

¿Está realmente en problemas la Droga para la Gripe Aviar? Debatiendo la Dificultad del Tamiflu

Por ANDREW POLLACK, 5 de noviembre de 2005

Si una pandemia de gripe aviar estallara, la habilidad del mundo para defenderse puede depender de una especia empleada en la cocina china antigua - o la perseverancia de personas como el Profesor Frost. La especia china, anís estrellado, proporciona la materia prima para la fabricación de la droga anti influenza Tamiflu, que se espera sea la primera línea de defensa frente a una pandemia. Pero probablemente no haya suficiente anís estrellado en China o en cualquier otro lugar para satisfacer la demanda global rápidamente creciente para el Tamiflu. Esto podría significar que dicha producción de Tamiflu no pueda ser incrementada, incluso si el fabricante, Roche, se inclinara a permitir que otras compañías fabriquen la droga.

El profesor es John W. Frost, un químico de la Michigan State University, el que ha desarrollado una técnica para fabricar dicha materia prima, el ácido shikimico , (el ejemplo del producto final es la droga antiviral oseltamivir, un inhibidor del neuraminidasa usado en el tratamiento y profilaxis de la gripe A y de la gripe B) sin el codiciado anís estrellado. Roche ha utilizado el método en los últimos años, de hecho, pero Frost dice haber sentido que la compañía lo había reducido. Impertérrito, el Profesor empieza el desarrollo de una compañía que dice podría producir grandes cantidades de la materia prima.

"Simplemente estoy completamente asombrado acerca de que rechinen los dientes y se laven las manos sobre el ácido shikimico," dijo Frost. "El cuello de botella no debe ser la disponibilidad del ácido shikimico."

El profesor Frost es uno de los muchos empresarios que está procurando ayudar a incrementar la producción de Tamiflu, quizás la droga más buscada en el mundo en este momento. Roche dice haber recibido solicitudes de licencias de más de 100 compañías. Y algunos países y compañías dicen que quizás produzcan Tamiflu, también conocido como oseltamivir, aún sin el permiso de Roche.

Pero el debate radica sobre cuánto saldría producirlo.

Roche ha dicho que el proceso industrial requiere 10 etapas que toman de seis a ocho meses una vez que las materias primas están disponibles. Dice también que algunas de las etapas en la producción son potencialmente peligrosas porque implican el uso de azida de sodio, sustancia química que hace que las bolsas de aire de los automóviles se hinchen con rapidez explosiva. La compañía dice que le tomaría a un recién llegado desde dos a tres años para que fuera capaz de empezar la producción.

Roche nunca ha dicho cuánto Tamiflu puede hacer, solamente que para el año próximo estará produciendo de 8 a 10 veces la cantidad que produjo en el 2003. Roche no brindaría opiniones sobre su fabricación para este artículo periodístico, diciendo que sí lo haría en una presentación el miércoles en su sede en Basel, Suiza.

Pero los otros insisten que el proceso industrial, aun cuando desafíe más que el otras drogas, no es muy difícil.

"Yo no pienso que su química es un tema de tanta importancia," dijo Yusuf K. Hamied, presidente de Cipla, una compañía farmacéutica de genéricos en India que ha anunciado que producirá oseltamivir, el nombre genérico para el Tamiflu. El dijo que Cipla ya utiliza azida de sodio, la sustancia química empleadas en bolsas de aire, para producir la droga del SIDA AZT y una droga contra la epilepsia.

Parte del desacuerdo acerca de la dificultad quizás provenga de la diferencia entre hacer pequeñas cantidades en el laboratorio, que se pueden concretar con bastante facilidad, y el producir grandes cantidades con fines comerciales. Ernie Prisbe, vicepresidente para el desarrollo químico en Gilead Sciences, quien creara el Tamiflu y lo licenciara a Roche, dijo que es una regla empírica de la industria que cada paso, incluso aunque esté bien definido, tomará de un mes a seis semanas para ponerse en práctica. La fabricación del Tamiflu, implica 12 etapas.

Al National Health Research Institutes of Taiwan le llevó sólo 18 días producir una pequeña cantidad de Tamiflu, a partir de artículos científicos y patentes publicados. Pero producir grandes cantidades es "otra historia" dijo K. S. Shia, quien dirigiera el proyecto. Los funcionarios en Taiwán no dirían cuanto tiempo tomaría lograr una producción mayor.

Incluso si las compañías pueden hacer la droga, quizás no tengan suficiente ácido shikimico. Ese ingrediente se extrae de la fruta de los árboles del anís estrellado, que crece en China Meridional. La mayor parte del anís estrellado ahora se utiliza para la producción de Roche, pero es también una especia de la cocina asiática y es utilizado en medicinas en base a hierbas y en la producción de licores.

Desde que la demanda para el Tamiflu empezara a crecer recientemente, el precio del ácido shikimico de China se ha elevado a más de 400 dólares el kilogramo, que antes era de solo 40.

"Logramos acaparar unas pocas toneladas pero no llegaremos muy lejos," dijo Hamied de Cipla. La compañía espera que para marzo pueda haber producido suficiente oseltamivir para tratar de 100.000 a 200.000 personas, dijo.

La semana pasada, el gobierno de Taiwán dijo que había firmado un acuerdo con un suministrador no identificado para abastecerse de tres toneladas del ácido shikimico, que podría proporcionar suficiente droga para tratar a un estimado de 2,3 millones de personas.

Según una presentación realizada por un químico de Roche en una conferencia el año pasado, se necesita 13 gramos de anís estrellado para hacer 1,3 gramos del ácido shikimico, que se puede traducir en 10 cápsulas de Tamiflu - tratamiento suficiente para una persona. Por esa consideración, una tonelada del ácido shikimico sería suficiente para 770.000 personas.

Pero Hamied, químico, discrepó con esto, diciendo que una tonelada del ácido shikimico rendiría lo suficiente para sólo 300.000 personas como máximo. Y no es probable que

principiantes recién llegados tengan la misma eficiencia en la producción como Roche, dijo.

El método alternativo para producir el ácido shikimico desarrollado por Frost implica utilizar la fermentación por bacterias genéticamente diseñadas. Dijo saber de personas en Roche que le dijeron que la compañía ha reducido la fermentación para producir ácido shikimico con el fin de dedicar el equipo de fermentación para la producción de productos más valiosos. Si ese es el caso, aumentaría la presión sobre los suministros de anís estrellado.

En el ejercicio económico que terminó en junio, el Estado de Michigan recibió 113.000 dólares en regalías por parte de Roche, según Paul Hunt, vicepresidente asociado de la universidad para investigación y estudios. Roche paga 1,85 dólares por cada kilogramo del ácido shikimico que utiliza en el proceso, indicando que fabricó cerca de 60 toneladas en ese año.

Roche ha emitido declaraciones acerca de su uso de la fermentación. En un mensaje de correo electrónico, Daniel Piller, portavoz para Roche, dijo que la compañía obtuvo cerca de la tercera parte de su ácido shikimico a partir de la fermentación y planea aumentar esto con el tiempo.

En una teleconferencia con analistas hace dos semanas, William M. Burns, ejecutivo en jefe del negocio farmacéutico de Roche, dijo que la fermentación formaba parte del plan de la compañía para mediano plazo. Pero por ahora, dijo, el uso de anís estrellado era el único proceso aprobado por las autoridades reguladoras.

A pesar de ello, Frost, algunos consultores de la industria y Gilead, dijeron que las regulaciones de la fabricación de este gobierno no cubrían la producción del ácido shikimico. En todo caso, Roche busca aparentemente que otros realicen el proceso de fermentación, según Frost. El se encuentra abriendo una compañía, Draths Industries, con esperanzas de suministrarlo a Roche y a otras compañías.

Frost, trabajando con MBI International, una compañía de fermentación con sede en Lansing, Mich., cerca de la universidad, dijo que él esperaba ingresos por 1 millón de dólares y se había asociado con una gran compañía de fermentación en Asia que sería capaz de producir 100 toneladas del ácido shikimico por año.

Gilead escogió inicialmente el ácido quínico sobre el ácido shikimico como materia prima inicial. El ácido quínico, extraído de la corteza del árbol tropical de la cinchona, estaba disponible en cantidades mucho mayores y con precios más bajos, aunque utilizarlo requiriera más pasos que empleando el ácido shikimico, dijo Prisbe.

Pero los problemas políticos en Zaire, la fuente de su materia prima, levanta dudas acerca de los suministros futuros, forzando a Gilead a dudar. "Roche decía si ustedes no pueden proponer una materia prima con la que usted no tenga que tratar con nosotros," dijo Prisbe.

Gilead empezó estudiando el ácido shikimico que se extrae de los árboles del ginkgo e incluso encontró un informe científico que cuestiona la extracción de las agujas de gigantescas secoyas. Una compañía de productos del ginkgo en Pekín ofreció suministrar la materia pero sugiriendo que el anís estrellado sería una mejor fuente.

Más aún, el ácido quínico podría ser una potencial alternativa para ser materia prima y quizás haya otras fuentes del ácido shikimico además del anís estrellado. Virtualmente toda planta produce algo de ácido shikimico, que ellos utilizan para fabricar algunos aminoácidos. El herbicida Roundup, de hecho, trabaja interviniendo en este proceso.

Para hacer Tamiflu, el ácido shikimico es transformado en un intermedio llamado un epóxido a través de una serie de cerca de cinco pasos que no se consideran extraordinarios. Pero entonces la molécula de epóxido con forma de anillo se debe abrir y algunos átomos deben ser sustituidos por otros átomos.

Acá es donde la sustancia química, azida de sodio, ingresa. Los químicos dicen que se utiliza porque puede producir una reacción aguda, limpia, de donde surgen pocas impurezas. Aunque la reacción utilizada para producir Tamiflu no implica explosiones, las azidas, como una clase, pueden ser explosivas. Pero la azida de sodio no es peligrosa en sí, algunos expertos dicen, o no se utilizarían en los interiores de los vehículos.

"Es un explosivo débil," dijo Thomas Archibald, consultor químico en las Islas Virgenes. El y algunos otros dicen que las compañías farmacéuticas tienen una aversión innecesaria a la química de las azidas - un temor que K. Barry Sharpless, Premio Nobel de Química del Scripps Research Institute, se ha referido a él como "azidofobia."

Muchas compañías farmacéuticas, inclusive Roche, eluden las etapas de procesamiento de la azida y las trasladan a compañías que se especializan en lo que la industria llama la química "energética". Tales contratistas, presumiblemente, estarían disponibles para otras compañías que desean fabricar el Tamiflu, además de Roche.

Muchas de las compañías comenzaron haciendo trabajos en explosivos para el ejército u otros usos. Aerojet Fine Chemicals, que procesaron inicialmente la azida para Gilead, forma parte de una compañía que construye motores para cohetes en las afueras de Sacramento.

"Esta es nuestra versión de la transformación de espadas en rejas," dijo Joseph Carleone, presidente de Aerojet. "Adquirimos habilidad en el manejo de explosivos y propulsores y lo aplicamos a productos farmacéuticos."

Carleone no diría si su compañía haría la fabricación de Tamiflu para Roche, amparándose en la confidencialidad del cliente. Roche ha dicho recientemente que ha comenzado la fabricación en los Estados Unidos a instancias del gobierno federal, que estaba preocupado por la dependencia en los suministros extranjeros de una droga esencial.

Entre aquellos que buscan la fabricación del Tamiflu está Gilead, que quiere recobrar el control de la droga de Roche. Acusa a Roche de no hacer un trabajo adecuado en la fabricación y el marketing. Roche niega eso, y la disputa está bajo arbitraje.

Si para Gilead o para otros, cuando se plantea hacer Tamiflu "en una escala de 1 a 10 en dificultades, ésta se encuentra quizá en 7, más o menos," dijo Prisbe, "No hay nada que agobie en esta clase de síntesis, o que sea tan formidable, que nadie lo pueda hacer."

Keith Bradsher contributed reporting for this article.