical regions. the concept of indigent drug. Ann Pharm Fr. 2000;58:43-6.
19. Trouillier P, Torreele E, Oliaro P, White N, Foster S, Wirth D, et al. Drugs for neglected diseases: a failure of the markets and a public health failure? Trop Med Int Health. 2001;6:945-51.
20. Trouillier P, Ollisro P, Torreele E, Orbinski J, Laing R, Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. Lancet. 2002;359:2188-94.
21. Oprea L, Braunac-Mayer A, Gericke CA. Ethical issues in funding research and development of drugs for neglected tropical diseases. J. Med Ethics. 2009;35: 310-4.
22. Darder M. Globalización y acceso a medicamentos en países de escasos recursos. Humanitas Humanidades Médicas. 2010;46:13-30.
23. Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? Q J Med. 2005;98:829-86.
24. McCabe C, Tsuchiya A, Claxton K, Raftery J. Orphan drugs revisited. Q J Med. 2006; 99:341-5.
25. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, Gopal-Srivastava R, Kaye E, Kischer J, et al, for the rare disorders clinical research network. Clinical Research for rare disease. Opportunities, challenges, and solutions. Mol Genet Metab. 2009;96:20-6.
26. Schlender M, Beck M. Expensive drugs for rare disorders: to treat or not to treat? The case of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI. Curr Med Res Opin. 2009;25:1285-93.
27. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly B, Cullen MJ, Hillmen P. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. Haematologica. 2010;95:567-73.
28. Balsezarini RJ, Tondo L. Does lithium treatment still work. Arch Gen Psychiatry. 2000;57:187-90.
29. Grof P, Alda M. Discrepancies in the efficacy of lithium. Arch Gen Psychiatry. 2000; 57:191.
30. Rosenthal NE. Lithium: an orphan drug. Arch Gen Psychiatry. 2001;58:973.
31. Meldrum DR, Chang RJ, Ziegler D, Schoolcraft WB, Scott RT, Pellicer A. Adjuncts for ovarian stimulation: when do we adopt "orphan indications" for approved drugs? Fertil Steril. 2009; 92:13-8.
32. González E. Desarrollo químico y galénico de la talidomida como medicamento huérfano. Tesis Doctoral. Madrid, 2001.
33. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drug development is not taking off. Br J Clin Pharmacol. 2009;67:494-502.
34. Soliris®. Ficha técnica de eculizumab en la EMA. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/soliris/emea-combined-h791-es.pdf>
35. Tufts University. Tufts Center for the Study of Drug Development. Biotechnology has become vital to orphan product development. Impact Report 4. 3. May/June 2002.
36. Tufts University. Tufts Center for the Study of Drug Development. US. Orphan product designations more than doubled during last decade. January 20, 2010. Disponible en: http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_jan-feb_2010
37. Schellekens H. Biosimilar therapeutics - what do we need to consider? NDT Plus. 2009;2 Suppl 1:i27-36.
38. Fox A. Biosimilar medicines - New challenges for a new class of medicine. J Biopharm Stat. 2010;20:3-9.
39. Chow SC, Liu JP. Statistical assessment of biosimilar products. J Biopharm Stat. 2010;20:10-30.
40. Wang YMC, Chow AT. Development of biosimilars -Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. J Biopharm Stat. 2010;20:46-61.
41. EMA. List of orphan-designated authorised medicines. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/56357508en.pdf>
42. Orden SCO/3158/2003, de 7 de noviembre, por la que se crea el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. BOE n.º 273 de 14 de noviembre de 2003. pp. 40101-3.
43. Pérez M. Trayectoria del RICOFE en el campo de las enfermedades raras. Disponible en: <http://www.farmaceticosdesevilla.es/opencms/export/sit>
44. FEDER. Federación Española de Enfermedades Raras. Disponible en: <http://www.enfermedades-raras.org/>
45. EURORDIS. Organización Europea de Enfermedades Raras. Disponible en: <http://www.eurordis.org>
46. Plaza S. Nuevos enfoques para el mejor conocimiento de las enfermedades raras. Med Clin (Barc). 2009;133:193-5.
47. Muñoz MC, Aparicio L, Serrano M, Riesco S, Caravaca A, Martínez M, et al. Enfermedades raras. 26 personas con estas patologías narran cómo es su vida y 29 prestigiosos doctores las describen. Manual de humanidad. Madrid: LoQueNoExiste; 2009.