



**TOGETHER**  
*for a sustainable future*

## OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50<sup>th</sup> anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



**TOGETHER**  
*for a sustainable future*

## DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

## FAIR USE POLICY

Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

## CONTACT

Please contact [publications@unido.org](mailto:publications@unido.org) for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at [www.unido.org](http://www.unido.org)



08827-S



Distr. LIMITADA

ID/WG.300/1  
22 mayo 1979

ESPAÑOL  
Original: INGLES

Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial

Seminario Regional sobre Aplicaciones Industriales  
de la Microbiología en la Industria Farmacéutica

La Habana (Cuba), 2-9 julio 1979

APLICACIONES INDUSTRIALES DE LA MICROBIOLOGIA EN LA  
INDUSTRIA FARMACEUTICA<sup>\*\*\*</sup>: FUTURAS TENDENCIAS

por

G. Dörner<sup>\*\*\*</sup>

<sup>\*\*</sup> Las opiniones que el autor expresa en este documento no reflejan necesariamente las de la Secretaría de la ONUDI. El presente documento no ha pasado por los servicios de edición de la Secretaría de la ONUDI.

<sup>\*\*\*</sup> Director de División de E. Merck, Frankfurter Strasse 250, 6100 Darmstadt 1, Rep. Fed. de Alemania.

id.79-3885

- A) Desde el punto de vista técnico.
  
- B) Desde el punto de vista de los poseedores de patentes para la producción de antibióticos y de los requisitos y procesos que para ello son indispensables.
  
- C) Otros aspectos a tener en cuenta (ante todo el de la instrucción de personal especializado).

1. Permítame comenzar por el primer punto enunciado, la situación demográfica:

Del análisis de la información a nuestro alcance se desprende que:

Para el año 2.000 se duplicará el número de habitantes de América Latina que, según estimaciones, alcanzará aproximadamente los 600 millones. Es aún el continente latinoamericano el que presenta los mayores índices de crecimiento en el mundo entero<sup>+</sup>. Mientras en la actualidad la población de esta región representa el 8,5 % de la población mundial, en el año 2.000 ésta significará aprox. el 10 %!

Para fines de siglo, la población de Brasil y México, los dos países con mayor número de habitantes, alcanzará los 350 millones, o sea, que representarán más de la mitad de la población latinoamericana, con una clara tendencia a aumentar.

<sup>+</sup> (1978 Centro Latinoamericano de Demografía - CELADE en Santiago, que desarrolla sus actividades en base a un contrato entre Chile y Naciones Unidas).

Diapositiva: Demografía en América Latina.

Valga la acotación que el promedio de los habitantes en el Brasil, hoy en día, alcanzan los 63,6 años y en México los 65,4 años, mientras que en Cuba, con un promedio de 71,8 años, los habitantes poseen la mayor expectativa de vida.

Diapositiva: La población en América Latina  
(véase fig. 4a)

Podemos resumir entonces en forma global que la población en América Latina alcanzó:

en 1960	aprox.	208 millones de habitantes
en 1975	aprox.	313 millones de habitantes
en 1978	aprox.	339 millones de habitantes

Se prevé que ésta alcanzará para

1985	410 millones
y para el año 2000	597 millones

= o sea aprox. 600 millones.

Finalmente, es necesario tener presente la variación que sufrirá la relación existente entre la población urbana y la rural. Mientras que en 1960 la relación era de 1:1, en 1975 ésta era ya de 3:2, situación ésta muy similar a la que presentan los países plenamente industrializados.

Demografía en América Latina  
en millones

	1960	1975	1978	1985	2000	Indice de crecimiento en %
América Latina	207,8	312,8	339,2	409,8	597,2	
Zona Andina	48,8	73,9	79,9	96,0	136,4	
Bolivia	3,3	4,8	5,2	6,3	9,2	2,63
Colombia	15,7	23,8	25,6	30,4	42,4	2,44
Chile	7,5	10,1	10,7	12,0	14,9	1,72
Ecuador	4,4	6,8	7,5	9,3	14,5	3,08
Perú	10,1	15,4	16,8	20,3	29,4	2,79
Venezuela	7,6	12,6	13,9	17,4	15,7	3,34
Zona Atlántica	96,4	104,6	151,6	180,3	254,0	
Argentina	20,6	25,3	26,3	28,6	32,8	1,29
Brasil	71,5	109,7	119,4	145,0	212,5	2,86
Paraguay	1,7	2,6	2,8	3,5	5,2	2,95
Uruguay	2,5	2,8	2,8	3,0	3,4	0,56
Centroamérica	12,2	19,4	21,2	26,2	40,1	
Costa Rica	1,2	1,9	2,1	2,4	3,3	2,41
El Salvador	2,5	4,1	4,5	5,5	8,7	2,97
Guatemala	3,9	6,2	6,8	8,4	12,7	3,07
Honduras	1,9	3,0	3,5	4,2	6,9	3,59
Nicaragua	1,4	2,3	2,5	3,2	5,1	3,34
Panamá	1,0	1,6	1,8	2,2	3,2	2,82
México y Caribe	50,2	78,8	86,3	107,2	166,5	
Cuba	7,0	9,3	9,7	10,6	12,7	1,33
Haití	3,7	5,1	5,5	6,5	9,8	2,40
México	36,3	59,2	65,4	82,8	132,2	3,39
Dom. Rep.	3,1	5,1	5,6	7,1	11,7	3,41

Los cálculos indican que el incremento de la población urbana, que en ciertas zonas se torna dramático, aún continuará en aumento.

Es lógico pues, ante esta situación, que se concentren esfuerzos para crear más puestos de trabajo, para lo cual la instalación de nuevas industrias es de singular importancia. Todo ello se refleja en la meta fijada de contar hasta el año 2000, con el 25 % de la capacidad productiva mundial, en los países en más de desarrollo.

2. El suministro de medicamentos en América Latina. Situación actual y reflexiones sobre su desarrollo en el futuro.

A pesar de que prácticamente todos los países latinoamericanos figuran en las clasificaciones de las Naciones Unidas junto con toda la gama de países en desarrollo, es necesario destacar, en base a toda la documentación estadística a nuestro alcance, que la asistencia médica y el suministro de medicamentos, en la mayoría de los países ya alcanza niveles notables.

Para ilustrar al respecto, permitáseme citar, para algunos países, los siguientes datos aproximados:

Argentina prácticamente el 100 % de la población  
tiene acceso a  
medicamentos

Brasil	90 %
Chile	95 %
Colombia   aprox.	70 %
Cuba	100 %
México	85 %
Venezuela	100 %

Todos los países disponen de organizaciones, en su mayoría muy eficaces, para el suministro de medicamentos, los cuales también dedican parte de sus esfuerzos en beneficio de la población marginal.

Un ejemplo es la atención médica de la población indígena, que brinda el Instituto Nacional Indigenista de México.

Mientras que en muchos países del Africa y de Asia, la logística representa un escollo de importancia en el suministro de medicamentos, se observa que en América Latina ello sucede solamente en unas pocas zonas extremadamente dejadas y difíciles de alcanzar.

Posiblemente sea Brasil el mejor ejemplo para ilustrar la evolución en América Latina. Hace 10 - 15 años, solamente se podía alcanzar las zonas dejadas en el interior del país con avión o en la región amazónica con barco. Las entregas de medicamentos se demoraban, a pesar de los depósitos que las compañías farmacéuticas mantenían en puntos estratégicos.

Hoy en día, la mayor parte de las empresas productoras de medicamentos entregan con camiones directamente desde las fábricas, siendo provistos inclusive los puntos más dejados en solamente pocos días.

Los esfuerzos realizados, en parte por Institutos de Seguridad Social, en parte por los Ministerios de Salubridad, así como la incorporación de un año de práctica médica en el interior del país para todos los jóvenes médicos que egresan de las facultades, han ampliado notablemente la asistencia médica.

Todos coincidiremos en que los valores estadísticos citados pueden contener determinado índice de error. Por ello debiéramos tener presentes otros datos adicionales que permitan enunciar algunas conclusiones precisas.

En relación a la población total de nuestro planeta - que según estimaciones es de 4124 millones de personas - Latinoamérica representa, hoy en día, con sus 350 millones de habitantes el 8,5 % del total.

En lo que a ventas de medicamentos se refiere, América Latina representa con un valor de US \$ 3.600 millones, el 7,5 % del mercado mundial, habiendo que considerar que el término medio de los precios es bajo.

La diferencia entre estos 7,5 % de participación en el mercado total respecto al 8,5 % con que América Latina participa en la población mundial no es grande. Por ello debemos analizar otros parámetros.

Examinemos el consumo "per cápita" de medicamentos que con seguridad es un indicador muy significativo. (Disponemos de estas cifras en marcos alemanes)

Diapositiva: Consumo de medicamentos "per cápita" en DM.

Consumo de medicamentos per cápita en DM

=====

América, Norte y Centro

México	18,47
Centroamérica	18,54

América del Sur

Brasil	25,05
Argentina	50,89
Venezuela	58,09
Colombia	22,16
Perú	21,01
Chile	26,12
Ecuador	16,42

Observarán diferencias apreciables que van de DM 16,-- hasta DM 58,- (valores correspondientes a 1977).

Dejemos de lado las diferencias de precio de un país a otro. Estas también se presentan en Europa, en donde han originado discusiones, llegándose siempre a la conclusión que en la mayoría de los casos, diferencias en el nivel de precios son un reflejo de diferentes estructuras de costos. Interpretamos por ello estas cifras como valores informativos y de orientación. Llegaremos así a la conclusión que las diferencias nos señalan la notable desigualdad que aún existe en estos países, en cuanto al suministro real de medicamentos.

De todas maneras es notable que Venezuela, el país productor de petróleo - hasta ahora - más rico del continente, presente un consumo per cápita de DM 58,--.

Les sorprenderá que un país como el Canadá figure con solamente DM 61,--.

Como comparación, los EE.UU. de Norteamérica figuran con DM 100,-- aprox., mientras que Suiza, Bélgica, Francia y Alemania el consumo per cápita alcanzaban los DM 130,-- a DM 145,--.

Permítanme hacer referencia a otro caso:

Mientras que el consumo per cápita alcanza en la República Federal de Alemania los DM 143,--, en los países de Europa Oriental la situación es la siguiente:

Rep. Dem. Alemana = aprox. DM 100,--

Checoslovaquia = aprox. DM 81,--

Esta relación nos lleva al convencimiento que en última instancia, el consumo de medicamentos depende del grado de desarrollo industrial del país. En otras palabras: cuanto mayor es el desarrollo industrial de un país, mayor es el consumo de medicamentos.

Considero también necesario llamar su atención sobre los países con el menor consumo per cápita de medicamentos, los cuales se hallan todos en el Africa y el Lejano Oriente:

Sri Lanka	DM 2,24
Kenia	DM 3,03
India	DM 3,21
Pakistan	DM 3,68
Indonesia	DM 4,78

Estas cifras se las enumero a ustedes consecuentemente, pues traen para la América Latina la interesante constatación de lo mucho que ya ha progresado este continente y señalan, a la postre, en dónde se hallan los verdaderos problemas en la fijación de objetivos de la Organización Mundial de la Salud ("Salud para todos en el año 2000").

Mientras que en un gran número de países en desarrollo de Africa y de Asia llega hasta un 80 % el porcentaje de la población que no es atendida suficientemente con médicos y medicinas, cabe decir que esta relación, referida a todo este continente, probablemente sea a la inversa, acaso más favorable.

Permítanme que de las exposiciones hechas en el simposio de la UNIDO celebrado en Nueva Delhi/Anand (del 20 al 30 de noviembre de 1978) tome las cifras de que a los países desarrollados les corresponde el 88 % de la producción mundial y el 85 % del consumo del mundo en productos farmacéuticos, cosa que supone - si tales porcentajes no son erróneos - que tan sólo el 15 % corresponde a los países en desarrollo.

Ocupémonos ahora de las siguientes cifras:

1. La población de la América Latina cuenta en 1975 con cerca de 300 millones de habitantes.
2. En una población de 260 millones se reparte el consumo de medicamentos per cápita en unos 23,-- marcos alemanes.
3. Tan sólo en unos 40 millones (Argentina y Venezuela), que equivale al 15 % de la población actual de la América Latina, llega el consumo de medicinas per cápita a unos 50,-- a 60,-- marcos alemanes.
4. Aumentándose el consumo per cápita a la cifra más alta para todos, supone ello teóricamente doblar el actual consumo de medicinas.
5. Al doblarse, como se espera, el número de habitantes, supone ello una duplicación adicional, o sea - en total - una cuadruplicación del actual consumo.
6. Si consideramos, además, las probabilidades de vida - hasta ahora fuertemente divergentes -, tendremos que calcular otro incremento del 20 %, por lo menos (aumento de la probabilidad de vida media, de unos

55 a 65 años, a por encima de los 70 años, como es el caso en Cuba), pues el consumo de medicinas, como se sabe, es en edades avanzadas mayor que en las personas jóvenes debido a un índice de enfermedades más elevado.

Todo esto es una premisa de la que debiéramos confiar en que se haga realidad, realidad en interés de todos, pero - en primer lugar - en interés de la humanidad que vive en este continente.

Partiendo de estas cifras se llega a la conclusión de que, para llegar en 20 años de 100 a cerca de 400, se tiene que disponer por año de cerca de un 7,5 % más en medicamentos, o sea en sustancias activas y auxiliares y, con ello, en antibióticos.

3. Valoración de los antibióticos usados actualmente

Disponemos de los antibióticos que se especifican a continuación, de diversas procedencias:

3.1 Relación de antibióticos por grupos de sustancias y fechas de introducción:

Véase diapositiva

Los productos subrayados se basan en fermentación.

Los productos subrayados con raya interrumpida se basan en fermentación y síntesis.

(Cloroamfenicol íntegramente sinterizado)

Además indicaciones del año de introducción:

Penicilinas:

<u>Penicilina G</u>	1941
<u>Penicilina V</u>	1953
<u>Meticilina</u>	1960
<u>Carbencilina</u>	1967
<u>Ampicilina</u>	1961
<u>Amoxiciclina</u>	1979

Cefalosporinas:

<u>Cefalotina</u>	1964
<u>Cefaloridina</u>	
<u>Cefalexina</u>	1969
<u>Cefazolina</u>	1973

---

Aminoglicósidos:

<u>Estreptomina</u>	1944
<u>Neomicina</u>	1949
<u>Gentamicina</u>	1963
<u>Tobramicina</u>	1971

Tetraciclinas:

<u>Clorotetraciclina</u>	1948
<u>Tetraciclina</u>	1953
<u>Demetilclorotetra-</u> <u>ciclina</u>	1960
<u>Doxiciclina</u>	1966

---

Otros antibióticos:

<u>Acido fusídico</u>	1967
<u>Lincomicina</u>	1963
<u>Cicloserina</u>	1964
<u>Polimixina</u>	1947
<u>Trimetoprin</u>	1968

Cloroanfenicol 1947

Macrolidos

Eritromicina 1952

### 3.2 Porcentaje de los antibióticos en el mercado

Toda la gama de antiinfecciosos supone - visto a escala mundial - el mayor porcentaje de medicamentos en el mercado. Sobre la base de fabricante/precio de entrega supuso el porcentaje de participación cerca del 17 % en en año 1977 en el mercado mundial (SCRIP).

Si se procede en detalles, se comprobará, con respecto a los mercados nacionales, unas diferencias en parte importantes y que, de seguro, no sólo se han de argumentar por la existencia de diferentes cuadros clínicos, sino que también están condicionadas a los criterios académicos de la medicina y al comportamiento específico de los médicos.

Con respecto a esto he aquí algunos ejemplos:

Véase diapositiva: Consumo de antibióticos a  
escala mundial

Consumo de antibióticos a escala mundial	cerca del 17 %
Japón	cerca del 23 %
España	cerca del 27 %
Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda	cerca del 15 %
República Federal de Alemania	cerca del 9 %
Francia	cerca del 8 %
Italia	cerca del 11 %
Argentina	cerca del 16 %
Brasil	cerca del 18 %
Colombia	cerca del 18 %
Perú	cerca del 18 %
México	cerca del 20 % (en hospitales, cerca del 29 %)

En el supuesto de que los informes analíticos de mercados se refieran esencialmente al mercado farmacéutico y que sólo recojan en parte los hospitales especialmente importantes para el consumo de antibióticos, así como su distribución por centros y puestos médicos, se puede calcular probablemente para la América Latina un porcentaje global de cerca del 20 %.

### 3.3 Porcentajes de los antibióticos diferentes en los mercados

Con todas las reservas doy algunos datos de los porcentajes de participación en cada uno de los mercados nacionales de la América Latina, ello hasta donde dispusimos de informaciones al respecto.

Véase diapositiva:

1974/1975	Arg.	Bras.	Col.	Perú	México	Farm Hosp.	Total América Latina
Tetraciclinas	21	21	14	23	18	3	20
Cloroanfénicoles	11	5	3	12	5	1	5
Ampicilinas	20	23	29	17	26	35	30
Cefalosporinas	7	4	4	2	6	13	5
Eritromicinas	16	14	15	12	16	11	15
Penicilinas	2	10	6	11	11	23	10
Otros (aminoglicósidos, Cotrimoxazol, Linomicina, etc.)	23	23	19	23	18	14	15

La conclusión final de esta relación - y en tanto que podamos estimar fidedignas estas cifras - conduce irremisiblemente a la recomendación de que se tiene que comprobar muy a fondo el consumo país por país para así evitar que, por una eventual referencia a cifras medias (véase "total América Latina"), se llegue a unas conclusiones finales falsas.

También se ha de advertir aquí de la importancia que tienen los antibióticos agregados a los forrajes para la alimentación del ganado.

Mientras que en los países con una cría de animales muy desarrollada se aumenta la producción de carne en el 8 al 10 % con el empleo de antibióticos - referido ello a igual cantidad de forrajes -, se incrementa esta relación en países de difíciles condiciones higiénicas, deficientes atenciones médicas y malos forrajes.

hasta cerca del 30 %.

En otro tiempo, los antibióticos empleados para la medicina humana y la alimentación del ganado eran casi idénticos.

En otro tiempo, los antibióticos empleados para la medicina humana y la alimentación del ganado eran casi idénticos.

Así, de la penicilina G se utilizaba hasta el 50 % (todavía en 1969) de la escala mundial de producción para la alimentación del ganado, mientras que el porcentaje actual es del 30 % aproximadamente y sigue retrocediendo.

En la actualidad, los antibióticos se emplean en creciente ritmo específicamente para la alimentación del ganado, como - por ejemplo - Flavomicina y Monensina. Ha de decirse - y esto no debe callarse aquí - que tales necesidades también se han de tener en cuenta en los planeamientos industriales. Lamentablemente se tiene que atestiguar que incluso por parte de los grandes fabricantes hay tan sólo unas apreciaciones generales muy parcas sobre las mismas, y ni siquiera ninguna relación general de confianza en que aparezcan valores concretos.

3.4. Cifras de producción de penicilina G y V en el mundo (1975)

Región	País	Total en toneladas
América del Norte	Estados Unidos	3.800 - 4.000
América Latina	México	
	Brasil )	200 - 300
	Argentina	
Europa Occidental	Reino Unido	1.600 - 1.700)
	Países Bajos	800 - 900)
	Francia	200 - 300)
	Dinamarca	200 - 300)
	Alemania	200 - 250)
	Austria	200 - 300)
	España / Portugal	500 - 550)
	Italia	450 - 500)
	Suecia	50 - 100)
		Total aproximado
Europa Oriental	Hungría )	
incluidos:	Checoslovaquia )	
	Bulgaria )	
	Otros países )	200 - 300
Japón		600 - 700
Resto del mundo		100 - 200
Total (por término medio)		9.700
		= 15.400 MMU

Hay otros datos. The Japan Pharm. Report reportó en su edición del 21.8.1975 para el año 1973 17.500 MMU (= 11.000 Jato) mientras para 1975 fueron reportados en otra fuente 19.000 MMU (= 12.000 jato, de los cuales se emplearon 30 % para el uso humano, 25 % para el uso veterinario, 35 % para la producción de las penicilinas semisintéticas y 10 % para la producción de las cefalosporinas.

Cifras de producción de penicilinas semisintéticas, por regiones (1975)  
(Toneladas)

	Penicilinas semisintéticas	Derivados de penicilina G y V	(ton) 6-APA
Europa Occidental	1.750 - 1.950	2.700 - 3.000	1.350 - 1.500
Estados Unidos	500 - 550	770 - 850	385 - 425
Japón y resto del mundo	200 - 250	300 - 385	150 - 190
Total (1)	2.450 - 2.750	3.800 - 4.200	1.900 - 2.100

(1) Las cifras han sido redondeadas; la cifra total no puede ser, por consiguiente, una suma exacta de la producción individual regional.

Las cifras que se presentan aquí han de servir, en primer lugar, a un mejor conocimiento del material de fondo a escala mundial.

3.5 Por lo que respecta a la evolución de los antibióticos pueden hacer hoy, en general, las siguientes constataciones:

1. La búsqueda de antibióticos de amplio espectro, con la menor tendencia posible a resistencia, así como de un ancho espectro de eficacia - independientemente de la búsqueda de medios con menos efectos secundarios y dosis terapéuticas eficaces con cantidades más bajas - se llevará adelante.
  
2. Algunos de los antibióticos que se emplean actualmente seguirán conservando, en cuanto a cantidad, un puesto de preferencia en la terapéutica, como - por ejemplo - la penicilina y la penicilina semisintética, Ampicilina, Amoxiciclina, Tetraciclina, Estreptomina, Cefalosporina y Tetraciclina y derivados similares.

Esto que se dice no tiene en cuenta la formación de resistencia, no excluible, cosa que obliga continuamente a la búsqueda de nuevos antibióticos.

3. En todos los antibióticos tendrá una importancia especial la búsqueda de técnicas de producción más refinadas, así como la obtención de cepas de más rica producción.

Véase a tal respecto, entre otros, el excelente trabajo claramente expuesto "Genetics of Antibiotic Production", de HOPWOOD y MERRICK, publicado en septiembre de 1977 en Bacteriological Reviews, vol. 41, núm. 3.

En él se dice, entre otras cosas:

"Yet knowledge of the genetics of antibiotic production, and even of the biosynthetic pathways of antibiotics, is still disproportionately small. In part this arises from the fact that, aside from mutagenesis, which has been employed on a huge scale, genetic approaches to the improvement of strains for industrial antibiotic production have been largely ignored".

4. Consideraciones sobre la fabricación de antibióticos en general y en Latinoamérica, agrupados en la situación actual y en la evolución que se espera.

La problemática fundamental se puede preestablecer como conocida por los informes anteriores. Permítanme, por tanto, que haga al efecto algunas consideraciones:

1. La fabricación de antibióticos puros de fermentaciones se ofrece como una primera etapa de la producción básica, puesto que,
  - a) mediante los caldos de cultivo necesarios, se pueden obtener en el continente los materiales iniciales (en especial azúcar);
  - b) como es indispensable en todas las síntesis químicas, para eso no se necesita una oferta adecuada de productos químicos refinados. Pero también aquí se puede precisar que la UNIDO únicamente recomienda, en general la instalación de plantas de fermentación "cuando ya se hayan fabricado algunos otros productos intermedios de materias primas locales".

En la reunión de dicha organización en noviembre de 1978, en la India, se dejó precisado, p. ej.: "Toda la síntesis de los medicamentos, desde la etapa más inferior, depende ampliamente del desarrollo de la industria química en el país respectivo. Allí donde la industria química no esté lo suficientemente desarrollada, resulta prácticamente imposible a la industria farmacéutica iniciar una síntesis desde la etapa más inferior".

2. Algunos de los problemas fundamentales en general se han de tener en cuenta hoy antes de entrar en cualquier planeamiento:

Detalles sobre la elección del emplazamiento:

Para la fermentación total hay una gran necesidad de energía (en cerca del 20 % de los gastos de fabricación).

Se precisan suficientes cantidades de agua, las que - por utilizarse generalmente agua fría - se tienen que mantener permanentemente a una temperatura por debajo de los 15° C.

Un proyecto de fermentación en el norte de América Latina, por ejemplo, no pudo entrar en producción porque no se disponía de suficiente cantidad de agua.

3. Ha de decirse, remitiéndonos a lo expuesto en el punto 1, que la fabricación de antibióticos semi-sintéticos presenta problemas análogos a los de la síntesis de las sustancias medicamentosas en general. Únicamente habiendo adecuadas condiciones previas se puede contar, por tanto, con éxitos.

4. Es indudable que una serie de países de la América Latina ya dispone de primeras capacidades de producción de antibióticos, en parte para la pura fermentación e igualmente para la fabricación de antibióticos semi-sintéticos.

A tal respecto sólo puedo darles un resumen general basado en diversas informaciones que he recibido de diferentes procedencias:

Véase diapositiva

Capacidades de producción de antibióticos en la  
América Latina

Varias firmas de ámbito internacional han instalado centros  
de producción de antibióticos en

Argentina	Lilly, Pfizer, Squibb, Glaxo
Brasil	Idem, así como Merck/USA
Colombia	Glaxo
Costa Rica	Pfizer (planeada en 1966): Merck, USA
Ecuador	Merck/USA
Guatemala	Lilly, Squibb
México	Lilly, Merck/USA, Pfizer, Squibb, Glaxo; además Fermic S.A., que fabrica Ampici- lina, Cefalexina, Eritromicina, Gentamicina, Oxitetracilina y Tetraciclina Varias firmas producen cloranfenicol
Panamá	Squibb
Perú	Merck/USA, Squibb
Venezuela	Merck/USA, Pfizer, Glaxo
El Salvador	Glaxo

Se citan las siguientes sustancias:

Tetraciclina, Doxiciclina, Oxitetraciclina, Cloropropa-  
mida, Anfotericina, Estreptomina, Micostatina, Neomi-  
cina y penicilinas.

Lamentablemente no estoy en condiciones para dar algún dato de las cantidades producidas, puesto que no son conocidas y, de otro lado, cabe que varíen continuamente, aparte de que una serie de las capacidades de producción citadas se hallan aún en sus comienzos o incluso se están instalando.

Por lo demás, FIFARMA ya ha dado a conocer - en los preparativos de la Primera Reunión de consulta sobre la industria farmacéutica en El Cairo, dentro del congreso de la UNIDO - "que 14 de las 16 sustancias ya son fabricadas en diversos países de la América Latina". (En esta lista se especificaban, entre otros, Ampicilina, Bencil penicilina, Tetraciclina, Fenoximetilo penicilina y Estreptomomicina.)

5. Consideraciones fundamentales sobre la fabricación de  
antibióticos en el futuro

5 a) Desde el punto de vista técnico

1. Consideraciones generales

Ya hemos hablado de la importancia especial que tiene el perfeccionamiento de la cepa en el aumento de rendimiento de la producción. En general puede decirse que la mejora de la fabricación se debe en cerca del 80 % a dicho perfeccionamiento de la cepa y en cerca del 20 % a la mejora de los medios de nutrimento.

En general puede decirse igualmente que la productividad se elevará al doble, aproximadamente, en diez años, y que dicho porcentaje en los nuevos antibióticos es -- en virtud de las nuevas cepas empleadas -- más alto que en los anteriores, en los que ya fue alcanzado un cierto punto cumbre en el perfeccionamiento de la cepa.

De un importante fabricante europeo de antibióticos puedo decir que con sus tres Productos más esenciales obtuvo en los últimos diez años doblar el rendimiento en uno, cuadruplicarlo en el siguiente y aumentarlo en ocho veces en el producto más reciente.

Cada nueva cepa impone una reestructuración adecuada de todo el proceso.

## 2. Puros procesos de fermentación

Paralelamente a la búsqueda de cepas mejoradas discurre el desarrollo, en los terrenos del cultivo, probablemente en dirección a los definidos químicamente; esto es, hacia aquellos terrenos de cultivo que, con óptima "oferta de nutrición", permitan una fermentación más rápida y prosectoria, y esto a base de una reducción adecuada de las sustancias de lastre.

En virtud de las repercusiones positivas, el encarecimiento de los terrenos de cultivo resultante de ello puede ser más que compensado con las demás ventajas que se logran. sobre todo porque con terrenos de cultivo sintéticos también se pueden emplear, con menos sustancias de lastre, instalaciones más sencillas.

3. Procesos sintéticos

En general se supone que la búsqueda de una fabricación de antibióticos puramente sintética no traerá consigo ningún otro éxito más, si bien el cloroanfenicol supondrá, probablemente, una excepción en virtud de su sencilla construcción.

En virtud de los perfeccionamientos ya citados en las cepas, y también de la posible mejora de los terrenos de cultivo, se obtienen actualmente unos rendimientos tan altos, que una síntesis pura - que probablemente tendría que ir por 10 a 20 etapas - resulta prohibitiva en cuanto a los costes.

Actualmente, los costes por kilo bulk oscilan entre 50,-- y 100,-- marcos alemanes, en caso de la penicilina estéril, en cerca de 60,-- marcos, y los de la tetraciclina oral, entre 60,-- y 70,-- marcos.

El camino de las semisíntesis se seguirá probablemente adelante. Ya se ha hablado de la necesidad de que haya una industria química adecuada en caso de pensar implantar una producción en la América Latina.

En el futuro muy ciertamente no habrá instalaciones purpose múltiples para la obtención de antibióticos semisintéticos, pues en general se sostiene el criterio de que, por síntesis, tan sólo una planta fija es la que garantiza una obtención sin complicaciones de las sustancias más puras requeridas.

Un problema técnico adicional es el de que en la síntesis de antibióticos hacen falta unas temperaturas muy bajas, hasta de menos 50° C; o sea, las temperaturas que, en general, se necesitan no muy frecuentemente en la síntesis. O sea que se trata aquí, por consiguiente, de una de las síntesis orgánicas más dificultosas.

En parte ya se viene practicando - e incluso también se sigue ensayando - el sustituir en el futuro los pasos químico-sintéticos por síntesis enzimáticas. Esto se realiza en gran escala mediante la disociación de la penicilina B - y, recientemente, también de la penicilina V -- en 6 APA, ello mediante enzimas que o bien están aisladas o bien fijadas sobre plástico, o bien originariamente mediante el empleo de microorganismo productor de enzimas.

Pronósticos generales sobre las tendencias del futuro los hallamos - como se sabe - en los análisis del Stanford Research Institute, así como en las publicaciones de Bernardo Wolnak, de Londres.

4. Y, ahora, permítanme algunas palabras sobre la preparación del producto de fermentación:

Aquí habrán en el futuro los siguientes problemas:

- a) Mejorar la separación del micelio, en particular del proceso de filtración.
- b) Reenciclamiento del micelio.
- c) Preparación sin empleo de disolventes. El camino de separarse del disolvente es resultado del deseo de eliminar éste para seguir reduciendo los costes de la fabricación.

5. Otros problemas

Otro problema marginal, y no carente de importancia, es el de la elaboración o empleo del micelio, que se produce en grandes cantidades.

Todos los micelios se ofrecen como un medio de nutrición ideal, si bien los Estados Unidos de América y Alemania han prohibido su empleo sin prepración, pues temen un aumento de resistencia y de alergias.

Tal peligro se exagera en la opinión de muchos versados. Anular o modificar las disposiciones oficiales implantadas es cosa que resulta especialmente difícil en los citados países. A nosotros sólo nos cabe esperar que otros aprenden de ello.

En su consecuencia, alimentar el micelio parece, indudablemente, el mejor camino a seguir. Hay algunos países que han reunido excelentes experiencias con la introducción del micelio en el mar, ya que la cría de gambas y de langostas se ha desarrollado insuperablemente.

Los Estados Unidos de América también lo han prohibido actualmente, pero los ingleses no!

El segundo camino mejor es: deponer y componer, mientras que el más desfavorable es el de prohibir que se siga empleando el micelio, incluso aún cuando hoy, y en virtud del mejor rendimiento de producción, la proporción cuantitativa ya no sea tan grande como antes.

5 b) Patentes y su situación

Sobre este punto de extraordinaria importancia para los países industriales, he aquí las siguientes consideraciones generales:

La industria farmacéutica depende en su desarrollo ampliamente de sus inversiones para la investigación y trabajos de desarrollos. Tales inversiones son una parte vital de sus actividades. Están dirigidas a hallar nuevas sustancias activas, e igualmente a atender continuamente las sustancias activas introducidas en todas las facetas (asistencia técnica en producción y procedimientos, asistencia clínico-farmacológica, perfeccionamiento de la parte analítica, así como permanente transferencia de informaciones a médicos que prescriben, de un lado, y a explotadores de licencias, de otro).

Defender este know-how es de una importancia extraordinaria para países pobres en materias primas, como ocurre especialmente en Alemania y en Suiza.

Permítanme ustedes aquí la advertencia de que estamos convencidos de que todas las invenciones de la industria farmacéutica se han promovido en empresas no estatales, y permítanme, además, que constate que la actitud con respecto a las patentes de protección - sobre lo que volveré más adelante - sufre cambios continuos.

No deja de tener interés, a este respecto, que la URSS se ha adherido a la Convención de París.

¿Qué aspecto presenta, desde nuestro punto de vista, la situación de las patentes actualmente en la América Latina?

Véase diapositiva:

Patente de protección de productos farmacéuticos

en países en desarrollo seleccionado

---

País	Situación	Patente legal	Patentes no
	satisfactorias	posible, pero	permitidas
	de la patente	sin validez	

---

América Central

y del Sur

Brasil			+
Argentina		+	
Chile		+	
Venezuela		+	
Perú		+	
Ecuador			+
Colombia		+	
Paraguay		+	
Uruguay		+	
México			+
Costa Rica		+	

---

National Academy of Sciences, Institute of Medicine Conference  
on Pharmaceuticals for Developing Countries

January 29-31-1979, Washington, D.C./

Health, Pharmaceutical and Development Indicators World Wide

(IMS)

Por este cuadro se aprecia que actualmente ya no hay ninguna protección eficaz para patentes de productos farmacéuticos. Pero la patente de protección sólo es una cara del problema. La otra es y será: Cómo me puedo adquirir con o sin patente de protección el Know-how que necesito para poder desarrollar un complicado proceso de producción de forma óptima y tener garantía de participar también en el futuro en las innovaciones que se produzcan?

En este punto se dividen los ánimos y cada cual intenta, como es comprensible, defender su posición.

Véase también, con referencia a esto, lo dicho en el congreso de la UNIDO, celebrado en noviembre del 78 en Nueva Delhi/Anand: "Even where a good process know-how is available, the next important factor for the success of any project is proper process engineering and design".

Que en castellano quiere decir: "Precisamente donde sea aplicable un buen know-how, resulta un proceso de ingeniería y planificación apropiado el factor más importante para el éxito de cualquier proyecto.

La discusión sobre la transferencia de know-hows no resulta fácil, ya que, de un lado, son pedidos reiteradamente por países, y los otorgantes del know-how son, del otro, industrias de economía privada. La última conferencia dada en la UNIDO sobre el tema de transferencia de tecnología ha demostrado que las diferencias existentes son aún insalvables en puntos esenciales.

En lo que se refiere a la "most favoured nation clause", tenemos que esperar a los resultados de la reunión de la UNCTAD en Manila en mayo. Al mismo tiempo debemos saber más hasta dónde han sido aceptadas las recomendaciones de la Arusha-Declaration por todos los asistentes en Manila.

El diario "Neue Züricher Zeitung" ha escrito el 15 de noviembre de 1978: "Prescindiendo de que a los gobiernos occidentales no se les puede creer capaces de que obliguen a su economía privada a que entreguen know-hows industriales, que intervengan para regular relaciones internas de truses y que siempre se deba aplicar el derecho nacional del país receptor en los casos de avenencias, también hay en el fondo palpitantes cuestiones políticas. Las naciones industriales de occidente están resueltas a prestar ayuda al desarrollo mediante sugerencias que conduzcan a una transferencia de tecnologías exenta de abusos".

Permítanme que repita un párrafo del congreso de la UNIDO celebrado en Nueva Delhi/Anand:

"Therefore, ideological considerations should not be allowed to stand in the way of availing of such technology and expertise from firms in developed countries".  
(En castellano: "Por consiguiente, consideraciones ideológicas no deben ser permitidas que se interpongan en el procedimiento de concesión de tales tecnologías y conocimientos por parte de las empresas de países desarrollados".)

5 c) Otras reflexiones

Especial atención se debe dedicar a una adecuada capacitación del personal cualificado para la producción, en particular en el terreno de jefes y maestros. A mi modo de ver se comprenderá que sólo pueda recomendar como acuerdos de licencias razonables aquellos que, junto a la continua facilitación de los últimos adelantos en cuanto a la producción, también contengan la adecuada asistencia en las instalaciones de producción, y también, y en particular, la correspondiente capacitación y, dado el caso - al comienzo -, la vigilancia del personal nacional que deba asumir la responsabilidad en cada uno de los pasos que se den en la producción.

Indudablemente ya hay en la mayoría de los países latinoamericanos - pero dependiendo del estado en que se halle el desarrollo de la industria químico-sintética - un gran número de obreros y de personal cualificado, como maestros y jefes de talleres, que, por lo menos en sus fundamentos, están familiarizados con estas producciones.

Por mis propias experiencias puedo corroborar que el obrero y el técnico de la América Latina que disponga de adecuadas experiencias no es mejor ni peor que el de otros países, y que, probablemente, incluso puede ser más inventivo y tener más dedicación a base de las experiencias que ha reunido en esta etapa del comienzo de la industrialización y especialización en su país.

Las experiencias recogidas en la India, por ejemplo, permítaseme que las mencione aquí brevemente:

A falta de suficientes capacidades de instrucción práctica en la industria, ya tempranamente - tras la independencia del país - se comenzó en las universidades técnicas de la India a crear capacidades de instrucción adecuadas, llegándose en ellas hasta el proyecto y la construcción de complicadas plantas piloto.

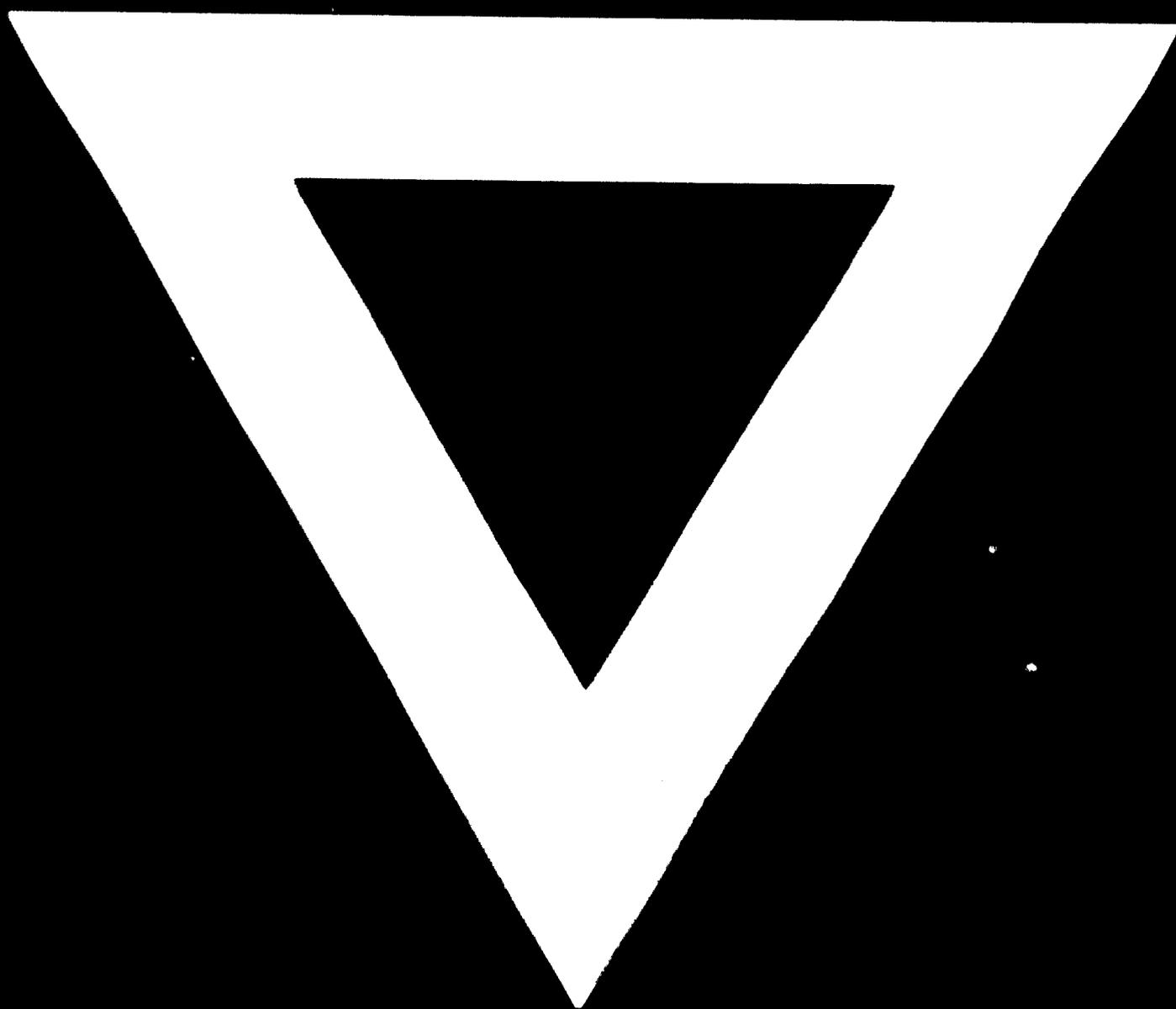
En todo tiempo de transición se ha reflexionado, pues, sobre el envío de técnicos de universidades y demás instituciones que ofrezcan en los respectivos países las capacidades de entrenamiento necesarias para los conocimientos en cuestión. A este respecto, particularmente valioso, puede ser el intercambio entre los países en desarrollo, tal y como lo ha planeado la UNIDO.

Permitanseme aún unas palabras sobre la "cooperación regional":

Pensando teóricamente, esta propuesta se ofrece comprensiblemente como una solución ideal para crear una capacidad de producción que trabaje rentablemente en determinados sectores nacionales. Más sobre esto no puedo ni deseo tampoco decir. El conocimiento de este continente y las experiencias recogidas en los diversos sectores de la economía, desde la Asociación Latino-Americana de Libre Comercio y el Pacto Andino, hasta el "Mercado Común de Centroamérica", con sus lamentables disputas entre El Salvador y Honduras, no pueden quitar el escepticismo ni siquiera a un gran amigo y admirador de dicho continente.



**B-90**



**80.02.07**